2.5　臨床に関する概括評価

リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 7
本概括評価内での取り決め 10
2.5.1 製品開発の根拠 13
2.5.1.1 緒言 13
2.5.1.2 *BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌：治療の選択肢及び医療上のニーズ 14
2.5.1.2.1 疾患の背景 14
2.5.1.2.2 *BRCA* 変異と白金製剤感受性の再発卵巣癌 14
2.5.1.2.3 *BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者に対する現在の治療選択肢 15
2.5.1.2.4 *BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者における維持療法の機会 19
2.5.1.2.5 *BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者に対する医療上のニーズを満たすためのオラパリブによる維持療法 19
2.5.1.3 科学的根拠 20
2.5.1.4 オラパリブの臨床開発プログラムの概要 21
2.5.1.4.1 申請する効能・効果に関連する試験 21
2.5.1.4.2 海外及び本邦におけるオラパリブの臨床開発プログラム 21
2.5.1.4.3 本申請のデータパッケージ 22
2.5.1.4.4 申請する効能・効果に対する推奨用量を錠剤 300 mg 1 日 2 回とする根拠 27
2.5.1.4.5 卵巣癌患者を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 28
2.5.1.4.6 その他の癌腫を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 30
2.5.1.5 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス 30
2.5.1.5.1 本申請にかかわる規制当局によるこれまでの助言 31
2.5.1.5.1.1 [redacted]相談 31
2.5.1.5.1.2 [redacted]相談 31
2.5.1.5.1.3 コンパニオン診断システムの製造販売承認申請 31
2.5.1.6 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の遵守 32
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 32
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 33
2.5.3.1 薬物動態 33
2.5.3.1.1 外因性要因 34
2.5.3.1.1.1 食事 34
2.5.3.1.1.2 薬物相互作用 34
2.5.3.1.2 内因性要因 35
2.5.3.1.2.1 肝機能及び腎機能障害 35
2.5.3.1.2.2 人種、年齢及び体重 36

2.5.3.1.3 薬物動態の要約 36
2.5.3.2 薬力学 36
2.5.4 有効性の概括評価 37
2.5.4.1 *BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者における有効性の評価を行った試験のデザイン 37
2.5.4.1.1 試験デザイン 37
2.5.4.1.2 評価項目 38
2.5.4.1.2.1 無増悪生存期間（PFS） 38
2.5.4.1.2.2 全生存期間 39
2.5.4.1.2.3 代替評価項目としての TDT、TFST、PFS2 及び TSST 39
2.5.4.1.2.4 患者の自己評価による医療効果 40
2.5.4.1.3 統計解析方法 41
2.5.4.1.4 *BRCA* 検査 42
2.5.4.2 申請する効能・効果を裏付ける有効性データ（SOLO2 試験：評価資料） 43
2.5.4.2.1 対象集団 43
2.5.4.2.2 *BRCA* 変異状態の確認 46
2.5.4.2.3 治験実施計画書からの逸脱 47
2.5.4.2.4 白金製剤を含む化学療法後に奏効を示している g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者におけるオラパリブの有効性 47
2.5.4.2.4.1 オラパリブによる治療後の統計学的に有意且つ臨床的に意義のある PFS の延長のエビデンス 50
2.5.4.2.4.2 サブグループにおける PFS 53
2.5.4.2.4.3 全生存期間 53
2.5.4.2.4.4 客観的奏効率（客観的な最良効果を含む） 53
2.5.4.2.4.5 オラパリブの治療効果を裏付けるエビデンスとしての代替評価項目（TFST、PFS2、及び TSST）の結果 53
2.5.4.2.4.6 病勢進行後の治療 54
2.5.4.2.4.7 被験者の自己評価による医療効果（PRO） 55
2.5.4.2.4.8 長期投与のベネフィット 55
2.5.4.3 申請する効能・効果を支持する有効性データ（試験 19：評価資料） 55
2.5.4.3.1 対象患者 55
2.5.4.3.2 *BRCA* 変異状態の確認 56
2.5.4.3.3 有効性のデータ 56
2.5.4.3.3.1 PFS 59
2.5.4.3.3.2 全生存期間 59
2.5.4.3.3.3 探索的評価項目（TDT、TFST、及び TSST） 59
2.5.4.3.3.4 PRO 60
2.5.4.3.3.5 長期投与のベネフィット 60
2.5.4.4 PFS の治療ベネフィットの比較 62
2.5.4.4.1 SOLO2 試験及び試験 19 62
2.5.4.4.2 卵巣癌に対する他剤の治療成績との比較 63

2.5.4.5 結論：*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブの有効性 65
2.5.5 安全性の概括評価 66
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 67
2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴 68
2.5.5.2.1 検討した集団 68
2.5.5.2.2 臨床開発プログラムにおける曝露状況 68
2.5.5.2.3 長期安全性 / 累積安全性 68
2.5.5.3 有害事象の評価 69
2.5.5.3.1 有害事象の分類 69
2.5.5.3.2 有害事象 71
2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象 73
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 73
2.5.5.3.5 有害事象によるオラパリブの中止 74
2.5.5.3.6 休薬又は減量に至った有害事象 74
2.5.5.3.7 死亡 75
2.5.5.4 主な安全性の課題 75
2.5.5.4.1 副作用 75
2.5.5.4.1.1 血液毒性 76
2.5.5.4.1.2 悪心及び嘔吐 77
2.5.5.4.1.3 疲労（無力症を含む） 78
2.5.5.4.2 重要な潜在的リスク 82
2.5.5.4.2.1 骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML） 82
2.5.5.4.2.2 二次性悪性腫瘍 84
2.5.5.4.2.3 肺臓炎 86
2.5.5.4.3 その他の安全性の課題 87
2.5.5.4.4 サブグループにおけるオラパリブの評価 88
2.5.5.4.4.1 年齢の影響 88
2.5.5.4.4.2 人種の影響 88
2.5.5.4.4.3 体重の影響 88
2.5.5.4.4.4 肝機能障害の影響 89
2.5.5.4.4.5 腎機能障害の影響 89
2.5.5.4.4.6 妊娠及び授乳 89
2.5.5.4.4.7 過量投与時のオラパリブの安全性及び依存性が生じる可能性 89
2.5.5.5 リスク管理 89
2.5.5.6 市販後安全性報告 92
2.5.5.7 結論：白金製剤感受性の再発卵巣癌患者におけるオラパリブの安全性 92
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 93
2.5.6.1 *BRCA* 変異陽性の卵巣癌の治療について 93
2.5.6.1.1 疾患 93
2.5.6.1.2 現在の治療法 93

2.5.6.2 オラパリブのベネフィット 94
2.5.6.3 オラパリブのリスク 94
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価 95
2.5.7 参考文献 97

表目次

表 1 白金製剤感受性再発卵巣癌患者における有効性データのまとめ 17
表 2 *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌を申請する効能・効果とした承認申請を裏付けるオラパリブの有効性試験のまとめ 24
表 3 本申請における臨床データパッケージ 25
表 4 *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 29
表 5 SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性の要約（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団及び日本人患者集団） 44
表 6 SOLO2 試験（錠剤）：主要な有効性評価項目の結果（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団及び日本人患者集団：データカットオフ 2016 年 9 月 19 日） 48
表 7 試験 19（カプセル剤）：主要な有効性評価項目の結果のまとめ 57
表 8 試験 19（カプセル剤）：オラパリブの長期投与によるベネフィットを示すエビデンス 61
表 9 有害事象の分類別発現例数（SOLO2 試験、試験 19、錠剤 300 mg 併合データ及びカプセル剤 400 mg 併合データ） 70
表 10 主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）（SOLO2 試験＋錠剤 300 mg 併合データ：安全性解析対象集団）（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 72
表 11 オラパリブの副作用と特定された有害事象の発現率（SOLO2 試験及び試験 19） 79
表 12 オラパリブが関連する臨床検査所見 [a] の発現率（SOLO2 試験及び試験 19） 81
表 13 オラパリブの開発プログラムにおいて有害事象として報告された MDS/AML 83
表 14 オラパリブの開発プログラムにおいて有害事象として報告された二次性悪性腫瘍 85
表 15 オラパリブの開発プログラムにおいて有害事象として報告された肺臓炎 86
表 16 医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約 90

図目次

図 1　有効性の評価項目の概略及び卵巣癌患者に対する治療方針との関係 40
図 2　SOLO2 試験における多重検定手順 42
図 3　SOLO2 試験における有効性の結果の概略図（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日） 50
図 4　SOLO2 試験（錠剤）：（治験担当医師による評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日） 52
図 5　SOLO2 試験（錠剤）：（治験担当医師による評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（日本人患者集団：FAS）（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日） 52
図 6　白金製剤感受性再発卵巣癌患者における既存の治療よりも優れたオラパリブの治療効果（PFS の延長） 64

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AML	Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity (for HRQoL analyses, AUC is defined as “area under the curve”) ：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under plasma concentration-time curve during any dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AZD2281	The generic name olaparib is generally used when referring to the drug substance known by the laboratory code AZD2281 or KU-0059436：コード名 AZD2281 又は KU-005946 として知られる原薬に言及するときは、通常、一般名のオラパリブを使用
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein：乳癌耐性蛋白質
bd	Twice daily：1 日 2 回
BICR	Blinded independent central review：盲検下での独立中央評価
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised) ：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
Integrated BRAC*Analysis*® BRACAnalysis CDx®	The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their CLIA facility ：Myriad Genetics 社が同社の CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）認証施設で実施する *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成る検査（別名 CLIA BRAC*Analysis*®） The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility：Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation（QSR）準拠施設で実施する、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
*BRCA*m	g*BRCA* or s*BRCA* mutated：*BRCA* 遺伝子変異陽性（本文中では「*BRCA* 変異陽性」と略して表記）
*BRCA*wt/VUS	g*BRCA* and s*BRCA* wild type/variant of uncertain significance：*BRCA* の野生型/意義不明の変異
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CA-125	Cancer Antigen-125 (tumour biomarker) ：腫瘍抗原 125（腫瘍マーカー）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, formerly known as the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ：欧州ヒト用医薬品

	委員会。以前は医薬品委員会（CPMP）として知られていた。
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F(CL_{ss}/F)	Apparent plasma clearance (at steady state)：経口クリアランス（定常状態における経口クリアランス）
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
C_{max} ($C_{ss,max}$)	Maximum plasma concentration (at steady state) ：最高血漿中濃度（定常状態における最高血漿中濃度）
C_{min} ($C_{ss,min}$)	Minimum plasma concentration (at steady state) トラフ血漿中濃度（定常状態におけるトラフ血漿中濃度）
CMML	Chronic myelomonocytic leukaemia：慢性骨髄単球性白血病
CR	Complete response：完全奏効
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRF	Case report form：症例報告書
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
CTD	Common technical document：コモンテクニカルドキュメント
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DCO	Data cut-off：データカットオフ
DFS	Disease-free survival：無病生存期間
DVT	Deep vein thrombosis：深部静脈血栓症
FACT	Functional of Cancer Therapy：癌療法の機能的評価
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian：癌療法の機能的評価（卵巣癌）
FAS	Full Analysis Set：最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)：国際産婦人科連合
FOSI	FACT/NCCN Ovarian Symptom Index：
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
g*BRCA*m	Germline *BRCA* mutated：g*BRCA* 遺伝子変異陽性
g*BRCA*wt/VUS	Germline *BRCA* wild type/variant of uncertain significance：g*BRCA* の野生型/意義不明の変異
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
h	Hours：時間
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRD	Homologous recombination deficient/deficiency：相同組み換え修復機能不全
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連の生活の質
HRR	Homologous recombination repair：相同組み換え修復
IC_{90}	90% maximal inhibitory concentration：90%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation：日米欧医薬品規制調和国際会議
IDE	Investigational Device Exemption：治験用医療機器に対する適用免除

ILD	Interstitial lung disease：間質性肺疾患
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ITT	Intention-to-treat
IVIVC	*in vitro-in vivo* correlation：*in vitro-in vivo* 相関
ka	Absorption rate constant：吸収速度定数
MATE	Human Multi-Drug And Toxin Extrusion Transporter
MDS	Myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬品用語集
MTP	Multiple testing procedure：多重検定手順
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
OCT	Organic cation-transporter
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase：：ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	Time from start of randomisation to second progression or death：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PMA	Pre-Marketing Approval：市販前承認申請
PR	Partial response：部分奏効
PRO	Patient reported outcomes：被験者の自己評価による医療効果
PSR	Platinum-sensitive relapsed：白金製剤感受性再発
QSR	Quality Systems Regulation
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia correction：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected for heart rate using individual-specific correction：被験者毎の補正式による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SAP	Statistical analysis plan：統計解析計画書
s*BRCA*	Somatic *BRCA* (*BRCA* variant found in the tumour but not in the germline) ：体細胞 *BRCA*
s*BRCA*m	Somatic *BRCA* mutated：体細胞 *BRCA* 変異陽性
s*BRCA* VUS	Somatic *BRCA* variant of uncertain significance

SD	Standard deviation：標準偏差
SGO	Society for Gynecologic Oncology：米国婦人科腫瘍学会議
$t_{½}$	Half life：消失半減期
t*BRCA*	Tumour *BRCA*：腫瘍 *BRCA*
t*BRCA*m	Tumour *BRCA* mutated (mutations detected in the tumour)：腫瘍 *BRCA* 変異陽性（BRCA 変異が腫瘍で認められる）
TCP	Temporal change parameter：AUC_{ss}を単回投与後の AUC で除した値
TDT	Time to discontinuation of treatment or death (defined as time from randomisation to discontinuation of study treatment or death)： 投与中止又は死亡までの期間（無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間）
TFST	Time to first subsequent therapy or death (defined as time from randomisation to start of first subsequent therapy or death [ie, following discontinuation of randomised study treatment])：最初の後治療又は死亡までの期間（無作為割付けから最初の後治療の開始又は死亡［すなわち無作為割付けした治療の中止］までの期間）
TIM-1	TNO Intestinal Model
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
TOI	Trial outcome index
TSST	Time to second subsequent therapy or death (defined as time from randomisation to the start of second subsequent therapy or death) ：2 番目の後治療又は死亡までの期間（無作為割付けから 2 番目の後治療の開始又は死亡までの期間）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
US (USA)	United States (of America)：米国
USPI	United States Prescribing Information：米国添付文書
VEGF	Vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
vs	Versus：対
VUS	Variants of uncertain significance：意義不明の変異
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after single dose：分布容積

本概括評価内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれている。例えば D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0816C00002 試験は、本概要を通じて SOLO2 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一

2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるので当該表記による記載は避ける）。

上記の取り決めの例外としては、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験及び D081CC00001 試験は D081BC00001 試験（試験 01）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D081A、D0810 及び D081C）、試験 01 との混同を避けるために省略せずに記載する。D0810C00008 試験及び D9010C00008 試験は D0816C00008 試験（試験 08）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D0810C 及び D9010C）、試験 08 との混同を避けるために省略せずに記載する。同様に、D0810C00004 試験及び D0810C00007 試験（いずれもプロジェクトコードは D0810）はそれぞれプロジェクトコードの異なる D0816C00004 試験（試験 04）及び D0816C00007 試験（試験 07）との混同を避けるために省略せずに記載する。

乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）関連用語

本概要で「*BRCA* 変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）による、シークエンスバリアントの解釈及び報告に関する基準についての提言（Richards et al 2008、Richards et al 2015）に従い、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 変異又は *BRCA2* 変異（生殖細胞系列又は腫瘍細胞のいずれかで検出）をいう。

- 生殖細胞系列の *BRCA* 変異に特に言及する際は、g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、実施医療機関で実施した検査（症例報告書〔CRF〕に記録）のみに基づいて g*BRCA* 状態が判明している患者を除き、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）に基づいて実施された Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査で g*BRCA* 変異を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、米国の Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRACAnalysis®コンパニオン診断検査（CDx）により g*BRCA* 変異を確認した患者の集団には、Myriad CDx g*BRCA* という略語を使用する。
- 腫瘍で *BRCA* 変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 変異であることを示す t*BRCA* という略語を用いる。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 変異を有し、g*BRCA* 変異がないことがわかっている患者については、体細胞に *BRCA* 変異があることを示す s*BRCA* という略語を用いる。
- 病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有する患者は、*BRCA* 変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCA*m）、血液又は腫瘍検体で検出された *BRCA* 変異状態によって、g*BRCA*m、s*BRCA*m 又は t*BRCA*m で示す。
- 意義不明の変異（VUS）については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS 又は t*BRCA* VUS）と記載する。
- *BRCA* 野生型又は *BRCA* 多型を有する患者は *BRCA* 野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。これには、g*BRCA* 野生型（g*BRCA*wt）又は t*BRCA* 野生型（t*BRCA*wt）及び *BRCA* 変異陰性（*BRCA* non-mutated）がある。
  - 解析にあたり、*BRCA* 野生型を有する患者と意義不明の変異（VUS）を有する患者は併合する（すなわち、*BRCA*wt/VUS）。

本概括評価内で D0810C00019 試験（試験 19）のデータについて記載する場合、「g*BRCA* 変異不明」という用語は、「g*BRCA* 変異に関するデータなし」と同義語として扱い、患者の g*BRCA* 変異状態が判定されていなかったことを示すものとする。

化合物名

「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」では、治験薬コード AZD2281 又は KU-0059436 として知られている原薬の名称として、一般名「オラパリブ」を一貫して用いる。治験総括報告書並びに「臨床概要」の 2.7.1 項及び 2.7.2 項では、原薬に言及する際に適宜、AZD2281 又は KU-0059436 を用いることがある。

他の文書との相互参照

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）の他の項及びモジュールを相互参照する場合、「第 2 部 2.7.3 項参照」のように記載する。

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、試験 19 の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、適宜、項番号なしの項目見出しを使用し、例えば「第 3 部 P.2.2.1 項」又は「第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development 参照」とする。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

オラパリブは、経口投与が可能なヒトポリアデノシン 5'二リン酸（ADP）リボースポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害剤（PARP-1、PARP-2、及び PARP-3 阻害剤）であり、DNA 修復機構が破綻した細胞を標的とし、正常細胞には作用せずに腫瘍細胞を選択的に死滅させる薬剤である。

今回、弊社は、下記の効能・効果（案）に対し、オラパリブの錠剤（150 mg 及び 100 mg）の製造販売承認申請を行った。

申請する効能・効果：*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌

効能・効果に関連する使用上の注意：

1. 白金製剤感受性の再発例を対象とすること。
2. 直近の白金製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。
3. *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。
4. 「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。

オラパリブによる治療を開始する前には、患者が *BRCA* 変異を有するか否かを確認することとする。生殖細胞系列の *BRCA*（g*BRCA*）変異状態を確認する検査としては、[redacted]。

申請用量：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。

原疾患の病勢進行が認められるまでオラパリブの投与を継続することが望ましい。

有害事象を管理するための休薬は可能であり、また減量も考慮することができる。減量する場合の推奨用量は 250 mg（150 mg 錠を 1 錠と 100 mg 錠を 1 錠）1 日 2 回（1 日用量として 500 mg）である。さらなる減量が必要になった場合には、200 mg（100 mg 錠を 2 錠）1 日 2 回（1 日用量として 400 mg）まで減量することとする。

米国において、オラパリブは、2013 年 10 月 16 日に、卵巣癌に対する治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から希少疾病用医薬品としての指定を受けた。オラパリブのカプセル剤は、2014 年 12 月に、「Lynparza は、少なくとも 3 レジメンの化学療法による前治療歴を有する（FDA が承認した検査により検出された）、『Deleterious：病的変異』又は『Suspected deleterious：病的変異疑い』に分類される g*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者に対する再発治療として単独投与する」の効能・効果に対して FDA により承認された（迅速審査による承認）。さらに、2017 年 8 月、オラパリブの錠剤についても、「白金製剤を含む化学療法後に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している、再発性の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法」の効能・効果で承認された。

欧州においては、オラパリブは 2007 年 12 月 6 日に卵巣癌の治療薬として希少疾病医薬品として指定された。オラパリブのカプセル剤は、2014 年 12 月 16 日に「白金製剤を含む化学療法後に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している、白金製剤感受性再発の（生殖細胞系列、及び/又は体細胞の）*BRCA* 変異を有する高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法として単独投与する」の効能・効果に対して、欧州委員会によって承認された。さらに、アストラゼネカ社は、2017 年 4 月に、「白金製剤を含む化学療法後に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している、白金製剤感受性再発の高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法として単独投与する」を効能・効果とし、欧州における現在の製造販売承認に錠剤を追加するため、剤型追加の承認申請を行った。

一方、本邦ではオラパリブのカプセル剤は承認されていない。そのため、錠剤における本承認申請が本薬の最初の承認申請となる。2017 年 3 月 24 日には、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌に対する治療薬として、厚生労働省より希少疾病用医薬品としての指定を受けた（2.5.1.5.1項）。

2.5.1.2 *BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌：治療の選択肢及び医療上のニーズ

2.5.1.2.1 疾患の背景

卵巣癌は、本邦において毎年約 9,000 人が報告され、2010 年は 9,918 人、2011 年は 9,314 人、2012 年は 9,384 人であった（NCC 2016）。卵巣癌の進行期分布をみると、約 40～50%の症例が III・IV 期の進行癌症例である（日本婦人科腫瘍学会 2015）。2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「卵巣の悪性新生物」の総患者数は約 26,000 人と報告されている（MHLW 2014a）。また、海外においても、卵巣癌は米国の婦人科癌による死因の上位に位置し、米国の女性における癌の死亡原因で 5 番目に多い（American Cancer Society 2016）。また、現在も早期診断が最も難しい癌の一つである。実際、卵巣癌患者のうち 75%は既に進行癌（ステージ III 又は IV）として発見される（Hennessy et al 2009）。患者の大多数は本疾患によって死亡に至り、進行期の患者の 5 年生存率はわずか 29%である（Siegel et al 2017）。卵巣癌による死亡のほとんどは高悪性度漿液性卵巣癌の進行によるものある（Colombo et al 2010）。米国では、2016 年中に 22280 例が新たに卵巣癌と診断され、約 14240 例が卵巣癌のために死亡すると推定されている（American Cancer Society 2016）。このように卵巣癌は公衆衛生上重要な問題となっている。

