

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 5 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100 mg、同錠150 mg
[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 29 年 5 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

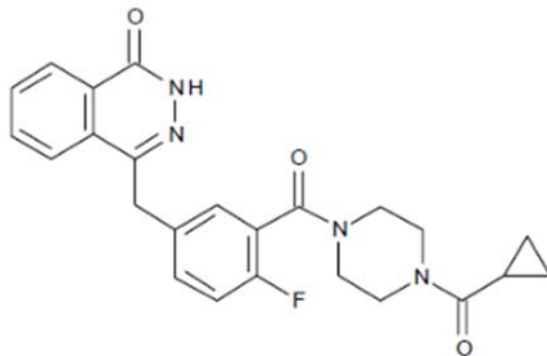
平成 29 年 11 月 13 日

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 29 年 5 月 19 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（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{24}H_{23}FN_4O_3$

分子量： 434.46

化学名：

（日 本 名） 4-[(3-{[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4-フルオロフェニル)メチル]フタラジン-1(2H)-オン

（英 名） 4-[(3-{[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one

[特 記 事 項] なし

[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、間質性肺疾患、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

[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。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 29 年 10 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 29 年 5 月 19 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〕	BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg（150 mg 錠 2 錠）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。

〔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	3
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.....	5
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
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.....	22
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.....	35
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.....	74
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	75

〔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

2017年8月時点において、卵巣癌に関する効能・効果にて、本薬は55の国又は地域で承認されている。

1.2.1 カプセル剤について

海外において、英国KuDOS Pharmaceuticals社により、進行固形癌患者を対象とした第I相試験（0C02試験）が2005年5月から実施された。また、英国AstraZeneca社により、白金系抗悪性腫瘍剤感受性¹⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者を対象とした第II相試験（19試験）が2008年8月から、また、BRCA遺伝子変異陽性の進行固形癌患者を対象とした第II相試験（0C42試験）が2010年2月から実施された。

EUでは、19試験を主要な試験成績として、2013年9月に承認申請が行われ、「Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として、2014年12月に承認された。

米国では、19試験及び0C42試験を主要な試験成績として、2014年2月に承認申請が行われ、「Lynparza is indicated as monotherapy in patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA mutated (as detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. The indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」を効能・効果として、2014年12月に迅速承認された。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした国内第I相試験（0C01試験）が2007年11月から実施された。

¹⁾ PFIが6カ月以上であること。

1.2.2 錠剤について

海外において、英国AstraZeneca社により、進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（OC24試験）が2008年10月から実施された。また、英国AstraZeneca社により、BRCA遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤感受性¹⁾ かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（SOLO2試験）が2013年8月から実施された。

米国及びEUでは、SOLO2試験を主要な試験成績として、それぞれ2017年2月及び11月に承認申請が行われ、米国では2017年8月に以下の効能・効果に追加・変更されて承認され、EUでは審査中である。

- Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy.
- Lynparza is indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (*gBRCAm*) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza.

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（BC01試験）が2013年3月から実施された。また、SOLO2試験への患者の組入れが2013年12月から開始された。

今般、SOLO2試験及び19試験を主要な試験成績として、本薬の錠剤の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

2.1.1 特性

原薬は、白色～微黄色の粉末であり、性状、吸湿性、溶解性、酸解離定数、融点及び分配係数について検討されている。原薬には [REDACTED] の計 4 種類の結晶形が認められている。実生産においては、[REDACTED] 種類の結晶形（[REDACTED]）が混在した原薬が製造されるものの、製剤の製造工程で原薬は [REDACTED] し、[REDACTED] として使用されることから、原薬の規格及び試験方法に当該結晶形を区別するための試験方法は設定されていない。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、NMR (^1H -、 ^{13}C -及び ^{19}F -NMR)、IR 及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

重要工程は、[REDACTED]²⁾ 及び [REDACTED] [REDACTED]³⁾ の合成工程とされている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（有機不純物（LC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分及び定量法（LC）が設定されている。

2) [REDACTED]

[illegible]

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール*： 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH	+高密度ポリエチレンドラム	6 カ月

*：[] の [] 種類の結晶形が混在。

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、[] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 100 又は 150 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、オパドライイエロー（リムパーザ錠 100 mg のみ）及びオパドライグリーン（リムパーザ錠 150 mg のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[] 及び []、[]、[]、打錠、コーティング並びに包装及び表示からなる工程により製造される。

重要工程は、[] 及び [] 並びに [] 工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び紫外吸収スペクトル）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験（分解生成物（LC））が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
100 mg	長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム製 ブリスター包装	24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
150 mg	長期保存試験		25℃	60%RH		24 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミニウム製ブリスターに包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PARP に対する阻害作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.10、4.3.1.29)

PARP-1 及び PARP-2 に対する本薬の阻害作用が、ビオチン標識した酸化型 NAD (NAD⁺) の取込み量を指標に検討された。その結果、PARP-1 及び PARP-2 に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 3 のとおりであった。

表 3 PARP に対する本薬の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
PARP-1	5±2
PARP-2	0.8、0.8

PARP-1 は平均値±標準偏差 (n=3)、PARP-2 は個別値 (n=2)

ヒト結腸・直腸癌由来 SW620 細胞株を用いて、PARP-1 に対する本薬の阻害作用が、PAR 鎖形成を指標に、電気化学発光法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=3) は 5.45 ± 0.32 nmol/L であった。

ヒト乳癌由来 HCC1806 細胞株を用いて、PARP-1 に対する本薬並びに本薬の代謝物である M15 (フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)、M12 (ピペラジン開環体の 3 位水酸化体) 及び M18 (ピペラジン環の 3 位水酸化体) の阻害作用が、PAR 鎖形成を指標に、ELISA 法により検討された。その結果、本薬、M15、M12 及び M18 の IC₅₀ 値 (平均値、n=3) は、それぞれ 1.02、20.43、22.52 及び 6.85 nmol/L であった。

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.7)

BRCA2 遺伝子変異陽性⁴⁾ のヒト乳癌患者由来 HBCx-10 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) に本薬 2.5、10、25、50 及び 100 mg/kg が QD で経口投与され、①腫瘍組織における PAR 鎖形成に対する本薬の阻害作用及び②血漿中非結合形本薬濃度が、それぞれ①ELISA 法及び②LC-MS/MS 法により検討された。その結果、PAR 鎖形成に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値[95%CI]) は 56.5[34.5, 92.9] nmol/L であった。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.8、4.2.1.1.10)

95 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株パネルを用いて、①本薬の増殖抑制作用及び②HRR 関連因子 (BRCA1、BRCA2、ATM、ATR、CHK1、CHK2、MDC1、MRE11A 及び SHFM1) の発現量が、それぞれ①コロニー形成法及び②ウェスタンブロット法又は PCR 法により検討された。その結果、IC₅₀ 値が 0.5 µmol/L 未満であった細胞株は表 4 のとおりであった。

⁴⁾ Q3036*変異 (BRCA2 遺伝子の 3,036 番目のグルタミンをコードする配列が終止コドンに置換された変異) を有することが RNA シークエンス法及びエクソームシークエンス法により確認された。

表 4 ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	BRCA 遺伝子変異 ^{*1}	由来	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	発現量の低下 ^{*2} が認められた HRR 関連因子
MDA-MB-436	BRCA1	乳癌	0.018±0.013	ATM、MDC1、SHFM1
HCC1395	BRCA1		0.020±0.016	BRCA1、CHK1、MRE11A
SUM1315MO2	BRCA1		0.032±0.010	CHK1
HCC1187	—		0.079±0.080	ATM、ATR
SUM149PT	BRCA1		0.125±0.055	—
MDA-MB-453	—		0.399±0.134	BRCA1、MDC1、SHFM1
59M	—	卵巣癌	0.021±0.009	ATR
OVCAR-3	—		0.221±0.060	—
IGROV-1	—		0.391±0.192	BRCA1、CHK2、MRE11A
CAPAN-1	BRCA2	膵臓癌	0.024±0.015	CHK2
NCI-H1838	—	NSCLC	0.086±0.045	—
HOP-92	—		0.110±0.047	BRCA2、CHK1、CHK2、MRE11A
SKCO1	—	結腸・直腸癌	0.157±0.025	ATM
HCT116	—		0.198±0.021	BRCA1、BRCA2、CHK1、MRE11A
PE/CA-PJ41	—	頭頸部癌	0.385±0.059	ATM、CHK1、CHK2
RPMI2650	—		0.472±0.159	—

平均値±標準偏差、n=3、*1：公表論文（Cancer Res 1996; 56: 5360-64 及び Cancer Res 2006; 66: 41-5）等に基づく、*2：95 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株における各 HRR 関連因子の発現量の平均値に対して 0.5 倍以上低下、—：該当なし

SW620 細胞株を用いて、本薬と DNA 損傷を誘発する MMS との併用による増殖抑制作用が、生細胞由来のタンパク量を指標に検討された。その結果、MMS 単独と比較して、本薬と MMS との併用により増殖抑制作用の増強が認められた。

12 種類のヒト乳癌由来細胞株、11 種類のヒト頭頸部癌由来細胞株、10 種類のヒト NSCLC 由来細胞株及び 11 種類のヒト卵巣癌由来細胞株を用いて、本薬、CDDP 及び CBDCA の増殖抑制作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、本薬、CDDP 及び CBDCA に対する各細胞株の感受性に相関（回帰モデル）が認められた。以上の結果より、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性に基づき、腫瘍に対する本薬の有効性を推測できる可能性が示唆された、と申請者は説明している。

BRCA1 遺伝子変異陽性⁵⁾ のヒト乳癌由来 MDA-MB-436 細胞株を用いて、本薬、M15、M12 及び M18 の増殖抑制作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、本薬、M15、M12 及び M18 の IC₅₀ 値（平均値±標準偏差、n=4）は、それぞれ 1.62±0.709、43.59±32.91、38.48±15.411 及び 7.13±6.672 nmol/L であった。

3.1.2.2 in vivo (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.3.1.37)

HBCx-10 及びヒト乳癌患者由来 HBCx-9 腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植したヌードマウス（10～12 例/群）を用いて、本薬及び CDDP 単独、並びに本薬と CDDP との併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 100 mm³ に達した時点を Day 0 として、Day 0 に CDDP 6 mg/kg が単回経口投与、Day 3 から本薬 100 mg/kg が QD で経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、HBCx-9 腫瘍組織片を移植したマウスと比較して、HBCx-10 腫瘍組織片を移植したマウスにおいて、本薬及び CDDP の腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。また、HBCx-10 腫瘍組織片を移植したマウスにおいて、本薬及び CDDP 単独と比較して、本薬と CDDP との併用による腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

HBCx-10 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100～200 mm³ に達した時点を Day 0 として、Day 0 から本薬 100 mg/kg が QD

⁵⁾ Cancer Res 2006; 66: 41-5

で 35 日間経口投与された後、Day 35 から①溶媒（10%DMSO 及び 10%HP β CD）、②本薬 50 若しくは 100 mg/kg が QD で経口投与、又は③本薬 100 mg/kg が間歇経口投与⁶⁾ され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬 35 日間投与により腫瘍の退縮が認められた後、溶媒群と比較して本薬のいずれの用量群においても腫瘍の再増殖が抑制された。

BRCA1 遺伝子欠損マウス由来乳癌細胞を同所移植した野生型マウス（5～9 例/群）を用いて、本薬と CDDP 又は CBDCA との併用による無再発生存期間⁷⁾ 及び生存期間に対する影響が検討された。腫瘍体積が 200 mm³ に達した時点を Day 0 として、Day 0 に CDDP 6 mg/kg 又は CBDCA 100 mg/kg が単回静脈内投与、及び Day 0 から本薬 50 mg/kg が QD で 28 又は 100 日間腹腔内投与された。その結果、CDDP 及び CBDCA 単独と比較して、本薬との併用により、統計学的に有意な無再発生存期間及び生存期間の延長が認められた（ $p < 0.05$ 、Wilcoxon Signed Rank Tests）。

3.2 副次的薬理試験（CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3）

239 種類の酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬の阻害作用が、放射性標識リガンド結合試験及び酵素活性試験により検討された。その結果、いずれの標的分子に対しても、本薬 10 μ mol/L⁸⁾ により 50%以上の阻害活性は認められなかった。

ヒト電位依存性心臓イオンチャネルを発現させた CHO 細胞株及びヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、7 種類のヒト電位依存性心臓イオンチャネルに対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、いずれのイオンチャネルに対しても 31.6 μ mol/L まで阻害活性を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

マウス（6 例/群）に本薬 20、115 及び 250 mg/kg が単回経口投与され、一般状態、自律神経系及び運動神経系に及ぼす本薬の影響が、Irwin 法により検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.2）

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 [95%CI] は 226 [193, 266] μ mol/L であった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.3）

麻酔下のイヌ（4 例）に本薬 1.5、5 及び 15 mg/kg が順次単回静脈内投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、dP/dt_{max}、心拍数及び心電図（波形、RR 間隔、QRS 間隔、PR 間隔、QT 間隔及び QTcF 間隔）に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 15 mg/kg 投与により、軽度の平均心拍数及び dP/dt_{max} の上昇が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。

⁶⁾ 14 日間を 1 サイクルとして、本薬を QD で 7 日間投与後、7 日間休薬。

⁷⁾ 薬剤（CDDP 又は CBDCA）投与開始後から腫瘍が再び薬剤投与開始時の大きさ（200 mm³）になるまでの期間。

⁸⁾ 6C04 試験、6C07 試験及び CC01 試験の併合解析における本薬 300 mg BID 投与時の C_{max} は 21.0 μ mol/L であったこと、及び本薬 23.0 μ mol/L における血漿タンパク非結合率が 18.1%であったことから、ヒトにおける本薬 300 mg BID 投与時における非結合形本薬の C_{max} は 3.80 μ mol/L と推定された。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

麻酔下のイヌ (4 例) に本薬 1.5、5 及び 15 mg/kg が順次単回静脈内投与され、最大呼気流量、最大吸気流量、分時換気量及び呼吸数に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 15 mg/kg 投与により、一過性かつ軽度の最大呼気流量、最大吸気流量、分時換気量及び呼吸数の増加が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、卵巣癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

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、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、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 (Sci Transl Med 2016; 8: 362ps17)、PAR 鎖の形成を阻害すること (3.1.1 参照) により、DSB を生じさせる。特に HRR 関連因子の一つである BRCA 遺伝子に変異がある腫瘍では、HRR を介した DNA 修復機構が破綻しているために 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ることが考えられている。

実際に、BRCA1 遺伝子変異陽性のヒト腫瘍組織片に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照) も考慮すると、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、下記の点を考慮すると、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌と同様に、BRCA 遺伝子変異陰性の卵巣癌に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、BRCA 遺伝子変異陰性の悪性腫瘍由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照)。
- BRCA 以外の DNA 修復機構に関与する因子に異常がある腫瘍に対して、PARP 阻害剤が腫瘍増殖抑制作用を示したこと (Cancer Res 2006; 66: 8109-15 及び N Engl J Med 2009; 361: 123-34)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の作用機序に関する上記の申請者の説明等を考慮すると、BRCA 以外の DNA 修復機構に関与する因子と本薬の有効性との関連に関する情報については、本薬の臨床使用時において適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も情報収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

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

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄マウスに本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬（溶液）80 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 5）。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。本薬を経口投与した際の BA は、雄及び雌でそれぞれ 55.4 及び 59.9%であった。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 5）。本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は雄と比較して雌で高値を示した。当該理由について、本薬の代謝には CYP3A が関与すること（4.3.1 参照）及びラットにおいて CYP3A の発現量に性差があること（Mol Endocrinol 2006; 20: 2613-29）を考慮すると、ラットにおける CYP3A の発現量の性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 5）。本薬を経口投与した際の BA（算術平均値±標準偏差）は $78.9 \pm 11.5\%$ であった。

表 5 本薬の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与量 (投与経路)	性別	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)
マウス*1	20 mg/kg (静脈内)	雄	—	—	6.47	0.648	1.34	0.356
		雌	—	—	5.21	0.969	1.66	0.428
	80 mg/kg (経口)	雄	12.4	0.500	14.4	1.74	—	—
		雌	12.6	0.333	12.6	2.12	—	—
ラット*1	5 mg/kg (経口)	雄	0.162	1.00	0.494	2.50	—	—
		雌	0.408	2.00	2.38	3.00	—	—
イヌ*2	1 mg/kg (静脈内)	雄	1.41 ± 0.394	—	2.75 ± 0.788	1.71 ± 0.302	0.39 ± 0.134	0.93 ± 0.140
	5 mg/kg (経口)	雄	2.13 ± 0.175	1.0 (1.0, 1.0) *3	10.3 ± 2.01	4.61 ± 1.66	—	—

*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、*2: 算術平均値±標準偏差、n=3、

*3: 中央値（範囲）、—: 算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄マウスに本薬 100、200 及び 400 mg/kg を QD で 2 週間経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 6）。検討された用量範囲において、本薬の $C_{\max}$ は用量の増加に伴って増加せず、 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ は用量比を下回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い、本薬の消化管吸収が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。反復投与により、本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ が低下した。当該理由については不明である、と申請者は説明している。

表 6 本薬の PK パラメータ*（雌雄マウス、2 週間経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)		$t_{\max}$ (h)		$\text{AUC}_{24\text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	100	8.38	15.4	0.5	0.5	27.8	31.3
	200	7.91	10.0	2.0	2.0	38.2	51.7
	400	7.08	11.6	2.0	0.5	42.1	67.3
14	100	2.47	1.34	0.5	1.0	4.78	6.52
	200	0.921	1.61	0.5	2.0	5.65	10.4
	400	1.33	2.16	2.0	2.0	18.7	17.4

*: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出

雌雄イヌに本薬 2.5、5 及び 15 mg/kg を QD で 4 週間経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 7）。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は用量比を下回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い、本薬の消化管吸収が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は雄と比較して雌で高い傾向が認められた。当該理由について、個体間変動に起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。反復投与による本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} への明確な影響は認められなかった。

表 7 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、4 週間経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		t_{max}^* (h)		AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	2.5	3	0.586 ± 0.124	0.445 ± 0.213	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 12.0)	3.90 ± 1.70	3.53 ± 2.25
	5	5	0.695 ± 0.0961	0.839 ± 0.208	1.0 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 4.0)	7.29 ± 3.21	7.54 ± 3.56
	15	5	1.48 ± 0.396	1.70 ± 0.577	4.0 (2.0, 8.0)	2.0 (1.0, 12.0)	13.5 ± 2.90	20.7 ± 10.1
28	2.5	3	0.624 ± 0.0819	0.746 ± 0.192	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	3.43 ± 1.15	4.92 ± 1.87
	5	5	0.815 ± 0.236	1.14 ± 0.188	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	5.56 ± 2.00	6.52 ± 2.00
	15	5	1.33 ± 0.433	2.24 ± 0.741	2.0 (2.0, 4.0)	1.0 (1.0, 8.0)	10.7 ± 1.97	22.2 ± 3.03

算術平均値 $\pm$ 標準偏差、*：中央値（範囲）

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 10、260 及び 700 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{app\ A\rightarrow B}$ は、それぞれ 3.67、7.75 及び $8.4\times 10^{-6}\text{ cm/秒}$ であった。当該結果及び以下の点を考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考え、と申請者は説明している。

- *in vitro* において、本薬は P-gp の基質であることが示されている（4.5.3 参照）ものの、Caco-2 細胞における本薬 10、260 及び 700 $\mu\text{mol/L}$ の efflux ratio は、それぞれ 6.5、2.3 及び 1.8 であったことから、本薬 260～700 $\mu\text{mol/L}$ では P-gp を介した本薬の輸送が飽和すると考えること。
- 膜透過性の低いジゴキシン 5 $\mu\text{mol/L}$ 及び膜透過性の高いプロプラノロール 10 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{app\ A\rightarrow B}$ は、それぞれ 1.34 及び $20.0\times 10^{-6}\text{ cm/秒}$ であったこと。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌雄有色ラットに ^{14}C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。その結果、雄において、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織内放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値を示した。肝臓、腎皮質、前立腺、ブドウ膜、ハーダー腺、涙腺、甲状腺、脾臓及び副腎皮質における組織内放射能濃度の最大値（それぞれ 48.7、10.2、7.34、3.07、1.74、1.36、1.36、1.35 及び 1.30 $\mu\text{g Eq/g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（1.06 $\mu\text{g Eq/g}$ ）と比較して高値を示した。脳及び脊髄における組織内放射能濃度は、いずれの測定時点においても定量下限値（0.057 $\mu\text{g Eq/g}$ ）未満であった。肝臓、眼球及びブドウ膜以外の組織における組織内放射能濃度は投与 7 日後までに定量下限値（0.057 $\mu\text{g Eq/g}$ ）未満まで低下した。雌における放射能の組織分布は雄と類似していた。以上より、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された、と

申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と ^{14}C 標識体 (0.01、0.1、1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス及びラットにおける血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 69.4～71.6 及び 72.7～73.5% であった。一方、①イヌ及び②ヒトにおける血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲でそれぞれ①59.6、61.9、59.3 及び 54.7%、並びに②91.1、91.2、90.9 及び 81.9% であり、 ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{g/mL}$) とインキュベートした際に、血漿タンパク結合率が低下した。当該理由について、イヌ及びヒトの血漿では、 ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{g/mL}$) とインキュベートした際に、本薬の血漿タンパクへの結合が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 又はヒト α_1 -酸性糖タンパク (0.8 mg/mL) と ^{14}C 標識体 (0.1、1.0、10、20 及び 40 $\mu\text{g/mL}$) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、本薬のヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパクへの結合率は、検討された濃度範囲でそれぞれ 55.1～56.7 及び 17.3～41.3% であった。以上より、本薬は主に血清アルブミンに結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と ^{14}C 標識体 (0.1 及び 10 $\mu\text{g/mL}$) を 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、放射能の血液/血漿中濃度比は、マウスでは 0.67 及び 0.67、ラットでは 0.71 及び 0.71、イヌでは 0.79 及び 0.92、ヒトでは 0.60 及び 0.74 であった。以上より、いずれの動物種においても、本薬は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の内臓及び骨格の形態異常等の毒性が認められていること (5.5.3 参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ヒト肝細胞と ^{14}C 標識体 (20 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種に対する非特異的阻害剤 (1-アミノベンゾトリアゾール) の存在下又は非存在下で、37°C で 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、CYP 分子種に対する阻害剤の非存在下では、M18 (ピペラジン環の 3 位水酸化体)、M15 (フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)、M3 (カルボニルシクロプロピル基の脱離体)、M11a (M11b の分解生成物) 及び M11b (二酸化体) 並びに M9 (ピペラジン環の二水酸化体) が検出された (試料中の総放射能に対する割合は、それぞれ 2.88、2.47、0.96、0.72⁹⁾ 及び 0.70%)。CYP 分子種に対する阻害剤の存在下では、M3 及び M15 が検出された (試料中の総放射能に対する割合は、それぞれ 0.92 及び 0.55%)。以上より、ヒトにおいて、M3 を除く上記の代謝物の生成には CYP 分子種が関与すると考え

⁹⁾ M11a 及び M11b は共溶出したため、試料中の総放射能に対する割合は M11a 及び M11b の合計を記載した。

る、と申請者は説明している。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示された、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 ($20\text{ }\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) に対するモノクローナル抗体の存在下又は非存在下で、 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬の残存率 (試料中の総放射能に対する割合) は、各 CYP 分子種に対するモノクローナル抗体の非存在下では 86.9%であった一方、CYP3A に対するモノクローナル抗体の存在下では 93.8%に増加した。なお、検討された他の CYP 分子種に対するモノクローナル抗体の存在下における本薬の残存率は 86.6~88.2%であり、本薬の代謝に対する明確な阻害は認められなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と ^{14}C 標識体 ($20\text{ }\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬の残存率 (試料中の総放射能に対する割合) は、CYP 分子種非存在下では 95.5%であった一方、CYP3A4 及び 3A5 存在下ではそれぞれ 73.5 及び 53.6%に低下した。なお、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 93.8~95.8%であり、本薬の残存率の明確な低下は認められなかった。
- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 ($20\text{ }\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害剤¹⁰⁾ 及び CYP 分子種 (2A6、2C8 及び 2E1) に対するモノクローナル抗体の存在下又は非存在下で、 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、MF1 (脂肪族酸化体)、M15 及び M18 の生成は、ケトコナゾールの存在下でそれぞれ 100、96.2 及び 97.5%阻害された。なお、検討された他の CYP 分子種に対する阻害剤及びモノクローナル抗体の存在下では、MF1、M15 及び M18 の生成に対する明確な阻害は認められなかった。