卵巣癌の一次治療としては、腫瘍縮小手術を実施した後に白金製剤を含むタキサン系化学療法剤による治療を少なくとも 6 サイクル行うことが標準療法とされている（NCCN Guideline 2016, Ledermann et al 2013, 日本婦人科腫瘍学会 2015）。上記の治療に対する奏効率が高いにも関わらず、通常、化学療法による治療開始後 3 年以内に約 70%の患者に再発が認められ病勢進行に至る（Ledermann et al 2013, 日本婦人科腫瘍学会 2015）。このため、再発性病変に対し化学療法によるさらなる治療が必要になる。

2.5.1.2.2 *BRCA* 変異と白金製剤感受性の再発卵巣癌

BRCA1 及び BRCA2 はいずれも二本鎖 DNA 切断後の相同組み換え修復に必須のタンパク質であり、細胞内のゲノム安定化の維持に寄与している（Gudmundsdottir et al 2006、Miki et al 1994、Wooster et al 1995）。BRCA の機能喪失により相同組み換え修復機構が破綻し（HRD）、ゲノム不安定化をもたらすことで発癌リスクを高めるため、*BRCA1* 及び *BRCA2* は代表的な癌抑制遺伝

子として認知されている（Venkitaraman et al 2002）。また、*BRCA1* 及び *BRCA2* の生殖細胞系変異は、常染色体優性で遺伝することが明らかになっている（Petrucelli et al 2010、Roy et al 2011）。*BRCA1* または *BRCA2* の生殖細胞系内の病的変異により乳癌や卵巣癌を高いリスクで発症する遺伝性腫瘍は、HBOC（Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome）として独立した疾患概念となっている。また、*BRCA* 変異は g*BRCA* 変異が認められない患者にも、散発的に生じることがある。

BRCA 変異はとりわけ高悪性度上皮性卵巣癌患者に高い頻度で認められ、当該集団全体における g*BRCA1/2*（g*BRCA*）変異の頻度は 17.1%と高い（Alsop et al 2012a、Alsop et al 2012b）。白金製剤感受性再発卵巣癌患者においては、さらにこの頻度が高くなり、*BRCA* 変異陽性が最大 54%の患者に認められている。このうち、g*BRCA* 変異を有する患者が 46%、体細胞 *BRCA*（s*BRCA*）変異を有する患者が 8%であった（Hennessy et al 2010, Yang et al 2011）。なお、g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌を対象とした国際共同第 III 相試験（D0816C00002 試験、SOLO2 試験）ではスクリーニング例 602 例のうち、Myriad Integrated BRC*Analysis*®検査が実施された g*BRCA* 変異不明の患者 314 例中 86 例（27.4%）（日本人患者では 48 例中 17 例〔35.4%〕）が *BRCA* 変異陽性であった（第 5 部 3.5.3 項「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 診断検査」参照）。

卵巣癌患者においては、BRCA の機能喪失により相同組み換え修復機構が機能しないと考えられ、このため DNA の 2 本鎖切断（DSBs）を誘発する白金製剤に対する感受性が上昇している（Hennessy et al 2010）。*BRCA* 変異は、白金製剤抵抗性である患者よりも、白金製剤感受性の上皮性卵巣癌患者でより高い頻度で検出されており、このデータは上記の生物学的考察と一致している（Dann et al 2012, Hennessy et al 2010）。卵巣癌患者における *BRCA1/2* 変異は無増悪生存期間（PFS）の延長と関連性があり、また相同組み換え修復機構が破綻（HRD）している腫瘍細胞では白金製剤の有効性が高まっていることとも、少なくともある程度の関連性があると考えられている（Hennessy et al 2010）。

2.5.1.2.3 *BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者に対する現在の治療選択肢

BRCA 変異陽性の卵巣癌は、それ以外の散発性の卵巣癌とは異なる病態的特性を有するが、現在、本邦においてはその分子生物学上の特性を利用した標準的な治療法がないというのが現状である。

米国においては、2017 年 8 月時点で、オラパリブ（カプセル剤及び錠剤）及び rucaparib（錠剤）が進行卵巣癌の治療選択肢として承認されている（オラパリブ：FDA が承認した検査で確認された g*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者、rucaparib：FDA が承認した検査で確認された *BRCA* 変異を有する卵巣癌患者）。オラパリブの進行卵巣癌における使用は、すでに 3 レジメン以上の化学療法歴を有する患者、rucaparib の使用は 2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者のみに制限されている。ただし、白金製剤感受性再発卵巣癌における維持療法におけるオラパリブ（錠剤）の使用に関しては、g*BRCA* 変異の有無による制限はない。

g*BRCA* 変異の状態に関わらず、卵巣癌の治療薬として本邦及び米国で承認された他の治療薬として、例えば、白金製剤（カルボプラチン、シスプラチン）、カンプトテシン/トポイソメラーゼ阻害剤（トポテカン塩酸塩）、アントラサイクリン（塩酸ドキソルビシン、リポソーム塩酸ドキソルビシン）、アルキル化剤（シクロホスファミド）、代謝拮抗薬（ゲムシタビン塩酸塩）、及び微小管阻害剤（パクリタキセル）等の化学療法がある。ベバシズマブ（アバスチン®）もまた、本邦において卵巣癌患者（米国では白金製剤感受性再発の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者）の治療薬として承認されている。なお、最近、米国において、オラパリブ以外の

PARP 阻害剤である niraparib が、白金製剤を含む化学療法が完全奏効又は部分奏効を示している上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の再発例に対する維持療法として 2017 年 3 月に承認された。

白金製剤感受性の再発卵巣癌患者の治療薬として汎用されている化学療法レジメンの有効性のデータをに表 1にまとめた。また、表 1には白金製剤感受性の再発卵巣癌の治療薬として開発された PARP 阻害剤である niraparib の有効性に関する公表データも含めた。初回又は 2 回目の再発患者では、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法による PFS の中央値は、化学療法による治療開始後約 12 カ月であり（試験[2 剤併用化学療法のみ又はベバシズマブとの併用投与について検討した臨床試験]により異なり範囲 8.4～13.8 カ月）、全生存期間の中央値は約 2～3 年である。なお、患者が後治療によるベネフィットを享受できる期間は、いずれの後治療についても再発回数が増加するにつれて短くなる（Hanker et al 2012）。このように、再発患者に対する医療上のニーズが存在することから、PFS を延長し、病勢進行のない期間を延長することができる維持療法を行うことは医療上重要である。

再発するたびに投与される化学療法の治療サイクル数は、概して毒性のために少なく、一般的に病勢進行まで化学療法剤を投与し続けることはできない。白金製剤を含む化学療法剤投与時に最も多く認められる毒性は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）グレード 3 又は 4 の血液毒性（好中球減少症、貧血、及び血小板減少症）、胃腸毒性、特に制吐剤の予防投与を必要とする著しい悪心、及び嘔吐である（Carboplatin USPI 2008、Oza et al 2015、Ozols et al 2003、Pfisterer et al 2006）。パクリタキセルは、末梢神経毒性等の蓄積毒性を引き起こし、化学療法が終了してもなお患者の生活の質（QoL）に影響を及ぼし、次のレジメンの薬剤使用を妨げる可能性がある。化学療法剤により誘発された神経毒性を発現した患者の 23%でニューロパチーが残存し、これにより QoL に大きな影響を与える可能性がある（Pignata et al 2006）。また、カルボプラチンとパクリタキセルによる再治療を受けた患者の最大 20%においてグレード 2 又は 4 の神経毒性が報告されている（Parmar et al 2003）。化学療法による脱毛症も女性の QoL に影響を与える。さらに、白金製剤による治療を繰り返し受けた患者の 12～33%において過敏症反応が報告されており（Gadducci et al 2008、Gomez et al 2009、Joly et al 2011、Markman et al 1999、O'Cearbhaill et al 2010）、このような患者では、今後の治療が妨げられ、さらなる白金製剤による治療を受けるために脱感作療法のプロトコールが必要になる。

開発中の他の PARP 阻害剤

現在、海外ではオラパリブを含む多くの PARP 阻害剤が、様々な効能・効果に対する抗癌剤として開発中である。開発中の PARP 阻害剤として、オラパリブ、veliparib（AbbVie 社）、niraparib（Tesaro 社）、rucaparib（Clovis 社）、talazoparib（Medivation 社/ファイザー社）、fluzoparib (Jiangsu HengRui)、BGB-290 (BeiGene)、ABT-767 (Abbvie)、BSI-201 (Sanofi)、PF-01367338 (Clovis)、及び CEP 9722（Checkpoint Therapeutics 社）がある。白金製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした維持療法としての rucaparib の第 III 相試験（ARIEL3）が現在進行中である。

本邦においては、2017 年 3 月 31 日現在、病期 III 又は IV の卵巣癌患者を対象とした一次治療およびその後の維持療法としての veliparib の有効性、安全性を検討する第 III 相試験に日本人患者が参加している。

表 1　　白金製剤感受性再発卵巣癌患者における有効性データのまとめ

第 III 相試験試験番号/試験名	薬剤	例数	治療次数	PFS HR (95% CI)	PFS 中央値（月）	OS HR (95% CI)	OS 中央値（月）	参照先	コメント
ICON4/ AGO-OVAR 2.2	白金製剤/パクリタキセル 白金製剤	392 410	患者の 92% が二次治療	0.76 (0.66-0.89)	13[a] 10[a]	0.82 (0.69-0.97)	29 24	Parmar et al 2003	白金製剤：84% カルボプラチン；16% シスプラチン
試験名なし	ゲムシタビン/カルボプラチン カルボプラチン	178 178	二次治療	0.72 (0.58-0.90)	8.6 5.8	0.96 (0.75-1.23)	18 17.3	Pfisterer et al 2006	OS 解析に十分な検出力無し
OCEANS	ベバシズマブ + ゲムシタビン/カルボプラチン ゲムシタビン/カルボプラチン	242 242	二次治療	0.48 (0.39-0.61)	12.4 8.4	0.96 (0.76-1.21)	33.4 33.7	Aghajanian et al 2012, Avastin EPAR 2012	化学療法群の 39% 及びベバシズマブ群の 22%に後治療としてベバシズマブが使用された
GOG0213	ベバシズマブ+ パクリタキセル/カルボプラチン パクリタキセル/カルボプラチン	374 374	二次治療	0.61 (0.52-0.72)	13.8 10.4	0.83 (0.68-1.01)	42.2 37.3	Coleman et al 2015	
OVA-301	Trabectedin + PLD PLD	218 213	二次治療	0.73 (0.56-0.95)	9.2 7.5	0.83 (0.67-1.04)	27.0 24.1	Monk et al 2010, Monk et al 2012	記載されている白金製剤感受性再発例のサブグループは全体集団の 64% であった
試験名なし	PLD トポテカン	109 111	二次治療	HR 記載なし p=0.037	6.7 5.4	HR 記載なし p=0.008	24.9 16.4	Gordon et al 2001	記載されている白金製剤感受性再発例のサブグループは全体集団の 46% であった

表 1　　白金製剤感受性再発卵巣癌患者における有効性データのまとめ

第 III 相試験試験番号/試験名	薬剤	例数	治療次数	PFS HR (95% CI)	PFS 中央値（月）	OS HR (95% CI)	OS 中央値（月）	参照先	コメント
CALYPSO	PLD + カルボプラチン (CD) パクリタキセル + カルボプラチン (CP)	466 507	二次/三次治療	0.82 (0.72-0.94)	11.3 9.4	0.99 (0.85-1.16)	30.7 33	Pujade-Lauraine et al 2010, Wagner et al 2012	病勢進行後の PLD の使用は CP 群で 68%、CD 群で 43%と群間で偏りがみられた
D0810C00019（試験 19）	オラパリブ プラセボ	74 62	維持療法二次治療以降	0.18 (0.10-0.31)	11.2 4.3	0.62 (0.42-0.93)	34.9 30.2	Ledermann et al 2014 及び第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	*BRCA* 変異陽性集団の結果が記載
ENGOT-OV16/ NOVA	**g*BRCA* 変異陽性コホート:** Niraparib プラセボ **g*BRCA* 変異陰性 コホート:** Niraparib プラセボ	 138 65 234 116	維持療法二次治療以降	 0.27 (0.17-0.41) 0.45 (0.34-0.61)	 21.0 5.5 9.3 3.9	 NR NR	 NR NR	Mirza et al 2016	OS データはイベント数が十分ではない。 合計 95/553 例（17.2%）が死亡（niraparib 群 60/372 例〔16.1%〕、プラセボ群 35/181 例〔19.3%〕）

a　PFS 中央値は、Parmar et al 2003の抄録で 13 カ月 vs 10 カ月と報告されているのに対し、論文内の主要結果のセクションでは PFS 中央値は 12 カ月 vs 9 カ月と報告されている（両者とも白金製剤/パクリタキセル群が優れていたとの結果）。

CD：カルボプラチン＋ペグ化リポソームドキソルビシン、CI：信頼区間、CP：パクリタキセル＋カルボプラチン、HR：ハザード比、NR：報告なし、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存率、PLD：ペグ化リポソームドキソルビシン

2.5.1.2.4　*BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者における維持療法の機会

高悪性度再発卵巣癌患者における挑戦すべき課題は、無病期間を延長するための積極的な治療と忍容可能な毒性及び健康関連 QoL とのバランスをどう保つかということである（Lancet 2009）。治療中の患者の最も大きな懸念の一つは再発に対する恐怖である（Wenzel et al 2002）。したがって、無増悪の状態をできるだけ長く維持することが望ましく、患者を治療していく過程で、積極的な癌のコントロールを継続的に行うための維持療法として長期投与に適し、忍容可能な治療の選択肢を導入する余地が存在する。なお、維持療法期に用いる薬剤は、患者に投与しやすい剤型でなければならない。

オラパリブの臨床試験では、再発卵巣癌患者において忍容性良好な維持療法のベネフィットが確認され、これは、Society for Gynecologic Oncology（SGO）が 2014 年に発表した再発卵巣がん治療における試験デザインを設定する際の治療上のベネフィットに関するコンセンサスの内容と一致していた（Herzog et al 2014b）。オラパリブによる治療のベネフィットを裏付ける臨床試験の結果を下記に示した。

- 統計学的に有意な且つ臨床的に有意義な病勢進行までの期間の延長が認められ、これは、（後治療の選択肢として既存の薬剤から得られるベネフィットが限定的であるため）、次の化学療法を必要とするまでの期間の延長に直接的に繋がっていること。
- 無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間（PFS2）及び無作為割付けから 2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST）を測定することにより、一次進行を遅らせるための維持療法期間を超えて治療効果が維持されること。
- 治療の忍容性は患者へ負担がかかることはなく、そのリスクが、得られたベネフィットを上回ることがないこと。
- 維持療法に用いる薬剤の忍容性プロファイルは、再発の度に化学療法剤を投与する現在の治療法よりも好ましいこと。
- 全生存期間（OS）に対する悪影響が認められていないこと。

2.5.1.2.5　*BRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者に対する医療上のニーズを満たすためのオラパリブによる維持療法

BRCA 変異陽性卵巣癌に限らず、高悪性度卵巣癌患者については、ほとんどの場合、治療不能な再発疾患であるという考え方に基づいて治療が行われている。白金製剤感受性の再発卵巣癌は、臨床的には、白金製剤を含む化学療法が奏効し、前治療としての白金製剤を含む化学療法の最終投与後 6 カ月以上再発が認められないか否かに基づいて定義される（Colombo et al 2010、Pfisterer and Ledermann 2006）。白金製剤感受性再発卵巣癌患者では、再発後奏効し、その後再発するというパターンであるため、疾患の経過により、複数の化学療法を受ける場合が多い。白金製剤を含む化学療法剤による毒性を考慮して治療サイクル数は概して少なく、治療終了後患者は経過観察期に入り、経過観察期間中は再発の有無について注意深い観察が行われる。再発回数が増えるにつれて奏効期間は短縮するため、次の化学療法による治療が必要になるまでの期間及び化学療法による毒性からの回復にあてられる期間が短くなり、また、化学療法に関連した蓄積毒性が増強する可能性が高くなる（Hanker et al 2012）。

オラパリブは、相同組み換え修復機構が破綻した（HRD）腫瘍（*BRCA* 変異を有する腫瘍等）を標的とした薬剤である。オラパリブを投与することにより、患者は、許容可能な忍容性プロフ

ァイルを有する効果的な維持療法を受け続けることになり、病勢コントロール期間、病勢進行及びこれに関連した症状発現までの期間、次の化学療法剤による治療を必要とするまでの期間、及び治療に関連する毒性発現までの期間を延長することができる。

本概括評価において議論された臨床データ及び科学的データから、オラパリブは *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者において大幅な臨床上のベネフィットを示し、また病勢進行までの長期使用に適した許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有することが確認されている。このため、上記のデータは、PARP 阻害剤であるオラパリブが維持療法として有効な治療選択肢になることを示唆している。なお、白金製剤を含む化学療法とは対照的に、オラパリブの投与期間は蓄積毒性による制限を受けない。

2.5.1.3 科学的根拠

オラパリブは、経口投与が可能なヒトポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害薬であり、正常細胞には作用せず、DNA の修復機構が破綻した細胞を標的とし、選択的に死滅させる画期的新薬である。オラパリブは DNA 1 本鎖切断の DNA 損傷部位において PARP を捕捉し、DNA の修復を阻止する（Murai et al 2012）。PARP が捕捉された DNA の 1 本鎖切断部は、DNA 複製に伴って、2 本鎖切断が生じる。DNA の 2 本鎖切断は、通常は、正確な相同組み換え修復（HRR）により修復される。しかしながら、DNA の 2 本鎖切断を修復する相同組み換え修復機構が破綻（HRD）した腫瘍細胞では、DNA の 2 本鎖切断が効率よく修復されず、結果として、正常細胞と比べ選択的に死滅する。HRR の重要な因子である BRCA の機能損失は PARP 阻害へのより強い感受性を細胞にもたらす（Farmer et al 2005）。

骨髄細胞等の急速に分裂する正常細胞では複製速度が速いため DNA の 2 本鎖切断修復機構にストレスがかかる。また、オラパリブが PARP を DNA 上で捕捉する結果として生じる DNA 損傷のほとんどは修復されるが、他の PARP 阻害剤を投与した場合と同じように、血液毒性の増強に至る可能性のある DNA 損傷の増加が認められる（Rucaparib Press Release 2016、Mirza et al 2016）。しかしながら、PARP 阻害剤による骨髄細胞の DNA 損傷は、複製細胞中の DNA の 2 本鎖切断を誘発する白金製剤等の化学療法剤と比べて著しく少ない。さらに、卵巣癌患者の相同組み換え修復機構が機能している正常（非腫瘍）細胞と比べ、HRD の腫瘍細胞では PARP 阻害剤によって誘発される DNA 損傷に対する感受性が高く、その結果としてオラパリブは好ましい治療域を有すると考えられる。

高悪性度の上皮性卵巣癌は、相同組み換え修復（HRR）による DNA の 2 本鎖切断の修復機能が欠如していることを示唆する 2 つの基本的な表現型の特徴を有しており、これにより、PARP 阻害に対する感受性を予測できる可能性がある。まず、上皮性卵巣癌は、白金製剤を含む化学療法に対する反応性が高い。白金製剤は DNA の 2 本鎖切断を誘発するが、2 本鎖切断を効率よく正確に修復するためには、相同組み換え修復（HRR）を必要とする。したがって、相同組み換え修復（HRR）機能が破綻した細胞では、高悪性度の漿液性卵巣癌細胞で認められるように白金製剤に対する感受性が高くなっている可能性がある（Bowtell 2010）。さらに、白金製剤に対する感受性は、卵巣癌細胞株及び白金製剤を含む化学療法が標準療法とされる他の癌種の細胞株に対するオラパリブの感受性と相関する（Mason et al 2012）。次に、高悪性度の漿液性卵巣癌の発生は、多くの癌患者で認められる TP53 変異の発現、及び DNA の 2 本鎖切断の不完全な修復機能に起因するゲノム不安定性のパターンと関連性がある（Bowtell 2010、Bowtell et al 2015）。このように、HRR 機能が欠如した腫瘍細胞を有し、維持療法としてのオラパリブによる治療でベネフィ

ットを得られる高悪性度の漿液性卵巣癌患者を特定するために、白金製剤に対する感受性をマーカーとして用いることができる可能性がある。

BRCA 変異は、高悪性度の漿液性卵巣癌（high-grade serous ovarian carcinomas：HGSOC）で多く認められている（2.5.1.2.2項、Alsop et al 2012a、Alsop et al 2012b、Dann et al 2012）。（HRR における主要なタンパク質である）BRCA が機能しない細胞では PARP 阻害に対する感受性が著しく高まっており（Farmer et al 2005）、*BRCA* 変異を有しすでに白金製剤に対する感受性を示している癌腫では、白金製剤に対する感受性がさらに高まっている（Hennessy et al 2010, Pennington et al 2014）。*BRCA1/2* 遺伝子に変異がない細胞では、原因となりうる浸透率不明の表現型「*BRCA*ness」（*BRCA1/2* 遺伝子の発現が何らかの因子により抑えられている状態）等、他の機序により、相同組み換え修復（HRR）機構が障害を受けている可能性もある。

2.5.1.4 オラパリブの臨床開発プログラムの概要

2.5.1.4.1 申請する効能・効果に関連する試験

申請する効能・効果に関連する試験（評価資料）の概要を表 2に示した。

今回のオラパリブ 300 mg 1 日 2 回の承認申請は、2 つの評価資料である無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験（SOLO2 試験、錠剤を用いて実施）及び無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 II 相試験（試験 19、カプセル剤を用いて実施）の結果に基づき行われた。SOLO2 試験及び試験 19 には、すなわち、直近の白金製剤レジメンによる化学療法後に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示しており、少なくとも 2 レジメンの白金製剤を含む化学療法による前治療歴を有する、白金製剤感受性の（最後から 2 番目の白金製剤レジメンに対する感受性）再発卵巣癌患者が含まれている。

SOLO2 試験及び試験 19 においてオラパリブの維持療法としての強力な臨床活性が示され、かつ安全性及び忍容性のプロファイルが許容可能なものであったこと、さらに SOLO2 試験に参加した日本人患者の有効性及び安全性の結果が全体集団とほぼ一貫していると考えたことから、SOLO2 試験及び試験 19 の結果に基づき、弊社は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌を対象とする承認申請を行った。