4.3.2 *in vivo*

雄性ラット及び雌性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 15 及び 5 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 雄性ラットから採取された投与 6 時間後までの血漿中には主に未変化体、M12 (ピペラジン開環体の 3 位水酸化体)、M15 及び M18 が認められ (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 70.4、12.3、9.4 及び 7.9%)、雌性ラットにおいても未変化体が検出された (血漿中の総放射能に対する割合は 100%)。
- 雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体及び M15 が認められ (尿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 4.3 及び 1.1%)、雌性ラットにおいても主に未変化体及び M15 が検出された (尿中の総放射能に対する割合は、それぞれ 20.5 及び 0.4%)。
- 雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体、M12、M15、M23 (フルオロベンジル環のジヒドロジオール体) 及び M9 が認められ (糞中の総放射能に対する割合は、それぞれ 20、17.3、12.6、10.6 及び 8.9%)、雌性ラットにおいても主に未変化体及び上記の代謝物が検出された (糞中の総放射能に対する割合は、それぞれ 38.4、16.7、6.0、1.3 及び 2.9%)。

¹⁰⁾ CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、スルファフェナゾール、ベンジルニルバノール、キニジン及びケトコナゾールが用いられた。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

雄性ラット及び雌性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 15 及び 5 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率を検討した結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雄性ラットではそれぞれ 8 及び 89%、雌性ラットではそれぞれ 23 及び 73%であった。以上より、本薬は主に糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。しかしながら、血漿タンパク結合率が低く、脂溶性の高い陽イオン性の低分子化合物は乳汁中へ移行しやすいこと（Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 617-27）から、本薬の物理化学的性質（血漿タンパク結合率 81.9%（4.2.2 参照）、LogD 値 1.49、中性、及び分子量 434.46）を考慮すると、乳汁中に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の $C_{\max}$ ($19.4 \mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾、6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質¹²⁾ を本薬（ $0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬（ $100 \mu\text{mol/L}$ ）は CYP3A の基質であるテストステロン及びミダゾラムの代謝をそれぞれ 30 及び 46%阻害した。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと CYP3A の基質であるミダゾラムを本薬（ $17 \sim 500 \mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートし、CYP3A の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値及び K_i 値は、それぞれ 119 及び $59.5 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（ $10 \mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質¹²⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は、CYP3A の基質であるテストステロン及びミダゾラムの代謝をそれぞれ 16.8 及び 20.5%阻害した。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（ $2 \sim 200 \mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、

¹¹⁾ 幾何平均値

¹²⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質として、テストステロン及びミダゾラムが用いられた。

CYP3A の基質であるミダゾラムとインキュベートし、CYP3A の基質の代謝に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値は、それぞれ $72.2 \mu\text{mol/L}$ 及び 0.0675 min^{-1} であった。

また、下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} ($19.4 \mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾、6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による UGT2B7 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと UGT 分子種 (1A1 及び 2B7) の基質¹³⁾ を本薬 ($0.243 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値及び K_i 値は、それぞれ 96.7 及び $48.4 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、UGT2B7 の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} ($19.4 \mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾、6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 ($0.3 \sim 30 \mu\text{mol/L}$) 存在下で、48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A) の酵素活性が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 の酵素活性に対して誘導作用を示し、本薬 ($30 \mu\text{mol/L}$) 群における酵素活性は、溶媒 ($0.5\% \text{ DMSO}$) 群に対して $1.9 \sim 3.2$ 倍増加し、陽性対照であるフェノバルビタール (1 mmol/L) の CYP2B6 に対する誘導作用の $27.4 \sim 39.9\%$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、BCRP、MRP2、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 の基質ではなく、P-gp の基質であることが示された。

- ヒト P-gp、BCRP 又は MRP2 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{14}C 標識体 (①P-gp 及び BCRP 並びに②MRP2 に関する検討において、それぞれ① $1 \sim 10$ 及び② $0.1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp、BCRP 及び MRP2 について、非発現 MDCK II 細胞株に対する発現 MDCK II 細胞株における本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) の efflux ratio の比は、それぞれ 5.95 、 0.79 及び 0.91 であった。

¹³⁾ UGT1A1 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール及びモルヒネが用いられた。

- ヒト P-gp、BCRP 又は MRP2 を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、P-gp、BCRP 及び MRP2 の ATPase 活性に及ぼす本薬（①P-gp 及び BCRP 並びに②MRP2 に関する検討において、それぞれ①0.046～100 及び②0.05～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討された。その結果、本薬は P-gp の ATPase 活性を濃度依存的に増加させ、100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で MRP2 の ATPase 活性を増加させた。一方、BCRP の ATPase 活性に対して、本薬は明確な影響を及ぼさなかった。また、ヒト MRP2 を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、MRP2 を介した本薬 (0.05～100 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、MRP2 を発現させた膜小胞内への本薬の取込み活性について、AMP 存在下と ATP 存在下で明確な差異は認められなかった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬（1～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 について、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で 10 分間インキュベートした場合の、非発現 HEK293 細胞株に対する発現 HEK293 細胞株における本薬の取込み速度の比は、それぞれ 0.897、0.954 及び 0.971 であった。

また、下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (19.4 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾、6.2.1.1 参照)等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BCRP、MRP2、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び 3、MATE2-K 並びに NTCP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による P-gp、OATP1B1、OCT1 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞株、及びヒト OCT1 若しくは 2、OAT3 又は MATE1 若しくは 2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、P-gp、OCT1 及び 2、OAT3 並びに MATE1 及び 2-K を介した各トランスポーターの基質¹⁴⁾ の輸送に対する本薬（P-gp 及び P-gp 以外に関する検討において、それぞれ 17～500 及び 0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、OCT1 及び 2、OAT3 並びに MATE1 及び 2-K の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 76.0、37.9、19.9、18.4、5.5 及び 47.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株、及びヒト OATP1B3 又は OAT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、BCRP、OATP1B3 及び OAT1 を介した各トランスポーターの基質¹⁵⁾ の輸送に対する本薬（①BCRP 並びに②OATP1B3 及び OAT1 に関する検討において、それぞれ①0.1～100 及び②0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は BCRP、OATP1B3 及び OAT1 の基質の輸送をそれぞれ 47、24.8 及び 13.5%阻害した。
- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、P-gp 及び BCRP の ATPase 活性に及ぼす本薬（0.046～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が、それぞれの基質であるベラパミル（40 $\mu\text{mol/L}$ ）及びスルファサラジン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の存在下で検討された。その結果、本薬は P-gp の ATPase 活性を低下させた。一方、BCRP の ATPase 活性に対して、本薬は明確な影響を及ぼさなかった。
- ヒト OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 を介した ³H 標識したエストラジ

¹⁴⁾ P-gp、OAT3、並びに MATE1 及び 2-K の基質として、それぞれジゴキシシン（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、フロセミド（5 $\mu\text{mol/L}$ ）、メトホルミン（50 $\mu\text{mol/L}$ ）及び 4-(4-(diethylamino)styryl)-N-methylpyridinium iodide（5 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。また、OCT1 及び 2 の基質として 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide（5 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

¹⁵⁾ BCRP、OATP1B3 及び OAT1 の基質として、それぞれ ¹⁴C 標識した 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine（1 $\mu\text{mol/L}$ ）、アトルバスタチン（0.15 $\mu\text{mol/L}$ ）及び p-アミノ馬尿酸（10 $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

オール-17 β -グルクロニド (0.02 μ mol/L) 及び 3 H 標識したプラバスタチン (0.135 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (それぞれ 1~100 及び 0.1~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は 3 H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド及び 3 H 標識したプラバスタチンの輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 20.3 及び 27.1 μ mol/L であった。

- ヒト肝細胞を用いて、OATP1B1 及び NTCP を介した各トランスポーターの基質¹⁶⁾ の輸送に対する本薬 (1~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (100 μ mol/L) は OATP1B1 及び NTCP の基質の輸送をそれぞれ 26 及び 23%阻害した。
- ヒト MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、MRP2 を介した 5(6)-carboxy-2',7'-dichloroflorescein (5 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (0.3~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は 5(6)-carboxy-2',7'-dichloroflorescein の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されていること (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた組織分布試験の結果を考慮すると、本薬を申請用法・用量で反復投与した場合に、メラニン含有組織に本薬又は本薬の代謝物が蓄積する可能性があると考ええる。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた 4 週間及び 26 週間反復経口投与毒性試験において、本薬投与による皮膚、眼等のメラニン含有組織における毒性所見は認められていないこと (5.2.4 及び 5.2.5 参照)。
- SOLO2 試験における①皮膚及び皮下組織障害並びに②眼障害の有害事象の発現率は、白人及び白人以外の患者で、それぞれ①23.6% (101/428 例) 及び 16.7% (9/54 例) 並びに②5.6% (24/428 例) 及び 7.4% (4/54 例) であり、白人患者と比較して白人以外の患者において、皮膚、眼等のメラニン含有組織における有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬は、①CYP3A、UGT1A1、P-gp、OATP1B1、OCT1 及び MATE1 を阻害すること (4.5.1 及び 4.5.3 参照)、②CYP2B6 を誘導すること (4.5.2 参照) 及び③P-gp の基質となること (4.5.3 参照) が示唆された。申請者は、本薬による代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (CC01 試験) の結果 (6.2.3.3 参照) に加えて、国際共同第 III 相試験 (SOLO2 試験) 等において、CYP3A 基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、

¹⁶⁾ OATP1B1 及び NTCP の基質として、それぞれ 3 H 標識したエストロン-3-硫酸 (1 μ mol/L) 及び 3 H 標識したタウロコール酸 (0.1 μ mol/L) が用いられた。

CYP3A 基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い。

- 国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）等において、UGT1A1、P-gp、OATP1B1、OCT1 及び MATE1 基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、UGT1A1、P-gp、OATP1B1、OCT1 及び MATE1 基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い。
- CYP2B6 基質が、臨床において本薬と併用される可能性は低いことから、CYP2B6 基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い。
- 下記の点等から、P-gp 阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低い。
 - ヒトにおける本薬の吸収率は 86%以上であることが示唆されたこと（6.2.2.2 参照）から、本薬の消化管吸収において、P-gp の寄与は小さいと考えること。
 - 本薬の濾過率 ($1.3 \text{ L/h}^{17)}$ は腎機能が正常の患者の CL_R (6.2.4 参照) と概ね一致したことから、本薬の消失において、P-gp を介した排泄の寄与は小さいと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2B6 及び 3A、UGT1A1、P-gp、OATP1B1、OCT1 並びに MATE1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については今後も収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験において、特記しない限り、溶媒としてラットでは DMSO を 10%HP β CD 含有 PBS で 10 倍希釈溶液、イヌでは 1%メチルセルロースが用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与及び単回静脈内投与毒性試験が実施された。イヌを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、イヌを用いた MTD 試験（5.2.3 参照）の成績をもとに、本薬のイヌに対する急性毒性が評価され、イヌにおける経口投与時の概略の致死量は 75 mg/kg 超と判断された。

5.1.1 マウス単回経口投与毒性試験

マウス（CD-1、雌雄各 5 例/群）に本薬 228 mg/kg が単回経口投与¹⁸⁾された。死亡例は認められず、本試験における概略の致死量は 228 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 マウス単回静脈内投与毒性試験

マウス（CD-1、雌雄各 5 例/群）に本薬 76 及び 106.4 mg/kg が単回静脈内投与された。

76 mg/kg 群で雌雄各 1/5 例が投与 5 分後に、 106.4 mg/kg 群で雄 4/5 例及び雌 3/5 例が投与直後に死亡した。生存例では腹臥位、呼吸困難、歩行失調等が認められたが、 76 mg/kg 群では投与 2 時間後までに、 106.4 mg/kg 群では投与 4 日後までに回復が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 76 mg/kg と判断された。

¹⁷⁾ GFR の標準値 ($120 \sim 125 \text{ mL/min}$) 及び本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) に基づき算出した。

¹⁸⁾ 溶解限界濃度と投与可能な最大量を踏まえ、1 時間間隔で 3 回に分けて投与された。

5.1.3 ラット単回経口投与毒性試験

ラット（Wistar Han、雌又は雄 5 例/群）に本薬 232.8 及び 291 mg/kg が単回経口投与¹⁸⁾された。

291 mg/kg 群で雄 1/5 例に死亡が認められた。生存例では流涎及び四肢の赤色化が認められた。232.8 mg/kg 群で流涎、自発運動の低下、眼瞼閉鎖等が認められたが、投与 4 日目までに全ての所見に回復が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 291 mg/kg と判断された。

5.1.4 ラット単回静脈内投与毒性試験

ラット（Wistar Han、雌雄各 1 例又は 5 例/群）に本薬 19、38、53.2 及び 76 mg/kg が単回静脈内投与された。

76 mg/kg 群で雌雄各 1/1 例が投与直後に死亡した。53.2 mg/kg 群で投与 15 分以降に自発運動の低下及び眼瞼閉鎖が認められたが、投与 2 時間後までに回復が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 76 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌで反復投与毒性（28 日間及び 26 週間）が検討され、ラット及びイヌともに毒性学的標的器官は骨髄であった。26 週間反復投与毒性試験の無毒性量（ラット：雌雄でそれぞれ 5 及び 30 mg/kg/日、イヌ：3 mg/kg/日）における定常状態での本薬の血漿中曝露量（AUC_{24h}）はラットの雌雄でそれぞれ 3.15 及び 4.23 µg·h/mL、並びにイヌで 3.72 µg·h/mL¹⁹⁾であり、臨床曝露量²⁰⁾未満であった。

5.2.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

ラット（Wistar Han、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、5、15 及び 40 mg/kg/日が 28 日間経口投与された。各群の雌雄各 4 例には、投与終了後に 28 日間の回復期間が設けられた。

死亡は認められなかった。5 mg/kg/日以上で脾臓における造血亢進、肝細胞の色素沈着、40 mg/kg/日群で流涎、四肢のばたつき、体重増加抑制、血液学的検査値の異常（赤血球数、ヘモグロビン濃度、白血球数及びリンパ球数の減少、血小板数の増加等）、骨髄検査における異常（M:E 比の低下等）、脾臓重量の増加及び胸腺の萎縮が認められた。

脾臓における造血亢進は骨髄抑制に対する適応反応と考えられること、及び肝細胞の色素沈着は傷害性の変化等を伴わなかったことから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

28 日間の回復期間後には、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

ラット（Wistar Han、雌雄各 20 例/群）に、雄では本薬 0（溶媒）、5、15 及び 30 mg/kg/日が、雌では本薬 0（溶媒）、1、5 及び 15 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。

死亡は認められなかった。5 mg/kg/日以上で脾臓重量の増加、血液学的検査値の異常（赤血球数及

¹⁹⁾ 雌雄の平均値。

²⁰⁾ BC01 試験において、日本人の進行固形癌患者に本薬 300 mg を BID で経口投与した際の投与 15 日目における AUC_{12h}（61.9 µg·h/mL）（6.2.1.1 参照）から推定した AUC_{24h} は 123.8 µg·h/mL であった。

びヘモグロビン濃度の減少、血小板数の増加等)、15 mg/kg/日群の雌で摂餌量の減少、体重増加抑制及び骨髓検査における異常(M:E比の低下等)、15 mg/kg/日群の雌又は15 mg/kg/日以上群の雄で血液生化学的検査値の異常(血清中総タンパク、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの減少)が認められた。

脾臓重量の増加は軽度で髄外造血亢進に伴う変化と考えられること、血液学的検査値及び血液生化学的検査値の異常は軽度かつ発現時期が散発的で増悪は認められなかったこと等から毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は雄で30 mg/kg/日、雌で5 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 イヌを用いた最大耐量試験

イヌ(ビーグル、雌雄各1例)に本薬2.5、5、15、30、50及び75 mg/kg/日が、それぞれ1~3、4~7、8~9、10~14、15~16及び17~20日目に経口投与された。

死亡は認められなかった。5 mg/kg/日投与以降に血液学的検査値の異常(赤血球数、白血球数及び血小板数の減少等)、50 mg/kg/日投与以降に軽度な体重減少及び摂餌量の減少、75 mg/kg/日投与以降に一般状態の異常(円背位、消瘦、流涎等)が認められた。

以上より、75 mg/kg/日はイヌのMTDではないと判断された。

5.2.4 イヌ 28日間反復経口投与毒性試験及び28日間回復性試験

イヌ(ビーグル、雌雄各3例/群)に本薬0(溶媒)、2.5、5及び15 mg/kg/日が28日間経口投与された。各群の雌雄各2例には、投与終了後に28日間の回復期間が設けられた。

死亡は認められなかった。2.5 mg/kg/日以上群で網状赤血球数の減少及び骨髓検査における異常(M:E比の上昇等)、5 mg/kg/日以上群で赤血球系パラメータの異常(赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少等)及び前立腺重量の増加、15 mg/kg/日群で体重増加抑制、白血球数の減少、血小板数の減少及び骨髓萎縮が認められた。

28日間の回復期間後には、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

5 mg/kg/日以下の群で認められた血液学的検査値及び骨髓検査における異常は軽度で骨髓萎縮を伴わない一過性の変化であること、前立腺重量の増加は病理組織学的変化を伴わず、長期投与時には認められなかったこと等から毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は5 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 26週間反復経口投与毒性試験

イヌ(ビーグル、雌雄各4例/群)に本薬0(溶媒)、1、3及び10 mg/kg/日が26週間経口投与された。3 mg/kg/日以上群で血液学的検査値の異常(赤血球数、白血球数及び血小板数の減少等)、10 mg/kg/日群で尿比重の増加、骨髓検査におけるM:E比の低下及び肝臓におけるクッパー細胞の色素沈着が認められた。

3 mg/kg/日群で認められた血液学的検査値の異常は軽度で一過性であったこと等から毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

以上より、無毒性量は3 mg/kg/日であると判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞株を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施された。

復帰突然変異試験は陰性であった。染色体異常試験において、代謝活性化非処理下の 5 µg/mL 以上の濃度及び代謝活性化処理下の 300 µg/mL 以上の濃度で染色体構造異常の発現頻度増加が認められた。また、骨髄小核試験において、100 mg/kg/日以上で小核誘発が認められた。

PARP-1 は真核細胞のゲノム安定性の維持に寄与し、PARP-1 を欠損するマウスにおいて小核形成の亢進が認められることが報告されていること (EMBO J 2001; 20: 3535-43) 等から、染色体異常誘発能及び小核誘発能は本薬の薬理作用に起因する、と申請者は説明している。

以上より、本薬の長期投与に伴う発がんリスクは否定できない、と申請者は説明している。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄受胎能及び初期胚発生に関する試験（ラット）並びに胚・胎児発生に関する試験（ラット）が実施され、初期胚発生に対する影響（着床後胚損失率の増加、早期子宮内死亡率の増加等）及び催奇形性（内臓異常として眼球異常、骨格異常として椎骨及び肋骨の欠損等）が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.05 mg/kg/日未満であった。なお、妊娠ラットに本薬 0.05 mg/kg/日投与時の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）はそれぞれ 0.02 及び 0.21 µg・h/mL であり、臨床曝露量^{20) 21)} 未満であった。

5.5.1 雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラット（Wistar Han、雄 20 例/群）に本薬 0（溶媒）、5、15 及び 40 mg/kg/日が無処置の雌動物との交配開始 70 日前から受胎が確認されるまで経口投与された。

15 mg/kg/日以上で流産、40 mg/kg/日群で脱毛、体重増加抑制、摂餌量の減少及び赤血球系パラメータの異常（赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少等）が認められた。交尾行動、受胎能、初期胚発生、雄性生殖器官における機能及び組織学的形態に影響は認められなかった。

以上より、本試験における雄性生殖機能、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラット（Wistar Han、雌 22 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.05、0.5 及び 15 mg/kg/日が無処置の雄動物との交配 14 日前から妊娠 6 日目まで経口投与された（主試験）。また、ラット（Wistar Han、雌 12 例/群）に本薬 0（溶媒）及び 15 mg/kg/日が 19 日間経口投与され、4 週間の回復期間後に無処置の雄動物と交配された（回復試験）。

主試験では 15 mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制、発情期の延長、生存胎児率の減少、着床後胚損失率の増加及び早期子宮内死亡率の増加が認められた。回復試験では 15 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。交尾行動及び受胎能への影響は、主試験及び回復試験ともに認められなかった。

²¹⁾ BC01 試験において、日本人の進行固形癌患者に本薬 300 mg を BID で経口投与した際の投与 15 日目における C_{max} (8.86 µg/mL) (6.2.1.1 参照)。

以上より、本試験における無毒性量は雌性生殖機能及び受胎能に対して 15 mg/kg/日、初期胚発生に対して 0.5 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（Wistar Han、雌 22 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.05 及び 0.5 mg/kg/日が妊娠 6～16 日目に経口投与された。

母動物では 0.5 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。胚・胎児では 0.05mg/kg/日以上群で内臓奇形（眼球異常等）、骨格変異（過剰肋骨等）、0.5 mg/kg/日群では早期子宮内死亡数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少及び骨格奇形（椎骨及び肋骨の欠損、癒合等）が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は母動物で 0.05 mg/kg/日、胚・胎児で 0.05 mg/kg/日未満と判断された。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性に関する評価

本薬は 290～700 nm の光に吸収極大を持たず、SOLO2 試験等において光毒性を示唆する有害事象は認められていないことから、本薬が光毒性を示す可能性は低いと判断された。

5.6.2 不純物に関する安全性評価

ICH Q3A で規定される安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物である [REDACTED] [REDACTED] について、以下の検討結果等に基づき、安全上の懸念は低いと判断された。

- 本薬のラット 1 カ月間反復経口投与による化合物バッチ比較毒性試験（5.6.2.1 参照）の 40 mg/kg 群において、臨床最大投与量を超える用量の [REDACTED] [REDACTED] が投与され、忍容性が認められたこと。
- *in silico* 構造活性相関に基づく遺伝毒性の評価を実施し、陰性結果が示されたこと。

5.6.2.1 ラットを用いた 1 カ月間反復経口投与による化合物バッチ比較毒性試験

ラット（Wistar Han、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、40 mg/kg/日及び [REDACTED] [REDACTED] を 0.6%含有する本薬 40 mg/kg/日（[REDACTED] として 0.24 mg/kg/日）が 28 日間経口投与された。

40 mg/kg/日群の雌では、[REDACTED] 含有群及び非含有群ともに、摂餌量の減少、体重増加抑制、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少等）、好中球数の減少、血小板数の増加、血清中総タンパク、アルブミン及びグロブリンの増加、並びに胸腺重量の減少が認められた。

以上より、[REDACTED] [REDACTED] 含有の有無による本薬の毒性に明確な差異は認められないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は遺伝毒性及び催奇形性を示し、臨床曝露量^{20) 21)}より低い血漿中曝露下で、ラットに催奇形性を誘発する(5.5及び5.5.3参照)。また、下記の旨が報告されていること等から、本薬の遺伝毒性及び催奇形性は本薬の薬理作用であるPARP阻害に起因すると考える。