2.5.1.4.2 海外及び本邦におけるオラパリブの臨床開発プログラム

海外では、これまでに卵巣癌を含む種々の固形癌を対象とした複数の第 I～III 相臨床試験がすでに終了している。開発プログラムにおいては、初めにカプセル剤の開発が行われた。その中で、海外用量漸増第 I 相試験においてカプセル剤 400 mg 1 日 2 回が最大耐量（MTD）とされ、卵巣癌及び乳癌患者を対象とした第 II 相試験において 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回と比較して 400 mg 1 日 2 回が最も抗腫瘍活性が高かったことから、忍容性が許容可能かつ最も効果が期待できる用量として 400 mg 1 日 2 回がカプセル剤の推奨用量として設定された。欧州では、白金製剤感受性卵巣癌患者を対象にオラパリブカプセル 400 mg1 日 2 回の維持療法を検討した試験 19 のデータに基づいて、既にオラパリブのカプセル剤が承認されている。同様に米国では、有効な治療法のない g*BRCA1* 及び/又は g*BRCA2* 変異陽性の卵巣癌患者におけるオラパリブカプセルの有効性及び安全性が検討された D0810C00042 試験のデータに基づいて、オラパリブのカプセル剤が承認されている。その後、投与がより簡便な製剤である、錠剤の開発がなされ、錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを検討する第 I 相試験（D0810C00024 試験：試験 24）が

実施された。試験 24 において、錠剤 300 mg 1 日 2 回の用量で、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回と同程度の腫瘍縮小率を示すという、予め設定された有効性の基準を満たしており、忍容性のプロファイルはカプセル剤と同様であったことから（2.5.1.4.4項）、オラパリブの錠剤の推奨用量は 300 mg 1 日 2 回と設定された。カプセル剤を用いた試験 19 において、*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者と比較して *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者で最も良好な結果が得られたことから、白金製剤感受性再発 *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象とし、オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回の有効性と安全性を確認するため、第 III 相試験が実施された（D0816C00002 試験、SOLO2 試験）。

本邦においては、第 I 相 D0810C00001 試験を実施し、日本人固形癌患者を対象にオラパリブカプセル 100、200 及び 400 mg 1 日 2 回の日本人患者における忍容性・安全性を検討したが、海外で実施された試験 19 には参加しなかった。本邦におけるオラパリブの錠剤を用いた開発プログラムの一部として、最初に日本人固形癌患者でのオラパリブ錠の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する国内第 I 相試験（D081BC00001 試験）が実施され、オラパリブ錠 200 及び 300 mg 1 日 2 回投与の日本人患者での忍容性及び薬物動態が検討されたが、本試験の結果から日本人患者においてもオラパリブ錠 300 mg の忍容性が許容可能であったことが確認された。以上より、国際共同第 III 相試験 SOLO2 試験で用いる錠剤の用量は、試験 24 の結果に基づき、300 mg 1 日 2 回と設定され、当該用量は上述の D081BC00001 試験で日本人固形癌患者においても忍容性が許容可能であったため、日本人患者の SOLO2 試験への参加は可能と判断した。

2.5.1.4.3 本申請のデータパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 3に示す。

本邦でのオラパリブの製造販売承認申請において重要と考える試験は、国際共同第 III 相試験（SOLO2 試験）及び海外第 II 相試験（試験 19）の 2 試験である。SOLO2 試験は *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とし、オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回による維持療法の有効性を検証する目的で実施され、申請する効能・効果を裏付ける有効性及び安全性データが得られた（2.5.4項）。本試験においては日本人の g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者 14 例（オラパリブ群 8 例、プラセボ群 6 例）が登録され、SOLO2 試験の全体集団と概して一致する日本人における有効性及び安全性のデータが得られた。さらに SOLO2 試験で得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。人種、体重、年齢、CrCL 及び肝機能障害に関して共変量探索を行ったが、統計学的有意となった共変量はなかった（臨床薬理試験 2.7.2.2.4.2 項）。試験 19 には日本人患者は参加していないが、本試験からは *BRCA* 変異状態にかかわらず、白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回による維持療法として強力な臨床活性が示され、安全性及び忍容性プロファイルも許容可能であった（2.5.4項、2.5.5項）。本試験において、*BRCA* 変異を有する患者で最も大きいベネフィットが示されたことは、SOLO2 試験の対象を *BRCA* 変異を有する患者とする根拠となった。これらより、本邦の申請においては、SOLO2 試験及び、試験 19 を評価資料とする。

SOLO2 試験の錠剤の用量 300 mg 1 日 2 回は、試験 24 の結果に基づき設定された（2.5.1.4.4 項）。さらに本邦において実施した、日本人患者におけるオラパリブ（錠剤）の安全性・忍容性を評価するため、国内第 I 相 D081BC00001 試験において 200 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回の安全性が検討され、300 mg 1 日 2 回の日本人患者における忍容性が確認された（第 5 部 3.3.2 項、D081BC00001 試験の治験総括報告書）。また、当該試験でノンコンパートメント解析により得られたオラパリブの曝露量は、海外臨床試験（D0816C00004 試験、D0816C00005 試験、D0816C00006 試験、D0816C00007 試験及び D0816C00008 試験）で認められた成績と同程度であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.5 項、2.7.2.3.1.6 項）。また、母集団薬物動態解析の結果からも人種

はオラパリブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではないことが示され、オラパリブの体内動態に人種間で臨床上問題となるような差異はないものと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項）。以上より、試験 24 及び D081BC00001 試験についても、本剤の日本人患者における用量設定の根拠となると考え、本申請における評価資料とする。

なお、本申請では、オラパリブにおける頑健な安全性解析データを提供し、SOLO2 試験及び試験 19 の安全性データを補強するため、錠剤 300 mg 単独療法の併合集団及びカプセル剤 400 mg 単独療法の併合集団における安全性データを評価した。これらの併合集団（SOLO2 試験及び試験 19 も含まれる）を構成する全試験を参考資料として含めた。さらに、日本人患者におけるオラパリブの安全性を最大限に検討するための補足データとして、前述の D081BC00001 試験に加え、カプセル剤を用いた国内第 I 相試験（D0810C00001 試験）及び日本人患者も組み入れられた白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした国際共同第 II 相併用投与試験（D0810C00041 試験、併用投与期：オラパリブカプセル剤 200 mg 1 日 2 回 + カルボプラチン及びパクリタキセル、維持投与期：オラパリブカプセル剤 400 mg 1 日 2 回）の安全性の結果を参考資料として含めた。

表 2　*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌を申請する効能・効果とした承認申請を裏付けるオラパリブの有効性試験のまとめ

試験番号	デザイン	対象患者	組入れ例数	（維持療法としての）オラパリブの用量及び剤型	有効性の評価項目	*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者の例数（*BRCA* 検査の方法）[a]	治験の進行状況
D0816C00002 (SOLO2 試験)	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験	少なくとも 2 レジメンの白金製剤を含む化学療法による前治療歴を有する、*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の高悪性度漿液性又は類内膜進行卵巣癌患者	計 295 例（オラパリブ群 196 例及びプラセボ群 99 例） 日本人患者 14 例（オラパリブ群 8 例及びプラセボ群 6 例）	300 mg 1 日 2 回（経口投与）、錠剤	主要評価項目：PFS 副次的評価項目：OS	295 例（各医療機関における g*BRCA* 検査、又は中央検査室における g/t*BRCA* 検査）	生存期間の追跡調査中
D0810C00019 (試験 19)	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 II 相試験	少なくとも 2 レジメンの白金製剤を含む化学療法による前治療歴を有する、白金製剤感受性の高悪性度漿液性進行卵巣癌患者	計 265 例（オラパリブ群 136 例及びプラセボ群 129 例）	400 mg 1 日 2 回（経口投与）、カプセル剤	主要評価項目：PFS 副次的評価項目：OS	136 例（各医療機関における g*BRCA* 検査、又は中央検査室における g/t*BRCA* 検査） 96 例（各医療機関における g*BRCA* 検査、又は中央検査室における g*BRCA* 検査）	完了

a　*BRCA* 変異状態は、試験毎に様々な方法により確認された： (1) 各医療機関における g*BRCA* 検査、治験への組入れ時に症例報告書に記録；(2) Myriad 社の CLIA 認証 Integrated BRAC*Analysis*® 又は Myriad 社の BRACAnalysis CDx® により中央検査室でプロスペクティブ又はレトロスペクティブに血液サンプルを用いて行われた検査による g*BRCA* 変異の検出；(3)プロスペクティブ又はレトロスペクティブに腫瘍サンプルを用いて行われた *BRCA* 検査。上記の *BRCA* 検査方法に関する詳細については第 5 部 3.5.3 項「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 検査」参照）。

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CDx ：コンパニオン診断検査、CLIA：Clinical Laboratory Improvement Amendments、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、t*BRCA*：腫瘍 *BRCA*

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験及び試験 19 の治験総括報告書から引用

表 3　　本申請における臨床データパッケージ

	試験番号	試験の標題	主要目的	割付け例数又は投与例数	用量	試験の相
評価資料						
有効性及び安全性	D0816C00002 (SOLO2)	*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験	有効性	295 例(日本人患者：14 例)	錠剤 300 mg bd	第 III 相
	D0810C00019（試験 19）	白金製剤感受性の漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験	有効性	265 例	カプセル剤 400 mg bd	第 II 相
臨床薬理試験	D0810C00024	錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ試験	薬物動態（錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ）	PKP/CSP：18 例 CSEP G1：24 例、G2：9 例、G3：6 例、G4：6 例、G5：6 例、G5.1：7 例、G5.2：6 例、G6：53 例、G8：62 例	カプセル剤： 単回投与：50 ～ 400 mg、 反復投与：400 mg bd 錠剤：単回投与：25 ～250 mg、反復投与：200 mg bd～450 mg bd	第 I 相
	D081BC00001	日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（錠剤）	安全性	23 例	錠剤 200 mg bd 錠剤 300 mg bd	第 I 相

表 3　　本申請における臨床データパッケージ

	試験番号	試験の標題	主要目的	割付け例数又は投与例数	用量	試験の相
参考資料						
	錠剤 300 mg 安全性併合データ(SOLO2 試験を含む 8 試験)[a]		-	482 例	錠剤 300 mg bd	第 I～III 相
	カプセル剤 400 mg 安全性併合データ(試験 19 を含む 12 試験)[b]		-	766 例	カプセル剤 400 mg bd	第 I～II 相
	D0810C00001	日本人進行固形癌 患者を対象とした第 I 相試験（カプセル剤）	安全性	12 例	カプセル剤 100 mg bd 200 mg bd 400 mg bd	第 I 相
	D0810C00041	再発漿液性卵巣癌患者を対象としたカルボプラチン及びパクリタキセルの併用における国際共同第 II 相試験	有効性	162 例(日本人患者 13 例)	併用投与期： カプセル剤 200 mg bd ＋カルボプラチン+パクリタキセル 維持投与期： カプセル剤 400 mg bd	第 II 相

bd：1 日 2 回投与、PKP：薬物動態フェーズ、CSP：継続投与フェーズ、CSEP：継続投与拡大フェーズ、G：グループ

a　錠剤 300 mg 安全性併合データ： SOLO2 試験、試験 24、D0816C00004 試験、D0816C00006 試験、D0816C00007 試験、D0816C00008 試験、D081CC00001 試験及び D081BC00001 試験（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項参照）

b　カプセル剤 400 mg 安全性併合データ：試験 19、試験 24、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00007 試験、D0810C00008 試験、D0810C00009 試験、D0810C00012 試験、D0810C00020 試験、D0810C00042 試験及び D9010C00008 試験（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.4 項参照）

2.5.1.4.4 申請する効能・効果に対する推奨用量を錠剤 300 mg 1 日 2 回とする根拠

弊社は、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回（錠剤）の承認を取得することを目的として、本承認申請を行った。

種々の手法により錠剤におけるオラパリブの溶解性を高め、カプセル剤に比べて錠剤のバイオアベイラビリティを改良した。この結果、臨床用量は、カプセル剤では 400 mg（50 mg カプセル×8）1 日 2 回投与であったのに対し、錠剤では 300 mg（150 mg 錠×2）1 日 2 回投与となった。

承認申請のための評価資料となった第 III 相試験（SOLO2 試験）で検討されているオラパリブの臨床用量は、試験 24 の結果に基づき選択された。試験 24 では、オラパリブの錠剤とカプセル剤の相対バイオアベイラビリティを検討した。オラパリブの錠剤の推奨用量は 300 mg 1 日 2 回と設定された。これは、本用法・用量が予め設定された有効性の基準を満たしており、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回と同程度の腫瘍縮小率が認められ、忍容性のプロファイルはカプセル剤と同様であったためである（第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書、7.1.1 項及び 8 項）。試験 24 において錠剤を投与された患者では、カプセル剤を投与された患者と比較してオラパリブの曝露量が高かった。

SOLO2 試験からは、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与によりオラパリブの良好なベネフィットリスクを示す臨床データが得られた。

臨床及び非臨床試験の評価結果から、錠剤投与時に高い曝露量が得られるが、カプセル剤投与時に比べ安全性の懸念が示されることはなかった。また、母集団薬物動態解析では、曝露量とヘモグロビン値低下の間に関連性は認められたが、その他に曝露量と安全性の間に明らかな関連性は認められなかった。曝露量とヘモグロビン値の関係は、ヘモグロビン生産速度に AUC が線形的に影響する間接反応モデルで表された。薬物動態（PK）/薬力学（PD）モデリングにおいて、曝露量とヘモグロビン値低下に関する安全性との間に関連性が認められたが、貧血により治療中止になることは稀であり、300 mg の用量（錠剤）において発現した貧血は臨床的に許容可能であり、管理可能であると考えられた。

SOLO2 試験におけるオラパリブ錠（300 mg 1 日 2 回）の安全性プロファイルは、試験 19 におけるカプセル剤（400 mg 1 日 2 回）において認められた安全性プロファイル、さらに錠剤及びカプセル剤のそれぞれの併合データセットにおいて確認された安全性プロファイルと、概して一貫していた。また、試験 19 におけるカプセル剤の安全性データは、バイオマーカーにより層別したいずれのサブグループにおいても同様であった。

日本人患者における曝露量（D081BC00001 試験）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にあった。また、日本人患者における 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F）及び 300 mg 1 日 2 回投与後の薬物動態パラメータ（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び CL_{ss}/F）も同量を投与した欧米人患者における値と同程度あった（臨床薬理試験 2.7.2、表 5 及び表 6 参照）。母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02[1]及び Olaparib-MS-03[2]）では解析対象は主に白人であるため厳密な評価はできないものの、人種は有意な共変量ではなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項）。試験 19、SOLO2 試験のいずれにおいても、有効性、安全性の結果に人種による違いはみられなかった。日本人患者が参加した SOLO2 試験においても、日本人集団と全体集団

[1] 錠剤を投与した複数の第 I 相試験成績を用いた母集団薬物動態解析
[2] SOLO2 試験における母集団薬物動態解析

の有効性、安全性に一貫性がみられている。これらの結果より、人種による用量調節の必要はないと考えられた。

上記のデータを総合的に評価した結果、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回は、*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブの推奨用量として適切であると考えられる。

2.5.1.4.5　卵巣癌患者を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

本承認申請資料に記載した臨床試験に加え、弊社は、*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象としたオラパリブの臨床開発プログラム（表 4）の一環として、その他の第 III 相及び第 IV 相試験も実施している。これらの第 III 相及び第 IV 相試験を下記にまとめた。

- D0818C00001 試験（SOLO1 試験）は、一次治療としての白金製剤を含む化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している、*BRCA* 変異を有する進行（国際産婦人科連合［International Federation of Gynecology and Obstetrics：FIGO］進行期分類 III 又は IV 期）卵巣癌患者を対象として、維持療法としてのオラパリブ（錠剤）を単独投与し、オラパリブの有効性を評価するための無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。なお、本試験には日本人患者 14 例が無作為割付けされている。
- D0816C00010 試験（SOLO3 試験）は、最後の白金製剤を含む化学療法後少なくとも 6 カ月間病勢進行が認められない g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の卵巣癌患者を対象として、オラパリブ（錠剤）単剤の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した単剤化学療法（パクリタキセル、トポテカン、ペグ化リポソーム塩酸ドキソルビシン、又はゲムシタビンの週 1 投与）による標準治療と比較評価するための非盲検無作為化対照比較多施設共同第 III 相試験である。
- D0816C00012 試験（ORZORA 試験）は、最後の白金製剤を含む化学療法後少なくとも 6 カ月間病勢進行が認められない *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象として、実診療におけるオラパリブ（カプセル剤）単剤の臨床的有効性及び安全性を評価するための非盲検単群多施設共同第 IV 相試験である。本試験では、HRR 関連遺伝子変異陽性の患者から成る探索的コホートも設定されていた。なお、本試験は、*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブ（カプセル剤）の欧州における承認を裏付けるための「欧州連合の Annex II Post Authorisation Measure」として実施されている。

表 4　　*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

試験番号/試験名	対象患者[a]	デザイン、オラパリブの用量及び剤型 / 対照薬	主要評価項目	治験責任医師及び主な共同研究グループ	進行状況
錠剤を用いた単独療法試験					
D0818C00001 SOLO1	白金製剤を含む化学療法後に奏効を示している *BRCA* 変異を有する一次治療卵巣癌患者約 344 例	無作為化二重盲検プラセボ対照試験 維持療法としてのオラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回を病勢進行が認められるか又は 2 年間[b]（のいずれか早い方の日）まで投与し、プラセボと比較検討する。	PFS	P DiSilvestro K Moore 米国を中心とした婦人科癌臨床研究グループ（Gynaecologic Oncology Group：GOG）	進行中 2013 年 9 月 3 日に、最初の患者を無作為割付け 2015 年 2 月に患者の組入れを終了 主要解析報告書は 2018 年第 1 四半期に入手予定[c]
D0816C00010 SOLO3	最後の白金製剤を含む化学療法後少なくとも 6 カ月間病勢進行が認められない g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者約 411 例	非盲検無作為化対照比較試験 オラパリブ 300 mg 1 日 2 回（錠剤）単剤と、治験担当医師が選択した化学療法（パクリタキセルの週 1 投与、トポテカン、ペグ化リポソーム塩酸ドキソルビシン、又はゲムシタビン）と比較評価する。	PFS	R Penson	進行中 2015 年 2 月 24 日に、最初の患者を無作為割付け 主要解析報告書は 2018 年第 2 四半期に入手予定[c]
カプセル剤を用いた単独療法試験					
D0816C00012 ORZORA	最後の白金製剤を含む化学療法後少なくとも 6 カ月間病勢進行が認められない *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者約 275 例	非盲検単群試験 維持療法としてのオラパリブ 400 mg 1 日 2 回（カプセル剤）を病勢進行まで投与	*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者ににおける PFS s*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者における PFS	S Pignata	進行中 2015 年 9 月 28 日に、最初の患者を無作為割付け 報告書は 2018 年第 4 四半期に入手予定[c]

a　組入れ予定例数（概数）
b　治験担当医師の判断により、患者が臨床上のベネフィットを受け続けていると考えられる場合は、病勢進行後も治験薬の投与を継続してもよい。
c　予定日
BRCA：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、GOG：婦人科癌臨床研究グループ、PFS：無増悪生存期間、s*BRCA*：体細胞 *BRCA*

2.5.1.4.6　その他の癌腫を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

オラパリブの臨床開発プログラムにおいて、*BRCA* 変異又は HRR 遺伝子変異を有する他の癌腫を対象とした多くの第 III 相試験も現在進行中である。

乳癌

- D081CC00006 試験（OlympiA 試験）は、十分な局所性治療及び術前補助化学療法又は術後補助化学療法を終了した高リスク g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性原発乳癌患者に対する術後補助療法としてのオラパリブの有効性と安全性を評価するための無作為化二重盲検並行群間比較プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。なお、2017 年 3 月 31 日現在、本試験には日本人患者 70 例が無作為割付けされている。
- D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）は、g*BRCA* 変異を有する転移性乳癌患者を対象としてオラパリブ単剤の有効性及び安全性を医師が選択した標準治療（カペシタビン、ビノレルビン、又はエリブリン）と比較検討するための非盲検無作為化対照比較多施設共同第Ⅲ相試験である。なお、本試験には日本人患者 24 例が無作為割付けされている。

膵臓癌

- D081FC00001 試験（POLO 試験）は、一次治療としての白金製剤を含む化学療法で病勢が進行しなかった g*BRCA* 変異を有する転移性膵癌患者を対象として、維持療法としてのオラパリブ単剤の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験である。

前立腺癌

- D081DC00007 試験（PROfound 試験）は、新規ホルモン治療薬による治療後に病勢進行した、HRR 関連遺伝子の変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、オラパリブの有効性及び安全性を医師が選択したエンザルタミド又は酢酸アビラテロンと比較検討するための、非盲検無作為化第 III 相試験である。なお、本試験には日本人患者約 36 例が参加予定である。

2.5.1.5　本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス

規制当局からのガイダンス

本承認申請の資料となった試験はいずれも、関連した日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）ガイドライン等、すでに確立された規制ガイダンスに従って実施された。

具体的には、試験は、2007 年 5 月に FDA が業界に向けて発表したガイダンス「抗癌剤及び生物製剤の承認を得るための臨床試験におけるエンドポイントに関するガイダンス」（FDA Guidance 2007）、臨床試験のための統計原則に関する ICH ガイドライン（ICH E9 Guideline 1998）、欧州医薬品庁の医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP）の、「ヒトにおける抗癌剤の評価に関するガイダンス（CHMP Guidance 2012）」、及び「検証試験における無増悪生存期間又は無病生存期間（DFS）を用いた方法論に関する検討（CHMP Appendix 1 to Guidance 2012）に従ってデザインされた。

規制当局からのアドバイス

2.5.1.5.1 本申請にかかわる規制当局によるこれまでの助言

本申請に関しては、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted] 及び[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted] 及び[redacted]）を行った。また、2017 年 3 月 24 日に *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌を予定効能・効果とした希少疾病用医薬品としての指定［指定番号：（29 薬）第 400 号］を受けた。

2.5.1.5.1.1 [redacted]相談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted] 及び[redacted]）において、[redacted]及び、[redacted]、ならびに[redacted]に関して相談を行い、助言を得た。治験相談記録の写しについては、第 1 部 13.2.1 項及び 13.2.2 項に添付した。

2.5.1.5.1.2 [redacted]相談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted]及び[redacted]について相談を行い、助言を得た。治験相談記録の写しについては、第 1 部 13.2.3 項に添付した。また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted]について相談を行い、助言を得た。その結果、[redacted]との助言を得た。治験相談記録の写しについては、第 1 部 13.2.4 項に添付した。

2.5.1.5.1.3 コンパニオン診断システムの製造販売承認申請

弊社は、オラパリブの g*BRCA* のコンパニオン診断検査を開発するために Myriad 社と提携を結んでいる。米国において Myriad 社は BRACAnalysis CDx® の市販前承認申請（Premarket Approval：PMA）を行い、2014 年 12 月 19 日に卵巣癌患者を対象とした Lynparza™ （オラパリブ）のコンパニオン診断検査として FDA に承認された。[redacted]SOLO2 試験では、Myriad 社が 2013 年 6 月 14 日に FDA から条件付きで「治験用医療機器に対する適用免除（Investigational Device Exemption：IDE）」を取得した、CLIA Integrated BRAC*Analysis*® （整理番号 G130113）を用いて、適格性の確認のため中央検査にて *BRCA* 検査を行った。また、CLIA Integrated BRAC*Analysis*®と BRACAnalysis CDx®の検査間のブリッジング試験を実施した。本ブリッジング試験の目的は、SOLO2 試験において採取された卵巣癌患者の検体を用いて CLIA Integrated BRAC*Analysis*®と BRACAnalysis CDx®との間の分析性能に関する同等性を確認することであった。さらに、BRACAnalysis CDx®を用いた検査により *BRCA* 陽性と判定された患者を対象とした感度分析を実施するために上記のデータを用いた。

2.5.1.6　「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の遵守

弊社は、社内手順、社内における品質管理方法、及び監査プログラムにより、オラパリブの臨床試験プログラムが ICH ガイドラインに記載されている通り、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守して実施されたことを再確認している。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

欧州及び米国におけるオラパリブカプセル剤の承認用量は 400 mg（50 mg カプセル×8）1 日 2 回投与であり、患者の利便性改善のため、少ない製剤数で投与可能な錠剤の開発を行い（市販用製剤として 150 mg 錠及び 100 mg 錠）、第 III 相試験（SOLO2 試験）では錠剤（150 mg 錠×2）で検討を実施した。SOLO2 試験で用いた錠剤は、市販用製剤の製造施設にて実生産スケールで製造した。よって、臨床試験用及び市販用製剤を比較する生物薬剤学的試験は実施していない。

オラパリブ錠は、[redacted]した[redacted]中に、[redacted]オラパリブよりも溶解度の高い[redacted]オラパリブを安定化させた製剤であり、[redacted]オラパリブは[redacted]機構により錠剤から溶出する。これにより頑健な製剤性能が得られ、*in vitro* 溶出試験及び人工消化管モデル（TNO Intestinal Model；TIM-1 モデル）を用いた試験から得られたデータは、速放性製剤で一般に認められるデータと合致するものであった。

現時点までに製造した [redacted]ロットを超える臨床試験用錠剤について、一貫して再現性のある溶出プロファイルが出荷時に実施する溶出試験で確認された。このことから、欧米のガイドライン（FDA Guidance 1997b、CHMP Guidance 2014）で定めるレベル A の *in vitro* - *in vivo* 相関（IVIVC）が示唆され、*in vitro* 溶出試験成績から *in vivo* 溶出プロファイルを予測可能であることが示された。当該 IVIVC を用いて、錠剤の力価の違い及び製剤の欠陥モードである[redacted]オラパリブの含量が *in vivo* 溶出プロファイルに及ぼす影響を予測した。出荷時に実施する溶出試験法を用い、極端な製造条件で製造した変動錠について *in vitro* 溶出プロファイルを評価し、IVIVC モデル解析に供した。IVIVC モデル解析の結果、錠剤中に[redacted]オラパリブが少量（[redacted]%）残留しても、*in vivo* 溶出プロファイルに対する影響は小さいことが予測された。

含量違いの錠剤を区別するため、フィルムコーティング層の組成をわずかに変更し、市販用製剤の 100 mg 錠は黄色のフィルムコーティング錠、150 mg 錠は緑色のフィルムコーティング錠とした。*In vitro* 溶出プロファイルは同等であり、錠剤の特性に影響はないものと考えられる。

試験 24 における有効性、安全性／忍容性プロファイル及び 1 日 2 回投与の利便性から、SOLO2 試験の用法・用量として錠剤 300 mg 1 日 2 回投与が選択された。試験 24 は進行固形癌患者を対象に 2 期クロスオーバー法でカプセル剤及び錠剤の相対バイオアベイラビリティを評価した試験である。100 mg までの用量では、臨床における吸収速度はカプセル剤の方が遅いが（用量補正 C_{max} が低値）、吸収量は同程度であった（用量補正 AUC が同程度）。100 mg より高用量では錠剤の方が高い吸収量を示した。

複数試験を併合解析したところ、錠剤投与時の AUC は検討した用量範囲（25～450 mg）で用量比例的に増加したが（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3 項参照）、カプセル剤投与時の AUC は 100 mg を超える用量では用量比を下回る増加を示した（Olaparib-MS-01）。カプセル剤投与時の AUC は用量比例性を下回ったが、これはオラパリブの溶解度が低く、高用量で吸収率が低下したためと考えられた。SOLO2 試験（錠剤 300 mg 1 日 2 回）における患者の曝露量は

カプセル剤（400 mg 1 日 2 回）の母集団薬物動態解析で認められた曝露量の範囲内であった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3 項参照）。

オラパリブの錠剤からの溶出は速やかであるが、溶出速度は体積の大きい 150 mg 錠の方が 100 mg 錠よりわずかに遅く、これは 150 mg 錠の表面積：容積比が小さいためと考えられた。母集団薬物動態解析では、錠剤含量は吸収速度定数（ka）に有意に影響し、オラパリブの ka は 150 mg 錠に比べ 100 mg 錠の方が 1.74 倍高かった。しかしながら、母集団薬物動態解析による AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の推定値は 100 mg 錠×3 錠と 150 mg 錠×2 錠で同程度であり、100 mg 錠×3 錠に対する 150 mg 錠×2 錠の幾何平均値の比は、AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ でそれぞれ 0.98 及び 1.28 であった。これはノンコンパートメント解析の結果と一致しており、また臨床的に意味のある影響はないと考えられた（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3 項参照）。予定の臨床用量及び製剤含量は、150 mg 錠×2 錠の 300 mg 1 日 2 回投与であり、100 mg 錠は減量時に使用する。錠剤は、咀嚼、粉砕、溶解及び分割せず、そのまま服用することが推奨される。

オラパリブの吸収に及ぼす食事の影響について検討した結果（2.5.3.1.1.1項参照）、オラパリブの曝露量は食事による明らかな影響を受けなかったことから、オラパリブは空腹時及び食後のいずれでも投与可能である。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

オラパリブの臨床薬理試験では、進行固形癌患者並びに申請予定の患者集団でオラパリブの体内動態を評価し（臨床薬理試験 2.7.2 項の表 1 参照）、曝露量の変動の要因となり得外因性及び内因性因子について検討した。またオラパリブの曝露量と薬力学の関係についても検討した。特に明記しない限り、以下には錠剤投与時の結果について記載する。

経口投与後のオラパリブの吸収は速やかであり、空腹時では概ね投与後 1.5 時間で C_{max} に達した。その後、二相性の消失を示し、終末相における $t_{½}$の算術平均値（標準偏差［SD］）は 14.9 時間（SD 8.2 時間）であり、CL/F の算術平均値は 7.4 L/h（SD 3.9 L/h）であった。母集団薬物動態解析の結果、オラパリブの吸収は 0 次及び 1 次速度の吸収過程を逐次的に組み込んだモデルで説明でき、ka は錠剤の含量により有意な影響を受けた。

分布容積の算術平均値は 158 L（SD 136 L）であった。*In vitro* における血漿蛋白結合率は中程度であり、濃度依存性が認められた（C_{max} 付近の 10 μg/mL で非結合率 18.1%）。錠剤 25～450 mg を単回投与したとき、AUC はほぼ用量比例的に増加し、C_{max} は用量比例的な増加よりわずかに低かった（2.5.2項参照）。

[^{14}C]-オラパリブ 100 mg をカプセル剤で単回投与したとき、オラパリブの未変化体及び酸化体が血漿、尿及び糞便中から検出された。血漿中の代謝物組成の検討から、血漿中の主な成分はオラパリブであった（血漿中放射能の 70%）。血漿中の主代謝物は 3 種類あり、M12（ピペラジン開環体の 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 M18（ピペラジン環の 3 位水酸化体）で、いずれも血漿中放射能の 9～14%であった。放射能の尿中及び糞便中における平均回収率はそれぞれ 44%及び 42%であり、その大部分が代謝物であった。

1 日 2 回反復投与後の定常状態における AUC の累積係数は 1.8 であった。300 mg 1 日 2 回投与時のオラパリブの体内動態にはわずかに時間依存性が認められ、Temporal Change Parameter（TCP

：AUC_{ss}/AUC で算出）は 1.53（SD 0.59）であった。300 mg 1 日 2 回投与後の $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値は、それぞれ 9.13 μg/mL、57.9 μg·h/mL 及び 1.76 μg/mL であり、非結合形換算でそれぞれ 1.65 μg/mL、10.5 μg·h/mL 及び 0.32 μg/mL であった。個体間変動は中程度又は大きく、幾何変動係数（GCV）は $C_{ss,max}$ が 36%、AUC_{ss} が 49%、$C_{ss,min}$ が 104%であった。

2.5.3.1.1 外因性要因

2.5.3.1.1.1 食事

オラパリブを食後投与したとき、オラパリブの AUC への影響はわずかであり（8%増加）、認められた影響は吸収速度の低下のみであった（t_{max} は 4 時間に遅延、C_{max} は 21%低下）。したがって、オラパリブは空腹時及び食後のいずれでも投与可能である。

2.5.3.1.1.2 薬物相互作用

オラパリブが受ける薬物相互作用

In vitro による検討で、オラパリブの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4/5 であり、他の CYP 分子種の関与は大きくないことが示された。オラパリブとイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）を併用した場合、単独投与時に比べてオラパリブの C_{max} は 42%、AUC は 170%増加した。中程度及び弱い CYP3A 阻害剤併用による影響を生理学的薬物速度論（PBPK）に基づくモデル解析より予測したところ、中程度の CYP3A 阻害剤併用によりオラパリブの代謝は有意な影響を受けるが、弱い CYP3A 阻害剤併用によるオラパリブの曝露量への影響はわずかであった。したがって、強い又は中程度の CYP3A 阻害剤とオラパリブの併用は推奨されず、代替薬使用を考慮すべきと考える。強い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合、強い CYP3A 阻害剤併用時はオラパリブ用量を 1 回 100 mg（100 mg 錠×1）1 日 2 回（1 日用量 200 mg）に減量し、中程度の CYP3A 阻害剤併用時はオラパリブ用量を 1 回 150 mg（150 mg 錠×1）1 日 2 回（1 日用量 300 mg）に減量することが推奨される。

オラパリブをリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）と併用投与した場合、オラパリブ単独投与時に比べてオラパリブの C_{max} は 71%、AUC は 87%低下した。PBPK モデル解析より、中程度の CYP3A 誘導剤もオラパリブの曝露量を大きく低下させるが、弱い誘導剤は影響しないと予測された。したがって、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤とオラパリブの併用は推奨されない。

オラパリブは排出トランスポーターP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが *in vitro* で示されたが、オラパリブのヒト人工腸液における溶解度（0.16 mg/mL）は低く（第 3 部 P.2.1 項参照）、P-gp を介した相互作用によりオラパリブの吸収及び曝露量が明らかな影響を受ける可能性は低いと考えられた。また、*in vitro* の検討でオラパリブは OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BCRP 及び MRP2 の基質ではなかった。

オラパリブが及ぼす薬物相互作用（酵素阻害／誘導）

オラパリブは *in vitro* で CYP3A に対し可逆的阻害作用、時間依存的阻害作用及び誘導作用を示し、また UGT1A1 を阻害した。オラパリブによる CYP3A 及び UGT1A1 の特異的基質への影響は臨床で検討していないが、PBPK モデル解析で *in vivo* におけるオラパリブの CYP3A 阻害はわずかで、UGT1A1 阻害はほとんどないと予測された。また、オラパリブは *in vitro* で UGT2B7、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 をほとんど又は全く阻害しなかった。

オラパリブは *in vitro* で CYP1A2 及び 2B6 を誘導し、CYP2B6 誘導は臨床的に影響する可能性が示唆された。酵素活性を指標とした評価から CYP2C9 及び 2C19 に対する誘導作用はないと考えられた。

オラパリブが及ぼす薬物相互作用（トランスポーター阻害）

In vitro 試験でオラパリブの P-gp 阻害作用が認められた。薬物相互作用ガイドラインにおけるカットオフ基準並びに消化管内での錠剤の溶解度及びバイオアベイラビリティが完全と仮定した場合、オラパリブは *in vivo* で P-gp を阻害する可能性が示唆された。しかしながら、PBPK モデル解析ではオラパリブは *in vivo* で P-gp を阻害しないと予測された。

オラパリブは *in vitro* で多くのトランスポーター（OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K）を阻害し、BCRP に対し弱い阻害作用を示した。これらの臨床上の影響は明らかでないが、オラパリブは OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K 基質の曝露量に影響する可能性がある。オラパリブは *in vitro* で OATP1B3、OAT1 及び MRP2 を阻害しなかった。

その他の薬物相互作用

オラパリブと内分泌療法剤の相互作用を検討する臨床試験を実施した。タモキシフェン（20 mg 1 日 1 回）と併用した場合、オラパリブの定常状態における平均曝露量は低下した（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ 20%及び 27%低下）。この低下による臨床的な影響はないと考えられる。他の内分泌療法剤（アナストロゾール 1 mg 1 日 1 回及びレトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回）との併用では、オラパリブの体内動態に影響は認められなかった。また、オラパリブはタモキシフェンの曝露量にわずかに影響したが（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ 13%及び 16%増加）、アナストロゾール及びレトロゾールの曝露量に顕著な影響はなかった。内分泌療法剤の併用による臨床的影響はないと考えられたが、タモキシフェンは CYP3A の基質であり、オラパリブ併用によりタモキシフェンの曝露量がわずかに増加したことから、オラパリブは CYP3A を弱く阻害することが示唆された。

2.5.3.1.2　内因性要因

2.5.3.1.2.1　肝機能及び腎機能障害

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）では、オラパリブの曝露量は肝機能正常患者に比べわずかに高い値を示した（C_{max} 及び AUC でそれぞれ 13%及び 15%高値）。この臨床的影響はないと考えられ、軽度肝機能障害患者で用量調節の必要はないと考えられた。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）における検討は継続中である。

軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス［CrCL］51～80 mL/min）では、オラパリブの曝露量は腎機能正常患者に比べわずかに高い値を示した（C_{max} 及び AUC でそれぞれ 15%及び 24%高値）。この臨床的影響はないと考えられ、軽度腎機能障害患者で用量調節の必要はないと考えられた。中等度腎機能障害患者（CrCL 31～50 mL/min）では、腎機能正常患者に比べオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 26%及び 44%高かった。中等度腎機能障害患者では、オラパリブの開始用量として 200 mg 1 日 2 回（1 日用量 400 mg）が推奨される。重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（CrCL 30 mL/min 以下）のデータはなく、これらの患者へのオラパリブの投与は推奨されない。

2.5.3.1.2.2 人種、年齢及び体重

母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03）では解析対象は主に白人であったが、人種は有意な共変量ではなかった。また、日本人患者対象の第 I 相試験（錠剤：D081BC00001 試験、カプセル剤：D0810C00001 試験）で得られたオラパリブの薬物動態パラメータも欧米人患者対象の試験で得られた結果と違いは認められなかった。Olaparib-MS-02 Olaparib-MS-03 による解析で年齢及び体重も共変量ではなかった。したがって、人種、年齢及び体重による用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.1.3 薬物動態の要約

以上、臨床薬理試験のパッケージからオラパリブの主な薬物動態特性が明らかとなった。また *in vitro* 薬物動態試験及び *in vivo* 薬物相互作用試験の結果も合わせ、推奨用量に加え特殊集団及び薬物相互作用に関する添付文書（案）に記載すべき情報が得られた。臨床薬物動態の観点から、これらのデータは g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対し、維持療法としてオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与が妥当であることを支持するものである。

2.5.3.2 薬力学

オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係

安全性及び有効性への影響

試験 24 の g*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者を対象とした忍容性及び腫瘍縮小効果から、SOLO2 試験における用法・用量（錠剤 300 mg 1 日 2 回）が選択された。この用法・用量では、オラパリブの血漿中濃度は投与間隔（12 時間）を通して、マウスにおける PARP 阻害の IC_{90} 値（及び 95%信頼区間［CI］上限値）より高い濃度で維持されると推定された。

錠剤の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）では、錠剤を用いた第 I 相試験（D081BC00001 試験、D0816C00004 試験［試験 04］、D0816C00007 試験［試験 07］、D0816C00008 試験［試験 08］及び試験 24）に申請する効能・効果以外の固形癌患者も含むため、薬物動態－有効性に関する母集団解析は実施しなかった。SOLO2 試験における母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）では、曝露量と有効性の指標（PFS、OS 及び PFS2）に関連性は認められなかった。

曝露量－安全性の関連性について Olaparib-MS-02 で PK/PD 解析を行った。ヘモグロビン値の低下を除き、顕著な曝露量－安全性の関連性は認められなかった。オラパリブの曝露量増加に伴い、ヘモグロビン値の低下が認められた。Olaparib-MS-03 における PK/PD 解析では、オラパリブの曝露量増加に伴い、ヘモグロビン値の低下、及び疲労の発現頻度／重症度の増加が認められた。悪心、嘔吐、血小板数、味覚異常、便秘、消化不良及び好中球減少には明らかな血漿中濃度との関連性は認められなかった。300 mg 1 日 2 回投与時の AUC（中央値）で、ヘモグロビン値はベースライン値の 11.6 g/dL（ヘモグロビン値の実測平均値）から 10.3 g/dL（95%CI：9.98～10.6 g/dL）に低下し、2 倍の AUC の場合、8.93 g/dL（95%CI：8.33～9.52 g/dL）に低下すると予測された。これは Olaparib-MS-02 の予測結果とほぼ同じであった。

オラパリブ曝露量の疲労への影響は小さく、疲労発現のなかった患者が重症度に関係なく疲労発現する確率（予測値）は、曝露量の低い患者及び高い患者でそれぞれ 0.141%及び 0.258%であった（それぞれ 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態の曝露量分布の 2.5 パーセント点及び 97.5 パーセント点）。

QT 間隔への影響

300 mg 1 日 2 回投与後に QT 間隔（Fridericia の補正式による補正 QT 間隔［QTcF］及び被験者毎の補正式による補正 QT 間隔［QTcI］）に臨床的に意味のある影響は認めらなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

アストラゼネカ社は、白金製剤を含む化学療法後に奏効を示している *BRCA* 変異を有する卵巣癌患者に対する治療薬としてオラパリブ（300 mg 1 日 2 回）の錠剤の承認申請を行う。

白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対し、維持療法における治療の選択肢としてオラパリブを投与し、疾患ステージのより早期においてオラパリブを受ける機会を患者に提供することにより、化学療法剤による後治療開始までの期間を遅らせることができると考える。維持療法としてのオラパリブは、いずれの臨床試験、又はいずれの有効性の評価項目においても認められたように、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者において有意な臨床上のベネフィットを示した。

有効性の結果が申請する効能・効果及び添付文書の内容に関連しているため、本項では、オラパリブの臨床開発プログラムにおける有効性に焦点を絞った内容を記載し、各小項目では、データの限界を含め重要な解析結果について示した。

2.5.4.1 *BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者における有効性の評価を行った試験のデザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回（錠剤）の本承認申請では、2 つの臨床試験、すなわち弊社が効能・効果として予定している患者集団を対象とし実施された二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（SOLO2）及び二重盲検プラセボ対照第 II 相試験（試験 19）の結果を評価資料として用いた。

SOLO2 試験では、白金製剤の奏効を含む白金製剤に対する感受性及び *BRCA* 変異状態の両方に基づき対象患者を選択し、PARP 阻害剤としてのオラパリブの投与が行われた。一方、試験 19 では、高悪性度の漿液性卵巣癌患者のうち白金製剤に対する感受性及び奏効を示している患者を対象として、PARP 阻害剤としてのオラパリブの投与が行われた。

対象患者の観点から、SOLO2 試験及び試験 19 の試験デザインは基本的に同様であり、両試験ともに無作為割付けされる前に白金製剤を含む化学療法を最低 2 レジメン終了しており、直近の白金製剤を含む化学療法レジメンに対して奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している白金製剤感受性（最後から 2 番目の白金製剤を含むレジメンに対する感受性）再発卵巣癌患者という注目すべき患者集団を対象として実施された。結果の判定方法、治験の実施方法及び組入れ患者の地理的分布という観点からも SOLO2 試験及び試験 19 は同様であった。2 試験のデザインの主な相違点は下記の通りである。

- SOLO2 試験ではオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回が投与されたが、試験 19 ではオラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回が投与された。第 III 相プログラム（SOLO2 試験を含む）において用いられた錠剤は、オラパリブの臨床用量を、カプセル剤よりも少ない製剤数で投与するために開発された製剤である。

- SOLO2 試験において予め設定された対象患者は、*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の高悪性度漿液性又は類内膜再発卵巣癌患者であり、無作為割付けされた全例が g*BRCA* 変異陽性例であった。一方、試験 19 における対象患者は、g*BRCA* 変異の有無に関わらず、白金製剤感受性の高悪性度漿液性再発卵巣癌患者を対象とした。試験 19 に無作為割付された 265 例のうち 96 例（36%）が g*BRCA* 変異陽性であった。