- PARP-1が真核細胞のゲノム安定性の維持に寄与し、PARP-1を欠損するマウスにおいて小核形成の亢進が認められる(EMBO J 2001; 20: 3535-43)。
- PARP-1及びPARP-2の両方を欠損するマウスは原腸形成開始時に死亡するため、PARP活性は胚・胎児発生に必須である(EMBO J 2003; 22: 2255-63)。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は積極的には推奨されず、また、妊娠可能な女性は本薬投与中及び最終投与後の一定期間、適切な避妊法を用いる必要があると考える。ただし、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項等で妊娠期間中の本薬の曝露に関する臨床試験成績は十分に得られておらず、ヒトでのリスクは不明である旨を注意喚起するとともに、当該注意喚起が患者等に対して十分に説明されることを前提として、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

卵巣癌は予後不良の疾患であること等を考慮し、申請者の説明を概ね了承した。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本薬の遺伝毒性及び生殖発生毒性に関する十分な説明が行われ、本薬投与の同意が確実に得られる必要があると判断した。

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

本薬の経口製剤としてカプセル剤及び錠剤があり、両製剤を用いて本薬のPK等が検討された(表8)。なお、市販予定製剤は100 mg錠及び150 mg錠であり、市販予定製剤の150 mg錠は臨床試験で使用された150 mg錠と同一の処方である。一方、市販予定製剤の100 mg錠は、臨床試験で使用された100 mg錠からフィルムコーティング層の処方を変更しているが、当該処方変更水準は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成12年2月14日付け医薬審第67号、平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号により一部改正)の「■水準」に相当し、■試験により、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

表 8 各臨床試験で使用された製剤

製剤	含量	試験名
カプセル剤	10及び50 mg	海外第 I 相試験 (0C02試験及び0C07試験)
	50 mg	国内第 I 相試験 (0C01試験)、海外第 I 相試験 (0C10試験、0C24試験及び AC01試験)、海外第 II 相試験 (0C08試験、0C09試験、0C12試験、19試験、0C20試験、0C42試験及び90C08試験) 及び国際共同第 II 相試験 (0C41試験)
錠剤	25、100及び200 mg	海外第 I 相試験 (0C24試験)
	150 mg	海外第 I 相試験 (6C04試験、6C05試験、6C06試験、6C08試験及び CC01試験)
	100及び150 mg	海外第 I 相試験 (6C07試験) 及び国際共同第 III 相試験 (SOLO2試験)
	100及び200 mg	国内第 I 相試験 (BC01試験)

6.1.1 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 0.5 又は 20²²⁾、及び 20 ng/mL であった。

6.1.2 食事の影響試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 6C04 試験パート A<2013 年 9 月～2015 年 9 月>)

進行固形癌患者 60 例 (PK 解析対象は 56 例) を対象に、本薬 (錠剤) の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 (錠剤) 300 mg を空腹時 (10 時間以上絶食後に本薬を投与し、本薬投与後 4 時間以上絶食) 又は高脂肪食 (総カロリー 約 800～1,000 kcal のうち脂質約 50%) の摂取 30～45 分後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。なお、各投与期の間の休薬期間は 5～14 日間とされた。その結果、本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 1.5 及び 4.0 時間であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.79 [0.72, 0.86] 及び 1.08 [1.01, 1.16] であった。

申請者は、上記の結果を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

高脂肪食の摂取により、胃内容排泄速度が低下し、 t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性がある。しかしながら、PPK 解析 (6.2.7.2 参照) で推定された $C_{max,ss}$ の幾何変動係数 (26.9%) 等を考慮すると、本薬の PK に及ぼす食事の影響は臨床的に重要ではなく、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考ええる。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

以下の点を考慮すると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬の溶解度は、生理学的 pH の範囲において [] ～ [] mg/mL²³⁾ であり、pH によらず概ね一定であったこと。
- 100 及び 150 mg 錠を用いて検討された本薬の溶出挙動は、pH1.2～6.8 の範囲において類似しており、pH による明確な影響は認められなかったこと。

6.2 臨床薬理試験

²²⁾ 海外第 I 相試験 (CC01 試験) においては 20 ng/mL とされた。当該試験以外の臨床試験において、試験の初期に得られた検体については 0.5 ng/mL とされ、それ以降は 20 ng/mL とされたが、当該異なる定量下限を設定した測定法は互換性が確認されている。

²³⁾ []、[]、[]、[] 及び [] を用いて検討された。

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール、リファンピシン、タモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾールとの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1 : BC01 試験<2013 年 3 月～2014 年 7 月>）

進行固形癌患者 23 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、本薬（錠剤）の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、コホート 1 では第 1 日目に本薬（錠剤）200 mg を単回経口投与し、第 3 日目以降は 200 mg を BID で、コホート 2 では第 1 日目に本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与し、第 3 日目以降は 300 mg を BID で、コホート 3 では本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与することとされ、コホート 1 及び 2 において血漿中本薬濃度が検討された。なお、本薬の投与 1 時間前から投与 2 時間後までの間は絶食とされた。

コホート 1 及び 2 における本薬の PK パラメータは以下のとおりであった（表 9）。300 mg 投与時における累積係数²⁴⁾ は 1.83 であった。

表 9 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{12h} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
200	第 1 日目	4	8.65±7.43	2.00 (1.00, 3.00)	60.7±80.6	171±254 ^{*2}	13.2±4.93 ^{*2}	6.38±6.00 ^{*2}	94.0±75.5 ^{*2}
	第 17 日目	3	8.16±3.34	1.50 (1.00, 3.00)	41.1±20.9	—	—	—	—
300	第 1 日目	7	8.14±2.91	1.98 (1.00, 3.00)	35.4±12.6	54.4±37.5	9.43±2.86	7.40±3.68	91.9±37.3
	第 17 日目	6	8.86±3.14	3.00 (1.50, 3.93)	61.9±40.5	—	—	—	—

算術平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=3、—：算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1 : OC24 試験<2008 年 10 月～2013 年 8 月>）

PK 期において、進行固形癌患者 18 例（PK 解析対象は 18 例）を対象に、本薬の錠剤とカプセル剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、錠剤及びカプセル剤をそれぞれコホート 1 では 25 及び 50 mg、コホート 2 では 50 及び 100 mg、コホート 3 では 250 及び 400 mg の用量で単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

錠剤及びカプセル剤を単回経口投与した際の本薬の PK パラメータは以下のとおりであった（表 10）。カプセル剤に対する錠剤の用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれコホート 1 では 1.29 [1.10, 1.52] 及び 1.03 [0.85, 1.24]、コホート 2 では 1.53 [1.11, 2.11] 及び 0.99 [0.69, 1.42] 並びにコホート 3 では 2.49 [1.87, 3.31] 及び 1.74 [1.36, 2.23] であった。

²⁴⁾ 第 1 日目の AUC_{12h} に対する第 17 日目の AUC_{12h} の比。

表 10 本薬の PK パラメータ

剤形	用量 (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
錠剤	25	6	1.27±0.560	1.00 (0.500, 3.00)	6.07±3.94	7.27±0.790	5.65±3.29	59.3±36.3
	50	6	2.33±0.795	0.500 (0.500, 2.00)	8.91±3.48	7.47±1.02	6.42±2.60	69.2±31.2
	250	6	9.01±2.25	1.25 (1.00, 4.00)	66.2±21.2	6.17±0.882	4.19±1.64	36.2±10.7
カプセル剤	50	6	1.87±0.514	1.50 (1.00, 3.00)	10.8±4.41	7.87±1.72	5.38±2.37	60.6±31.3
	100	6	2.96±0.674	1.25 (1.00, 2.00)	17.6±5.02	8.44±2.94	6.18±2.08	81.1±49.8
	400	6	6.12±2.41	1.25 (1.00, 8.00)	67.8±33.5	11.9±4.82	8.64±7.11	167±196

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

継続投与拡大の用量漸増期において、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌又は乳癌患者 77 例（PK 解析対象は 74 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬（錠剤）300 若しくは 400 mg、又は本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

初回投与時の血漿中本薬濃度が測定された 52 例における本薬の PK パラメータは以下のとおりであった（表 11）。本薬（カプセル剤）400 mg 投与時と比較して、本薬（錠剤）300 又は 400 mg 投与時に、本薬の C_{max} 及び AUC_{12h} は高値を示した。

表 11 本薬の PK パラメータ

剤形	用量 (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{12h} (μg・h/mL)
錠剤	300	18	11.1±3.81	61.6±26.0
	400	16	13.0±4.57	83.3±34.8
カプセル剤	400	18	6.17±2.61	34.4±23.5

算術平均値±標準偏差

継続投与拡大の用量漸増期において、進行固形癌患者 30 例（PK 解析対象は 28 例）を対象に、本薬（錠剤）の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬（錠剤）250～450 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは以下のとおりであった（表 12）。

表 12 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{12h} (μg・h/mL)
250	6	6.97±1.52	32.7±10.8
300	6	11.4±2.41	59.9±18.5
350	5	9.64±4.75	44.9±29.6
400	6	10.3±4.15	62.3±37.8
450	5	10.9±1.07	51.7±7.99

算術平均値±標準偏差

海外第 I 相試験（6C04 試験、6C07 試験、6C08 試験及び 0C24 試験）（それぞれ 6.1.2、6.2.3.1、6.2.3.2 及び 6.2.2.1 参照）で得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、初回投与時における本薬（錠剤）の C_{max} 及び AUC_{12h} は、検討された用量範囲（25～450 mg）で概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : 0C10 試験<2008 年 4 月～9 月>)

進行固形癌患者 6 例 (PK 解析対象は 5 例) を対象に、マスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、マスバランス期では ^{14}C 標識体 100 mg を単回経口投与、継続投与期では本薬 (カプセル剤) 100 mg を BID で経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 30 分～16 時間後までに血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比が 0.48～0.73 の間で推移したことから、本薬及び本薬の代謝物は主に血漿中に存在することが示された、と申請者は説明している。投与 12 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出され (血漿中の総放射能に対する割合は 70%)、主な代謝物として M18 (ピペラジン環の 3 位水酸化体)、M15 (フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体) 及び M12 (ピペラジン開環体の 3 位水酸化体) が認められた (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 13.7、10.3 及び 9.3%)。

投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 44 及び 42% であった。投与 48 時間後までの尿及び糞中において、主に未変化体が検出され (尿及び糞中の総放射能に対する割合はそれぞれ 14.6 及び 5.7%)、主な代謝物として M15 が認められた (尿及び糞中の総放射能に対する割合はそれぞれ 6.1 及び 4.8%)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 6C07 試験パート A<2013 年 10 月～2015 年 6 月>)

進行固形癌患者 59 例 (PK 解析対象は 57 例) を対象に、本薬 (錠剤) の PK に及ぼすイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) の影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 9 日目に本薬 (錠剤) 100 mg を QD で経口投与するとともに、第 5～11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与することとされた。その結果、本薬単独投与時 (第 1 日目) に対するイトラコナゾール併用投与時 (第 9 日目) における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.42 [1.33, 1.52] 及び 2.70 [2.44, 2.97] であった。以上より、強い CYP3A 阻害剤との併用投与について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.3.2 リファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 6C08 試験パート A<2013 年 12 月～2015 年 9 月>)

進行固形癌患者 22 例 (PK 解析対象は 22 例) を対象に、本薬 (錠剤) の PK に及ぼすリファンピシン (CYP3A 誘導剤) の影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 14 日目に本薬 (錠剤) 300 mg を QD で経口投与するとともに、第 5～17 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与することとされた。その結果、本薬単独投与時 (第 1 日目) に対するリファンピシン併用投与時 (第 14 日目) における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.29 [0.24, 0.33] 及び 0.13 [0.11, 0.16] であった。以上より、CYP3A 誘導剤との併用投与について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.3.3 タモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.2.3 : CC01 試験パート A<2014 年 9 月～2015 年 6 月>)

進行固形癌患者 79 例（PK 解析対象は 76 例）を対象に、本薬（錠剤）とタモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾールを併用投与した際の各薬剤の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与、第 2 期では①タモキシフェン 60 mg を QD で 4 日間経口投与した後、タモキシフェン 20 mg を QD で 13 日間経口投与、②アナストロゾール 1 mg を QD で 10 日間経口投与又は③レトロゾール 2.5 mg を QD で 29 日間経口投与、第 3 期では①タモキシフェン 20 mg、②アナストロゾール 1 mg 又は③レトロゾール 2.5 mg QD 投与との併用で、本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与することとされた。第 1 期と第 2 期との間の休薬期間は 4 日間とされた。その結果、本薬単独投与時（第 1 期の第 5 日目）に対する①タモキシフェン、②アナストロゾール及び③レトロゾール併用投与時（第 3 期の第 5 日目）における本薬の C_{max} 及び AUC_{12h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.80 [0.71, 0.90] 及び 0.73 [0.63, 0.84]、②0.94 [0.84, 1.04] 及び 0.89 [0.76, 1.05] 並びに③1.09 [0.99, 1.21] 及び 1.15 [1.07, 1.25] であった。タモキシフェンとの併用により、本薬の AUC_{12h} が低下したものの、本薬単独投与時の AUC_{12h} の変動係数（51.6%）を考慮すると、当該 AUC_{12h} の低下が临床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、①タモキシフェン、②アナストロゾール及び③レトロゾール単独投与時（それぞれ第 2 期の第 17、10 及び 29 日目）に対する本薬併用投与時（第 3 期の第 5 日目）における各薬剤の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.13 [1.06, 1.22] 及び 1.16 [1.11, 1.21]、②0.90 [0.84, 0.97] 及び 0.86 [0.80, 0.93] 並びに③0.94 [0.91, 0.98] 及び 0.95 [0.91, 0.99] であった。

6.2.4 本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.2：6C06 試験パート A<2013 年 11 月～2015 年 6 月>）

①腎機能が正常の進行固形癌患者並びに②軽度及び③中等度の腎機能障害を有する進行固形癌患者 44 例（それぞれ①15、②15 及び③14 例、うち、PK 解析対象はそれぞれ①14、②14 及び③14 例）を対象に、本薬（錠剤）の PK に及ぼす腎機能障害の影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与することとされ、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。なお、本薬の投与 1 時間前から投与 2 時間後までの間は絶食とされた。

本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。腎機能が正常の患者に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.15 [1.04, 1.27] 及び 1.24 [1.06, 1.47]、中等度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.26 [1.06, 1.48] 及び 1.44 [1.10, 1.89] であった。本薬投与 1 時間後の血漿を用いて算出された本薬の血漿タンパク非結合率と CrCL との関連について、線形回帰モデルを用いて検討した結果、明確な関連は認められなかった。投与 24 時間後までの本薬の尿中排泄率は、腎機能が正常の患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害患者でそれぞれ 15.8、12.4 及び 8.06%であった。

表 13 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度 ^{*1}	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (L/h)	V _Z /F (L)
正常	12	7.53±2.25	1.99 (1.07, 3.03)	48.4±22.7	24.3±9.75	1.48±0.485 ^{*3}	283±178
軽度	13	9.73±3.76	1.55 (1.00, 3.00)	85.1±50.3	17.5±8.04	0.614±0.286 ^{*4}	131±119
中等度	13	10.9±5.00	2.00 (1.00, 3.00)	95.5±67.4	16.1±9.38	0.299±0.175 ^{*3}	126±167

算術平均値±標準偏差、*1：CrCL が 81 mL/min 以上では正常、51 mL/min 以上 80 mL/min 以下では軽度、31 mL/min 以上 50 mL/min 以下では中等度と分類された、*2：中央値（範囲）、*3：n=7、*4：n=8

6.2.5 本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1：6C05 試験パート A<2014 年 3 月～2017 年 3 月>）

①肝機能が正常の進行固形癌患者並びに②軽度（Child-Pugh 分類 A）及び③中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者 31 例（それぞれ①13、②10 及び③8 例、うち、PK 解析対象はそれぞれ①13、②10 及び③8 例）を対象に、本薬（錠剤）の PK に及ぼす肝機能障害の影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。なお、本薬の投与 1 時間前から投与 2 時間後までの間は絶食とされた。

本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。肝機能が正常の患者に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度の肝機能障害患者でそれぞれ 1.13 [0.82, 1.56] 及び 1.15 [0.72, 1.83]、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 0.87 [0.63, 1.22] 及び 1.08 [0.66, 1.74] であった。本薬投与 1 時間後の血漿を用いて算出された本薬の血漿タンパク非結合率と肝機能障害の重症度との関連について、視覚的に検討した結果、明確な関連は認められなかった。

表 14 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _Z /F (L)
正常	13	8.02±3.52	1.53 (0.93, 6.00)	62.7±42.6	20.3±12.5	6.61±3.24	166±91.7
軽度	9	8.87±4.00	2.05 (1.50, 6.08)	66.8±35.7	18.4±9.62	5.40±2.06	135±67.4
中等度	8	6.96±2.67	1.54 (0.50, 6.00)	81.5±94.4	14.4±4.05	6.63±3.76	129±81.7

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 I 相試験（6C04 試験及び 6C07 試験）において、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中本薬濃度の範囲において、明確な関連は認められなかった。また、本薬を申請用法・用量で投与した際の ΔQTcF の 90%CI の上限値は、いずれの測定時点においても 10 ms を下回った。以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

6.2.7.1 海外第 I 相試験及び国内第 I 相試験に基づく PPK 解析

海外第 I 相試験（6C04 試験、6C07 試験、6C08 試験及び 0C24 試験）及び国内第 I 相試験（BC01 試

験）で得られた本薬の PK データ（296 例、7,020 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 7.2）。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。

本解析では、本薬の①CL、②V2、③V3 及び④Ka に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、人種、性別、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、アルブミン及び CrCL、②体重、年齢、人種及び性別、③体重、年齢及び性別並びに④年齢、錠剤の含量及び人種が検討された。その結果、CL、V2 及び V3 に対する有意な共変量は選択されず、Ka に対する有意な共変量として錠剤の含量が選択された。

申請者は、上記の検討結果について、以下のように説明している。

錠剤の含量が、本薬を申請用法・用量で投与した際の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} に及ぼす影響について、上記の PPK モデルを用いて検討した。その結果、100 mg 錠 3 錠投与時に対する 150 mg 錠 2 錠投与時の本薬の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.28 及び 0.98 と推定された。また、本薬の $C_{max,ss}$ の増加に伴いヘモグロビン値が低下する傾向が認められたこと（6.2.8.2 参照）から、100 mg 錠 3 錠又は 150 mg 錠 2 錠を BID で経口投与した際の本薬の $C_{max,ss}$ の差異が、ヘモグロビン値に及ぼす影響について、間接反応モデルを用いた PK/PD 解析により検討した。その結果、150 mg 錠 2 錠投与時と比較して、100 mg 錠 3 錠投与時では、ヘモグロビン値が 0.3～0.6 g/dL 低下することが推定された。

6.2.7.2 国際共同第Ⅲ相試験に基づく PPK 解析

国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）で得られた本薬の PK データ（94 例、651 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）。

海外第Ⅰ相試験及び国内第Ⅰ相試験に基づく PPK 解析において、本薬の Ka 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（6.2.7.1 参照）から、本解析では、Ka に錠剤の含量の影響を組み込んだモデルが構築され、本薬の①CL/F 及び②Vc/F に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、人種、アルブミン、CrCL 及び肝機能障害²⁵⁾ 並びに②体重、年齢及びアルブミンが検討された。その結果、CL/F 及び Vc/F に対する有意な共変量は選択されなかった。

6.2.7.3 海外第Ⅰ相試験、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅰ相試験に基づく PPK 解析

海外第Ⅰ相試験（0C02 試験及び 0C24 試験）、海外第Ⅱ相試験（0C08 試験、0C09 試験及び 0C12 試験）及び国内第Ⅰ相試験（0C01 試験）で得られた本薬の PK データ（293 例、3,579 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.2）。その結果、本薬の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、本薬（カプセル剤）400 mg BID 投与時と本薬（錠剤）300 mg BID 投与時で同程度であることが推定された（表 15）。

表 15 本薬の PK パラメータ

剤形	用量 (mg)	n	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
錠剤	300 ^{*1}	131	9.10 (4.26, 25.5)	59.7 (25.5, 183)
	300 ^{*2}	94	7.12 (3.9, 15)	40.7 (17, 120)
カプセル剤	400	68	5.73 (1.57, 14.2)	48.1 (8.57, 154)

幾何平均値（範囲）、*1：PPK 解析（6.2.7.1 参照）に基づく推定値、

*2：PPK 解析（6.2.7.2 参照）に基づく推定値

²⁵⁾ 米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification に基づき分類された。

6.2.8 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量²⁶⁾（イベント発生時点の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ 並びにイベント発生時点までの平均血漿中濃度）の三分位点で本薬群を 3 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、プラセボ群及び本薬の各曝露量群の PFS 及び OS が推定された。その結果、本薬の曝露量と PFS 及び OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国内第Ⅰ相試験（BC01 試験）及び海外第Ⅰ相試験（6C04 試験、6C07 試験及び 6C08 試験）から得られたデータに基づき、以下の検討が行われた。なお、本薬のカプセル剤を用いた国内第Ⅰ相試験（0C01 試験）等の臨床試験において発現率が高い有害事象が検討対象とされた。

- 本薬の曝露量²⁷⁾（単回投与後の AUC 、 $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ 並びに AUC_{ss} 、 $C_{\max,ss}$ 及び $C_{\min,ss}$ ）と貧血、悪心、嘔吐、上腹部痛、味覚異常、消化不良、食欲減退、下痢、便秘、頭痛及び疲労の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。
- 本薬の曝露量²⁷⁾（ AUC_{ss} 、 $C_{\max,ss}$ 及び $C_{\min,ss}$ ）とヘモグロビン値、好中球数、血小板数並びにヘモグロビン値、好中球数及び血小板数のベースラインからの変化量との関連について検討された。その結果、 AUC_{ss} 及び $C_{\max,ss}$ 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。

また、国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）から得られたデータに基づき、以下の検討が行われた。なお、上腹部痛、食欲減退、下痢及び頭痛については、上記の検討において本薬の曝露量との明確な関連が認められなかったこと、及び国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）における有害事象の発現率（7.3.2 参照）を考慮し、検討対象外とされた。

- 本薬の曝露量²⁶⁾（血漿中濃度（評価時点までの平均値）並びに血漿中濃度、 $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ （いずれも 1 日あたりの平均値））と貧血、悪心、嘔吐、味覚異常、消化不良、便秘及び好中球数減少の発現並びに血小板数との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現及び血小板数との間に明確な関連は認められなかった。
- 本薬の曝露量²⁶⁾（血漿中濃度（1 日あたりの平均値））と疲労（無力症を含む）との関連について、マルコフ確率モデルを用いて PK/PD 解析が実施された。その結果、血漿中濃度（1 日あたりの平均値）の増加に伴い、疲労（無力症を含む）及び重症度の高い疲労（無力症を含む）の発現率が増加することが示唆された。
- 本薬の曝露量²⁶⁾（ AUC （評価時点までの平均値））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、 AUC （評価時点までの平均値）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。

6.2.9 PK の国内外差について

以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える、と申請者は説明している。

²⁶⁾ PPK 解析（6.2.7.2 参照）に基づく推定値。

²⁷⁾ PPK 解析（6.2.7.1 参照）に基づく推定値。

- 国内第 I 相試験（BC01 試験）において本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与した際の本薬の PK パラメータ（6.2.1.1 参照）と海外第 I 相試験（6C05 試験及び 6C06 試験）において腎機能又は肝機能が正常の患者に本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与した際の本薬の PK パラメータ（6.2.5 及び 6.2.4 参照）に明確な差異は認められなかったこと。
- 国内第 I 相試験（BC01 試験）において本薬 300 mg を BID で 28 日間経口投与した際の定常状態における本薬の PK パラメータ（6.2.1.1 参照）と海外第 I 相試験（6C04 試験及び 6C07 試験）のパート B において本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与²⁸⁾ した際の定常状態における本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 16）。

表 16 本薬の PK パラメータ

	試験名	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{12h} (µg·h/mL)
日本人	BC01	第 15 日目	6	8.86±3.14	61.9±40.5
外国人	6C04	第 5 日目	49	9.71±3.60	63.8±29.4
	6C07	第 5 日目	45	9.01±3.38	62.5±32.3*