その他のわずかなデザインの相違点については、臨床的有効性 2.7.3.1.3 項を参照のこと。

無作為割付け及び盲検化

SOLO2 試験は無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験であった。また、試験 19（第 II 相試験）も無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、試験期間中を通じて、治験担当医師等及び患者に対して盲検性が維持された。ただし、医療上の緊急管理又は治療の選択のために治験薬の割付けコードに関する情報が必要であると判断された場合には、開鍵が行われた。

対照薬の選択

SOLO2 試験及び試験 19 の開始時点において、維持療法としての標準療法が存在していなかったことから、プラセボ対照とすることが適切であると考えられた。

2.5.4.1.2 評価項目

2.5.4.1.2.1 無増悪生存期間（PFS）

SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、無増悪生存期間（PFS）が主要評価項目として設定された。現在の規制当局によるガイドラインによれば、許容可能な安全性プロファイルが示されている限り（副次的評価項目としての OS によっても裏付けられた）PFS の延長は患者に対するベネフィットであると考えられており、したがって、PFS は臨床上のベネフィットを示すために適切な主要評価項目であると記載されている（CHMP Guidance 2012、FDA Guidance 2007）。PFS は病勢進行後の後治療の影響を受けることはなく、PFS により治験薬の治療効果を客観的に評価することができる。バイアスを最小限に抑え PFS に関する頑健な評価を行うためには、無作為化対照比較のデザインを採用し、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）に基づく画像評価をいずれの投与群に対しても予め設定された同時点において行い、予定外の画像検査をできるだけ減らす必要がある。これは両試験とも実施された。

SOLO2 試験では、治験実施計画書の改訂 [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付け）が発行され、主要評価項目である PFS の評価方法の変更について詳述された。すなわち、本改訂では、盲検下での独立中央評価（BICR）から、治験担当医師による評価（ただし、感度分析として BICR による評価も行う）に変更された。また、当該治験実施計画書の改訂では、主要解析を行うためのデータカットオフ時点におけるデータの maturity（%）が増加された。さらなる詳細については、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 5.8.1 項を参照のこと。なお、上記の変更については、規制当局と議論し合意を取った上で実施されている。

SOLO2 試験及び試験 19 では、主要評価項目としての PFS は、患者が無作為割付けされた治験薬の投与を中止しているか否か及び病勢進行が認められる前に他の抗癌療法を受けているか否かには関わらず、無作為割付け日から、改変した RECIST ガイドライン第 1.1 版（SOLO2 試験）又は RECIST ガイドライン第 1.0 版（試験 19）に基づく画像診断による客観的病勢進行、又は死亡（病勢進行がない場合で死因は問わず）までの期間と定義された。なお、癌抗原-125（CA-125）

の測定値に基づく病勢進行は、主要評価項目の評価には含まれなかった。SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、主要評価項目としての PFS の評価は、治験担当医師による RECIST ガイドラインに基づく画像診断により行われた。SOLO2 試験では、治験担当医師による PFS の評価との評価結果の一貫性を確認するために、BICR による病勢進行の判定を用いた感度分析も行われた。試験 19 では、BICR による画像診断も行われたが、予め設定された感度分析として実施されたわけではなかった。

2.5.4.1.2.2 全生存期間

SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、全生存期間（OS）が副次的評価項目として設定された。OS は、無作為割付け日から死因を問わない死亡日までと定義された。SOLO2 試験において計画されている次回の OS 解析は、イベント発現割合が約 60%に達した時点において実施される予定である。試験 19 では、イベント発現割合が 79%に達した時点において最大解析対象集団（FAS）における OS の最終解析が実施されており、アストラゼネカ社は、この解析結果を本承認申請において提出する。

再発卵巣癌患者における病勢進行後の生存期間は、個々のレジメンによる治療を受けた患者の PFS と関連して長くなっている。多くの薬剤により治療された卵巣癌患者では、PFS と OS との相関がわかりにくくなっている（Herzog et al 2014a）。したがって、OS の延長が示されることは望ましいことではあるが、病勢進行後の生存時間が長く、無作為割付けされた治験薬投与中に病勢進行した後に、効果を示す可能性のある治験薬及び新たに承認された薬剤を含め、患者は多くの実薬による後治療を受けることができるため、OS の延長を示すことは困難である。したがって、統計学的に有意で且つ臨床的に意義のある PFS の差が認められたとしても、臨床的又は統計学的に有意な生存期間の差は必ずしも認められない可能性がある。この可能性は、白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるベバシズマブのデータによって示されており、PFS の有意な延長が認められたにも関わらず、OS では延長の傾向は認められたものの有意差は認められなかった（Avastin EPAR 2012）。

SOLO2 試験及び試験 19 では、オラパリブへのクロスオーバーは認められていなかった。しかしながら、他の臨床試験への参加や、2014 年 12 月以降オラパリブカプセルが欧州及び米国で承認されたことから、患者の試験外での PARP 阻害剤への切り替えを阻止することはできなかった。これらの PARP 阻害剤への切り替えが、OS データの解釈に対する交絡因子となったと考えられる（2.5.4.2.4.3項）。

2.5.4.1.2.3 代替評価項目としての TDT、TFST、PFS2 及び TSST

SOLO2 試験においては、副次的評価項目として、無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間（TDT）、無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）、PFS2、及び無作為割付けから 2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST）が評価された。

試験 19 においては、TDT、TFST、及び TSST は探索的評価項目として設定されていたが、PFS2 は評価項目として設定されていなかった。

代替評価項目の評価を行うことにより、患者に対するオラパリブの臨床上のベネフィットを裏付ける新たなエビデンスを得ることができ、さらに PFS の延長が患者に与える臨床的価値を立証することにもなる（Matulonis et al 2015）。PFS2 の評価では、最初の無作為割付けから客観的な二次病勢進行（最初の後治療の後で認められた病勢進行）又は死亡までの期間を測定する。PFS2 の解析では、二次病勢進行が認められていない患者に対しては、最後の生存確認が行われた時点

においてデータ打ち切りとされる（CHMP Appendix 1 to Guidance 2012）。PFS2 の解析では、いずれの投与群に対しても無作為割付けを起点として期間を計算するため、コントロールされた状態で投与群間の比較を行うことができる。PFS2 及び TSST の計算のために後治療のデータを収集すれば、後治療の使用に関する投与群間の不均衡に起因する OS の潜在的交絡因子を特定することもできる（Matulonis et al 2015）。

しかしながら、試験デザインの中で使用可能な後治療の種類が限定できることは稀であり、このため後治療については最初に無作為割付けされた治験薬のようにコントロールされていない可能性があるため、PFS2 の解釈は複雑である。さらに、PFS2 を判定するタイミングを予め設定しておくことはできず、また治験担当医師からの報告のみに基づいて PFS2 が判定されていることも、PFS2 の解釈をさらに複雑にしている。

また、代替評価項目として、無作為割付けから最初又は 2 番目の後治療の開始又は死亡までの期間（TFST 及び TSST）を評価すれば、後治療開始の遅れが及ぼす影響についても評価を行うことができ、これを投与群間で評価することもできる。

有効性の評価項目の概略、及びこれらの評価項目が卵巣癌患者に対する治療方針にどのように関連しているかについて、図 1に示した。

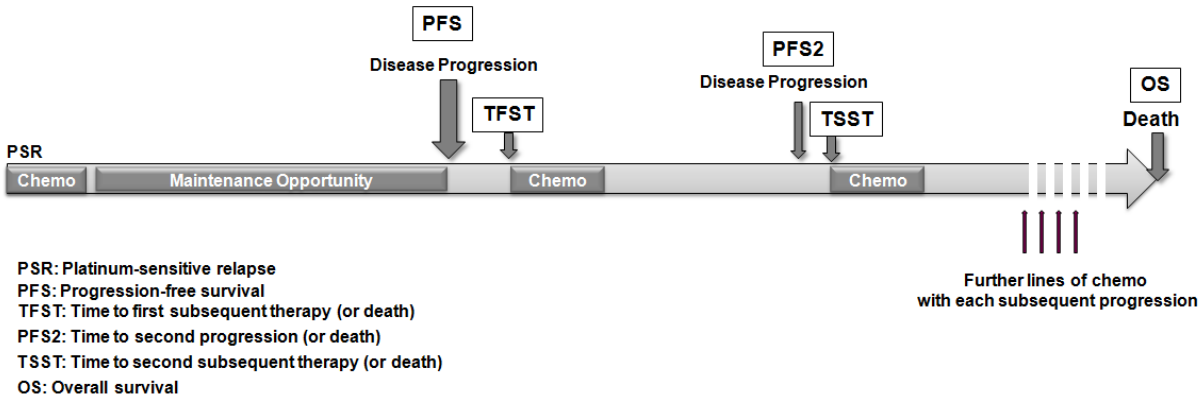


図 1　　有効性の評価項目の概略及び卵巣癌患者に対する治療方針との関係

2.5.4.1.2.4　　患者の自己評価による医療効果

SOLO2 試験及び試験 19 においては、副次評価項目として、Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian（FACT-O）の Trial Outcome Index（TOI）を評価することにより、健康関連の生活の質（HRQoL）に与えるオラパリブの影響についてプラセボとの比較検討が行われた。さらに、SOLO2 試験においては、探索的評価項目として、FACT-O の TOI の個々のドメインを評価することにより、HRQoL に与えるオラパリブの影響についてプラセボとの比較検討が行われた。SOLO2 試験では、治験薬の投与中止の有無に関わらず、無作為割付け後最長 2 年まで HRQoL データの収集が行われたが、試験 19 では、病勢進行が認められた時点で HRQoL データの収集は中止された。

TOI では、機能及び身体的健康と共に最も重要な症状を主な評価対象としており、その結果は兆候、症状、及び有害事象に直接関連している可能性がある。

2.5.4.1.3 統計解析方法

解析対象集団

SOLO2 試験及び試験 19 の治験実施計画書では、全ての有効性評価項目に対して、無作為割付けされた患者全例すなわち FAS を主要解析対象集団とすると定義されていた。したがって、全ての有効性の主要及び副次的評価項目のデータ及び HRQoL データは、Intentions to Treat（ITT）の考え方に基づき FAS を用いて解析又は要約された。

また、SOLO2 試験では PFS、PFS2、OS、TDT、TFST、及び TSST に関する主要解析に加え、g*BRCA* 変異の有無が Myriad CDx を用いた *BRCA* 検査によって確認された患者を対象とした追加解析が行われた。試験 19 では、*BRCA* 変異状態別の PFS、OS、TDT、TFST、及び TSST に関する探索的な追加解析が行われた。

感度分析

SOLO2 試験及び試験 19 においては、頑健かつ信頼性の高い PFS データを収集するために多くの方法論的アプローチが実施された。なお、これらのアプローチは治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）において定義されていた。潜在的なバイアスを除外するために実施された感度分析には、評価時期についてのバイアスの評価（画像検査が治験実施計画書で規定された時点で実施されていたか否か）、及び attrition バイアス（データ打ち切りとなった患者の割合及びその特徴によりバイアスが生じた可能性）が含まれていた。さらに、両試験ともに BICR による PFS の感度分析を実施したが、SOLO2 試験においては、ascertainment バイアス（治験担当医師による PFS の評価と BICR による評価との齟齬について検討（以下、「PFS に関する BICR 解析））として含まれた。

多重性の調整

SOLO2 試験においては、維持療法としてのオラパリブのベネフィットの特徴を評価するために、両側 5%の有意水準で PFS、PFS2、TFST、TSST、TOI スコアのベースラインからの変化、及び OS の検定が行われた。これらの初期解析に加え、添付文書に記載予定の重要な主張に関する第 1 種の過誤を（片側）2.5%の有意水準でコントロールするために、主要評価項目（PFS）及び主な副次的評価項目（PFS2 及び OS）に対して多重検定手順（MTP）が採用された（図 2）。

本試験の FAS において、階層検定の戦略が導入された。すなわち、まず full test mass（full test mass=アルファ）を用いて PFS の検定を行い、その後、MTP 及びリサイクル戦略を用いて主な副次的評価項目である PFS2 及び OS の検定を行った（MTP では、階層検定においてまだ棄却されていない評価項目に対する test mass をリサイクルする；Burman et al 2009）。



図 2　　SOLO2 試験における多重検定手順

OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行又は死亡までの期間
SOLO2 試験の統計解析計画書、図 3 から引用

PFS に関する統計学的な有意差が認められたため、PFS2 の検定が行われた（test mass は PFS2 の中間解析及び最終解析に二分）。PFS2 に対する帰無仮説が棄却されたため、OS についても検定が行われた。

片側 p 値が 0.0125 未満であったため、PFS2 の中間解析において統計学的な有意差が確認された。また、中間解析時点において PFS2 の有意差が認められたため、full test mass（アルファ）は OS に繰り越すことができた。

PFS の解析において PFS2 に対する帰無仮説が棄却され、OS に対する p 値が 0.0001 を超えていたため、OS の最終解析（約 60%の死亡が認められた時点で実施）における有意水準を調整し実施する予定である。

試験 19 における OS の解析には、主要解析と同じ解析手法及びモデルを用いた。OS に関する多重性の調整については、試験 19 の治験実施計画書に予め記載した。試験実施期間中に中間解析を実施するため、OS の最終解析において統計学的有意差が認められたと宣言するためには、p 値が（両側）0.0095 未満である必要がある。

サブグループ解析

SOLO2 試験においては、開鍵前に予め規定されていた 13 項目についてサブグループ解析が行われた。このサブグループ解析では、主要評価項目である PFS に関して治療と因子との間の交互作用を検定することにより、探索されたサブグループ間でオラパリブの治療効果が異なるか否かについて検討が行われた（2.5.4.2.4.2項）。

試験 19 においては、開鍵前に予め規定されていた 6 項目についてサブグループ解析が行われた。このサブグループ解析では、主要評価項目である PFS に関して治療と因子との間の交互作用を検定することにより、探索されたサブグループ間でオラパリブの治療効果が異なるか否かについて検討が行われた。

2.5.4.1.4　　*BRCA* 検査

SOLO2 試験の選択基準の一つは、患者は、試験組入れ前（各医療機関における検査）又は治験への組入れ手順として実施された検査（Integrated BRAC*Analysis*® を用いた Myriad 社による検

査）により、「Deleterious：病的変異」又は「Suspected deleterious：病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 又は *BRCA2* の変異が検出されることであった（生殖細胞又は腫瘍サンプルのいずれか）。SOLO2 試験で使用した *BRCA* 検査及びバリアントの分類方法の詳細については、「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 検査」に記載した（第 5 部 3.5.3 項を参照）。

試験 19 への組入れに際して、*BRCA* 変異状態に関する情報は必要とされてはいなかった。*BRCA* 変異状態については、第 5 部 3.5.3 項「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 検査」に記載された複数の検査方法のいずれかによりプロスペクティブ又はレトロスペクティブに判定された。上記の検査により、組入れ患者の 96%で *BRCA* 変異状態が明らかになった。さらに、試験 19 では、Myriad 社の *BRCA* 検査による相同組み換え修復機構の破綻（HRD）の有無及び HRR 関連遺伝子変異陽性患者に関する探索的データが収集されている（Hodgson et al 2015）。

2.5.4.2 申請する効能・効果を裏付ける有効性データ（SOLO2 試験：評価資料）

SOLO2 試験のデータから、g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対してオラパリブ（錠剤）が臨床的ベネフィットを示すというエビデンスが得られた。弊社は、白金製剤を含む化学療法後に奏効を示している g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者にオラパリブを維持療法として投与すればベネフィットを得ることができるであろうという科学的根拠を設定していたが（2.5.1.3項参照）、SOLO2 試験で認められたオラパリブによる治療のベネフィットは、この科学的根拠と一致するものであった。

2.5.4.2.1 対象集団

本試験の適格性基準は、オラパリブの作用機序から判断して、オラパリブのベネフィットが最も得られそうな患者集団を正確に特定するために設定された。重要な層別変数、その他ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でバランスが取れていた（表 5）。

SOLO2 試験に組み入れられた患者は、概して、添付文書（案）及び実診療下で維持療法としてのオラパリブの治療を受けると考えられる患者を代表する集団であった。

Myriad CDx g*BRCA* 検査で、g*BRCA* 変異陽性と判定された患者 286 例（2.5.4.2.2項）における人口統計学的特性及び疾患特性は、FAS の結果と一貫していた（表 5）。

また、全体の傾向として日本人患者集団における人口統計学的特性及び疾患特性は、全体集団の結果とほぼ一貫していた（表 5）。

表 5　　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性の要約（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団及び日本人患者集団）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (196 例)	プラセボ (99 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (190 例)	プラセボ (96 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (8 例)	プラセボ (6 例)
人口統計学的特性						
年齢（歳）						
平均値（標準偏差〔SD〕）	57.0 (9.2)	56.6 (8.9)	57.1 (9.3)	56.8 (9.0)	63.0 (7.4)	65.2 (11.1)
中央値（範囲）	56.0 (28-83)	56.0 (39-78)	56.0 (28-83)	56.0 (39-78)	65.0 (51-72)	66.5 (52-78)
年齢区分（歳）、例数（%）						
<50	38 (19.4)	25 (25.3)	37 (19.5)	24 (25.0)	0	0
≥50 to <65	118 (60.2)	52 (52.5)	114 (60.0)	50 (52.1)	3 (37.5)	3 (50.0)
≥65	40 (20.4)	22 (22.2)	39 (20.5)	22 (22.9)	5 (62.5)	3 (50.0)
人種、例数（%）						
白人	173 (88.3)	91 (91.9)	167 (87.9)	88 (91.7)	0	0
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
アジア人	22 (11.2)	7 (7.1)	22 (11.6)	7 (7.3)	8 (100)	6 (100)
その他	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
民族、例数（%）						
ヒスパニック系/ラテン系	10 (5.1)	1 (1.0)	10 (5.3)	1 (1.0)	0	0
疾患特性						
ECOG PS、例数（%）						
(0) 日常生活が制限なく行える	162 (82.7)	77 (77.8)	157 (82.6)	76 (79.2)	8 (100)	6(100)
(1) 激しい活動は制限される	32 (16.3)	22 (22.2)	31 (16.3)	20 (20.8)	0	0
(2) 日中の 50%以上はベッド外で過ごす	0	0	0	0	0	0
不明	2 (1.0)	0	2 (1.1)	0	0	0
組織型、例数（%）						
漿液性	183 (93.4)	86 (86.9)	178 (93.7)	84 (87.5)	8 (100)	6(100)
類内膜	9 (4.6)	8 (8.1)	8 (4.2)	8 (8.3)	0	0

表 5　　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性の要約（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団及び日本人患者集団）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (196 例)	プラセボ (99 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (190 例)	プラセボ (96 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (8 例)	プラセボ (6 例)
混合型、上皮性	3 (1.5)	4 (4.0)	3 (1.6)	4 (4.2)	0	0
その他	0	1 (1.0)	0	0	0	0
漿液性、乳頭状、類内膜	0	1 (1.0)	0	0	0	0
不明	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
腫瘍の特徴						
原発腫瘍部位、例数（%）						
卵巣	162 (82.7)	86 (86.9)	156 (82.1)	83 (86.5)	5 (62.5)	6 (100)
卵管	13 (6.6)	4 (4.0)	13 (6.8)	4 (4.2)	[redacted]	[redacted]
原発性腹膜	18 (9.2)	9 (9.1)	18 (9.5)	9 (9.4)		
その他	2 (1.0)	0	2 (1.1)	0	0	0
不明	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
前治療						
白金製剤を含む前化学療法歴、例数（%）						
2	110 (56.1)	62 (62.6)	109(57.4)	59 (61.5)	4 (50.0)	3 (50.0)
3	60 (30.6)	20 (20.2)	58 (30.5)	20 (20.8)	[redacted]	[redacted]
4 以上	25 (12.8)	17 (17.2)	22 (11.6)	17 (17.7)	2 (25.0)	3 (50.0)
中央値（範囲）	2.0 (2-7)	2.0 (2-7)	2.0 (2-7)	2.0 (2-7)	2.5 (2-5)	3.0 (2-6)

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CDx：コンパニオン診断薬、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、FAS：最大解析対象集団、SD：標準偏差
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.4.1、表 11.1.4.1.1、表 11.1.8、表 11.1.8.1、表 11.1.10.7、表 11.1.10.7.1、日本人集団における表 11.1.4.1、表 11.1.8、表 11.1.10.7 から引用

SOLO2 試験は世界 16 カ国で実施され 295 例の患者が無作為割付けされた。地域別の内訳では、欧州 62.4%、北米 16.6%、アジア 7.1%（日本人患者 4.7%を含む）、及びその他の国々13.9%であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.7 参照）。SOLO2 試験には、日本人及び韓国人患者も組み入れられたが、患者の大多数は白人（89%）であり、アジア人種及び白人以外の人種の患者は 11%のみであった（表 5）。弊社は、白人以外の患者及び他の人種（黒人又はアフリカ系米国人、アジア人、アメリカインディアン、ヒスパニック系米国人、又はラテン系米国人を含む）のデータが限られていることは認識しているものの、これらのサブグループから SOLO2 試験に組み入れた患者の割合は、米国における *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を代表していると考える（SEER Cancer Statistics Factsheets 2016）。また、人種又は民族それ自体がオラパリブの作用機序に影響を与えることはないと考えられる。

SOLO2 試験では、65 歳以上の年齢層の患者の割合は低かったが、これは、*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者は比較的若年のうちに診断されるという公表文献の内容と一致している（Alsop et al 2012a、Yang et al 2011）。

2.5.4.2.2 *BRCA* 変異状態の確認

SOLO2 試験に無作為割付けされた 295 例中、大多数の患者（236 例、80%）は各医療機関で実施された *BRCA* 検査の結果に基づき無作為割付けされたが（腫瘍サンプルを用いた検査で *BRCA* 変異陽性が確認されていた 5 例を含む）、これらの患者は、*BRCA* 変異の検証のため、無作為割付け後に Myriad 社の CLIA Integrated BRAC*Analysis*®を用いた g*BRCA* 検査を受けた。残りの患者（59 例、20%）は、Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®を用いた検査により g*BRCA* 変異を有することが確認され、この結果に基づき無作為割付けされた。

本試験では無作為割付けされた患者のほとんど全て（293/295 例、99%）に対して、治験への組入れ後、Myriad BRACAnalysis CDx® を用いた *BRCA* 変異状態の再確認が行われた。各医療機関で実施された *BRCA* 検査の結果に基づき無作為割付けされた患者 236 例のうち、228 例（96.6%）が、Myriad BRACAnalysis CDx®を用いてレトロスペクティブに実施された *BRCA* 検査により、「Deleterious：病的変異」又は「Suspected deleterious：病的変異疑い」に分類される *BRCA* 変異を有することが確認された（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.9.1.1）。その結果、無作為割付け例 295 例中、合計 286 例において、Myriad BRACAnalysis CDx®により、病的変異又は病的変異疑いに分類される *BRCA* 変異が検出された。これらの Myriad BRACAnalysis CDx®による確認はすべて SOLO2 試験のデータカットオフ前までに実施され、コンパニオン診断システムの性能試験としてプロスペクティブに実施された。さらに、大部分（246/295 例、83%）の患者に対して、Myriad 社の腫瘍サンプルを用いた *BRCA* 検査により腫瘍における *BRCA* 変異状態の確認がレトロスペクティブに行われた。

SOLO2 試験に無作為割付けされた日本人患者 14 例中、2 例（2/14 例、14.3%）は各医療機関で実施された *BRCA* 検査の結果に基づき無作為割付けされた。残りの患者 12 例（12/14 例、85.7%）は、Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®を用いた検査により g*BRCA* 変異を有することが確認され、この結果に基づき無作為割付けされた。実施医療機関で実施された *BRCA* 検査の結果に基づき無作為割付けされた 2 例は Myriad BRACAnalysis CDx® による再検査においても g*BRCA* 変異が確認された。また、日本人患者における CLIA Integrated BRAC*Analysis*®と Myriad BRACAnalysis CDx®間の検査結果の一致率は 100%であった。したがって、14 例の日本人患者の全例が Myriad BRACAnalysis CDx®によって g*BRCA* 変異陽性であることが確認された。

各医療機関で実施された *BRCA* 検査の結果と Myriad 社の BRACAnalysis CDx® を用いて実施された *BRCA* 検査の結果との齟齬については、「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 検査」に詳述した（第 5 部 3.5.3 項参照）。

患者の *BRCA* 変異の特定及び分類は信頼性が高く、実診療に沿ったものであったと考えられる。

2.5.4.2.3　治験実施計画書からの逸脱

SOLO2 試験は、質の高い臨床試験として実施された。計 15.6%の患者（プラセボ群の 12.1%に対しオラパリブ群で 17.3%）において、少なくとも 1 件の適格性基準に影響を与える又は重大な服薬不遵守に該当する治験実施計画書からの逸脱が認められた（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.2.1 参照）。しかしながら、SOLO2 試験において報告された主要な治験実施計画書からの逸脱が、試験の結論に影響を与えたとは考えられない。

2.5.4.2.4　白金製剤を含む化学療法後に奏効を示している g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者におけるオラパリブの有効性

PFS の主要解析（データカットオフは 2016 年 9 月 19 日）を実施した時点において SOLO2 試験から得られた有効性データの概略を表 6及び図 3に示した。

表 6　SOLO2 試験（錠剤）：主要な有効性評価項目の結果（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団及び日本人患者集団：データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ
PFS						
イベント例数：合計例数(%)	107:196 (54.6)	80:99 (80.8)	103:190 (54.2)	78:96 (81.3)	3:8 (37.5)	5:6 (83.3)
PFS 中央値（月）	19.1	5.5	19.3	5.5	到達せず	2.8
HR (95% CI)	0.30 (0.22-0.41)		0.30 (0.22-0.40)		0.22 (0.04-0.91)	
P 値 (両側)	p<0.0001		p<0.0001		p=0.0261	
PFS2						
イベント例数：合計例数(%)	70:196 (35.7)	49:99 (49.5)	67:190 (35.3)	47:96 (49.0)	2:8 (25.0)	3:6 (50.0)
PFS2 中央値（月）	到達せず	18.4	到達せず	18.4	到達せず	到達せず
HR (95% CI)	0.50 (0.34-0.72)		0.50 (0.34-0.73)		0.32 (0.04-1.96)	
P 値 (両側)	p=0.0002		p=0.0004		p=0.1922	
OS						
イベント例数：合計例数(%)	45:196 (23.0)	27:99 (27.3)	42:190 (22.1)	27:96 (28.1)	[redacted]	[redacted]
OS 中央値（月）	到達せず	到達せず	到達せず	到達せず	到達せず	到達せず
HR (95% CI)	0.80 (0.50-1.31)		0.75 (0.47-1.23)		算出せず	
P 値 (両側)	p=0.4267		p=0.3065		算出せず	
TDT						
イベント例数：合計例数(%)	112:196 (57.1)	86:99 (86.9)	108:190 (56.8)	83:96 (86.5)	-	
中央値（月）	19.4	5.6	20.1	5.6	-	
HR (95% CI)	0.31 (0.23-0.42)		0.31 (0.23-0.41)		-	
名目 P 値 (両側)	p<0.0001		p<0.0001		-	
TFST						
イベント例数：合計例数(%)	92:196 (46.9)	79:99 (79.8)	88:190 (46.3)	77:96 (80.2)	-	
中央値（月）	27.9	7.1	27.9	6.8	-	
HR (95% CI)	0.28 (0.21-0.38)		0.27 (0.20-0.37)		-	
名目 P 値 (両側)	p<0.0001		p<0.0001		-	

表 6　SOLO2 試験（錠剤）：主要な有効性評価項目の結果（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団及び日本人患者集団：データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ
TSST						
イベント例数：合計例数(%)	68:196 (34.7)	60:99 (60.6)	64:190 (33.7)	59:96 (61.5)	-	
中央値（月）	到達せず	18.2	到達せず	18.2	-	
HR (95% CI)	0.37 (0.26-0.53)		0.36 (0.25-0.51)		-	
名目 P 値 (両側)	p<0.0001		p<0.0001		-	

注：第 1 種の過誤を片側 2.5%で確実に制御するために、FAS における主要評価項目（PFS）及び主要な副次的評価項目（PFS2 及び OS）に対しては多重性検定の手法を用いた。一方、上記以外の全ての評価項目（TFST、TSST、及び TDT）に対しては両側有意水準 5%で検定を行ったが、多重性の調整は行わず、p 値は名義変数として扱った。

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CDx：コンパニオン診断検査、CI ：信頼区間、g*BRCA* ：生殖細胞系列 *BRCA*、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行又は死亡までの期間、TDT：投与中止又は死亡までの期間、TFST：最初の後治療又は死亡までの期間、TSST：2 番目の後治療又は死亡までの期間

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.2、表 11.2.1.2.1、表 11.2.2.2、表 11.2.2.3、表 11.2.3.2、表 11.2.3.2.1、表 11.2.4.1、表 11.2.4.2、表 11.2.5.1、表 11.2.5.2、表 11.2.6.1、表 11.2.6.2、日本人集団における表 11.2.1.2、表 11.2.2.2、表 11.2.3.2 から引用

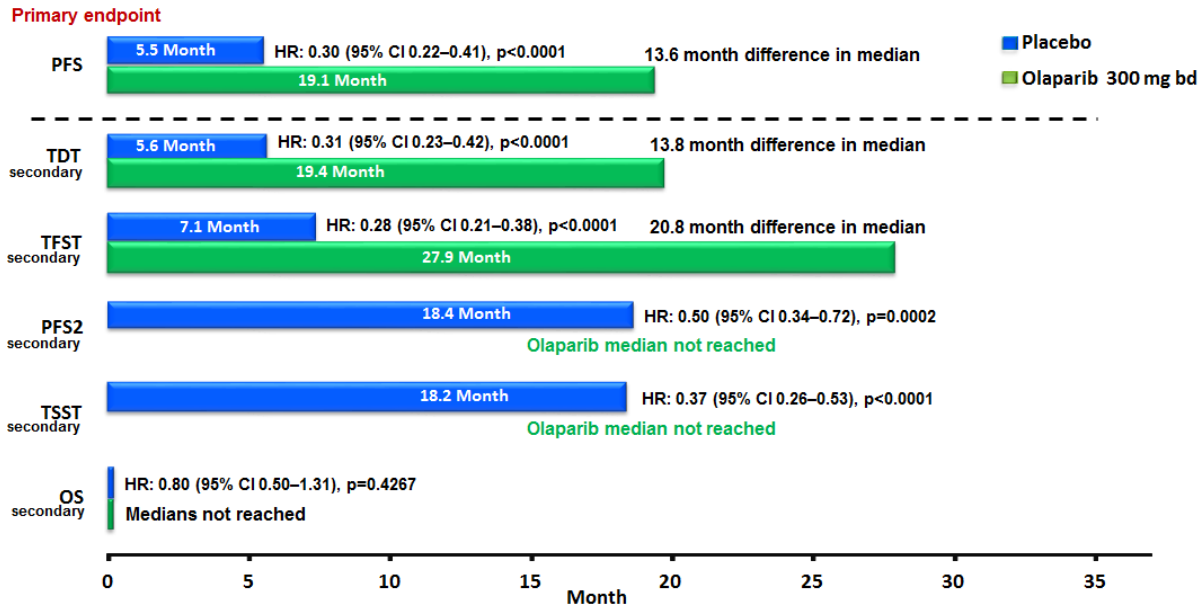


図 3　　SOLO2 試験における有効性の結果の概略図（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

色の付いた棒グラフは、評価項目の中央値を示す。
bd：1 日 2 回、CI：信頼区間、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間、TDT：無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間、TFST：無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間、TSST：無作為割付けから 2 番目の後治療又は死亡までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2、表 11.2.2.2、表 11.2.3.2、表 11.2.4.1、表 11.2.5.1、表 11.2.6.1 から引用

2.5.4.2.4.1　　オラパリブによる治療後の統計学的に有意且つ臨床的に意義のある PFS の延長のエビデンス

表 6及び図 3に示したように、SOLO2 試験においてオラパリブ群においてプラセボ群と比較し PFS の大幅な延長が認められ、本試験は主要目的を達成した。本試験で認められた PFS の延長は、その効果の大きさで示された通り、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった。具体的には、病勢進行又は死亡のリスクが 70%低下し、プラセボ群と比べ、オラパリブ群において PFS の中央値が 13.6 カ月延長した。PFS の Kaplan-Meier プロットを図 4に示した。評価時期のバイアス、attrition バイアス、及び BICR による病勢進行の評価に関して、感度分析が行われたが、その結果は主要解析の結果と一致していた（臨床的有効性 2.7.3、表 9 参照）。また、Myriad BRACAnalysis CDx®検査により *gBRCA* 変異陽性が確認された患者における PFS の結果は、FAS における結果と一致していた（表 6）。日本人患者集団のオラパリブ群における PFS はプラセボ群と比較して、全患者集団と一貫した延長が認められた（表 6、図 5）。

本試験において臨床的に意義のある PFS の大幅な延長が認められたが、この結果は、治験担当医師による評価及び BICR による評価の間で一貫していたため、治験担当医師による治療効果の評価に系統的なバイアスはなかったと考えられる（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.5 参照）。病勢進行の判定に関する治験担当医師による評価と BICR による評価との間の乖離率は 16%であり（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.11 参照）、

卵巣癌患者を対象とし過去に実施された複数の試験から報告された乖離率（最高 26%）よりも低かった（Aghajanian et al 2014、Burger et al 2013、Floquet et al 2015）。

下記の所見に基づき、SOLO2 試験で認められた PFS のデータは頑健であり、オラパリブによる治療効果を正確に反映していると考えられる。

- **組入れ例数に基づく十分な精度：**SOLO2 試験では、PFS のハザード比を十分な精度で計算するために必要な例数の患者が組み入れられていた。オラパリブ群における PFS の優越性を検証するために必要なイベント数を超える数のイベントが集積された時点において解析が実施されたため、本試験において PFS に関するオラパリブ群の優越性を示すための検出力は 90%を超えていた。
- **頑健な PFS の結果：**独立中央評価に基づく PFS の統計解析結果により、治験担当医師の評価に基づく主要解析結果の頑健性が確認された。2 つの評価方法により確認された PFS に対するオラパリブの治療効果には一貫性があり、大きく、また臨床的な意義があった。

BICR に基づくデータを用いた PFS の解析結果は、治験担当医師による評価を用いた解析結果と一貫性があり、プラセボと比較したオラパリブのベネフィットが確認された（PFS の中央値：プラセボ群の 5.5 カ月に対してオラパリブ群で 30.2 カ月、HR 0.25、p 値 <0.0001、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.5 参照）。オラパリブ群における PFS（中央値）の点推定値に関して、治験担当医師による評価と BICR による評価との齟齬について検討するために、データ打ち切りとなった患者（BICR ではなく治験担当医師による評価に基づき病勢進行したと判定された患者）の場合は次の画像診断時（12 週間後）に病勢進行が確認されたと仮定して、解析を行った。オラパリブ群及びプラセボ群における PFS の中央値は、それぞれ 19.6 カ月及び 5.5 カ月であり（HR 0.26、95%CI 0.19～0.35； p 値<0.0001）、主要解析結果の頑健性が示された（臨床的有効性 2.7.3 項、表 10 及び図 7 参照）。

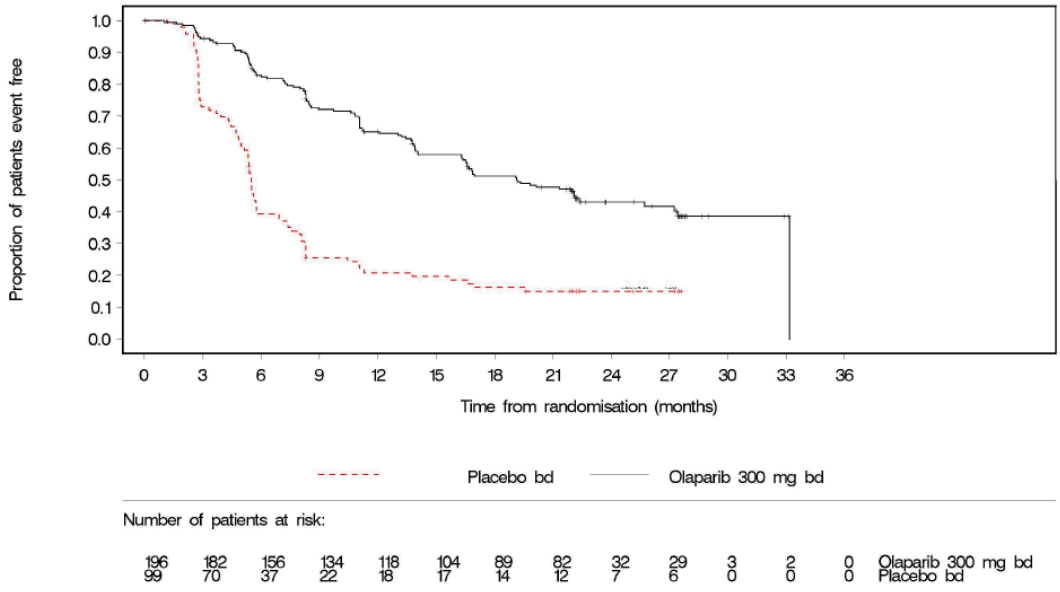


図 4　　SOLO2 試験（錠剤）：（治験担当医師による評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、図 11.2.1.1 から引用

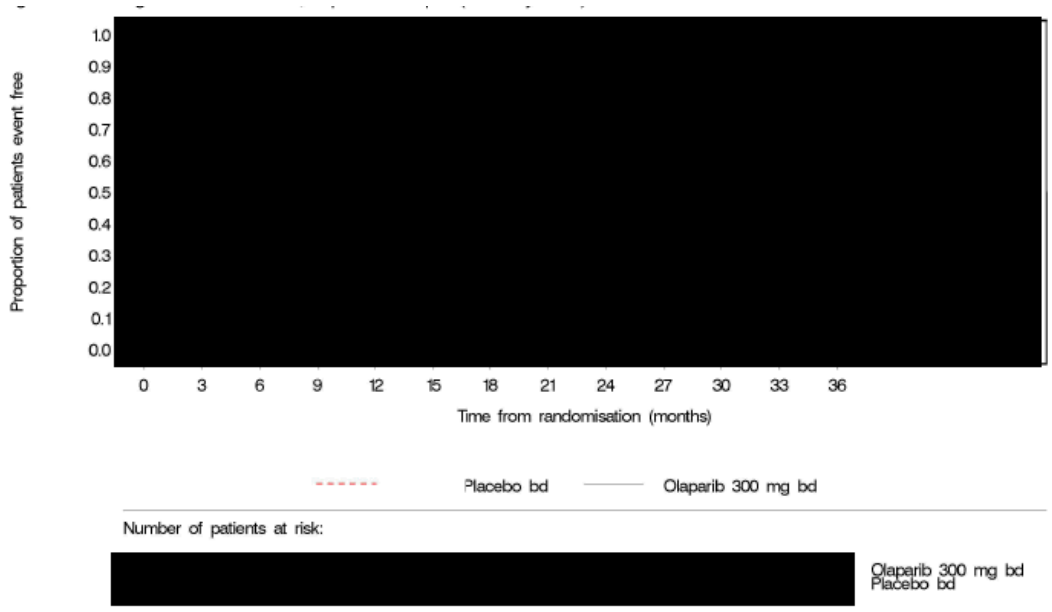


図 5　　SOLO2 試験（錠剤）：（治験担当医師による評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（日本人患者集団：FAS）（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.1.1 から引用

2.5.4.2.4.2 サブグループにおける PFS

（北米対その他の国々を含む）予め設定されたいずれのサブグループにおいても、また白金製剤による治療のレジメン数に関わらず、オラパリブ群で病勢進行又は死亡のリスクの大きな低下が認められた（48%～86%、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.9、図 11.2.1.3）。これらの結果から、前治療歴としての白金製剤を含む治療のレジメン数（2 レジメン、3 レジメン、4 レジメン又はそれ以上）、その他の人口統計学的特性、疾患の特徴、又は地域に関わらず、オラパリブは g*BRCA* 変異陽性患者に対する有効な治療の選択肢に成り得ると考えられた。

2.5.4.2.4.3 全生存期間

OS は PFS と比べ期間が長く、また患者が受ける多くの後治療が交絡因子となるため、SOLO2 試験は、投与群間の OS の統計学的な有意差を検証できるだけの検出力を備えていなかった。SOLO2 試験における PFS の最終解析が行われる時点では、OS データはまだ十分集積されていない（イベント発現割合 24%）。OS の最終解析は、データのイベント発現割合が約 60%となった時点で行う予定である。

表 6に示したように、本試験では 295 例で計 72 件の OS イベントが認められ、プラセボ群と比較してオラパリブ群において死亡のリスクが 20%低下したが、統計学的な有意差はなかった。オラパリブによる生存期間延長のベネフィットについて結論付けることはできないが、オラパリブによる治療を受けた患者で生存期間に悪影響を及ぼすとは考えられない。さらに、Myriad 社の BRACAnalysis®CDx 検査により g*BRCA* 変異陽性と確認された患者における OS の結果は、FAS での解析結果と一致していた（表 6）。日本人患者集団では OS のイベント発現例数は極めて少なく（オラパリブ群 [redacted] 例、プラセボ群 [redacted]例）、OS の評価は実施しなかった。

2.5.4.2.4.4 客観的奏効率（客観的な最良効果を含む）

SOLO2 試験におけるベースラインにおける測定可能病変（すなわち標的病変）を有する患者 108 例での客観的奏効率（ORR）は、オラパリブ群で 41.1%、プラセボ群で 17.1%であった（オッズ比 3.52；95%信頼区間 1.34～10.59 [p 値 0.0097]）（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.8.5 参照）。ベースライン時点で病変を有することが確認された患者（すなわちベースライン時点で標的又は非標的病変を有する）は少なかったものの意味のある例数であり、これらの患者のうちオラパリブ群の 112 例中 17 例（15.2%）が完全奏効（CR）に変化した。プラセボ群では、同様に PR から CR に変化した患者は 54 例中 5 例（9.3%）であった（臨床的有効性 2.7.3 付録、表 2.7.3.1.2.4 参照）。

日本人患者集団では、[redacted]。

2.5.4.2.4.5 オラパリブの治療効果を裏付けるエビデンスとしての代替評価項目（TFST、PFS2、及び TSST）の結果

病勢進行後の生存期間が長く多くの後治療を受ける卵巣癌患者では、TFST、PFS2、及び TSST 等の代替評価項目の評価を行うことにより、有効性をさらに詳細に検討することができ、PFS と OS との間の関係をより正確に確立することができる（Matulonis et al 2015）。

表 6に示したように、代替評価項目としての PFS2 においても、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるリスクの低下が認められた。代替評価項目としての TFST 及び TSST のいずれに関しても、プラセボ群と比較してオラパリブ群において、統計学的に有意な且つ臨床的に意義のあるリスクの低下が示唆された。また、上記のいずれの代替評価項目についても、Myriad 社の BRACAnalysis®CDx 検査により g*BRCA* 変異陽性と確認された患者における結果は、FAS での解析結果と一致していた（表 6）。

後治療の開始は、さらなる治療を必要とする癌の再発を意味しており、後治療としては、通常、毒性及び患者の生活の質（QoL）に影響を与える化学療法剤による治療を繰り返すことが多い。オラパリブ群では、PFS の中央値に比べ TFST の中央値が長く、このことは、オラパリブによる臨床ベネフィットが画像上の病勢進行の厳格な基準を超えて持続し、次の化学療法開始の必要性を遅らせていることを示唆している。これに対して、プラセボ群では、PFS の中央値と TFST の中央値との間にそのような大きな差は認められなかった。PFS の中央値と TFST の中央値との差は、TFST の解析時点においてデータ打ち切りとなったオラパリブ群の患者の例数とも関連性があるかもしれない。

TFST、PFS2、及び TSST のデータを総合的に検討した結果、PFS に対するオラパリブのベネフィットは治験薬の投与期間を終了した後でも持続しており、オラパリブの投与により、患者がさらなる抗癌剤治療を必要とするまでの期間の意義のある延長が認められると考えられた。日本人患者集団においても、PFS2 において、オラパリブによって病勢進行後も継続される臨床的ベネフィットが、全患者集団と一貫して示された（表 6）。