算術平均値±標準偏差、*：n=42

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 市販予定製剤の 100 mg 錠と 150 mg 錠との間の生物学的同等性について

申請者は、市販予定製剤の 100 mg 錠と 150 mg 錠との間の生物学的同等性について、以下のように説明している。

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に基づき溶出試験を実施した結果、150 mg 錠と比較して 100 mg 錠で溶出が速く、100 mg 錠と 150 mg 錠との間で溶出挙動の同等性は示されなかった。上記のガイドラインでは、両製剤間の溶出挙動の同等性が示されなかった場合には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施する旨が規定されているが、下記の理由から、当該生物学的同等性試験を実施することは困難であると考ええる。

- 本薬は遺伝毒性を示すこと（5.3 参照）から、健康成人を対象に本薬の臨床試験を実施することは安全性上の懸念があること。
- 海外第 I 相試験（6C04 試験）における本薬の PK の個体内変動等を考慮すると、100 mg 錠と 150 mg 錠との間の生物学的同等性試験を実施するために必要な症例数は 50 例程度と算出され、固形癌患者を対象に当該試験を実施する場合には、組入れに長期間を要することが想定されること。

機構は、①本薬の臨床使用時における 100 mg 錠の必要性及び②100 mg 錠と 150 mg 錠の互換使用について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

- ① 国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）において、有害事象の発現により本薬を減量する際には 100 mg 錠を使用して本薬 250 又は 200 mg を BID で投与する旨が規定され、29.2%（57/195 例）の患者に 100 mg 錠が投与された。当該状況を踏まえると、本薬の臨床使用時においても有害事象の発現時等に本薬を減量して使用することが想定されることから、100 mg 錠の必要性は高いと考える。
- ② 100 mg 錠と 150 mg 錠の互換使用について、両製剤間の生物学的同等性が示されていないことから、推奨されないと考える。したがって、本薬 300 mg 投与時には 150 mg 錠を使用する必要がある旨に

²⁸⁾ 本薬の投与 1 時間前から投与 2 時間後までの間は絶食とされた。

ついて、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

軽度及び中等度の腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（6C06 試験）において、本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）は腎機能障害の重症度に伴い増加した（6.2.4 参照）。重度の腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

臨床試験において、本薬（錠剤）300 mg が BID で投与された患者について併合解析を実施した結果、腎機能²⁹⁾ が正常の患者（210 例）並びに軽度及び中等度の腎機能障害患者（それぞれ 190 及び 76 例）における①すべての有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①97.6、97.4 及び 98.7%、②32.4、36.3 及び 46.1%並びに③17.1、20.5 及び 26.3%であり、腎機能が正常の患者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者で有害事象の発現率が高い傾向が認められた。当該試験に組み入れられた重度の腎機能障害及び末期の腎不全患者は 1 例のみであった。

上記の結果を考慮し、①軽度、②中等度並びに③重度及び末期の腎機能障害患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように考える。

- ① 軽度の腎機能障害患者において、腎機能が正常な患者と比較して本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）が増加し、有害事象の発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、本薬（錠剤）300 mg を BID で投与した臨床試験において、軽度の腎機能障害患者に対する用量調節は規定されていなかったものの、本薬の安全性は許容可能であったことから、当該患者に対して本薬の用量を調節する必要はない。
- ② 腎機能が正常の患者に対する中等度の腎機能障害患者における本薬の AUC 比（6.2.4 参照）を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、中等度の腎機能障害患者に対する本薬の 1 回投与量を 200 mg に減量する旨を注意喚起することが適切である。
- ③ 重度の腎機能障害及び末期の腎不全患者に対して本薬 300 mg を BID で投与した経験は限られていることから、当該患者に対しては、本薬を慎重に投与する必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の腎機能障害患者に対して本薬を投与する際に、腎機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量及び有害事象の発現率が増加することが示唆されたことから、腎機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の減量が必要となる可能性がある。しかしながら、腎機能障害患者に対して用量調節を行った際の本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、腎機能障害患者に対する本薬の至適用量については不明である。したがって、海外第 I 相試験（6C06 試験）で得られた本薬の PK に及ぼす軽度及び中等度の腎機能障害の影響について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、用法・用量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（7.R.5 参照）。

- 腎機能障害のある患者では、本薬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

²⁹⁾ CrCL が 90 mL/min 以上では正常、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満では中等度、30 mL/min 未満では重度の腎機能障害、15 mL/min 未満では末期の腎不全と分類された。

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。

6.R.3 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び中等度並びに②重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（6C05 試験）において、肝機能障害の重症度と本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）に明確な関連は認められなかった（6.2.5 参照）。また、当該試験のパート B において、本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与した際の安全性を検討した結果、肝機能が正常の患者（13 例）並びに軽度及び中等度の肝機能障害患者（それぞれ 10 及び 8 例）における①すべての有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①100、100 及び 87.5%、②30.8、40.0 及び 62.5%並びに③23.1、30.0 及び 50.0%であり、肝機能が正常の患者と軽度及び中等度の肝機能障害患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。以上より、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。
- ② 重度の肝機能障害患者に対して本薬（錠剤）300 mg を BID で投与した経験はないことから、当該患者に対しては、本薬を慎重に投与する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.4 CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（6C07 試験）において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.3.1 参照）から、PBPK モデルを用いて、フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）及びフルボキサミン（弱い CYP3A 阻害剤）との併用投与が本薬の PK に及ぼす影響について推定された。用法・用量は、第 1 及び 9 日目に本薬（錠剤）100 mg を QD で経口投与するとともに、第 5～11 日目にフルコナゾール 200 mg 又はフルボキサミン 100 mg を QD で経口投与することとされた。その結果、本薬単独投与時（第 1 日目）に対する①フルコナゾール及び②フルボキサミン併用投与時（第 9 日目）における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 [95%CI] は、それぞれ①1.14 [1.13, 1.16] 及び 2.21 [2.14, 2.28] 並びに②1.01 [1.01, 1.01] 及び 1.02 [1.01, 1.02] であった。

なお、上記の解析には、PBPK モデルを用いた薬物動態学的相互作用の検討において汎用されているソフトウェアである Simcyp version 15.01 を使用した。本薬の吸収モデル及び分布モデルには、それぞれ advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデル及び full PBPK モデルが選択され、*in vitro* 試験の結果（4.3.1 参照）から、肝臓消失モデルでは、CYP3A の寄与率を 97.3%とした。生理学的パラメータ並びにフルコナゾール及びフルボキサミンに関連するパラメータは公表論文（Biopharm Drug Dispos 2013; 34: 141-54、Eur J Drug Metab Pharmacokin 1983; 8: 175-9 等）に基づき設定された。

海外第 I 相試験（6C07 試験）の結果及び上記の PBPK モデルを用いた推定結果を考慮し、CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように考える。

- ・ 海外第 I 相試験（6C07 試験）の結果及び上記のフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）に関する推定結果を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤併用投与時には、本薬の 1 回投与量をそれぞれ 100 及び 150 mg に減量する旨を注意喚起す

ることが適切である。

- 上記のフルボキサミン（弱い CYP3A 阻害剤）に関する推定結果から、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い。

機構は、CYP3A の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用の検討に使用された PBPK モデルの妥当性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは妥当と考える。

- 本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC の幾何平均値（範囲））について、海外第 I 相試験（6C04 試験）で得られた実測値（それぞれ 7.0 (2.6, 19) $\mu\text{g/mL}$ 及び 44 (16, 144) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と上記の PBPK モデルで得られた推定値（それぞれ 8.0 (5.5, 14) $\mu\text{g/mL}$ 及び 60 (24, 191) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は概ね一致し、血漿中本薬濃度の推移も同様であることが確認されたこと。
- 海外第 I 相試験（6C07 試験）において確認されたイトラコナゾール併用投与時における本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC の幾何平均値（範囲））の実測値（それぞれ 4.2 (2.0, 9.7) $\mu\text{g/mL}$ 及び 40.1 (9.7, 232) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と本薬及びイトラコナゾールの PBPK モデルにより得られた推定値（それぞれ 3.5 (2.1, 5.5) $\mu\text{g/mL}$ 及び 65.7 (15.2, 153) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は概ね一致し、血漿中本薬濃度の推移も同様であることが確認されたこと。
- CYP3A の基質（ミダゾラム）の単独投与時に対する、上記の推定の対象とされた CYP3A 阻害剤（①フルコナゾール及び②フルボキサミン）併用投与時における CYP3A の基質（ミダゾラム）の曝露量（ C_{max} 及び AUC）の幾何平均比について、実測値（それぞれ①2.30 及び 3.72 並びに②1.38 及び 1.39）（Eur J Clin Pharmacol 1997; 51: 415-9、J Clin Pharmacol 2003; 43: 1274-82）と上記のモデルにより得られた推定値（それぞれ①1.92 及び 3.16 並びに②1.24 及び 1.33）は概ね一致したこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

強い及び中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与する際に、本薬の曝露量が増加することが示唆されたことから、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、本薬の減量が必要となる可能性がある。しかしながら、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤と本薬を併用投与する場合に用量調節を行った際の本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合の本薬の至適用量については不明である。したがって、当該 CYP3A 阻害剤との併用については可能な限り避けることを考慮し、やむを得ず併用投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。弱い CYP3A 阻害剤との併用投与については、申請者の説明を了承した。なお、海外第 I 相試験（6C07 試験）の結果及び PBPK モデルを用いた CYP3A の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定結果については、添付文書等を用いて医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

CYP3A の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用された PBPK モデルの妥当性について、申請者の説明を了承した。ただし、今後も CYP3A の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には PBPK モデルの妥当性を再検討することが重要である。また、PBPK モデルの変更等により、推定結果が変更された場合には、遅滞なく医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

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 17 に示す国内第 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 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 17 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 10 試験及び海外第 II 相試験 6 試験の計 18 試験が提出された。

表 17 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	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	BC01 試験	I	進行固形癌患者	23 ① 4 ② 7 ③ 12	① コホート 1：本薬（錠剤）200 mg を単回投与した後に BID で経口投与 ② コホート 2：本薬（錠剤）300 mg を単回投与した後に BID で経口投与 ③ コホート 3：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与	安全性 PK
	国際共同	SOLO2 試験	III	BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者	295 ① 196 ② 99	① 本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与 ② プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性
	海外	OC24 試験	I	① 進行固形癌患者 ② 進行固形癌患者 ③ 進行固形癌又は BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌若しくは乳癌患者 ④ 進行固形癌又は BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌若しくは乳癌患者 ⑤ BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者	197 ① 18 ② 17 ③ 33 ④ 84 ⑤ 62	① PK 期：本薬（錠剤）及び本薬（カプセル剤）をそれぞれ①25 及び 50 mg、②50 及び 100 mg、又は③250 及び 400 mg の用量で単回経口投与 ② 継続投与期：本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与 ③ 継続投与拡大期：本薬（錠剤）200 mg 又は本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与 ④ 継続投与拡大の用量漸増期：本薬（錠剤）250、300、350、400 又は 450 mg 若しくは本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与 ⑤ 継続投与拡大の錠剤無作為割付け期： ・ 本薬（錠剤）200 mg を TID で経口投与 ・ 本薬（錠剤）400 mg を QD で経口投与 ・ 3 週間を 1 サイクルとして、本薬（錠剤）250 mg を TID で 2 週間経口投与後、1 週間休薬 ・ 2 週間を 1 サイクルとして、本薬（錠剤）400 mg を BID で 1 週間経口投与後、1 週間休薬	安全性 PK
		19 試験	II	白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者	265 ① 136 ② 129	① 本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与 ② プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性
	国内	OC01 試験	I	進行固形癌患者	12 ① 3 ② 3 ③ 6	① 本薬（カプセル剤）100 mg を単回投与した後に BID で経口投与 ② 本薬（カプセル剤）200 mg を単回投与した後に BID で経口投与 ③ 本薬（カプセル剤）400 mg を単回投与した後に BID で経口投与	安全性 PK
参考	国際共同	OC41 試験	II	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者	162 ① 81 ② 81	① CBDCA/PTX との併用で、本薬（カプセル剤）200 mg を BID で経口投与*1 ② CBDCA/PTX を Q3W で静脈内投与*2	有効性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
海外		0C02 試験	I	進行固形癌患者	漸増期 46 ①14 ② 8 ③24 拡大期 52	漸増期： ① 本薬（カプセル剤）10、20、40 又は 80 mg を QD で 2 週間経口投与後、1 週間休薬 ② 本薬（カプセル剤）60 又は 100 mg を BID で 2 週間経口投与後、1 週間休薬 ③ 本薬（カプセル剤）100、200、400 又は 600 mg を BID で 2 週間経口投与後、1 週間休薬 拡大期： 本薬（カプセル剤）200 mg を BID で経口投与	安全性 忍容性
		0C07 試験	I	中程度及び高リスクの乳癌患者	60	本薬（カプセル剤）10、30、100、200 及び 400 mg を BID で経口投与	忍容性 安全性
		0C10 試験	I	進行固形癌患者	7	マスバランス期： ¹⁴ C 標識体（カプセル剤）50 mg 及び本薬（カプセル剤）50 mg を単回経口投与 継続投与期： 本薬（カプセル剤）100 mg を BID で経口投与	PK
		AC01 試験	I	進行固形癌患者	32	パート A：本薬（カプセル剤）400 mg を空腹時、高脂肪食摂取時及び標準食摂取時の 3 回単回経口投与 パート B：本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与	PK
		CC01 試験	I	根治切除不能な乳癌患者	①79 ②69	① パート A： ・ 第 1 期：本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与 ・ 第 2 期：内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾール）を QD で 4～29 日間経口投与 ・ 第 3 期：内分泌療法剤と併用で、本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与 ② パート B：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与又は内分泌療法剤との併用投与	PK
		6C04 試験	I	進行固形癌患者	60	パート A：本薬（錠剤）300 mg を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与 パート B：本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与 パート C：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与	PK
		6C05 試験	I	肝機能正常又は肝機能障害のある進行固形癌患者	24	パート A：本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与 パート B：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与	PK
		6C06 試験	I	腎機能正常又は腎機能障害のある進行固形癌患者	44	パート A：本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与 パート B：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与	PK
		6C07 試験	I	進行固形癌患者	59	パート A：本薬（錠剤）100 mg を単回経口投与後、イトラコナゾールを 7 日間経口投与 パート B：本薬（錠剤）300 mg を BID で 5 日間経口投与 パート C：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与	PK
		6C08 試験	I	進行固形癌患者	22	パート A：本薬（錠剤）300 mg を単回経口投与後、リファンピシンを経口投与 パート B：本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与	PK
		0C08 試験	II	BRCA 遺伝子変異陽性の根治切除不能又は遠隔転移を有する乳癌患者	54 ①27 ②27	① 本薬（カプセル剤）100 mg を BID で経口投与 ② 本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		0C09 試験	II	BRCA 遺伝子変異陽性の FIGO Stage III B/III C/IV の卵巣癌患者	57 ①24 ②33	① 本薬（カプセル剤）100 mg を BID で経口投与 ② 本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		0C12 試験	II	白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の BRCA 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者	97 ①64 ②33	① 本薬（カプセル剤）200 mg を BID で経口投与又は本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与 ② DXR 50 mg/m ² を Q4W で静脈内投与	有効性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		0C20 試験	II	① 根治切除不能な卵巣癌患者 ② BRCA 遺伝子変異陽性又は HR 陰性かつ HER2 陰性の 根治切除不能な乳癌患者	91 ①65 ②26	本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		0C42 試験	II	BRCA 遺伝子変異陽性の進行 固形癌患者	298	本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		90C08 試験	II	化学療法歴のある治癒切除不 能な進行・再発の結腸・直腸 癌患者	33	本薬（カプセル剤）400 mg を BID で経口投与	有効性 安全性

*1：3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA（Day 1 に AUC 4 mg・mL/min 相当量）及び PTX（Day 1 に 175 mg/m²）の静脈内投与との併用で、本薬（Day 1～10 に 200 mg BID）を 6 サイクル経口投与。第 7 サイクルから本薬 400 mg BID 経口投与、*2：3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA（Day 1 に AUC 6 mg・mL/min 相当量）及び PTX（Day 1 に 175 mg/m²）を 6 サイクル静脈内投与

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、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：0C24 試験＜2008 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月〕＞）

進行固形癌患者を対象とした臨床薬理試験にお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、6/234 例に認められた（継続投与拡大期（カプセル剤 400 mg）：1/20 例、継続投与拡大の用量漸増期（錠剤 300 mg）：1/6 例、継続投与拡大の用量漸増期（錠剤 350 mg）：1/6 例、継続投与拡大の用量漸増期（錠剤 400 mg）：1/17 例、継続投与拡大の錠剤無作為割付け期（錠剤 400 mg（間歇投与））：2/16 例、継続投与拡大の錠剤無作為割付け期（錠剤 400 mg（連日投与））：1/15 例）。死因は、疾患進行 3 例、疾患進行/ニューモシスチス・イロベティ 1 例、疾患進行/腹腔内出血 1 例及び疾患進行/小腸閉塞 1 例であり、うち、疾患進行/ニューモシスチス・イロベティ 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：BC01 試験＜2013 年 8 月～2014 年 7 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：18 例）を対象に、本薬（錠剤）の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、コホート 1 では本薬（錠剤）200 mg を第 1 日目に単回経口投与し、第 3 日目以降は 200 mg を BID で、コホート 2 では本薬（錠剤）300 mg を第 1 日目に単回経口投与し、第 3 日目以降は 300 mg を BID で、コホート 3 では本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 28 例中 23 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例、コホート 3：12 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

コホート 1 及びコホート 2 において、本薬反復投与開始後 4 週までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された結果、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/23 例に認められ（コホート 3

1/12 例)、疾患進行以外の死亡例は認められなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : SOLO2 試験<2013 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 9 月 19 日] >)

BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも 2 回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性¹⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発高悪性度漿液性卵巣癌 (原発性腹膜癌及び卵管癌を含む) 又は再発高悪性度類内膜卵巣癌患者 (目標症例数 : 264 例) を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 16 カ国、119 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 (錠剤) 300 mg 又はプラセボを BID で経口投与し、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 295 例 (本薬群 196 例、プラセボ群 99 例) 全例が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 294 例 (本薬群 195 例、プラセボ群 99 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、改変 RECIST³⁰⁾ ver1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS 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、副次評価項目である PFS2³¹⁾、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、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、PFS2 に対しては Stone の提案した方法 (Pharm Stat 2010; 5: 151-161)、OS に対しては Haybittle-Peto 法を用いることとされた。

2016 年 9 月 19 日をデータカットオフ日として PFS の主要解析が行われ、PFS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 18 PFS の主要解析結果 (治験責任医師判定、FAS、2016 年 9 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	196	99
イベント数 (%)	107 (54.6)	80 (80.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.1 [16.3, 25.7]	5.5 [5.2, 5.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.30 [0.22, 0.41]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1 : 治療 (本薬、プラセボ)、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法に対する効果 (CR、PR)、組入れ前の最後から 2 番目の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法における病勢進行までの期間 (6～12 カ月以下、12 カ月超) を共変量とした Cox 回帰、*2 : 無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法に対する効果 (CR、PR)、組入れ前の最後から 2 番目の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法における病勢進行までの期間 (6～12 カ月以下、12 カ月超) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

30) RECIST ver1.1 ではベースライン時の腫瘍評価において標的病変及び非標的病変を有さない場合は想定されていないため、ベースライン時に標的病変及び非標的病変を有さない患者に新病変が出現した場合の総合効果を PD と判定するように当該ガイドラインを改変した。

31) 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。

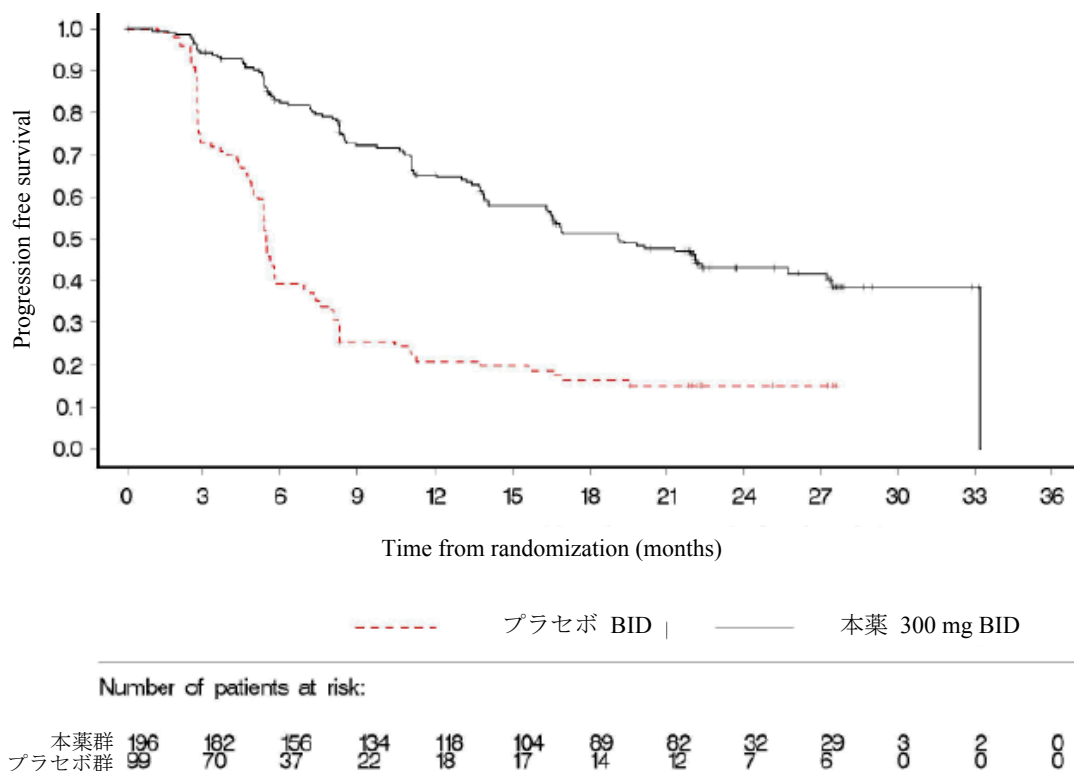


図1 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、FAS、2016年9月19日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.1.4 海外臨床試験

7.1.4.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.2：19試験＜2008年8月～2016年5月＞）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性¹⁾かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（目標症例数：250例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、16カ国、82施設で実施された。

用法・用量は、本薬（カプセル剤）400 mg又はプラセボをBIDで経口投与し、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265例（本薬群136例、プラセボ群129例）全例がFASとされ、有効性の解析対象集団とされた。また、FASのうち、治験薬が投与されなかった1例を除く264例（本薬群136例、プラセボ群128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 ver1.0に基づく治験責任医師判定によるPFSと設定された。

2010年6月30日をデータカットオフ日としてPFSの最終解析が行われ、PFSの最終解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表19及び図2のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性の評価において、事前に設定された有効性判断基準を満たした。

表19 PFSの最終解析結果（治験責任医師判定、FAS、2010年6月30日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	136	129
イベント数 (%)	60 (44.1)	93 (72.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.4 [7.4, 11.5]	4.8 [4.0, 5.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.35 [0.25, 0.49]	
p 値 (両側) *2	<0.00001	

*1：治療（本薬、プラセボ）、民族（ユダヤ系、非ユダヤ系）、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法に対する効果（CR、PR）、組入れ前の最後から2番目の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法における病勢進行までの期間（6～12カ月以下、12カ月超）を共変量としたCox回帰、*2：民族（ユダヤ系、非ユダヤ系）、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法に対する効果（CR、PR）、組入れ前の最後から2番目の白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法における病勢進行までの期間（6～12カ月以下、12カ月超）を層別因子としたCox回帰に基づく尤度比検定、有意水準（両側）0.4

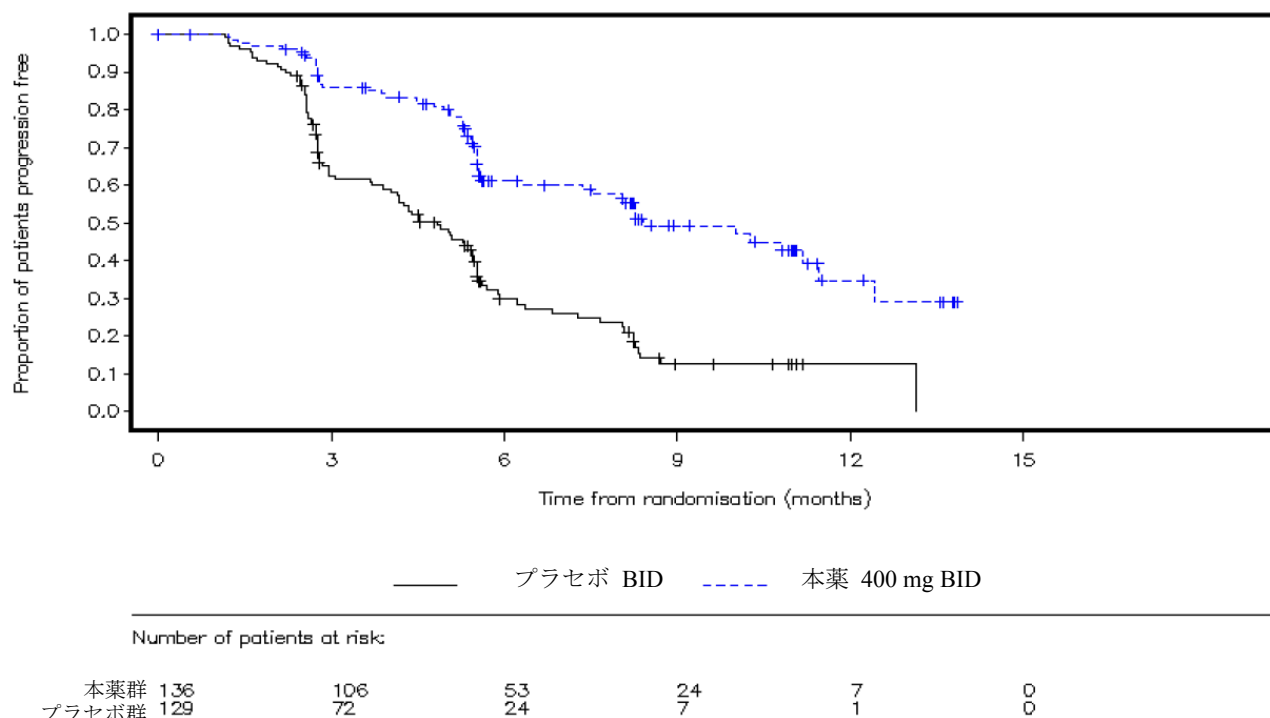


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、FAS、2010年6月30日データカットオフ）

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4/136例（2.9%）に認められ、うち、疾患進行による死亡3例を除く患者の死因は、血小板減少症及び出血性卒中各1例（重複あり）で、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

進行固形癌患者、HR 陽性の根治切除不能な乳癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 9 試験が提出され、当該試験にお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、0C07 試験では 1/60 例、0C10 試験では 1/6 例、AC01 試験では 2/32 例、CC01 試験では 3/79 例、6C04 試験では 4/60 例、6C05 試験では 1/24 例、6C06 試験では 2/44 例、6C07 試験では 7/59 例、6C08 試験では 1/22 例に認められ、いずれの死因も疾患進行であり、治験薬との因果関係が否定された。0C07 試験で、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

- 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2.1 : 0C07 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)
- 7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : 0C10 試験<2008 年 4 月~9 月>)
- 7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : AC01 試験<2013 年 7 月~2014 年 4 月>)
- 7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.3 : CC01 試験<2014 年 9 月~2015 年 6 月>)
- 7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 6C04 試験<2013 年 9 月~2015 年 9 月>)
- 7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 6C05 試験<2014 年 3 月~2017 年 3 月>)
- 7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 6C06 試験<2013 年 11 月~2015 年 6 月>)
- 7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 6C07 試験<2013 年 10 月~2015 年 6 月>)
- 7.2.1.9 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 6C08 試験<2013 年 12 月~2015 年 9 月>)

7.2.2 国内臨床試験

7.2.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.4 : 0C01 試験<2007 年 11 月~2009 年 6 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 18 例) を対象に、本薬 (カプセル剤) の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 12 例 (100 mg 群 3 例、200 mg 群 3 例、400 mg 群 6 例) が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.3 国際共同臨床試験

7.2.3.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : 0C41 試験<2010 年 2 月~2014 年 1 月>)

白金系抗悪性腫瘍剤感受性¹⁾の再発卵巣癌³²⁾患者 (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬 (カプセル剤) /CBDCA/PTX と CBDCA/PTX 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試験が、本邦を含む 12 カ国、43 施設で実施された。

本試験に登録及び無作為化され、治験薬が投与された 156 例 (本薬/CBDCA/PTX 群 81 例、CBDCA/PTX 群 75 例) が安全性の解析対象集団とされた。

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 (カプセル剤) /CBDCA/PTX 群で 1/81 例、CBDCA/PTX 群で 1/75 例に認められ、疾患進行以外の死因は認められなかった。

7.2.4 海外臨床試験

7.2.4.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.5 : 0C02 試験<2005 年 7 月~2008 年 12 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 98 例) を対象に、本薬 (カプセル剤) の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 98 例 (漸増期 : 46 例、拡大期 : 52 例) が安全性の解析対象集団とされた。

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、10/98 例に認められた。死因は、疾患進行 5 例、疾患進行/全身健康状態低下、肺塞栓症、疾患進行/敗血症、疾患進行/下気道感染症及び疾患進行/腸閉塞各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

³²⁾ 3 回以内の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴があり、無作為化の直近の白金系抗悪性腫瘍剤に病勢進行が認められない漿液性卵巣癌患者が対象とされた。

7.2.4.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.1：0C08 試験＜2007 年 6 月～2009 年 2 月＞）

BRCA 遺伝子変異陽性の根治切除不能又は遠隔転移を有する乳癌患者（目標症例数：54 例）を対象に、本薬（カプセル剤）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 54 例（400 mg 群 27 例、100 mg 群 27 例）が安全性の解析対象集団とされた。

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 3 例に認められ、疾患進行以外の死因は認められなかった。

7.2.4.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3：0C09 試験＜2007 年 6 月～2009 年 3 月＞）

BRCA 遺伝子変異陽性の FIGO StageⅢB/ⅢC/Ⅳの卵巣癌患者（目標症例数：64 例）を対象に、本薬（カプセル剤）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 57 例（100 mg 群 24 例、400 mg 群 33 例）が安全性の解析対象集団とされた。

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 5/57 例に認められた。死因は、疾患進行 3 例、疾患進行/うっ血性心不全/呼吸不全 1 例及び腸管穿孔各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.2.4.4 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.4：0C12 試験＜2008 年 7 月～2010 年 4 月＞）

白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性³³⁾の BRCA 変異陽性の再発卵巣癌患者（目標症例数：90 例）を対象に、本薬（カプセル剤）と DXR 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、海外 25 施設で実施された。

本試験に登録及び無作為化され、治験薬が投与された 96 例（本薬 200 mg 群 32 例、本薬 400 mg 群 32 例、DXR 群 32 例）が安全性の解析対象集団とされた。

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 1/96 例に認められた。死因は脳血管発作/疾患進行 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.5 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：0C20 試験＜2008 年 7 月～2010 年 3 月＞）

根治切除不能な卵巣癌³⁴⁾及び BRCA 遺伝子変異陽性又は HR 陰性かつ HER2 陰性の根治切除不能な乳癌患者（目標症例数：110 例）を対象に、本薬（カプセル剤）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 90 例（卵巣癌コホート：64 例、乳癌コホート：26 例）が安全性の解析対象集団とされた。

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 5/90 例（卵巣癌コホート：3 例、乳癌コホート：2 例）に認められた。死因は、卵巣癌コホートでは疾患進行 2 例、疾患進行/慢性呼

³³⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による前治療に奏効が認められないこと。

³⁴⁾ BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌又は BRCA 遺伝子変異不明の再発高悪性度漿液性・未分化卵巣癌（原発性腹膜癌、卵管癌患者を含む）患者が対象とされた。

吸不全 1 例、乳癌コホートでは疾患進行 2 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.2.4.6 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.2：0C42 試験＜2010 年 2 月～2012 年 7 月＞）

BRCA 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者（目標症例数：300 例）を対象に、本薬（カプセル剤）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 298 例が安全性の解析対象集団とされた。

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 34/298 例に認められた。死因は、疾患進行 28 例、疾患進行/敗血症、急性白血病、疾患進行/肺塞栓、慢性閉塞性肺疾患、疾患進行/縫合不全及び脳血管障害各 1 例であり、うち、敗血症の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.7 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.2：90C08 試験＜2009 年 5 月～2012 年 3 月＞）

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌³⁵⁾ 患者（目標症例数：54 例）を対象に、本薬（カプセル剤）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 33 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

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、以下の 2 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。

- BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも 2 回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発高悪性度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）又は再発高悪性度類内膜卵巣癌患者を対象に、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（SOLO2 試験）
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも 2 回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）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海外第Ⅱ相試験（19 試験）

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者に対して、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、SOLO2 試験及び 19 試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のよう

³⁵⁾ MSI（MSI-H、非 MSI-H）で層別化された。

SOLO2 試験及び 19 試験計画時における NCCN ガイドライン（それぞれ v.2.2011 及び v.1.2008）等において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に奏効した卵巢癌患者は、疾患進行まで更なる治療を追加することなく経過観察することとされ、推奨されている標準的な治療はなかったこと等から、対照薬としてプラセボを設定した。

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、SOLO2 試験及び 19 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による PFS を設定したことについて、以下のように説明している。

再発卵巢癌患者の予後は不良であり、根治が期待できないため、当該患者において、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、臨床的意義があることから、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。

再発卵巢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、SOLO2 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、SOLO2 試験及び 19 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

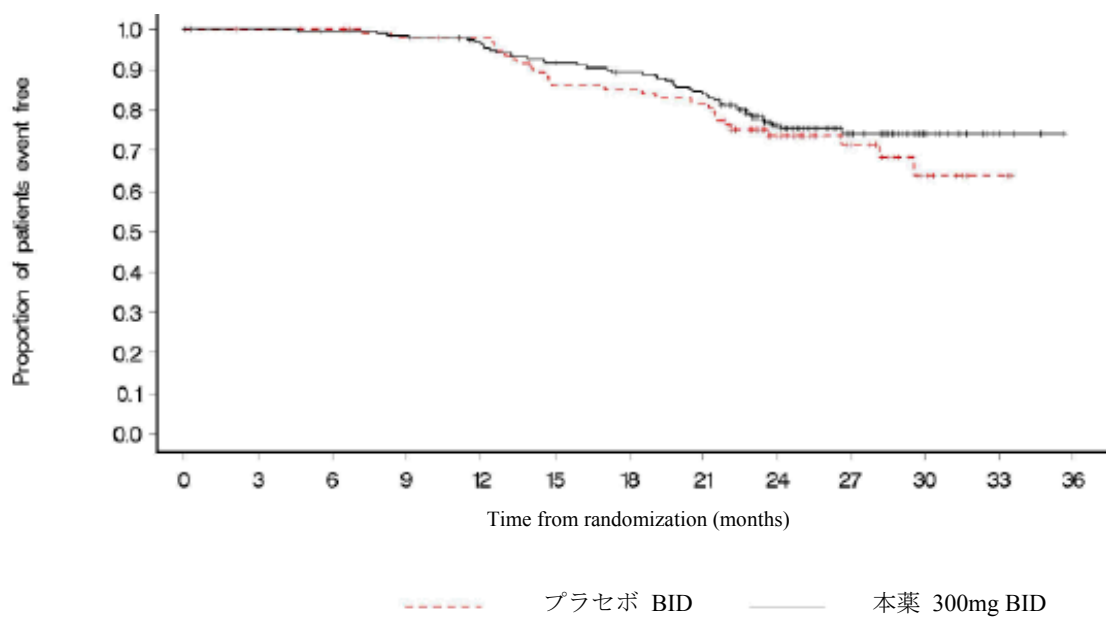
7.R.2.3 有効性の評価結果について

SOLO2 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.3.1 参照）。また、副次評価項目とされた PFS2 について、中間解析におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.50 [0.34, 0.72]（層別 log-rank 検定、p 値（両側）=0.0002、有意水準両側 3.18%）であり、統計学的な有意差が認められた。さらに、OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 3 のとおりであった。

表 20 OS の中間解析結果（FAS、2016 年 9 月 19 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	196	99
イベント数 (%)	45 (23.0)	27 (27.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NC [NC, NC]	NC [NC, NC]
ハザード比 [95%CI] *1	0.80 [0.50, 1.31]	
p 値 (両側) *2	0.4267	

*1: 治療（本薬、プラセボ）、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による化学療法に対する効果（CR、PR）、組入れ前の最後から2番目の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における病勢進行までの期間（6～12カ月以下、12カ月超）を共変量としたCox回帰、*2: 無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に対する効果（CR、PR）、組入れ前の最後から2番目の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における病勢進行までの期間（6～12カ月以下、12カ月超）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.0002



Number of patients at risk:

本薬群	196	194	192	190	183	173	166	156	98	55	20	5	0
プラセボ群	99	98	97	93	92	80	79	76	47	29	12	3	0

図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2016年9月19日データカットオフ）

加えて、SOLO2 試験の日本人集団における治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 4 のとおりであった。

表 21 日本人集団における PFS の最終解析結果（治験責任医師判定、FAS、2016 年 9 月 19 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	8	6
イベント数 (%)	3 (37.5)	5 (83.3)
中央値 [95%CI] (カ月)		
ハザード比 [95%CI] *1	0.22 [0.04, 0.91]	
p 値 (両側) *2	0.0261	

*1：治療（本薬、プラセボ）を共変量とした Cox 回帰、*2：log-rank 検定

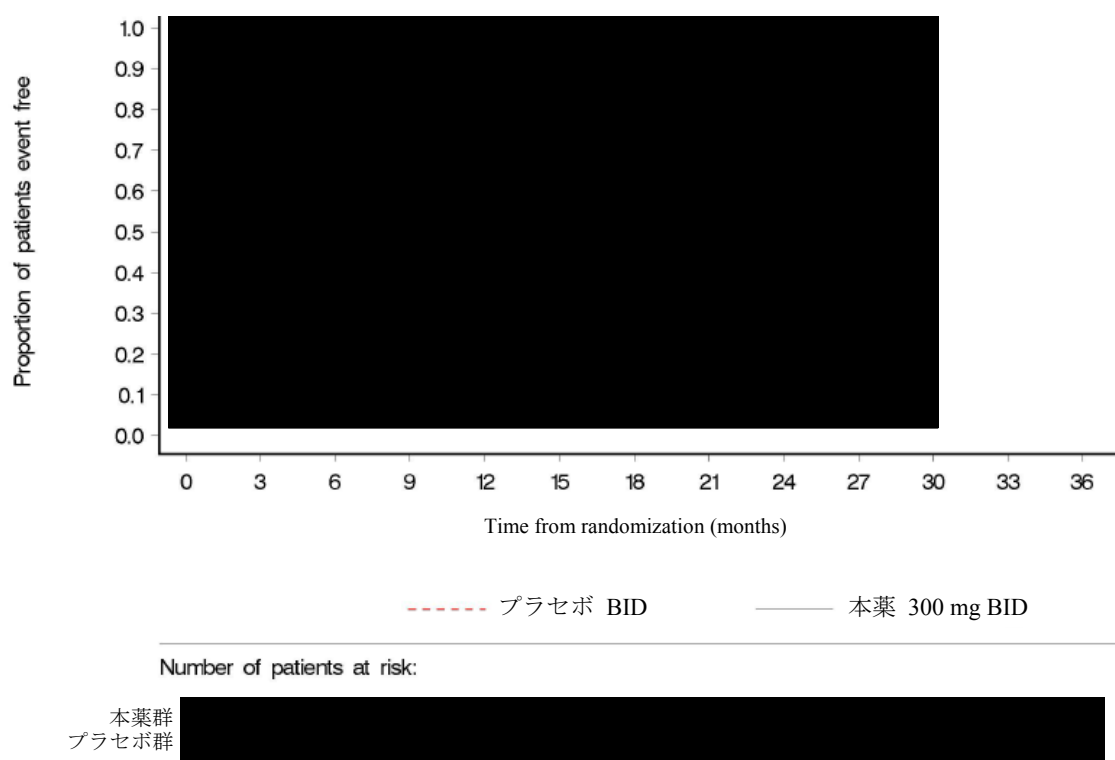


図4 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、FAS、2016 年 9 月 19 日データカットオフ)

19 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性の評価において、事前に設定された有効性判断基準を満たした (7.1.4.1 参照)。なお、19 試験において、BRCA 遺伝子変異の有無別の本薬の有効性の結果は表 22 及び図 5 のとおりであった。

表22 BRCA遺伝子変異の有無別のPFSの最終解析結果 (治験責任医師判定、FAS、2010年6月30日データカットオフ)

	陽性		陰性	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	53	43	50	64
イベント数 (%)	17 (32.1)	33 (76.7)	24 (48.0)	44 (68.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.2 [8.3, NC]	4.1 [2.8, 5.1]	8.3 [5.5, NC]	5.5 [3.7, 5.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.17 [0.09, 0.31]		0.50 [0.29, 0.82]	
p 値 (両側) *2	<0.00001		0.00572	

*1: 治療 (本薬、プラセボ)、民族 (ユダヤ系、非ユダヤ系)、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に対する効果 (CR、PR)、組入れ前の最後から 2 番目の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における病勢進行までの期間 (6～12 カ月以下、12 カ月超) を共変量とした Cox 回帰、*2: 民族 (ユダヤ系、非ユダヤ系)、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に対する効果 (CR、PR)、組入れ前の最後から 2 番目の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における病勢進行までの期間 (6～12 カ月以下、12 カ月超) を層別因子とした Cox 回帰に基づく尤度比検定

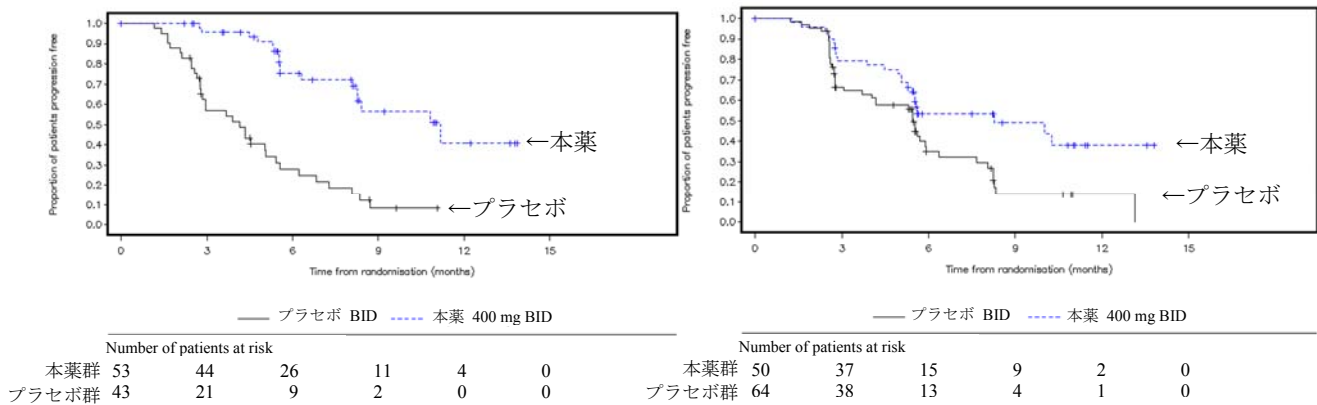


図5 BRCA遺伝子変異の有無別のPFS（治験責任医師判定）の最終解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2010年6月30日データカットオフ、左：陽性、右：陰性）

また、19 試験において、副次評価項目とされた OS について、FAS における最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 23 及び図 6 のとおりであった。

表23 OSの最終解析結果（FAS、2010年6月30日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	136	129
イベント数 (%)	98 (72.1)	112 (86.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	29.8 [26.9, 35.7]	27.8 [24.4, 33.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.55, 0.95]	
p 値 (両側) *2	0.02138	

*1：治療（本薬、プラセボ）、民族（ユダヤ系、非ユダヤ系）、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に対する効果（CR、PR）、組入れ前の最後から2番目の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における病勢進行までの期間（6～12カ月以下、12カ月超）を共変量としたCox回帰、*2：民族（ユダヤ系、非ユダヤ系）、無作為化直前の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に対する効果（CR、PR）、組入れ前の最後から2番目の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における病勢進行までの期間（6～12カ月以下、12カ月超）を層別因子としたCox回帰に基づく尤度比検定

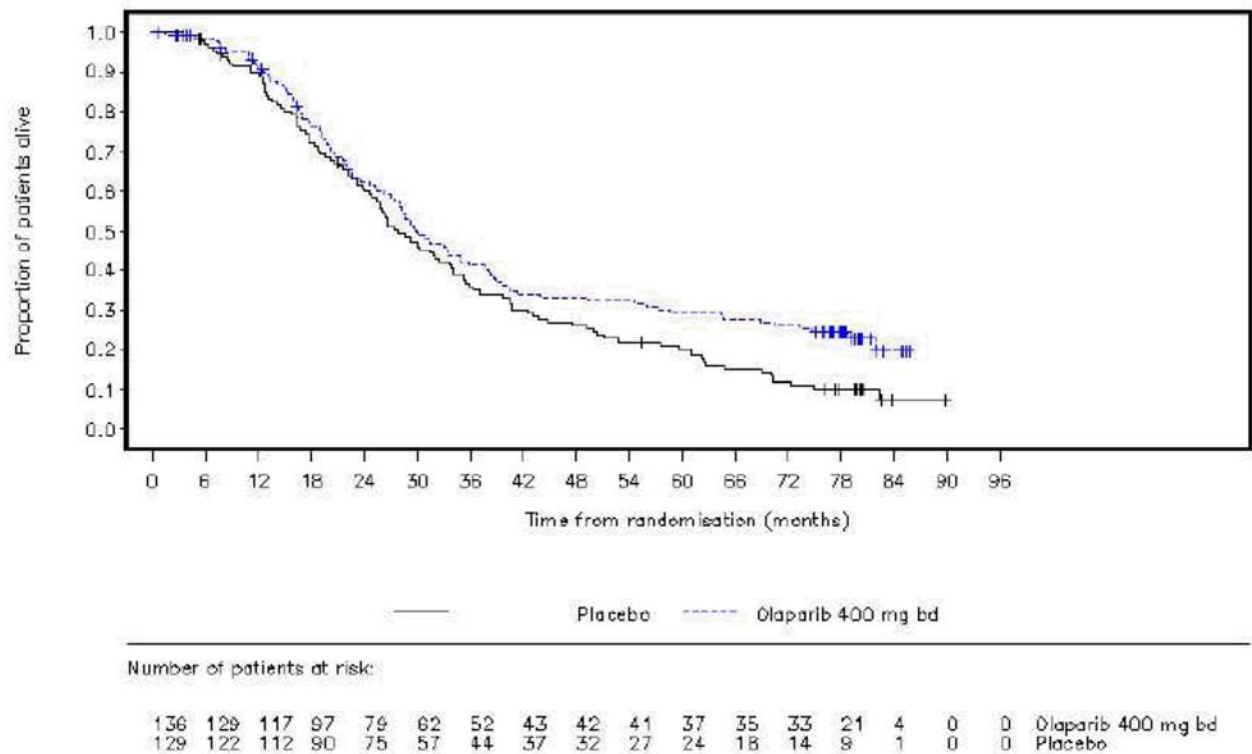


図6 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（FAS、2010年6月30日データカットオフ）

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、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- **BRCA** 遺伝子変異陽性で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 SOLO2 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- **BRCA** 遺伝子変異の有無を問わず、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 19 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性の評価において、事前に規定された有効性判断基準を満たし、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- SOLO2 試験及び 19 試験の OS の結果について、プラセボ群と比較して本薬群で OS が短縮される傾向は認められなかったこと。
- SOLO2 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、SOLO2 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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、上記の有害事象に加えて、消化管障害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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、SOLO2 試験及び 19 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、以下のように説明している。