2.5.4.2.4.6　病勢進行後の治療

SOLO2 試験の試験デザインでは、オラパリブへのクロスオーバーは認められていなかった。しかしながら、他の臨床試験への参加や、2014 年 12 月以降欧州及び米国においてオラパリブカプセルが承認されたことにより、試験外での PARP 阻害剤への切り替えを阻止することはできなかった。

オラパリブ群と比較して、プラセボ群では病勢進行した患者の割合が高く、そのため抗癌剤による後治療を受けた患者の割合が高かった（オラパリブ群 45.4%、プラセボ群 78.7%）。病勢進行した患者のみを考えた場合、いずれの投与群においても大多数の患者が抗癌剤による後治療を受けていた（オラパリ群で 84.0%、プラセボ群で 96.3%）。オラパリブ群及びプラセボ群のそれぞれ 31.6%及び 34.3%の患者が、白金製剤を含むレジメンによる後治療を受けていた。また、（白金製剤及びベバシズマブを除く）他の化学療法剤による後治療を受けた患者の割合は、オラパリ群及びプラセボ群でそれぞれ 21.9%及び 40.4%であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.13.3 参照）。

プラセボ群及びオラパリブ群のそれぞれ 28.3%（28/99 例）及び 3.1%（6/196 例）の患者が、PARP 阻害剤による後治療を受けていた。PARP 阻害剤を最初の後治療として投与された患者の割合は、プラセボ群で 22.2%（22/99 例）、オラパリブ群で 2.6%（5/196 例）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.13.3 参照）。なお、プラセボ群の 1 例は、卵巣癌に対する後治療としてオラパリブの投与を受けていたが、病勢進行後に乳癌に対する治療薬としてオラパリブを投与されたと誤って報告されていた。

2.5.4.2.4.7 被験者の自己評価による医療効果（PRO）

積極的な癌治療は HRQoL に影響を与える可能性がある。したがって、維持療法においては（卵巣癌患者が維持療法を受けない場合は、積極的な治療は受けていない可能性がある）、有効性のベネフィットが HRQoL に悪影響を与えないことが望ましい。

投与期間中の予め計画された来院予定日における質問票の回収率は良好で、概して 85%を超えていた（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験実施計画書、表 11.2.10.3）。

得られたデータから、オラパリブ群とプラセボ群との間で 12 カ月間にわたる HRQoL に差は認められず、プラセボ群と比較しオラパリブ群で HRQoL に悪影響を及ぼすことはなかった。

これら HRQoL の解析結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.3.1.8.8 項を参照のこと。

2.5.4.2.4.8 長期投与のベネフィット

プラセボ群と比べオラパリブ群では治験薬の投与期間が長かったことに示されるように、SOLO2 試験のオラパリブ群では、より長期間にわたり腫瘍のコントロールができていたと考えられる。オラパリブ群で 1 年以上、及び 2 年以上治験薬投与が継続されていた患者の割合は、それぞれ 62.1%、及び 30.3%であったのに対し、プラセボ群では、それぞれ 21.2%、及び 9.1%であり、約 3 倍高かった（臨床的有効性 2.7.3、表 22 を参照）。本試験において、オラパリブの投与期間を長期に維持できたことは、治療に関連した毒性が管理可能であり、患者がオラパリブによる臨床的ベネフィットをより長期間にわたり享受できたことを示している。

2.5.4.3 申請する効能・効果を支持する有効性データ（試験 19：評価資料）

本項では、過去に実施した白金製剤感受性再発卵巣癌の維持療法におけるオラパリブ（カプセル剤）の第 II 相試験（試験 19）における有効性データを提示する。試験 19（カプセル剤）の結果は頑健であり、オラパリブ群において白金製剤感受性再発卵巣癌患者において PFS の臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な延長が認められた。また、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異のサブグループと比較し、g*BRCA* 変異陽性のサブグループで最も高い有効性のベネフィットが認められた。試験 19 の g*BRCA* 変異陽性のサブグループで得られた治療ベネフィットは、SOLO2 試験のデータによっても確認され、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対し、オラパリブは有効な維持療法治療薬であるという、さらなるエビデンスを提供するものであると考えられる。

2.5.4.3.1 対象患者

試験 19 は、最後の白金製剤レジメンによる化学療法後に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示しており、少なくとも 2 レジメンの白金製剤を含む化学療法による前治療歴を有する、白金製剤感受性の（最後から 2 番目の白金製剤レジメンに対する感受性）再発卵巣癌患者を対象として実施された。試験 19 では、患者は *BRCA* 変異状態に関わらず無作為割付けされたが、患者の *BRCA* 変異状態についてレトロスペクティブな解析が行われた。

試験 19 について、FAS（白金製剤感受性再発卵巣癌）及び申請する効能・効果と一致する患者集団である g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者のサブグループの有効性データを、2.5.4.3.3項に示した。

試験 19 の FAS における人口統計学的特性及び基準値の特性は、SOLO2 試験の特性と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書〔データカットオフ 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日〕、表 11.1.4.b、及び 11.1.15）。基準値の特性について、これら 2 試験での主な違いの 1 つとしては、試験 19 の患者集団が、SOLO2 試験よりも、より後ろの治療ラインのレジメンの患者を多く含んでいる点であった（それぞれ 53.6%、42.7%、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.10.3 及び試験 19 の治験総括報告書〔データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〕、表 11.1.8).

2.5.4.3.2 *BRCA* 変異状態の確認

試験 19 では、異なる検査方法により *BRCA* 変異状態を確認した。これらの検査方法については、「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 検査」に記載した（第 5 部 3.5.3 項を参照）。

Myriad Genetics 社の BRACAnalysis®CDx と同社の Integrated BRAC*Analysis*®の検査間の分析性能の同等性を示すために、BRACAnalysis® CDx の 2014 年の米国における市販前承認申請（PMA）時（P140020）のデータパッケージの一部として、試験 19 に対する臨床ブリッジング試験を実施した。その結果、両検査間の同等性（完全なデータが入手できたケースの一致率が 100%）が確認できたため、BRACAnalysis® CDx による検査結果を用いた試験 19 のデータの再解析は実施しなかった。したがって、2.5.4.3.3項～2.5.4.3.3.3.項までは、Integrated CLIA BRAC*Analysis*®のデータを用いて記載した。

2.5.4.3.3 有効性のデータ

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日のデータカットオフ時点までに試験 19 から得られた有効性の最終データ（OS、TDT、TFST 及び TSST）を表 7にまとめた。主要評価項目である PFS の解析は、最初のデータカットオフ時点（2010 年 6 月）においてのみ行われ、この時点以降の RECIST に基づく画像データの収集は行われなかった。

表 7　　試験 19（カプセル剤）：主要な有効性評価項目の結果のまとめ

	FAS		g*BRCA* 変異陽性集団		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性集団		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異集団		g*BRCA* 不明集団	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回	プラセボ
PFS：データカットオフ 2010 年 6 月 30 日（FAS）										
イベント例数：合計症例数	60:136	94:129	17:53	33:43	11:38	20:27	24:50	44:64	19:33	17:22
(%)	(44.1)	(72.9)	(32.1)	(76.7)	(28.9)	(74.1)	(48.0)	(68.8)	(57.6)	(77.3)
PFS 中央値（月）	8.4	4.8	11.2	4.1	到達せず	4.3	8.3	5.5	7.4	4.5
HR（95% CI）	0.35 (0.25-0.49)		0.17 (0.09-0.31)		0.15 (0.06-0.33)		0.50 (0.29-0.82)		0.43 (0.21-0.87)	
P 値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p<0.00001		p=0.00572		p=0.01970	
OS (79% イベント発現割合) データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（FAS）										
イベント例数：合計症例数	98:136	112:129	35:53	34:43	24:38	20:27	38:50	57:64	25:33	21:22
(%)	(72.1)	(86.8)	(66.0)	(79.1)	(63.2)	(74.1)	(76.0)	(89.1)	(75.8)	(95.5)
OS 中央値（月）	29.8	27.8	32.9	27.3	33.4	26.6	29.7	28.9	25.4	25.9
HR（95% CI）	0.73 (0.55-0.95)		0.68 (0.42-1.10)		0.66 (0.37-1.22)		0.83 (0.54-1.26)		0.57 (0.31-1.05)	
名目 P 値（両側）	p=0.02138		p=0.11363		p=0.18552		p=0.38278		p=0.06932	
TDT：データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）										
イベント例数：合計症例数	122:136	127:128	49:53	42:43	35:38	26:27	45:50	64:64	28:33	21:21
(%)	(89.7)	(99.2)	(92.5)	(97.7)	(92.1)	(96.3)	(90.0)	(100)	(84.8)	(100)
中央値（月）	8.6	4.6	11.1	4.3	13.3	4.3	6.2	5.1	8.7	4.9
HR（95% CI）	0.39 (0.30-0.51)		0.36 (0.23-0.56)		0.37 (0.22-0.64)		0.48 (0.31-0.73)		0.39 (0.22-0.72)	
名目 P 値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00044		p=0.00049		p=0.00302	
TFST：データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）										
イベント例数：合計症例数	106:136	124:128	38:53	41:43	27:38	25:27	41:50	62:64	27:33	21:21
(%)	(77.9)	(96.9)	(71.7)	(95.3)	(71.1)	(92.6)	(82.0)	(96.9)	(81.8)	(100)
中央値（月）	13.3	6.7	15.6	6.2	16.9	7.8	12.9	6.9	12.9	5.7
HR（95% CI）	0.39 (0.30-0.52)		0.32 (0.20-0.51)		0.35 (0.20-0.62)		0.43 (0.28-0.66)		0.55 (0.30-1.01)	
P 値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00043		p=0.00010		p=0.05384	

表 7　　試験 19（カプセル剤）：主要な有効性評価項目の結果のまとめ

	FAS		g*BRCA* 変異陽性集団		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性集団		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異集団		g*BRCA* 不明集団	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1日2回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1日2回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1日2回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1日2回	プラセボ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1日2回	プラセボ
TSST：データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（安全性解析対象集団）										
イベント例数：合計症例数	104:136	119:128	37:53	38:43	26:38	23:27	41:50	61:64	26:33	20:21
(%)	(76.5)	(93.0)	(69.8)	(88.4)	(68.4)	(85.2)	(82.0)	(95.3)	(78.8)	(95.2)
中央値（月）	19.1	14.8	19.3	15.3	29.8	16.4	19.1	15.2	16.3	13.0
HR（95% CI）	0.53 (0.40-0.69)		0.44 (0.28-0.71)		0.45 (0.25-0.81)		0.61 (0.40-0.92)		0.56 (0.31-1.04)	
P 値（両側）	p<0.00001		p=0.00086		p=0.00786		p=0.01826		p=0.06715	

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CI：信頼区間、CLIA：Clinical Laboratory Improvement Amendments、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、TDT：治験薬投与中止又は死亡までの期間、TFST：最初の後治療又は死亡までの期間、TSST：2 番目の後治療又は死亡までの期間

第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 Errata List、表 11.2.1.1.c、及び表 11.2.1.2c、試験 19 の治験総括報告書補遺 1（データカットオフ 2010 年 6 月 30 日）表 M2.1.1c、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、表 11.2.2.1、表 11.2.2.2、表 11.2.4.1、表 11.2.4.2、表 11.2.6.1、表 11.2.6.2、表 11.2.7.1、及び表 11.2.7.2 から引用

2.5.4.3.3.1 PFS

表 7に示したように、本試験の FAS において PFS の臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な延長が認められ、本試験は主要目標を達成した。PFS のベネフィットは、g*BRCA* 変異陽性のサブグループにおいて最も大きく（HR0.17、95%CI 0.09-0.31、p<0.00001）、すなわち、病勢進行又は死亡のリスクが 83%低下し、プラセボ群と比べオラパリブ群において PFS の中央値が 7.1 カ月延長した。臨床的に意義のある治療ベネフィットは、病勢進行又は死亡のリスクの 50%減少を示した g*BRCA* 野生型/意義不明の変異のサブグループも含め、g*BRCA* 変異状態に拘らずすべてのサブグループで認められた。BICR の評価を用いた感度分析では、PFS の結果は治験担当医師の評価に基づいた主要解析結果と一貫していた。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*®により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける PFS の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果とほぼ一致していた（表 7）。

2.5.4.3.3.2 全生存期間

表 7に示したように、g*BRCA* 変異陽性サブグループでは、OS の最終解析の時点（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日におけるデータカットオフ[FAS でのイベント発現割合 79%]）において、OS のハザード比及びその 95%信頼区間は、FAS においてプラセボ群に比べオラパリブ群において好ましい OS の延長を示した。6.5 年という長期追跡調査期間の間に、OS の 2 本の Kaplan-Meier 曲線は、オラパリブ群がプラセボ群より上に乖離し、オラパリブ投与患者における好ましい治療効果が確認された（試験 19 の治験総括報告書補遺 3〔データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日〕、表 11.2.2.11〕）。この結果は、g*BRCA* 変異陽性のサブグループにおいても同様であり（HR 0.68、95%CI 0.42-1.10、p=0.11363）、死亡のリスクが 32%低下したことを反映している。OS の結果は他のサブグループにおいても同様であった。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*® により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける OS の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果とほぼ一致していた（表 7）。

後治療としての PARP 阻害剤の使用（本試験以外での使用）は、プラセボ群の患者の 13%（17/129 例）で認められたが、オラパリブ群ではそのような患者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3〔データカットオフ 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日〕、表 11.2.6.6.1）。この後治療としての PARP 阻害薬の使用が、得られた生存期間に関するベネフィットの交絡因子になり得たと考えられる。統計学的な有意差は認められなかったが（OS の多重検定及び FAS のサブグループにおける検定）、長期間にわたりオラパリブの治療を継続している患者が存在したこと及び上記のデータに基づき、維持療法としてオラパリブを長期投与することによりベネフィットが得られることが確認された。

2.5.4.3.3.3 探索的評価項目（TDT、TFST、及び TSST）

表 7に示したように、プラセボ群と比べオラパリブ群の FAS において、TDT、TFST、及び TSST の名目上統計学的に有意な改善が認められた。TDT、TFST 及び TSST のベネフィットは、g*BRCA* 変異陽性のサブグループにおいて最も大きかった。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*®を用いて g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける TDT、TFST、及び TSST の結果も、g*BRCA* 変異陽性サブグループ全体の結果とほぼ一致していた（表 7）。この結果により、オラパリブの治療効果が追跡調査期間中もより長く持続し（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフ）、治験薬投与期間を超えてもなお持続していることがさらに裏付けられた。TFST 及び TSST

の中央値の群間差が認められ、このことから、オラパリブによる維持療法を受けた患者に対する後治療の有効性にオラパリブが悪影響を及ぼすことはないことが確認された。

2.5.4.3.3.4　PRO

TOI、Functional of Cancer Therapy（FACT）/National Comprehensive Cancer Network（NCCN）Ovarian Symptom Index (FOSI)、及び FACT-O 総合スコアを用いて評価した HRQoL に関して、オラパリブ群とプラセボ群との間に統計学的に有意な又は臨床的に意義のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書第 ■ 版〔20■ 年 ■ 月 ■ 日〕、表 11.2.2.1～11.2.2.22、、試験 19 の治験総括報告第 ■ 版〔20■ 年 ■ 月 ■ 日〕、表 11.2.8.1.c ～11.2.11.3.c）。

2.5.4.3.3.5　長期投与のベネフィット

試験 19 では、2008 年以降に本試験に組み入れられ、維持療法としてのオラパリブの投与を受けた白金製剤感受性の高悪性度漿液性再発卵巣癌患者に対する 6 年を超える追跡調査期間のデータが得られている。全体集団及び g*BRCA* 変異状態により層別したサブグループにおける投与期間を表 8にまとめた。

表 8　　試験 19（カプセル剤）：オラパリブの長期投与によるベネフィットを示すエビデンス

	例数（%）							
	安全性解析対象集団		g*BRCA* 変異陽性集団		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異集団		g*BRCA* 変異不明集団	
投与期間	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 N=136	プラセボ N=128	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 N=53	プラセボ N=43	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 N=50	プラセボ N=64	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 N=33	プラセボ N=21
≥1 年	54 (39.7)	14 (10.9)	24 (45.3)	4 (9.3)	17 (34.0)	8 (12.5)	13 (39.4)	2 (9.5)
≥2 年	32 (23.5)	5 (3.9)	13 (24.5)	3 (7.0)	10 (20.0)	1 (1.6)	9 (27.3)	1 (4.8)
≥3 年	24 (17.6)	3 (2.3)	11 (20.8)	2 (4.7)	7 (14.0)	0	6 (18.2)	1 (4.8)
≥4 年	20 (14.7)	1 (0.8)	7 (13.2)	1 (2.3)	7 (14.0)	0	6 (18.2)	0
≥5 年	18 (13.2)	1 (0.8)	6 (11.3)	1 (2.3)	6 (12.0)	0	6 (18.2)	0
≥6 年	15 (11.0)	1 (0.8)	5 (9.4)	1 (2.3)	5 (10.0)	0	5 (15.2)	0
≥7 年	2 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	0	0

投与期間は、「無作為割付けされた治験薬の投与終了日 – 無作為割付けされた治験薬の投与開始日+1」の計算式により計算する。
データカットオフ時点において投与継続中の患者：投与期間は、「データカットオフ日 – 無為割付けされた治験薬の投与開始日+1」の計算式により計算する。なお、1 年は 365.25 日と仮定する。
BRCA：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）、表 11.1.26.1 及び表 11.1.26.3、第 5 部 3.5.3 項「Integrated Summary of Efficacy（ISE）」、表 2.7.3.2.1.10.1 及び表 2.7.3.2.1.10.2 から引用

表 8の全体集団に示したとおり、長期にわたり治験薬投与を継続している患者の割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群において高かった。この結果は、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブが長期投与に適しており、また約 4 分の 1 の患者が少なくとも 2 年間、さらに 9.4%の患者が少なくとも 6 年間は次の治療を避けられることを示唆している。少ない症例数であることに注意すべきであるが、オラパリブによる維持療法を 6 年以上受けた患者 15 例中、g*BRCA* 変異陽性患者及び g*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者がそれぞれ 3 分の 1 ずつを占めた。最初又は 2 回目の再発後に白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を投与された患者における PFS の中央値は化学療法開始後約 12 カ月であるであるが、上記のデータは、このような疾患ステージにある患者に対するオラパリブの前例のないベネフィットを示している。.上記の所見はオラパリブの作用機序に基づく科学的根拠と一致しており、抗癌活性が持続することが示された。すなわち、相同組み換え修復機構の欠損に起因した腫瘍細胞では、オラパリブによる PARP 阻害に対する感受性が高いが、正常細胞に対する毒性は最小限に抑えることができる。

2.5.4.4 PFS の治療ベネフィットの比較

2.5.4.4.1 SOLO2 試験及び試験 19

SOLO2 試験の FAS と試験 19 の g*BRCA* 変異陽性サブグループとの比較

SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、プラセボ群と比較して、維持療法としてのオラパリブ群において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の大幅な延長が認められた。ハザード比（HR）の点推定値を用いて評価した治療効果の大きさは、SOLO2 試験（HR 0.30、95%CI 0.22～0.41）と比較して、試験 19 の g*BRCA* 変異陽性サブグループにおいてより大きかった（HR 0.17、95%CI 0.09～0.31）。しかしながら、SOLO2 試験における PFS のハザード比の点推定値は試験 19 の 95%信頼区間内に入っており、一貫した結果が得られたと言える。さらに、第 II 相試験におけるサブグループ解析からプロスペクティブに実施された第 III 相試験に至るまで、平均への回帰が存在した可能性があったが、NOVA 試験の g*BRCA* 変異陽性コホートにおける PARP 阻害剤である niraprib による治療効果の推定値は SOLO2 試験の推定値と一貫しており、これにより試験結果の外的妥当性が示唆された。重要なこととして、SOLO2 試験のオラパリブ群で認められた PFS の中央値は、試験 19 における PFS の中央値よりも長かったのに対し、プラセボ群での PFS の中央値は SOLO2 試験と試験 19 で同様であった。

試験 19 の g*BRCA* 変異陽性サブグループと比較して、SOLO2 試験のオラパリブ群では PFS の中央値は長かったが、これには下記の因子が関わっていた可能性がある。

1) RECIST ガイドラインに基づく画像評価のタイミングが両試験で異なっていた。SOLO2 試験では、CA-125 の値にかかわらず画像診断を実施するタイミングは厳密に設定されており、病勢進行は RECIST ガイドラインに基づく画像診断に基づいてのみ判定されたが、試験 19 では、CA-125 に基づく病勢進行（定義：〔7 日以上間隔をあけた〕2 回の測定で、CA-125 値のベースラインから 2 倍の上昇〔ベースラインにおける CA-125 値が基準値上限を超えていた場合〕、又は基準値上限の 2 倍を超える CA-125 値の上昇〔ベースラインにおける CA-125 値が基準値上限未満の場合〕）が認められた場合は、予定外の来院において腫瘍評価を行い、RECIST ガイドラインに基づき病勢進行を判定した。SOLO2 試験のように、予定された来院日に実施した RECIST ガイドラインに基づく画像診断のみにより病勢進行と判定されていた場合と比較し

て、試験 19 の患者では上述の予定外の来院により、とりわけプラセボ群において実際よりも早期に病勢進行と判定される患者が存在したと考えられる。

2) 患者集団の相違：SOLO2 試験と比べ、試験 19 では前治療歴が多い（3 レジメン以上の化学療法剤による治療歴）患者の割合が大きかった。さらに、試験 19 では、最後から 2 番目と最後の白金製剤を含むレジメンの間で白金製剤を含まないレジメンを投与することも可能とされていたが、SOLO2 試験では禁止されていた。このような白金製剤を含まないレジメンの投与により、PFS の結果が悪くなった可能性がある。

3) 試験 19 の g*BRCA* 陽性サブグループにおける PFS のイベント発現割合は、オラパリブ群で 32%、プラセボ群で 77%であった。このため、試験 19 のオラパリブ群における PFS の中央値を正確に推定することはより難しいと考えられる。