SOLO2 試験及び 19 試験における安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（SOLO2 試験及び 19 試験）

	例数 (%)			
	SOLO2 試験		19 試験	
	本薬群 195 例	プラセボ群 99 例	本薬群 136 例	プラセボ群 128 例
全有害事象	192 (98.5)	94 (94.9)	132 (97.1)	119 (93.0)
Grade 3 以上の有害事象	72 (36.9)	18 (18.2)	59 (43.4)	28 (21.9)
死亡に至った有害事象			2 (1.5)	0
重篤な有害事象	35 (17.9)	8 (8.1)	31 (22.8)	11 (8.6)
投与中止に至った有害事象	21 (10.8)	2 (2.0)	8 (5.9)	2 (1.6)
休薬に至った有害事象	88 (45.1)	18 (18.2)	47 (34.6)	12 (9.4)
減量に至った有害事象	49 (25.1)	3 (3.0)	35 (25.7)	6 (4.7)

SOLO2 試験において、プラセボ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：148 例（75.9%）、プラセボ群：33 例（33.3%）、以下、同順）、貧血（84 例（43.1%）、7 例（7.1%））、疲労（74 例（37.9%）、15 例（15.2%））、嘔吐（73 例（37.4%）、19 例（19.2%））、下痢（64 例（32.8%）、20 例（20.0%））、味覚異常（52 例（26.7%）、7 例（7.1%））、頭痛（49 例（25.1%）、13 例（13.1%））、食欲減退（43 例（22.1%）、11 例（11.1%））、咳嗽（33 例（16.9%）、5 例（5.1%））、発熱（26 例（13.3%）、6 例（6.1%））、浮動性めまい（26 例（13.3%）、5 例（5.1%））、好中球減少症（23 例（11.8%）、5 例（5.1%））、呼吸困難（23 例（11.8%）、1 例（1.0%））、血中クレアチニン増加（21 例（10.8%）、1 例（1.0%））、白血球減少症（20 例（10.3%）、1 例（1.0%））、血小板減少症（16 例（8.2%）、3 例（3.0%））、好中球数減少（14 例（7.2%）、1 例（1.0%））、膀胱炎（ ）、インフルエンザ様疾患（12 例（6.2%）、1 例（1.0%））及び血小板数減少（ ）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（38 例（19.5%）、2 例（2.0%））、悪心（ ）及び好中球数減少（ ）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（ ）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血（ ）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、認められなかった。

19 試験において、プラセボ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：96 例（70.6%）、プラセボ群：46 例（35.9%）、以下、同順）、疲労（73 例（53.7%）、50 例（39.1%））、嘔吐（48 例（35.3%）、18 例（14.1%））、便秘（30 例（22.1%）、14 例（10.9%））、頭痛（29 例（21.3%）、17 例（13.3%））、食欲減退（29 例（21.3%）、17 例（13.3%））、貧血（29 例（21.3%）、7 例（5.5%））、消化不良（27 例（19.9%）、11 例（8.6%））、上腹部痛（25 例（18.4%）、11 例（8.6%））、背部痛（25 例（18.4%）、14 例（10.9%））、咳嗽（24 例（17.6%）、13 例（10.2%））、味覚異常（22 例（16.2%）、8 例（6.3%））、腹部膨満（21 例（15.4%）、11 例（8.6%））、浮動性めまい（21 例（15.4%）、9 例（7.0%））、上気道感染（19 例（14.0%）、8 例（6.3%））、呼吸困難（18 例（13.2%）、8 例（6.3%））、尿路感染（16 例（11.8%）、7 例（5.5%））、発熱（14 例（10.3%）、4 例（3.1%））、筋痙攣（13 例（9.6%）、5 例（3.9%））、口内炎（12 例（8.8%）、4 例（3.1%））、末梢性ニューロパチー（12 例（8.8%）、3 例（2.3%））、及び血中クレアチニン増加（9 例（6.6%）、2 例（1.6%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疲労（11 例（8.1%）、4 例（3.1%））、貧血（8 例（5.9%）、1 例（0.8%））、好中球減少症（5 例（3.7%）、1 例（0.8%））、背部痛（4 例（2.9%）、0 例）、白血球減少症（3 例（2.2%）、0 例）及び悪心（3 例（2.2%）、0 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（3 例（2.2%）、0 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の用量等の差異及び *BRCA* 遺伝子変異の有無が安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

19 試験の本薬群（カプセル剤 400 mg BID）と比較して SOLO2 試験の本薬群（錠剤 300 mg BID）で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（SOLO2 試験：84 例（43.1%）、19 試験：29 例（21.3%）、以下、同順）、無力症（61 例（31.3%）、19 例（14.0%））、味覚異常（52 例（26.7%）、

22 例（16.2%））であった。同様に SOLO2 試験の本薬群（錠剤 300 mg BID）で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（38 例（19.5%）、8 例（5.9%））、発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血（6 例（3.1%）、0 例）であった。同様に SOLO2 試験の本薬群（錠剤 300 mg BID）で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、19 試験の本薬群（BRCA 遺伝子変異陽性：53 例、BRCA 遺伝子野生型：50 例）のうち、BRCA 遺伝子変異陽性集団及び野生型集団での全有害事象の発現率はそれぞれ 98.1 及び 100%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 35.8 及び 48.0%、重篤な有害事象はそれぞれ 22.6 及び 24.0%、投与中止に至った有害事象はそれぞれ 9.4 及び 4.0%、死亡に至った有害事象は 3.8 及び 2.0%であり、BRCA 遺伝子変異の状況と本薬の安全性との間に明確な差異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。

SOLO2 試験及び 19 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等が認められたものの、本薬の休薬・減量等により対応可能であり、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管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬（錠剤）300 mg BID 投与は忍容可能と判断した。ただし、SOLO2 試験及び 19 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬（カプセル剤）400 mg BID 投与と比較して本薬（錠剤）300 mg BID 投与で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、本薬の休薬・減量等により対処可能であり、臨床使用時に問題となる差異は認められておらず、本薬の安全性について、カプセル剤 400 mg BID 投与と錠剤 300 mg BID 投与との間に明確な差異はないと判断した。

なお、本薬の安全性について BRCA 遺伝子変異の有無間に明確な差異はないと判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、SOLO2 試験において確認された安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SOLO2 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 25 のとおりであった。

	表 25 安全性の概要（SOLO2 試験）	
	例数（%）	
	日本人患者	外国人患者
	本薬群 8 例	本薬群 187 例
全有害事象	8 (100)	184 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	4 (50.0)	68 (36.4)
死亡に至った有害事象		
重篤な有害事象	2 (25.0)	33 (17.6)
投与中止に至った有害事象	1 (12.5)	20 (10.7)
休薬に至った有害事象	5 (62.5)	83 (44.4)
減量に至った有害事象	1 (12.5)	48 (25.7)

SOLO2 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 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（日本人：5 例（62.5%）、外国人：79 例（42.2%）、以下、同順）、好中球数

減少（5 例（62.5%）、9 例（4.8%））、白血球数減少（5 例（62.5%）、6 例（3.2%））、食欲減退（3 例（37.5%）、40 例（21.4%））、口内炎（3 例（37.5%）、17 例（9.1%））、リンパ球数減少（3 例（37.5%）、3 例（1.6%））、倦怠感（3 例（37.5%）、2 例（1.1%））、上気道感染（1 例（1.1%）、12 例（6.4%））、膀胱炎（1 例（1.1%）、11 例（5.9%））及び血小板数減少（1 例（1.1%）、10 例（5.3%））であった。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 Grade 3 以上の有害事象は、貧血（4 例（50.0%）、34 例（18.2%））、好中球数減少（1 例（1.1%）、4 例（2.1%））、血小板数減少（1 例（1.1%）、1 例（0.5%））、胃癌（1 例（1.1%）、1 例（0.5%））及びアナフィラキシー反応（1 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 10%以上高かった重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（1 例（1.1%））、過敏症（1 例（1.1%））、腸閉塞（1 例（1.1%）、2 例（1.1%））及び胃癌（1 例（1.1%）、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 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は、四肢痛（1 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 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（4 例（50.0%）、37 例（19.8%））、好中球数減少（1 例（1.1%）、3 例（1.6%））、血小板数減少（1 例（1.1%）、2 例（1.1%））、腸閉塞（1 例（1.1%）、2 例（1.1%））、上気道感染（1 例（1.1%））、四肢痛（1 例（1.1%））及び胃癌（1 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 10%以上高かった減量及び死亡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。

日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった貧血、悪心、好中球数減少、白血球数減少等は休薬・減量及び対症療法により管理可能であったことから、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、主に SOLO2 試験及び 19 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 骨髄抑制について

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として MedDRA PT の「貧血」、「ヘモグロビン減少」、「ヘマトクリット減少」、「赤血球数減少」、「赤血球減少症」、「巨赤芽球性貧血」、「発熱性好中球減少症」、「顆粒球減少症」、「顆粒球数減少」、「好中球減少症」、「好中球減少性敗血症」、「好中球数減少」、「好中球減少性感染」、「白血球減少症」、「白血球数減少」、「リンパ球減少症」、「リンパ球数減少」、「血小板減少症」、「血小板数減少」、「血小板クリット減少」、「血小板生成減少」及び MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計した。

SOLO2 試験及び 19 試験における骨髄抑制の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 骨髄抑制の発現状況 (SOLO2 試験及び 19 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)							
	SOLO2 試験				19 試験			
	本薬群 195 例		プラセボ群 99 例		本薬群 136 例		プラセボ群 128 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	101 (51.8)	47 (24.1)	13 (13.1)	5 (5.1)	38 (27.9)	16 (11.8)	16 (12.5)	3 (2.3)
貧血	84 (43.1)	38 (19.5)	7 (7.1)	2 (2.0)	29 (21.3)	8 (5.9)	7 (5.5)	1 (0.8)
好中球減少症	23 (11.8)	5 (2.6)	5 (5.1)	4 (4.0)	7 (5.1)	5 (3.7)	5 (3.9)	1 (0.8)
白血球減少症	20 (10.3)		1 (1.0)		3 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	0
血小板減少症	16 (8.2)		3 (3.0)		5 (3.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	0
好中球数減少	14 (7.2)		1 (1.0)		0	0	1 (0.8)	0
血小板数減少					0	0	1 (0.8)	0
白血球数減少	11 (5.6)		1 (1.0)		0	0	0	0
リンパ球数減少					1 (0.7)	0	0	0
リンパ球減少症					1 (0.7)	0	0	0
発熱性好中球減少症					0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
ヘモグロビン減少					3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.6)	0
赤血球数減少					1 (0.7)	0	0	0
好中球減少性敗血症					0	0	0	0
ヘマトクリット減少					1 (0.7)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0
巨赤芽球性貧血	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

SOLO2 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬群で 10/195 例 (5.1% : 貧血 1 例、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症 2 例) に認められ、
、うち、本薬群の 9/195 例 (4.6% : 貧血 1 例、好中球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症 2 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 9/195 例 (4.6% : 貧血 1 例、好中球減少症 1 例、血小板減少症、白血球減少症及び好中球数減少 2 例 (重複あり))、
。休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 53/195 例 (27.2% : 貧血 1 例、好中球減少症 1 例、白血球減少症 1 例、血小板減少症及び好中球数減少 2 例、血小板数減少 1 例、白血球数減少 1 例、リンパ球数減少及び好中球減少性敗血症 2 例 (重複あり))、
。減量に至った骨髄抑制は本薬群で 32/195 例 (16.4% : 貧血 1 例、好中球減少症 1 例、白血球減少症 1 例、白血球数減少、血小板減少症及び好中球数減少 2 例 (重複あり)) に認められ、
。

19 試験において、死亡に至った骨髄抑制は、本薬群で 1/136 例（0.7%：血小板減少症 1 例）に認められ、プラセボ群では認められず、うち、本薬群の血小板減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬群で 6/136 例（4.4%：貧血 3 例、汎血球減少症 2 例、血小板減少症 1 例）に認められ、プラセボ群で認められず、うち、本薬群の汎血球減少症 2 例、貧血及び血小板減少症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 1/136 例（0.7%：汎血球減少症 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 7/136 例（5.1%：貧血 4 例、血小板減少症 3 例、好中球減少症及び白血球減少症各 2 例（重複あり））に認められ、プラセボ群では認められなかった。減量に至った骨髄抑制は本薬群で 11/136 例（8.1%：貧血 5 例、好中球減少症及びヘモグロビン減少各 2 例、白血球減少症、血小板減少症、汎血球減少症及び巨赤芽球性貧血各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 1/128 例（0.8%：貧血 1 例）に認められた。

SOLO2 試験及び 19 試験の本薬群における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 29 日（1～589 日）及び 32 日（8～1,401 日）であった。

また、本薬投与により重篤な貧血を発現した患者の詳細は表 27 のとおりであった。

表 27 重篤な貧血を発現した患者一覧（SOLO2 試験及び 19 試験の本薬群）

試験名	年齢	有害事象 (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期* (日 目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	輸血又は造 血刺激剤 の使用	転帰	因果 関係
SOLO2 試験	4	貧血 貧血							
	6	貧血 貧血							
	5	貧血							
	7	貧血							
	6	貧血							
	4	貧血 貧血 貧血 貧血							
	5	貧血							
	7	貧血							
19 試験	6	貧血	2	22	145	なし	あり	未回復	なし
	6	貧血	4	14	100	なし	あり	回復	なし

*：本薬の投与開始日からの期間

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SOLO2 試験及び 19 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で骨髄抑制の発現率が高く、特に発現率の高い貧血については輸血等の処置を要する重篤な事象も認められていることから、本薬の投与に際して貧血等の骨髄抑制の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び発現時の対応等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD について

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「胞隔炎」、「びまん性肺胞障害」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」及び「放射線性肺臓炎」に該当する事象を集計した。

SOLO2 試験及び 19 試験における ILD の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 ILD の発現状況（SOLO2 試験及び 19 試験）

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)							
	SOLO2 試験				19 試験			
	本薬群 195 例		プラセボ群 99 例		本薬群 136 例		プラセボ群 128 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD		0		0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
肺臓炎		0		0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0
放射線性肺臓炎		0		0	0	0	0	0

SOLO2 試験において、死亡に至った ILD、休薬に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は、本薬群で 1/195 例（0.5%：肺臓炎 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定

されなかった。投与中止に至った ILD は 1/195 例（0.5%：肺臓炎 1 例）に認められた。■■■■■。

19 試験において、死亡に至った ILD、重篤な ILD、投与中止に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。休薬に至った ILD は、本薬群で 1/136 例（0.7%：肺臓炎 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

SOLO2 試験及び 19 試験の本薬群における ILD の初回発現時期は、それぞれ 83 日（中央値）（範囲：29～85 日）及び 83 日であった。

また、本薬の臨床試験³⁶⁾において、重篤又は死亡に至った ILD を発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。

表 29 本薬の臨床試験において重篤又は死亡に至った ILD を発現した患者一覧（本薬投与群）

年齢/ 性別	疾患	治療	剤形/ 用法・用量	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期* (日 目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
SOLO2 試験											
5■/女	卵巣癌	本薬	■■■■■	肺臓炎							
OC02 試験											
5■/男	NSCLC	本薬	カプセル剤/ 200 mg BID	肺臓炎	4	133	26	中止	あり	重篤	未回復
6C04 試験											
7■/男	NSCLC	本薬	錠剤/ 300 mg BID	肺臓炎	3	174	不明	不明	あり	重篤	回復
OC20 試験											
4■/女	乳癌	本薬	カプセル剤/ 400 mg BID	肺臓炎	3	10	81	中止	あり	重篤	回復
BC04 試験											
4■/男	胃癌	本薬/PTX	錠剤/ 100 mg BID	間質性 肺疾患	4	38	12	不明	あり	重篤	回復
DC08 試験											
8■/男	前立腺癌	本薬/アビ ラテロン	錠剤/ 300 mg BID	肺臓炎	5	341	13	中止	あり	重篤	死亡
L135 試験											
5■/女	NSCLC	本薬/ゲフ イチニブ	錠剤/ 200 mg BID	肺臓炎	3	25	不明	中止	あり	重篤	回復
OC05 試験											
6■/女	膵臓癌	本薬/GEM	錠剤/ 100 mg QD	肺臓炎	3	165	10	不明	なし	重篤	回復
OC06 試験											
4■/女	胸腺癌	本薬/ノギ テカン	カプセル剤/ 50 mg BID	肺臓炎	2	748	継続	休薬	あり	重篤	未回復
OC39 試験											
5■/男	胃癌	本薬/PTX	錠剤/ 100 mg BID	肺臓炎	不明	612	不明	中止	あり	重篤	未回復

³⁶⁾ 本申請で提出されたすべての臨床試験及び当該試験以外の臨床試験で、用量漸増パートで進行固形癌、拡大パートで治癒切除不能な膵臓癌を対象とした OC05 試験（GEM との併用投与）、進行固形癌を対象とした OC06 試験（ノギテカンとの併用投与）、進行固形癌を対象とした OC48 試験（CDDP 及び GEM との併用投与）、BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な卵巣癌を対象とした 8C01 試験（本薬単独投与）、切除不能な胃癌を対象とした BC04 試験（PTX との併用投与）、進行固形癌を対象とした 30C08 試験（AZD5363 との併用投与）、トリプルネガティブ乳癌又は高悪性度漿液性卵巣癌を対象とした OC77 試験（BKM120 との併用投与）、進行固形癌を対象とした 0L01 試験（DXR との併用投与）、切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした L135 試験（ゲフィチニブとの併用投与）、転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした DC08 試験（アビラテロンとの併用投与）、再発・転移性胃癌を対象とした OC39 試験（PTX との併用投与）、並びに局所進行 NSCLC を対象とした OC70 試験（放射線療法及び CDDP との併用投与）が含まれる。

年齢/ 性別	疾患	治療	剤形/ 用法・用量	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期* (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
0C48 試験											
6■/女	肺癌	本薬 /CDDP /GEM	カプセル剤/ 100 mg BID	肺臓炎	3	7	50	中止	不明	重篤	回復
0C70 試験											
6■/女	NSCLC	本薬/放射 線療法	錠剤/ 25 mg BID	放射線性 肺臓炎	2	73	不明	不明	あり	重篤	回復
5■/男	NSCLC		錠剤/ 25 mg QD	肺臓炎	5	366	36	不明	なし	重篤	死亡
0C77 試験											
5■/女	乳癌	本薬 /BKM120	錠剤/ 300 mg BID	肺臓炎	3	200	18	中止	なし	重篤	回復
0L01 試験											
3■/女	卵巣癌	本薬/DXR	カプセル剤/ 400 mg BID	肺臓炎	2	131	7	不明	あり	重篤	回復
7■/女	小細胞 肺癌		カプセル剤/ 100 mg BID	肺臓炎	5	89	6	不明	あり	重篤	死亡
6■/女	乳癌		カプセル剤/ 200 mg BID	肺臓炎	5	36	3	不明	あり	重篤	死亡
30C08 試験											
6■/女	卵巣癌	本薬 /AZD5363	錠剤/ 300 mg BID	肺臓炎	不明	63	62	中止	あり	重篤	回復
8C01 試験											
5■/女	卵巣癌	本薬	錠剤/ 300 mg BID	肺臓炎	3	80	90	中止	あり	重篤	回復
6■/女	卵巣癌		錠剤/ 300 mg BID	肺臓炎	2	82	39	中止	あり	重篤	回復

*：本薬の投与開始日からの期間

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できないILDによる死亡例が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際してILDの発現には注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA PTの「悪心」、「嘔吐」、「下痢」、「口内炎」、「消化不良」、「上腹部痛」、「食欲減退」、「直腸出血」、「腸閉塞」及び「口腔内潰瘍形成」に該当する事象を集計した。

SOLO2 試験及び 19 試験における消化管障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 消化管障害の発現状況 (SOLO2 試験及び 19 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)							
	SOLO2 試験				19 試験			
	本薬群 195 例		プラセボ群 99 例		本薬群 136 例		プラセボ群 128 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	169 (86.7)	14 (7.2)	55 (55.6)	2 (2.0)	112 (82.4)	8 (5.9)	72 (56.3)	3 (2.3)
悪心	148 (75.9)		33 (33.3)		96 (70.6)	3 (2.2)	46 (35.9)	0
嘔吐	73 (37.4)	5 (2.6)	19 (19.2)	1 (1.0)	48 (35.3)	3 (2.2)	18 (14.1)	1 (0.8)
下痢	64 (32.8)		20 (20.2)		37 (27.2)	3 (2.2)	31 (24.2)	3 (2.3)
食欲減退	43 (22.1)	0	11 (11.1)	0	29 (21.3)	0	17 (13.3)	0
消化不良	22 (11.3)	0	8 (8.1)	0	27 (19.9)	0	11 (8.6)	0
口内炎	20 (10.3)		6 (6.1)		12 (8.8)	0	4 (3.1)	0
口腔内潰瘍形成	4 (2.1)		1 (1.0)		4 (2.9)	0	1 (0.8)	0
直腸出血	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
腸閉塞	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0

SOLO2 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は、本薬群で 4/195 例 (2.1% : 腸閉塞 1 例、悪心及び嘔吐 1 例 (重複あり))、
、うち、本薬群の悪心及び嘔吐 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬群で 1/195 例 (0.5% : 悪心 1 例) に認められ、
。休薬に至った消化管障害は本薬群で 31/195 例 (15.9% : 嘔吐 1 例、悪心 1 例、下痢 1 例、消化不良及び腸閉塞 1 例、口内炎及び食欲減退 1 例、口腔内潰瘍形成 1 例 (重複あり))、
。減量に至った消化管障害は本薬群で 4/195 例 (2.1% : 悪心 1 例、消化不良及び口腔内潰瘍形成 1 例)、
。

19 試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は、本薬群で 3/136 例 (2.2% : 嘔吐 2 例、悪心、下痢及び腸閉塞各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 1/128 例 (0.8% : 腸閉塞 1 例) に認められ、うち、本薬群の嘔吐及び下痢各 1 例、プラセボ群の腸閉塞 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は本薬群で 1/136 例 (0.7% : 悪心 1 例)、プラセボ群で 1/128 例 (0.8% : 悪心 1 例) に認められた。休薬に至った消化管障害は本薬群で 22/136 例 (16.2% : 嘔吐 11 例、悪心 9 例、下痢 5 例、口内炎 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 4/128 例 (3.1% : 下痢 2 例、悪心、嘔吐、腸閉塞各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った消化管障害は本薬群で 11/136 例 (8.1% : 悪心 5 例、嘔吐 4 例、下痢、口内炎及び腸閉塞各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 1/128 例 (0.8% : 嘔吐 1 例) に認められた。

SOLO2 試験及び 19 試験の本薬群における消化管障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 4 日 (1~408 日) 及び 4 日 (1~127 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SOLO2 試験及び 19 試験において、認められた消化管障害の多くは Grade 2 以下であったものの、プラセボ群と比較して本薬群で消化管障害の発現率が高いことから、本薬の投与に際して消化管障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 二次性悪性腫瘍について

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍として、MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」及び「詳細不明の腫瘍」、MedDRA PT の「MDS」、「MDS の転化」、「分類不能な MDS」、「急性骨髄性白血病」、「芽球増加を伴う不応性貧血」、「環状鉄芽球を伴う不応性貧血」、「多血球系異形成を伴う不応性血球減少症」、「単系統の異形成を伴う不応性血球減少症」、「CMML」、「5q マイナス症候群」、「急性巨核芽球性白血病」、「急性単球性白血病」、「再発急性骨髄性白血病」、「急性骨髄単球性白血病」、「急性前骨髄球性白血病」、「赤白血病」、「急性混合性白血病」、「急性白血病」、「急性未分化型白血病」、「芽球発症」、「骨髄性白血病の芽球発症」、「緑色腫」、「好酸球性白血病」、「好塩基球性白血病」、「顆粒球白血病」、「単球性白血病」、「骨髄性白血病」、「PML/RAR α 遺伝子発現」、「血球減少症」、「免疫グロブリン血症」、「白血病卵巣浸潤」に該当する事象を集計した。

SOLO2 試験及び 19 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 二次性悪性腫瘍の発現状況 (SOLO2 試験及び 19 試験) (データカットオフ日: 20 年 月 日)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)							
	SOLO2 試験				19 試験			
	本薬群 195 例		プラセボ群 99 例		本薬群 136 例		プラセボ群 128 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	6 (3.1)	6 (3.1)	5 (5.1)	5 (5.1)	6 (4.4)	5 (3.7)	2 (1.6)	2 (1.6)
胃癌					0	0	0	0
AML	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
MDS	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (3.0)	3 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
形質細胞性骨髄腫					0	0	0	0
CMML					0	0	0	0
浸潤性乳管癌					0	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
乳管内増殖性病変	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
甲状腺乳頭癌	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口腔内扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
膀胱癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

SOLO2 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群で 2/195 例 (1.0% : AML 例)、
、うち、本薬群の AML 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群で 6/195 例 (3.1% : AML 例、胃癌、MDS、形質細胞性骨髄腫及び CMML 例)、
、うち、本薬群の AML 例、MDS 及び CMML 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った二次性悪性腫瘍は本薬群で 4/195 例 (2.1% : AML、MDS、形質細胞性骨髄腫及び CMML 例) に認められ、
。休薬に至った二次性悪性腫瘍は本薬群で 2/195 例 (1.0% : 胃癌及び MDS 例)、
。減量に至った二次性悪性腫瘍は、いずれの群でも認められなかった。

19 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群で 2/136 例 (1.5% : AML 及び MDS 各 1 例)、プラセボ群では認められず、うち、本薬群の AML 及び MDS 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群で 5/136 例 (3.7% : AML、MDS、乳管内増殖性病変、甲状腺乳頭癌、口腔内扁平上皮癌各 1 例)、プラセボ群で 1/128 例 (0.8% : 膀胱癌 1 例) に認められ、うち、本薬群の AML、MDS 及び口腔内扁平上皮癌各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った二次性悪性腫瘍は本薬群で 1/136 例（0.7%：口腔内扁平上皮癌 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。休薬に至った二次性悪性腫瘍は本薬群で 2/136 例（1.5%：結腸腺癌及び乳管内増殖性病変各 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。減量に至った二次性悪性腫瘍は、いずれの群でも認められなかった。

SOLO2 試験及び 19 試験の本薬群における二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 519 日（218～797 日）及び 1,106 日（145～2,147 日）であった。

また、BC01 試験、19 試験、SOLO2 試験及び海外製造販売後において、本薬投与により二次性悪性腫瘍を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧（SOLO2 試験及び 19 試験の本薬群、並びに海外製造販売後）

試験名	年齢	PT (MedDRA ver.19.0)	発現時期*1 (日目)	処置	因果 関係	重篤/ 非重篤	転帰
SOLO2 試験	5						
	5						
	5						
	7						
	4						
19 試験	5						
	6	乳管内増殖性病変	469	休薬	なし	重篤	回復
	5	甲状腺乳頭癌	2150	継続	なし	重篤	未回復
	8	口腔内扁平上皮癌	2065	中止	あり	重篤	未回復
	5	結腸癌	145	休薬	なし	非重篤	未回復
海外製造販売後*2	7	MDS	227	中止	あり	重篤	死亡
	5	MDS/AML	1750	既に中止	あり	重篤	死亡
	6	MDS	不明	中止	あり	重篤	未回復
	不明	MDS	不明	中止	あり	重篤	未回復
	不明	MDS	101	既に中止	あり	重篤	死亡
	5	MDS	136	既に中止	あり	重篤	不明
	6	MDS	110	既に中止	あり	重篤	死亡
	4	MDS	306	中止	あり	重篤	死亡
	5	MDS/AML	84	既に中止	あり	重篤	死亡
	5	AML	428	中止	あり	重篤	死亡
	不明	AML	不明	不明	あり	重篤	死亡
	5	AML	247	中止	あり	重篤	死亡
	6	AML	426	既に中止	あり	重篤	未回復
	不明	皮膚神経内分泌癌	不明	中止	なし	重篤	不明
	5	乳癌	不明	不明	なし	重篤	不明
	不明	膵臓癌	不明	中止	不明	重篤	不明
	不明	胃癌/腎癌	不明	不明	不明	重篤	不明
	5	MDS	62	既に中止	不明	重篤	死亡
	不明	MDS	不明	不明	不明	重篤	不明
	不明	AML	不明	不明	不明	重篤	不明
	不明	AML	不明	中止	不明	重篤	不明
	6	MDS/AML	不明	既に中止	不明	重篤	死亡
	5	MDS	不明	中止	不明	重篤	不明
	6	MDS	427	中止	不明	非重篤	未回復
	7	急性白血病	405	既に中止	不明	重篤	死亡
	5	MDS	不明	中止	不明	重篤	不明
	5	AML	273	既に中止	不明	重篤	未回復
	不明	AML	152	既に中止	不明	重篤	不明
	6	芽球増加を伴う不応性貧血	不明	休薬	不明	重篤	未回復
	7	腹膜新生物	不明	継続	なし	重篤	不明

*1：本薬の投与開始日からの期間、*2：20 年 月 日データカットオフ（データカットオフ時点における海外の承認用法・用量は本薬（カプセル剤）400 mg BID）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SOLO2 試験において、本薬群とプラセボ群における二次性悪性腫瘍の発現率は同様であったものの、BC01 試験、19 試験、SOLO2 試験及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍による死亡例が認められたことを考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現には注意が必要である。特に MDS 及び AML については、当該事象以外の二次性悪性腫瘍と比較して報告が多ことから、MDS、AML 等の血液疾患の発現には注意が必要である。

以上より、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、二次性悪性腫瘍の発現には長期間を要する場合もあることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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*遺伝子変異陽性の卵巣癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発例を対象とすること。
- 直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に奏効を示している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。

また、本邦における本申請後の2017年8月に米国において、SOLO2試験及び19試験に基づき、*BRCA*遺伝子変異陽性に限定せずに卵巣癌に係る効能・効果で承認されたことを踏まえ、本邦でも米国と同様に「*BRCA*遺伝子変異陽性」に限定しない効能・効果とすることが申請者により提案された。

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、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「再発卵巣癌」と設定することが適切であると判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者を対象とすること。
- 直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に奏効が継続している患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

7.R.4.1 本薬の投与対象について

再発卵巣癌患者に対する本薬の記載が認められる国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における記載内容について、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.3.2017）：

本薬単独投与は、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の卵巣癌に対する維持療法³⁷⁾ としての治療選択肢の一つである。

- 米国NCI PDQ（2017年4月20日版）：
3つ以上の化学療法歴のある、**BRCA**遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者に対する治療として本薬はFDAにより承認された。
- 国内診療ガイドライン（2015年版）：
19試験の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から6カ月以上の再発で、高異型度漿液性腺癌患者に対する治療として本薬単独投与の維持療法の有効性が示された。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) :
白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に奏効を示した再発卵巣癌患者を対象とした19試験の結果、維持療法として、本薬はプラセボと比較してPFSを延長した。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

SOLO2試験の結果から、**BRCA**遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者に対し、直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に奏効が維持されている場合に、本薬を維持療法として投与することは、臨床的意義のある新たな治療選択肢になると考える。したがって、本申請時には、添付文書の臨床成績の項にSOLO2試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、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、本薬の申請効能・効果を「**BRCA**遺伝子変異陽性の卵巣癌」と設定した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発例を対象とすること。
- 直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に奏効を示している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旨を注意喚起すること。

しかしながら、本邦における本申請後の2017年8月に米国において、SOLO2試験及び19試験に基づき、**BRCA** 遺伝子変異陽性に限定せずに卵巣癌に係る効能・効果で承認されたことを踏まえ、下記の点等も考慮すると、**BRCA** 遺伝子変異陰性の再発卵巣癌患者に対しても本薬の臨床的意義はあると考える。したがって、本邦でも米国と同様に「**BRCA** 遺伝子変異陽性」に限定しない効能・効果とすることが適切であると考え。なお、非盲検非対照の試験ではあるものの、**BRCA** 遺伝子変異陰性で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て本薬の有効性及び安全性の情報をさらに収集する国際共同第Ⅲ相試験（XXXXXXXXXX）を実施する予定である。

- **BRCA** 遺伝子変異の有無を問わず、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19試験の有効性の結果は、臨床的に意義のある結果であったこと（7.R.2.3 参照）。なお、19試験に日本

³⁷⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の後に、休薬期間を設けずに疾患進行まで化学療法を継続する治療法。

人患者は含まれていないものの、SOLO2 試験において日本人集団と全体集団との有効性及び安全性の結果について明確に異なる傾向は認められないこと（3.R.1 参照）等を考慮すると、日本人患者においても、BRCA 遺伝子変異の有無を問わず本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- SOLO2 試験の本薬群と 19 試験の本薬群との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）。
- NCCN ガイドラインにおいて、本薬は、BRCA 遺伝子変異の有無を問わず、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する維持療法として治療選択肢とされていること。
- 本薬の作用機序及び非臨床薬理試験の結果から、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌だけでなく、BRCA 遺伝子変異陰性の卵巣癌に対しても本薬が有効性を示すことが示唆されていること（3.R.1 参照）。

また、①SOLO2試験では、再発卵巣癌のうち高悪性度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌）又は高悪性度類内膜卵巣癌、及び②19試験では、漿液性卵巣癌のみが対象とされたことから、機構は、SOLO2 試験及び19試験で対象とされた組織型及び悪性度以外の卵巣癌患者に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に対して奏効が維持されている卵巣癌患者に対しては、組織型及び悪性度によらず、本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- PARPに対する阻害作用を有する本薬は、組織型及び悪性度によらず、腫瘍細胞内のHRR修復機構の破綻した腫瘍に対して治療効果が高いことが報告されていること（Clin Cancer Res 2014; 20: 764-75）。
- 国内外のガイドラインにおいて、卵巣癌に対する化学療法は組織型及び悪性度によらず治療方法が選択されていること（国内診療ガイドライン（2015年版）及びNCCNガイドライン（v.3.2017））。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の臨床的有用性が示された SOLO2 試験及び 19 試験の対象患者は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後に再発した卵巣癌患者であったことを考慮すると、本薬の投与対象が再発卵巣癌患者である旨については、効能・効果において明確にする必要があると判断した。なお、本薬の投与対象を BRCA 遺伝子変異陽性の患者に限定しないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項で 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旨及び検査方法についても設定する必要はないと判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、SOLO2 試験及び 19 試験で対象とされた患者の組織型、悪性度等を記載し、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「再発卵巣癌」と設定することが適切であると判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者を対象とすること。
- 直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に奏効が継続している患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはオラパリブとして 300 mg（150 mg 錠 2 錠）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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に本薬を維持療法として単独投与すること。
- 本薬の投与開始時に 300 mg を投与する際には 150 mg 錠 2 錠を使用し、100 mg 錠は減量時にのみ使用すること。
- 副作用発現時における本薬の減量の目安について。
- 中等度の腎機能障害のある患者に投与する際には、200 mg（100 mg 錠 2 錠）1 日 2 回への減量を考慮すること。
- 強力な CYP3A 阻害剤を併用する際には 200 mg（100 mg 錠 2 錠）1 日 2 回への減量を、中等度の CYP3A 阻害剤を併用する際には 150 mg（150 mg 錠 1 錠）1 日 2 回への減量を考慮すること。
- 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。

機構は、「6.R.2 腎機能障害患者に対する本薬の投与について」、「6.R.4 CYP3Aの阻害を介した薬物動態学的相互作用について」、「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、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 副作用発現時等における本薬の休薬・減量の目安について。
- 腎機能障害のある患者では、本薬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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績を基に設定した用法・用量でSOLO2試験が実施され、BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、SOLO2試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外第 I 相試験（0C02 試験）において、本薬（カプセル剤）100、200、400 又は 600 mg を BID で経口投与した結果、600 mg の用量群で 2 例の DLT が発現したため、本薬（カプセル剤）の MTD は 400 mg とされ、忍容性も良好であった。
- 海外第 I 相試験（0C24 試験）において、本薬（錠剤）300 mg BID は本薬（カプセル剤）400 mg BID と同様の腫瘍縮小効果が示され、また、忍容性も同程度であった。
- 国内第 I 相試験（BC01 試験）において、本薬（錠剤）300 mg を BID で経口投与した結果、DLT の発現は認められず、本薬（錠剤）300 mg は日本人患者においても忍容性が良好であった。
- 海外第 II 相試験（19 試験）の試験成績から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の後に、維持療法として本薬を単独投与することで、PFS の延長が認められ、また、PPK 解析の結果から、19 試験で設定された本薬（カプセル剤）400 mg BID 投与時と、本薬（錠剤）300 mg BID 投与時の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} が同程度であることが示唆されている（6.2.7.3 参照）。

また、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用することの有効性及び安全性を検討する目的

の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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PPK 解析の結果から、本薬（カプセル剤）400 mg BID 投与時と本薬（錠剤）300 mg BID 投与時の $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は同程度であると考える旨の申請者の考察については、推定値に基づくこと等から、臨床薬理学的な考察としては根拠が乏しいものの、SOLO2 試験及び 19 試験の成績等を考慮し、本薬の用法・用量を SOLO2 試験における設定に基づき、設定することは可能と判断した。したがって、本薬の用法・用量については、「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。」と整備した上で設定することが適切であると判断した。

また、申請時に用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた下記の注意喚起については、効能・効果に関連する使用上の注意の項（7.R.4参照）等で注意喚起されることから不要と判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に本薬を維持療法として単独投与すること。

7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

SOLO2試験で設定された休薬・減量の基準では、NCI-CTCAEのGrade 3又は4の有害事象が発現した場合に休薬することが規定されていたが、本薬が、がん化学療法に十分な知識・経験をもつ医師により使用される抗悪性腫瘍剤であることを考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意において以下の旨を注意喚起することで、有害事象の適切な管理が可能であると考える。

- 副作用が発現した場合は、必要に応じて休薬又は減量すること。副作用により本薬を減量する場合には、250 mg（100 mg及び150 mg錠各1錠）1日2回に減量し、その後必要であれば200 mg（100 mg錠2錠）1日2回に減量すること。

また、貧血、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症及び持続する血液毒性の管理について、具体的な休薬・減量・中止基準を設定しSOLO2試験を実施したが、当該有害事象は本薬の減量若しくは休薬、又は医療機関の標準手順に従った処置により管理可能であった。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、具体的な休薬・減量・中止基準を設定する必要はないと考える。加えて、持続する血液毒性の管理として、SOLO2試験では、MDSの診断が確定した場合に本薬を中止する規定としていたが、MDSはSOLO2試験において1例のみの報告であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において具体的な中止基準を設定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されるものであることを考慮し、MDSに関する本薬の中止基準を設定しない旨の申請者の説明について了承した。ただし、休薬・減量基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたSOLO2試験の休薬・減量の基準を目安として設定すべきであることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の休薬・減量の目安を下記のように設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	300 mg 1 日 2 回 (150 mg 錠 2 錠)
一次減量	250 mg 1 日 2 回
二次減量	200 mg 1 日 2 回

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与をヘモグロビン値≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬し、以下のように対応する。 • 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 • 2 回目の再開の場合、本薬を 1 レベル減量し投与する。 • 3 回目の再開の場合、本薬を 2 レベル減量し投与する。 • 再開後、好中球減少症又は血小板減少症を併発した場合 - 2 回目の再開時：本薬を 1 レベル減量し投与する。 - 3 回目の再開時：本薬を 2 レベル減量し投与する。
好中球数減少	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を Grade 1 以下に回復するまで休薬し、以下のように対応する。 • 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 • 2 回目の再開の場合、本薬を 1 レベル減量し投与する。 • 3 回目の再開の場合、本薬を 2 レベル減量し投与する。
血小板数減少	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を 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	本薬の投与を Grade 1 以下に回復するまで休薬する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

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、本薬が投与された全例を対象とした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、SOLO2 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、貧血・好中球減少症・血小板減少症、悪心・嘔吐、MDS・AML、二次性悪性腫瘍、肺臓炎、重度腎機能障害及び末期腎不全を有する患者への投与、中等度及び重度肝機能障害を有する患者への投与、高齢者への投与並びに performance status が 2 より大きい患者への投与を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の SOLO2 試験における発現状況等を踏まえ、300 例と設定した。

観察期間については、SOLO2 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うち、Grade 3 以上の事象はすべて本薬投与開始後 2 年以内に認められていること等を考慮し、2 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。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、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。

本調査の安全性検討事項については、「5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍、ILD、胚・胎児毒性及び腎機能障害患者への投与を設定する必要があると判断した。

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として設定する事象の SOLO2 試

験における発現状況等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 国内第 I 相試験 (BC01 試験)

有害事象はコホート 1 で 4/4 例 (100%)、コホート 2 で 7/7 例 (100%)、コホート 3 で 10/12 例 (83.3%) 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コホート 1 で 1/4 例 (25.0%)、コホート 2 で 7/7 例 (100%)、コホート 3 で 10/12 例 (83.3%) 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 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)					
	コホート 1 4 例		コホート 2 7 例		コホート 3 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	1 (25.0)	7 (100)	3 (42.9)	10 (83.3)	1 (8.3)
胃腸障害						
悪心	1 (25.0)	0	6 (85.7)	0	3 (25.0)	0
便秘	0	0	2 (28.6)	0	4 (33.3)	0
下痢	0	0	2 (28.6)	0	2 (16.7)	0
消化不良	0	0	2 (28.6)	0	1 (8.3)	0
イレウス	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
歯痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0
臨床検査						
白血球数減少	0	0	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (16.7)	1 (8.3)
好中球数減少	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (16.7)	1 (8.3)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	4 (57.1)	0	3 (25.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
倦怠感	0	0	2 (28.6)	0	2 (16.7)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (16.7)	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	1 (25.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
腎盂腎炎	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咽頭知覚不全	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	0	0
腎及び尿路障害						
タンパク尿	0	0	2 (28.6)	0	0	0

重篤な有害事象はコホート 1 で 1/4 例 (25.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象はコホート 1 でイレウス 1 例 (25.0%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 1/4 例 (25.0%)、コホート 2 で 1/7 例 (14.3%) 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、コホート 1 でイレウス 1 例 (25.0%)、コホート 2 で好中球数減少及び白血球数減少各 1 例 (14.3%) であり、うち、コホート 2 の好中球数減少

及び白血球数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO2 試験)

有害事象は本薬群で 192/195 例 (98.5%)、プラセボ群で 94/99 例 (94.9%) 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 180/195 例 (92.3%)、プラセボ群で 62/99 例 (62.6%) 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 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 195 例		プラセボ群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	192 (98.5)	72 (36.9)	94 (94.9)	18 (18.2)
胃腸障害				
悪心	148 (75.9)		33 (33.3)	
嘔吐	73 (37.4)	5 (2.6)	19 (19.2)	1 (1.0)
下痢	64 (32.8)		20 (20.2)	
腹痛	47 (24.1)	5 (2.6)	31 (31.3)	3 (3.0)
便秘	40 (20.5)		23 (23.2)	
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	74 (37.9)		15 (15.2)	
無力症	61 (31.3)	6 (3.1)	27 (27.3)	2 (2.0)
神経系障害				
味覚異常	52 (26.7)	0	7 (7.1)	0
頭痛	49 (25.1)		13 (13.1)	
血液及びリンパ系障害				
貧血	84 (43.1)	38 (19.5)	7 (7.1)	2 (2.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	43 (22.1)	0	11 (11.1)	0

重篤な有害事象は本薬群で 35/195 例 (17.9%)、プラセボ群で 8/99 例 (8.1%) 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 7 例 (3.6%)、腹痛及び腸閉塞各 3 例 (1.5%)、胃癌及び深部静脈血栓症各 2 例 (1.0%)、プラセボ群で便秘及び小腸閉塞各 2 例 (2.0%) であり、うち、本薬群の貧血 6 例、腹痛 1 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 21/195 例 (10.8%)、プラセボ群で 2/99 例 (2.0%) 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 6 例 (3.1%)、好中球減少症 2 例 (1.0%) であり、うち、貧血 5 例、好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅰ相試験 (0C24 試験)

7.3.3.1 PK 期

有害事象は 9/18 例 (50.0%) 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 3/18 例 (16.7%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は 1/18 例 (5.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は悪心 1 例 (5.6%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3.2 継続投与期

有害事象は 16/17 例 (94.1%) 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 9/17 例 (52.9%) であった。発現率が 40%以上の有害事象は、悪心 7 例 (41.2%) であった。

重篤な有害事象は 4/17 例 (23.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞 2 例 (18.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/17 例 (5.9%) 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、小腸閉塞 1 例 (5.9%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.3.3.3 継続投与拡大期

有害事象は 31/33 例 (93.9%) 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 24/33 例 (72.7%) に認められた。発現率が 60%以上の有害事象は、悪心 22 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は 5/33 例 (15.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 2 例 (6.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/33 例 (3.0%) 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、悪心、食欲減退及び嗜眠各 1 例 (3.0%) 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。

7.3.3.4 継続投与拡大の用量漸増期

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 82/83 例 (98.8%) に認められた。発現率が 80%以上の有害事象は、悪心 69 例 (83.1%) であった。

重篤な有害事象は 24/83 例 (28.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 7 例 (8.4%) 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 6/83 例 (7.2%) に認められた。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、発疹 2 例 (2.4%) 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。

7.3.3.5 継続投与拡大の錠剤無作為割付け期

有害事象は 60/62 例 (96.8%) 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 58/62 例 (93.5%) に認められた。発現率が 70%以上の有害事象は、悪心 48 例 (77.4%) であった。

重篤な有害事象は 15/62 例 (24.2%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、嘔吐 5 例 (8.1%)、小腸閉塞及び腹痛各 3 例 (4.8%) であり、うち、嘔吐 2 例、腹痛 1 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 3/62 例 (4.8%) 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、小腸閉塞、嘔吐及び腸閉塞各 1 例 (1.6%) であり、うち、嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (19 試験)

有害事象は本薬群で 132/136 例 (97.1%)、プラセボ群で 119/128 例 (93.0%) 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本薬群で 122/136 例 (90.0%)、プラセボ群で 93/128 例 (72.7%) 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 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 136 例		プラセボ群 128 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	132 (97.1)	59 (43.4)	119 (93.0)	28 (21.9)
胃腸障害				
悪心	96 (70.6)	3 (2.2)	46 (35.9)	0
嘔吐	48 (35.3)	3 (2.2)	18 (14.1)	1 (0.8)
下痢	37 (27.2)	3 (2.2)	31 (24.2)	3 (2.3)
腹痛	35 (25.7)	3 (2.2)	34 (26.6)	4 (3.1)
便秘	30 (22.1)	1 (0.7)	14 (10.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	73 (53.7)	11 (8.1)	50 (39.1)	4 (3.1)
神経系障害				
頭痛	29 (21.3)	0	17 (13.3)	1 (0.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	29 (21.3)	0	17 (13.3)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	29 (21.3)	8 (5.9)	7 (5.5)	1 (0.8)

重篤な有害事象は本薬群で 31/136 例 (22.8%)、プラセボ群で 11/128 例 (8.6%) 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 3 例 (2.2%)、汎血球減少症、便秘、小腸閉塞、大腿骨骨折及び呼吸困難各 2 例 (1.5%)、プラセボ群で小腸閉塞 3 例 (2.3%)、胃炎 2 例 (1.6%) であり、うち、本薬群の汎血球減少症 2 例、貧血及び呼吸困難各 1 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 8/136 例 (5.9%)、プラセボ群で 2/128 例 (1.6%) 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、本薬群で汎血球減少症、動悸、悪心、帯状疱疹、咽頭炎、筋肉痛、口腔内扁平上皮癌、出血性卒中、気管支拡張症及び紅斑性皮疹各 1 例 (0.7%)、プラセボ群で悪心及びそう痒性皮疹各 1 例 (0.8%) 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。

7.3.5 国内第 I 相試験 (0C01 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 100 mg 群で 3/3 例 (100%)、200 mg 群で 2/3 例 (66.7%)、400 mg 群で 6/6 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は 100 mg 群でヘマトクリット減少 2 例 (66.7%)、400 mg 群で悪心 4 例 (66.7%)、血中クレアチニン増加、白血球数減少及び貧血各 3 例 (50.0%) 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。

7.3.6 国際共同第 II 相試験 (0C41 試験)

7.3.6.1 併用投与期

有害事象は本薬/CBDCA/PTX 群で 81/81 例 (100%)、CBDCA/PTX 群で 73/75 例 (97.3%) 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/CBDCA/PTX 群で 81/81 例 (100%)、CBDCA/PTX 群で 71/75 例 (94.7%) に認められた。各群で発現率が 70%以上の有害事象は、本薬/CBDCA/PTX 群で脱毛症 60 例 (74.1%) であった。

重篤な有害事象は本薬/CBDCA/PTX 群で 12/81 例 (14.8%)、CBDCA/PTX 群で 16/75 例 (21.3%) に

認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CBDCA/PTX 群で発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 3 例（3.7%）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/CBDCA/PTX 群で 15/81 例（18.5%）、CBDCA/PTX 群で 12/75 例（16.0%）に認められた。各群で 3 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/CBDCA/PTX 群で薬物過敏症 4 例（4.9%）、CBDCA/PTX 群で薬物過敏症 7 例（9.3%）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。

7.3.6.2 維持投与期

有害事象は本薬投与群で 65/66 例（98.5%）、本薬非投与群で 43/55 例（78.2%）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投与群で 52/66 例（78.8%）、本薬非投与群で 13/55 例（23.6%）に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、本薬投与群で悪心 34 例（51.5%）であった。

重篤な有害事象は本薬投与群で 8/66 例（12.1%）、本薬非投与群で 4/55 例（7.3%）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、本薬投与群で嘔吐及び MDS 各 2 例（3.0%）であり、うち、MDS 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投与群で 8/66 例（12.1%）に認められた。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、貧血及び MDS 各 2 例（3.0%）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。

7.3.7 海外第 I 相試験（0C02 試験）

7.3.7.1 漸増期

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 36/46 例（78.3%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、悪心及び疲労各 25 例（54.3%）であった。

重篤な有害事象は 22/46 例（47.8%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、腸閉塞及び尿路感染各 3 例（6.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11/46 例（23.9%）に認められた。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、血小板減少症 2 例（4.3%）であり、うち、1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7.2 拡大期

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 47/52 例（90.4%）に認められた。発現率が 60%以上の有害事象は、悪心 32 例（61.5%）であった。

重篤な有害事象は 20/52 例（38.5%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行及び貧血各 5 例（9.6%）であり、うち、貧血 4 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 10/52 例（19.2%）に認められた。3 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、疾患進行 3 例（5.8%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.3.8 海外第 I 相試験（0C07 試験）

有害事象は 10 mg 群で 9/12 例（75%）、30 mg 群で 8/12 例（67%）、100 mg 群で 9/12 例（75%）、200 mg 群で 9/12 例（75%）、400 mg 群で 11/12 例（92%）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 10 mg 群で 2/12 例（17%）100 mg 群で 2/12 例（17%）、200 mg 群で 3/12 例（25%）、400 mg 群で 4/12 例（33%）に認められた。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、30 mg 群で処置による疼痛 8 例（66.7%）、400 mg 群で処置による疼痛 9 例（75.0%）であった。

重篤な有害事象は 10 mg 群で 2/12 例（16.7%）、200 mg 群で 2/12 例（16.7%）、400 mg 群で 2/12 例（16.7%）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認められなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験（0C10 試験）

有害事象はマスバランス期で 4/6 例（66.7%）、継続投与期で 6/6 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マスバランス期で 2/6 例（33.3%）、継続投与期で 5/6 例（83.3%）に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、マスバランス期で疲労 2 例（33.3%）、継続投与期で悪心、疲労及び頭痛各 3 例（50.0%）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。

7.3.10 海外第 I 相試験（AC01 試験）

有害事象はパート A の空腹時投与時、標準食摂取後投与時及び高脂肪食摂取後投与時でそれぞれ 12/32 例（37.5%）、17/31 例（54.8%）及び 13/31 例（41.9%）、パート B で 30/31 例（96.8%）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パート A の空腹時投与時、標準食摂取後投与時及び高脂肪食摂取後投与時でそれぞれ 2/32 例（6.3%）、5/31 例（16.1%）及び 4/31 例（12.9%）、パート B で 24/31 例（77.4%）に認められた。パート A の各投与時又はパート B で発現率が 50%以上の有害事象は、パート B で悪心 18 例（58.1%）、疲労 17 例（54.8%）であった。

重篤な有害事象はパート A の空腹時投与時で 1/32 例（3.1%）、パート B で 6/31 例（19.4%）に認められた。パート A の各群又はパート B で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート B で小腸閉塞が 2 例（6.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はパート A の空腹時投与時で 1/32 例（3.1%）、パート B で 1/31 例（3.2%）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、パート A の空腹時投与時で嘔吐 1 例（3.1%）、パート B で急性腎不全 1 例（3.2%）であり、うち、パート B の急性腎不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験（CC01 試験）

有害事象はパート A 第 1 期で 59/79 例（74.7%）、パート A 第 2 期で 58/79 例（73.4%）、パート A 第 3 期で 42/79 例（53.2%）、パート B で 66/69 例（95.7%）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パート A 第 1 期で 45/79 例（57.0%）、パート A 第 2 期で 37/79 例（46.8%）、パート A 第 3 期で 29/79 例（36.7%）、パート B で 55/69 例（79.7%）に認められた。パート A の各期又はパート B で発現率が 40%以上の有害事象は、パート B で疲労 30 例（43.5%）、悪心 28 例（40.6%）であった。

重篤な有害事象はパート A 第 1 期で 1/79 例（1.3%）、パート A 第 2 期で 1/79 例（1.3%）、パート B で 22/69 例（31.9%）に認められた。パート A の各期又はパート B で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート B で貧血 5 例（7.2%）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パート A 第 2 期で 1/79 例（1.3%）、パート A 第 3 期で 1/79 例（1.3%）、パート B で 2/69 例（2.9%）に認められた。パート A の各期又はパート B 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認められなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (6C04 試験)

有害事象はパート A の食後投与時及び空腹時投与時でそれぞれ 38/60 例 (63.3%) 及び 40/60 例 (66.7%)、パート B で 42/60 例 (70.0%)、パート C で 54/55 例 (98.2%) 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パート A の食後投与時及び空腹時投与時でそれぞれ 10/60 例 (16.7%) 及び 7/60 例 (11.7%)、パート B で 27/60 例 (45.0%)、パート C で 38/55 例 (69.1%) に認められた。パート A の各投与時、パート B 又は C で発現率が 30%以上の有害事象は、パート B で悪心 19 例 (31.7%)、パート C で悪心、嘔吐及び疲労各 19 例 (34.5%) であった。

重篤な有害事象はパート A の空腹時投与時で 1/60 例 (1.7%)、パート C で 10/55 例 (18.2%) に認められた。パート A の各投与時、パート B 又は C で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート C で貧血 3 例 (5.5%) 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パート C で 4/55 例 (7.3%) に認められた。パート A の各投与時、パート B 又は C 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認められなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (6C05 試験)

有害事象はパート A の肝機能正常患者群、軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 10/13 例 (76.9%)、5/10 例 (50.0%) 及び 5/8 例 (62.5%)、パート B の肝機能正常患者群、軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 13/13 例 (100%)、10/10 例 (100%) 及び 7/8 例 (87.5%) 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パート A の肝機能正常患者群、軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 3/13 例 (23.1%)、1/10 例 (10.0%) 及び 2/8 例 (25.0%)、パート B の肝機能正常患者群、軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 9/13 例 (69.2%)、7/10 例 (70.0%) 及び 5/8 例 (62.5%) に認められた。各投与群で発現率が 50%以上の有害事象は、パート B の肝機能正常患者群で悪心 7 例 (53.8%)、中等度肝機能障害患者群で貧血及び悪心各 5 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象はパート A の肝機能正常患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 1/13 例 (7.7%) 及び 1/8 例 (12.5%)、パート B の肝機能正常患者群、軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 3/13 例 (23.1%)、3/10 例 (30.0%) 及び 4/8 例 (50.0%) 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パート B の軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 1/10 例 (10.0%) 及び 3/8 例 (37.5%) 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認められなかった。

7.3.14 海外第 I 相試験 (6C06 試験)

有害事象はパート A の腎機能正常患者群、軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 10/15 例 (66.7%)、11/15 例 (73.3%) 及び 8/14 例 (57.1%)、パート B の全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はパート A の腎機能正常患者群、軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 3/15 例 (20.0%)、5/15 例 (33.3%) 及び 3/14 例 (21.4%)、パート B の腎機能正常患者群、軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 12/15 例 (80.0%)、12/14 例 (85.7%) 及び 12/14 例 (85.7%) に認められた。各投与群で発現率が 60%以上の有害事象は、パ

ート B の腎機能正常患者群で悪心 9 例（60.0%）であった。

重篤な有害事象はパート A の軽度腎機能障害患者群で 1/15 例（6.7%）、パート B の軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群でそれぞれ 3/14 例（21.4%）及び 3/14 例（21.4%）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、パート B の中等度腎機能障害患者群で尿路感染 2 例（14.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はパート A の軽度腎機能障害患者群で 1/15 例（6.7%）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嘔吐 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。

7.3.15 海外第 I 相試験（6C07 試験）

有害事象はパート A の本薬単独投与時及び本薬/イトラコナゾール時でそれぞれ 26/59 例（44.1%）及び 34/59 例（57.6%）、パート B で 34/59 例（57.6%）、パート C で 51/54 例（94.4%）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パート A の本薬単独投与時及び本薬/イトラコナゾール時でそれぞれ 9/59 例（15.3%）及び 10/59 例（16.9%）、パート B で 20/59 例（33.9%）、パート C で 41/54 例（75.9%）に認められた。パート A の本薬単独投与時若しくは本薬/イトラコナゾール時、パート B 又は C で発現率が 30%以上の有害事象は、パート C で悪心 21 例（38.9%）、疲労 19 例（35.2%）、嘔吐 18 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象はパート A の本薬単独投与時及び本薬/イトラコナゾール時でそれぞれ 1/59 例（1.7%）及び 6/59 例（10.2%）、パート B で 2/59 例（3.4%）、パート C で 7/54 例（13.0%）に認められた。パート A の本薬単独投与時若しくは本薬/イトラコナゾール時、パート B 又は C で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート A の本薬/イトラコナゾール時で悪心 2 例（3.4%）、パート C で胃腸炎及び貧血各 2 例（3.7%）であり、うち、パート A の本薬/イトラコナゾール時の悪心 2 例、パート C の貧血 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パート A の本薬/イトラコナゾール時で 1/59 例（1.7%）、パート B で 2/59 例（3.4%）、パート C で 2/54 例（3.7%）に認められた。パート A の本薬単独投与時若しくは本薬/イトラコナゾール時、パート B 又は C 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認められなかった。

7.3.16 海外第 I 相試験（6C08 試験）

有害事象はパート A の本薬単独投与時及び本薬/リファンピシン時でそれぞれ 8/22 例（36.4%）及び 18/22 例（81.8%）、パート B で 19/19 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パート A の本薬単独投与時及び本薬/リファンピシン時でそれぞれ 3/22 例（13.6%）及び 15/22 例（68.2%）、パート B で 16/19 例（84.2%）に認められた。パート A の本薬単独投与時若しくは本薬/リファンピシン時又はパート B で発現率が 50%以上の有害事象は、パート B で悪心及び疲労各 10 例（52.6%）であった。

重篤な有害事象はパート A の本薬単独投与時及び本薬/リファンピシン時でそれぞれ 1/22 例（4.5%）及び 4/22 例（18.2%）、パート B で 4/19 例（21.1%）に認められた。パート A の本薬単独投与時若しくは本薬/リファンピシン時又はパート B で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート A の本薬/リファンピシン時で悪心 2 例（9.1%）、パート B で腎機能障害 2 例（10.5%）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パート B で 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悪心 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。

7.3.17 海外第Ⅱ相試験 (0C08 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 100 mg 群で 21/27 例 (77.8%)、400 mg 群で 23/27 例 (85.2%) に認められた。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、100 mg 群で疲労 17 例 (63.0%)、400 mg 群で疲労 19 例 (70.4%) であった。

重篤な有害事象は 100 mg 群で 5/27 例 (18.5%)、400 mg 群で 9/27 例 (33.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、400 mg 群で悪心 3 例 (11.1%) であり、うち、400 mg 群の悪心 3 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 100 mg 群で 1/27 例 (3.7%) 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、痙攣発作 1 例 (3.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.18 海外第Ⅱ相試験 (0C09 試験)

有害事象は 100 mg 群で 23/24 例 (95.8%)、400 mg 群で 33/33 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 100 mg 群で 19/24 例 (79.2%)、400 mg 群で 30/33 例 (90.9%) に認められた。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、100 mg 群で悪心 15 例 (62.5%)、400 mg 群で悪心 21 例 (63.6%) であった。

重篤な有害事象は 100 mg 群で 7/24 例 (29.2%)、400 mg 群で 12/33 例 (36.4%) 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、400 mg 群で悪心、嘔吐及び腸閉塞各 2 例 (6.1%) であり、うち、悪心 2 例、嘔吐 1 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 100 mg 群で 1/24 例 (4.2%)、400 mg 群で 4/33 例 (12.1%) 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認められなかった。

7.3.19 海外第Ⅱ相試験 (0C12 試験)

有害事象は本薬 200 mg 群で 32/32 例 (100%)、本薬 400 mg 群で 32/32 例 (100%)、DXR 群で 31/32 例 (96.9%) 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 200 mg 群で 27/32 例 (84.4%)、本薬 400 mg 群で 29/32 例 (90.6%)、DXR 群で 31/32 例 (96.9%) に認められた。各群で発現率が 70%以上の有害事象は、本薬 400 mg 群で悪心 25 例 (78.1%) であった。

重篤な有害事象は本薬 200 mg 群で 5/32 例 (15.6%)、本薬 400 mg 群で 6/32 例 (18.8%)、DXR 群で 5/32 例 (15.6%) 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 200 mg 群で脳血管発作が 2 例 (6.3%) であり、うち、1 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 200 mg 群で 2/32 例 (6.3%)、本薬 400 mg 群で 1/32 例 (3.1%)、DXR 群で 3/32 例 (9.4%) 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、DXR 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 3 例 (9.4%) 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。

7.3.20 海外第Ⅱ相試験 (0C20 試験)

有害事象は卵巣癌コホートで 64/64 例 (100%)、乳癌コホートで 25/26 例 (96.2%) 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卵巣癌コホートで 56/64 例（87.5%）、乳癌コホートで 23/26 例（88.5%）に認められた。各コホートで発現率が 70%以上の有害事象は、卵巣癌コホートで疲労 45 例（70.3%）であった。

重篤な有害事象は卵巣癌コホートで 10/64 例（15.6%）、乳癌コホートで 4/26 例（15.4%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められ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卵巣癌コホートで 5/64 例（7.8%）、乳癌コホートで 1/26 例（3.8%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、卵巣癌コホートで下痢 2 例（3.1%）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。

7.3.21 海外第Ⅱ相試験（0C42 試験）

有害事象は 292/298 例（98.0%）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 267/298 例（89.6%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、疲労及び悪心各 176 例（59.1%）であった。

重篤な有害事象は 90/298 例（30.2%）に認められた。10 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 13 例（4.4%）、腹痛 11 例（3.7%）であり、うち、貧血 12 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 11/298 例（3.7%）に認められた。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、腹痛 3 例（1.6%）であり、うち、腹痛 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.22 海外第Ⅱ相試験（90C08 試験）

有害事象は 32/33 例（97.0%）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 26/33 例（78.8%）に認められた。発現率が 60%以上の有害事象は、悪心 23 例（69.7%）であった。

重篤な有害事象は 9/33 例（27.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞、水腎症及び深部静脈血栓症各 2 例（6.1%）であり、うち、深部静脈血栓症 1 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 9/33 例（27.3%）に認められた。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、好中球減少症及び胸水各 2 例（6.1%）であり、うち、好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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、治験依頼者は、治験責任医師等が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

8.2 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 5.3.3.2.1、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。

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、本品目の再発卵巣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、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 鎖形成を阻害することにより、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発卵巣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、有効性、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 10 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 29 年 5 月 19 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、以下の 2 つの臨床試験の成績等により、白金系抗悪性腫瘍剤に感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巢癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- SOLO2 試験：

BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも 2 回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性³⁸⁾ かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発高悪性度漿液性卵巢癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）又は再発高悪性度類内膜卵巢癌患者を対象として、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

- 19 試験：

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも 2 回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性³⁸⁾ かつ直近の白金系悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発漿液性卵巢癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者を対象として、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性の評価において、事前に設定された有効性判断基準を満たした。

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、本薬投与時に特に注意

³⁸⁾ PFI が 6 カ月以上であること。

を要する有害事象は、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、上記の有害事象に加えて、消化管障害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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。

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、SOLO2 試験及び 19 試験で対象とされた患者の詳細（前治療歴、組織型、悪性度等）について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項において以下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」に限定せず「再発卵巣癌」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＞

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者を対象とすること。
- 直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後に奏効が継続している患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、本薬の効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性」に限定しないことについて、機構の判断は専門委員により支持された。

- SOLO2 試験及び 19 試験の結果から、BRCA 遺伝子変異の有無を問わず、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者に対して本薬の臨床的有用性が示されており、本薬の適応患者の選択及び有害事象の観察や管理に際して、BRCA 遺伝子変異の有無は影響しないこと等から、当該変異の有無に関する検査を行う必要はないと考える。
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性か否かにより、再発卵巣癌の治療体系が異なる。加えて、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者では、HRR 関連因子を介した DNA 修復機構が破綻していることで白金系抗悪性腫瘍剤が再発時にも奏効すると考えられていること（Clin Cancer Res 2014; 20: 764-75）等を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の患者を選択することが BRCA 遺伝子変異陽性の患者を含む本薬の適切な投与対象を選択することになると考える。

また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- SOLO2 試験及び 19 試験の結果を踏まえると、本薬は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³⁹⁾として位置付けられる抗悪性腫瘍剤であることから、効能・効果において本薬の投与対象が「再発卵巣癌における維持療法」であることを明確にすべきである。

³⁹⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の後に、休薬期間を設けずに疾患進行まで化学療法を継続する治療法。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の議論を踏まえ、本薬の効能・効果については、「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」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に記載する「白金系抗悪性腫瘍剤感受性」に関する SOLO2 試験及び 19 試験での設定について、添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する必要があると考えること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果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。

1.4 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に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。
- 副作用発現時等における本薬の休薬・減量の目安について。腎機能障害のある患者では、本薬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、以下のように整備して用法・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。

＜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。

＜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。

- 本薬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*	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 ≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	• 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 • 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。 • 3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。 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。	

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

- 腎機能障害のある患者では、本薬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。

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、本薬が投与された全例を対象とする、調査予定症例数 300 例、観察期間 2 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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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。

また、機構は、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項として、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する必要がある。
- 本調査の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として設定する各事象の SOLO2 試験及び 19 試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

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、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する。
- 調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項として設定する各事象の SOLO2 試験及び 19 試験における発現状況を考慮し、再検討した結果、300 例と設定する。
- 観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する各事象の SOLO2 試験及び 19 試験における発現状況を考慮し、再検討した結果、1 年間と設定する。

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 36 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 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 36 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		
使用実態下における有効性		

表 37 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（SOLO2 試験の継続試験） - 製造販売後臨床試験（拡大治験*の継続試験）	市販直後調査による情報提供

*：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 38 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の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	1 年間
調査予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：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 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、併用薬、併用療法、有害事象等

2. 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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

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]

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]

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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*	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 ≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	• 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 • 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。 • 3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。 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。	

* : 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
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATM	ataxia-telangiectasia mutated	
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
ATR	ataxia-telangiectasia and Rad3 related	
AUC _{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		カルボプラチン及びパクリタキセルの併用投与
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CHK	checkpoint kinase	
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
CMML	chronic myelomonocyte leukemia	慢性骨髄単球性白血病
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C _{min,ss}	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したオラパリブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
dP/dt _{max}	maximum rate of increase of left ventricular pressure	最大左室圧立ち上がり速度
DSB	double strand break	二本鎖切断
DXR	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIGO	International Federation of Gynecology and	

	Obstetrics	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HP β CD	hydroxypropyl β -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン
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
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
K _i	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらし阻害剤の濃度
K _i	inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MDC1	mediator of DNA damage checkpoint 1	
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
M : E	Myeloid/erythroid	骨髄芽球系/赤芽球系
MedDRA/J	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
MMS	methyl methanesulfonate	メチルメタンスルホン酸
MRE11A	meiotic recombination 11 homolog A	
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculable	算出不可
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian carcinoma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム・タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
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
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PFI	platinum free interval	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
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SHFM1	26S proteasome complex subunit	
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SSB	single strand break	一本鎖切断
TID	ter in die	1 日 3 回
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c /F	apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
V ₂	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
V ₃	volume distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメント分布容積
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		卵巣がん治療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編
AC01 試験		D081AC00001 試験
BC01 試験		D081BC00001 試験
BC04 試験		D081BC00004 試験
CC01 試験		D081CC00001 試験
DC08 試験		D081DC00008 試験
L135 試験		D7913L00135 試験
SOLO2 試験		D0816C00002 試験

0C01 試験		D0810C00001 試験
0C02 試験		D0810C00002 試験
0C05 試験		D0810C00005 試験
0C06 試験		D0810C00006 試験
0C07 試験		D0810C00007 試験
0C08 試験		D0810C00008 試験
0C09 試験		D0810C00009 試験
0C10 試験		D0810C00010 試験
0C12 試験		D0810C00012 試験
0C20 試験		D0810C00020 試験
0C24 試験		D0810C00024 試験
0C39 試験		D0810C00039 試験
0C41 試験		D0810C00041 試験
0C42 試験		D0810C00042 試験
0C48 試験		D0810C00048 試験
0C70 試験		D0810C00070 試験
0C77 試験		D0810C00077 試験
0L01 試験		D0810L00001 試験
19 試験		D0810C00019 試験
30C08 試験		D3610C00008 試験
6C04 試験		D0816C00004 試験
6C05 試験		D0816C00005 試験
6C06 試験		D0816C00006 試験
6C07 試験		D0816C00007 試験
6C08 試験		D0816C00008 試験
8C01 試験		D0818C00001 試験
90C08 試験		D9010C00008 試験
申請		製造販売承認申請
タモキシフェン		タモキシフェンクエン酸塩
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
本薬		オラパリブ
本薬/AZD5363		本薬及び AZD5363 の併用投与
本薬/CDDP/GEM		本薬、CDDP 及び GEM の併用投与
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX の併用投与
本薬/GEM		本薬及び GEM の併用投与
本薬/放射線療法		本薬及び放射線療法の併用療法
本薬/イトラコナゾール		本薬及びイトラコナゾールの併用投与
本薬/ゲフィチニブ		本薬及びゲフィチニブの併用投与
本薬/ノギテカン		本薬及びノギテカンの併用投与
本薬/リファンピシン		本薬及びリファンピシンの併用投与