オラパリブ錠の用量を 300 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回へ最大限の減量を行ったとき、オラパリブカプセルの用量を 400 mg 1 日 2 回から 100 mg 1 日 2 回へ減量したときと比較して定常状態におけるトラフ血漿中濃度（C_{min}）が高く、オラパリブ錠を減量した患者の大多数において、その血漿中濃度は PARP 阻害に対する IC_{90} を超えていた。上記の結果と、オラパリブをカプセル剤として投与する場合の用量と比較し、錠剤の推奨用量では 1 回あたりの製剤数が少ないこと、及び錠剤として投与する際の食事条件に関する制限が不要であることを考慮すれば、オラパリブを錠剤として投与された患者における服薬遵守率が高くなっていたのではないかと考えられ、これが PFS の結果に反映された可能性がある。

SOLO2 試験の FAS と試験 19 の FAS との比較

表 6に示したように、SOLO2 試験のオラパリブ群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（治験担当医師による評価に基づく）PFS の延長が認められ、本試験の主要目的が達成された。プラセボ群と比較して、オラパリブ群において 13.6 カ月の PFS（中央値）の延長が認められ、この PFS の延長は臨床的に意義があると考えられた。SOLO2 試験と同様に、試験 19 の FAS において、統計学的に有意な且つ臨床的に意義のある（治験担当医師による評価に基づく）PFS の延長が認められた（表 7）。SOLO2 試験で認められた PFS（中央値）の延長は試験 19 で認められた PFS の延長よりも大きかったが、SOLO2 試験及び試験 19 で認められたハザード比は共に、有意で明らかな治療上のベネフィットを示していた。

2.5.4.4.2 卵巣癌に対する他剤の治療成績との比較

白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした試験 19 で維持療法としてのオラパリブを投与された患者において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。試験間の比較の取扱いには注意を要するべきであるが、その延長の幅は、白金製剤感受性再発卵巣癌に対する既存の治療薬（化学療法 +/- ベバシズマブ）を特定のサブグループではなく全体集団に対して投与した試験の公表論文で報告された成績と比較し、大きなものであった。試験 19 の FAS、g*BRCA* 変異陽性患者のサブグループ、及び g*BRCA* 野生型/意義不明の変異のサブグループにおいて得られたハザード比はすべて白金製剤感受性再発卵巣癌の主要な臨床試験におけるハザード比と比較して良好な結果であった（表 1）。図 6に示されたように、維持療法としてのオラパリブによる治療を開始する前に患者が平均 6 サイクル（約 5.5 カ月の投与期間）の化学療法による治療を受けており、オラパリブによる治療により PFS が 8.4 カ月延長すると仮定すれば、前回の病勢進行後に投与された化学療法開始後の PFS の平均値は約 14 カ月となり、この値は、白金製剤感受性再発卵巣癌に対する既存の治療薬について公表論文で報告されたベバシズマブ又は化学療法開始後の PFS よりも数値的に大きい（Aghajanian et al 2012、Coleman et al 2015、Gordon et al

2001、Monk et al 2010、Parmar et al 2003、Pfisterer et al 2006、Pujade-Lauraine et al 2010）。試験 19 のプラセボ群では、予測したとおり、公表論文で報告された白金製剤を含む化学療法の試験結果と同様の結果であった。

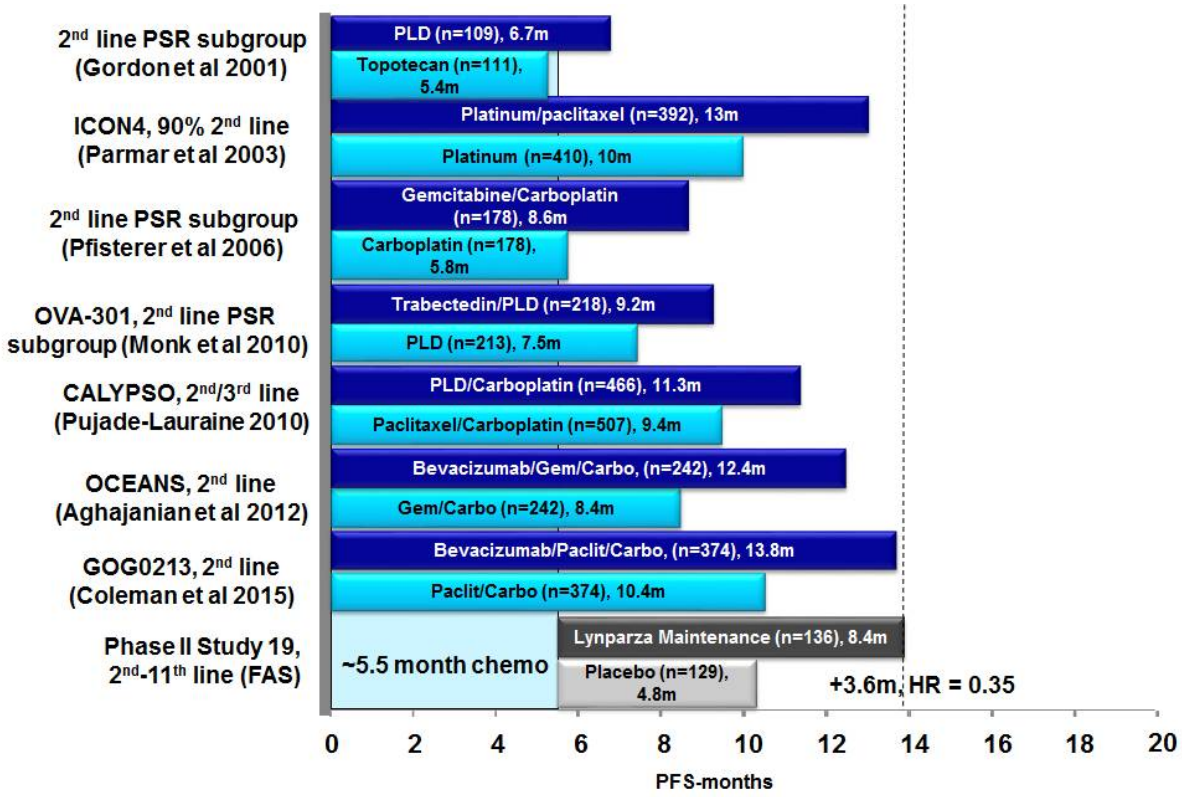


図 6　　白金製剤感受性再発卵巣癌患者における既存の治療よりも優れたオラパリブの治療効果（PFS の延長）

Parmar et al 2003の抄録では、PFS の中央値は白金製剤単剤群の 10 カ月に対し白金製剤/パクリタキセルの併用群で 13 カ月と報告されているが、本公表論文の主要結果の項では白金製剤単剤群の 9 カ月に対し併用群で 12 カ月と報告されており、いずれの報告においても白金製剤/パクリタキセルの併用群における優れた結果が記載されている。
試験 19 では、維持療法としてのオラパリブ又はプラセボの投与開始前に患者が化学療法による治療を平均約 5.5 カ月受けていたと仮定している。
Carbo：カルボプラチン、chemo：化学療法、FAS：最大解析対象集団;
Gem：ゲムシタビン、HR：ハザード比、m：カ月、Paclit：パクリタキセル、PFS：無増悪生存期間、PLD：ペグ化リポソームドキソルビシン、PSR：白金製剤感受性再発
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 Errata List（2014 年 1 月 15 日）、表 11.2.1.1c、及び表 11.2.1.2.c,;
Aghajanian et al 2012、Coleman et al 2015、Gordon et al 2001、Monk et al 2010、Parmar et al 2003、Pfisterer et al 2006、Pujade-Lauraine et al 2010から引用

g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした SOLO2 試験で維持療法としてオラパリブを投与された患者において、臨床的に意義のある大きな PFS の延長が認められた。維持療法としてのオラパリブによる治療を開始する前に患者が平均 6 サイクル（約 5.5 カ月の投与期間）の化学療法による治療を受けており、オラパリブによる治療により PFS が 19.1 カ月延長すると仮定すれば、前回の病勢進行後に投与された化学療法開始後の PFS の平均値は約 25 カ月

まで延長することになり、g*BRCA* 変異陽性の卵巣癌患者にとって、臨床的に意味のあるベネフィットが期待できると考える。

2.5.4.5 結論：*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブの有効性

白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした試験 19 において、統計学的に有意且つ臨床的に意義のあるオラパリブのベネフィットが認められ、その中でも g*BRCA* 変異陽性患者において最も大きなベネフィットを示すことが確認されたが、SOLO2 試験においても g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブの有効性が確認され、試験 19 で認められた良好な結果が裏付けられた。SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、プラセボと比較してオラパリブの長期投与によって、HRQoL に対する悪影響を及ぼすことはなかった。

SOLO2 試験の有効性データに示されたように、g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に維持療法としてオラパリブ（錠剤）を投与したとき、下記の成績が得られた。

- 統計学的に有意、且つ臨床的に意義のある PFS の大幅な延長が認められた（HR 0.30、p<0.0001）。化学療法による治療の終了後に維持療法として投与されたオラパリブは PFS の中央値を 19.1 カ月まで延長し、プラセボ群と比較しオラパリブ群では平均 13.6 カ月の PFS の延長が認められた。日本人患者集団のオラパリブ群における PFS はプラセボ群と比較して、全患者集団と一貫した延長が認められた（HR 0.22、95%CI 0.04～0.91）。
- 重要な副次的評価項目である PFS2 において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ、このことから、オラパリブの投与により病勢進行後も臨床上のベネフィットが持続することが確認された。これにより、オラパリブの投与を受けた患者では、次の抗癌治療を必要とするまでの期間の意義のある延長が認められたことになる。
- OS に関するデータの集積はまだ十分ではなく（イベント発現例数 72/295 例、イベント発現割合 24%）、生存期間に関するベネフィットについて結論づけることはできないが、OS のハザード比（HR）においてオラパリブ群が数値的に優れており（HR 0.80、95% CI 0.50～ 1.31）、オラパリブの投与を受けた患者で、OS に悪影響を及ぼす可能性があるとは考えられない。プラセボ群の 28.3%の患者で後治療としての PARP 阻害剤が使用されていたことから、この後治療としての PARP 阻害剤の使用は交絡因子と考えられる。
- 維持療法としてのオラパリブの投与期間が 1 年以上、及び 2 年以上であった患者の割合は、オラパリブ群ではそれぞれ 62.1%（121/195 例）、及び 30.3%（59/195 例）であり、プラセボ群ではそれぞれ 21.2%（21/99 例）、及び 9.1%（9/99 例）であった。この結果から、維持療法としてのオラパリブの投与期間は、プラセボ群と比べオラパリブ群で明らかに長かったと言える。

試験 19 においては追跡調査期間が 6 年を超えており、*BRCA* 変異の有無に関わらず白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブの臨床上のベネフィットが確認された。具体的な成績を下記に示す。

- オラパリブ群において、統計学的に有意な且つ臨床的に意義のある PFS の延長（FAS：HR 0.35、95%CI 0.25～0.49、p<0.0001、*BRCA* 変異陽性サブグループ：HR 0.18、95%CI 0.10～0.31、p<0.00001、g*BRCA* 変異陽性サブグループ：HR 0.17、95%CI 0.09～0.31、p<0.00001）が認められた（プラセボ群と比べ、オラパリブ群で PFS の中央値が FAS では 3.6 カ月延長、*BRCA* 変異陽性サブグループでは 6.9 カ月延長、g*BRCA* 変異陽性サブグループでは 7.1 カ月延長）。

- 試験 19 において、オラパリブの最も大きな臨床上の治療効果が認められたサブグループは g*BRCA* 変異陽性患者であったが、g*BRCA* 変異陰性患者のサブグループ（g*BRCA* 野生型/意義不明の変異又は g*BRCA* 変異不明の患者）も含めいずれのサブグループにおいても臨床的に意義のあるベネフィットが確認されている。*BRCA* 変異陽性サブグループにおける有効性の結果は g*BRCA* 陽性サブグループにおける結果と同様であった。
- オラパリブ群において数値的な生存期間の延長が認められたことは明らかであり、この結果は、PFS で認められたベネフィットと一貫性があった。
- 維持療法としてのオラパリブの投与を受けた白金製剤感受性卵巣癌患者の最高 24%（プラセボ群では 4%）で 2 年以上、最高 11%（プラセボ群では 1%）で 6 年以上の間、新たな治療を受けることを避けられることが示唆された（g*BRCA* 変異陽性サブグループでは、それぞれ 24.5%及び 9.4%）。このデータから、白金製剤感受性再発卵巣癌患者のうちかなりの割合が、維持療法としてのオラパリブにより、前例のない長期間にわたり臨床上のベネフィットを享受できることが示唆された。

データは頑健であり、白金製剤感受性の再発卵巣癌患者に対し総合的にオラパリブが意義のある臨床的有効性を示すという明らかなエビデンスを示した。ただし、試験 19 には日本人患者が参加していなかったため、*BRCA* 変異陰性例の有効性及び安全性のデータが得られていない。したがって、本申請の評価資料において、g*BRCA* 変異陽性の患者において最も大きなベネフィットが得られていること、また、日本人の白金製剤感受性卵巣癌患者の有効性及び安全性のデータが得られているのは当該患者集団であることを鑑み、本邦においては「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌」を効能・効果として製造販売承認申請を行う。本申請資料で提示したデータから、申請する効能・効果及び添付文書（案）の内容は適切であると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

オラパリブは、忍容性の高い抗癌剤である。その安全性及び忍容性プロファイルはよく解明されており、錠剤及びカプセル剤で同様である。

以下の有害事象及び/又は臨床検査値の変化がオラパリブの副作用として確認されている：悪心、嘔吐、疲労（無力症を含む）、貧血、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、白血球減少、平均赤血球容積増加、下痢、口内炎、消化不良、上腹部痛、食欲減退、頭痛、浮動性めまい、味覚異常、及びクレアチニン増加で、添付文書（案）にも記載されている。これらの事象については2.5.5.4.1項で考察する。さらに定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：報告期間 2016 年 6 月 16 日～2016 年 12 月 15 日、第 5 部 3.6 項参照）におけるシグナル評価の結果に基づき、過敏症、発疹及び皮膚炎をオラパリブの副作用として添付文書（案）に記載している。

骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）は、今も重要な潜在的リスクであり、現在、サーベイランス活動を実施している。これらの事象については2.5.5.4.2.1項で考察する。MDS/AML は、SOLO2 試験及び試験 19 のオラパリブ群及びプラセボ群を含め、臨床プログラム全体で認められている。MDS/AML を発現した患者は、過去に複数のサイクル及びレジメン数の化学療法を受けている。オラパリブによる骨髄へのダメージをその他の前治療による累積ダメージと切り離して考えることはできないが、MDS/AML はオラパリブ投与時の重要な潜在的リスクとして認識されている。その他の二次性悪性腫瘍の発現及び肺臓炎もオラパリブの重要な潜在的リスクに設定し、現在、サーベイランス活動を行っている。二次性悪性腫瘍の発現及び肺臓炎については、それぞれ2.5.5.4.2.2項及び2.5.5.4.2.3項でも考察する。

SOLO2 試験（錠剤）から得られたオラパリブの安全性データは、白血球減少が新たな副作用として特定されたことを除き、試験 19（カプセル剤）の安全性データと一貫していた。同様に、オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の併合データにより確認されたオラパリブの安全性プロファイルは、オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回の併合データに基づく安全性プロファイルと一致していた。カプセル剤を投与された患者と比較して、錠剤を投与された患者において血液学的毒性（主に貧血）の発現率が高かった。しかしながら、必要に応じてオラパリブの休薬又は減量あるいは輸血を行うことにより貧血は管理可能であり、オラパリブの投与中止が必要になることは稀であった。錠剤を投与された患者では、試験期間を通じて好中球減少症及び血小板減少症の発現率は低く、ほとんどの事象でグレードは低く、またオラパリブの投与中止が必要になることは稀であった。悪心、嘔吐、さらに疲労及び無力症のグループ化事象は、オラパリブの錠剤及びカプセル剤で同様の発現率及び重症度で報告された。

本申請に関する新たな情報により影響を受ける添付文書（案）の項について、以下に詳しく記載する。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

申請者の安全性情報報告手順は、各国の規制要件及び最高水準を満たすように作成された頑健な手順である。現在、オラパリブのサーベイランス活動を継続的に実施しており、この中で、アストラゼネカ社の安全性データベース、臨床試験データ及び公表文献をスケジュールに従って評価する。

本申請におけるオラパリブの安全性データの評価では、主に、*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者 195 例にオラパリブを投与した第 III 相維持療法試験 SOLO2 試験（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日、評価資料）、及び試験 19（最終データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、評価資料、白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした第 II 相維持療法試験、オラパリブ群 136 例）のデータを検討している。この評価を裏付けるデータは、申請者が実施した SOLO2 試験と単独投与試験 7 試験（482 例〔SOLO2 試験の 195 例を含む〕）を併合したオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与の大規模な安全性データベース、及び申請者が実施した試験 19 と単独療法試験 11 試験（766 例〔試験 19 の 136 例を含む〕）を併合したオラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回投与の大規模な安全性データベースから得られている。さらに、低い発現率で起こる有害事象をより高い感度と精度で推定するために、弊社は、錠剤及びカプセル剤の試験から得られた併合データ（オラパリブの全単独投与試験の全用量群からのデータセット：1680 例）に基づく安全性情報を用いて、注目すべき有害事象の特徴を明らかにする予定である。これらは、すべての安全性シグナルをもれなく検討するために、これまでにオラパリブを投与された患者（併用療法を含む）から得た総合的な安全性データを用いた感度分析として裏付けられる。

再発卵巣癌患者は、疾病による苦痛が大きく、多くの薬剤を併用し化学療法による治療歴を有する。プラセボ投与群と事象の発現を比較することは、オラパリブで報告された事象の解釈に役立つと考える。

2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴

2.5.5.2.1 検討した集団

オラパリブの安全性に関して頑健な解析を行うために、錠剤及びカプセル剤の追加試験を含む併合データ（錠剤の併合データセット及びカプセル剤の併合データセット）を示すこととした。オラパリブの安全性プロファイルが癌種により異なるとは考えられないため、安全性の併合データセットには、再発卵巣癌患者のみならず他の進行固形癌患者のデータも含めた。

2.5.5.2.2 臨床開発プログラムにおける曝露状況

オラパリブの臨床プログラム及び関連する安全性データは、本申請で予定している効能・効果よりも広い。臨床開発プログラム全体を通して、2016 年 12 月 15 日時点で、卵巣癌、乳癌、膵癌、胃癌、前立腺癌又は他の固形癌の推定 6558 例の患者が、単独療法あるいは他剤との併用療法でのオラパリブの治療を受けた。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットには投与期間が 12 カ月以上の患者が 145 例含まれており、ICH E1 に示されている長期投与において必要な症例数と投与期間（100 例の患者に対して最低 1 年間投与）（ICH E1 Guideline 1994）を満たしている（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.9.2 参照）。これらの患者のうち 121 例は、評価資料である SOLO2 試験で 12 カ月以上の維持投与を受けている（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.4 参照）。カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセット全体では、325 例が 6 カ月以上、140 例が 12 カ月以上にわたりオラパリブの投与を受けている（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.2.9.2 参照）。このうち 99 例は試験 19 で 6 カ月超、54 例は 12 カ月超のオラパリブの維持投与を受けている（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書の補遺 3、表 11.3.1.8.1〔データカットオフ：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日〕参照）。カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセットにおいては、41 例が 24 カ月以上にわたりオラパリブの投与を継続し、うち 32 例は試験 19 で維持投与を受けていた（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.2.9.2 及び第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書の補遺 3、表 11.3.1.8.1〔データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〕参照）。

2.5.5.2.3 長期安全性 / 累積安全性

長期間にわたってオラパリブ投与を継続した患者でも有害事象特性の違いは示唆されなかった。SOLO2 試験で維持療法としてオラパリブの投与を受けた患者のうち、有害事象により投与を中止した患者は 10.8% のみであった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.5.1.1 参照）。（管理できない毒性の発現がない場合）病勢進行が認められるまで治験薬の投与を継続した SOLO2 試験におけるオラパリブ維持療法期間の中央値は 84.1 週（約 19.4 カ月）、プラセボ群では中央値 24.3 週（約 5.6 カ月）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.1 参照）。

SOLO2 試験のデータカットオフ時点（2016 年 9 月 19 日）において、オラパリブ群 83/195 例（42.6%）及びプラセボ群 13/99 例（13.1%）の合計 96 例が治験薬の投与を継続していた（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.1 参照）。データカットオフ時点で、62.1%（121/195 例）が 1 年以上、30.3%（59/195 例）が 2 年以上にわたりオラパリブの投与を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.4 参照）。

2008 年に組入れを開始した試験 19 からは、維持療法としてオラパリブの投与を受けた患者の 6 年を超える追跡データが得られている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点の全体集団のデータにおいて、オラパリブ群で投与を継続している患者の割合は、23.5%（2 年以上）、17.6%（3 年以上）、14.7%（4 年以上）、13.2%（5 年以上）及び 11.0%（6 年以上）、プラセボ群では 3.9%（2 年以上）、2.3%（3 年以上）、0.8%（4 年以上）、0.8%（5 年以上）及び 0.8%（6 年以上）であり、g*BRCA* 変異陽性患者については、オラパリブ群で 20.8%（3 年以上）、13.2%（4 年以上）、11.3%（5 年以上）及び 9.4%（6 年以上）、プラセボ群では 4.7%（3 年以上）、2.3%（4 年以上）、2.3%（5 年以上）及び 2.3%（6 年以上）であった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書の補遺 3 表 11.1.26.1 及び表 11.1.26.3〔データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日〕参照）。患者の大部分がオラパリブの投与を病勢進行まで継続することが出来た。有害事象によりオラパリブの投与を中止した 8 例（g*BRCA* 変異陽性患者では 5 例）のうち、オラパリブ投与を 2 年以上継続した後に中止した患者は 3 例（g*BRCA* 変異陽性患者では 1 例）のみであった（第 5 部 3.5.3 項、ISE、表 2.7.3.2.1.4 参照）。

2.5.5.3　有害事象の評価

2.5.5.3.1　有害事象の分類

2.5.5.3.1～2.5.5.4.4.7項では、錠剤の併合データ、試験 19 のデータ、及びカプセル剤の併合データとの比較は行ったが、主に SOLO2 試験から得られた安全性データに基づき記載した。

有害事象の分類を表 9に要約する。SOLO2 試験では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率はプラセボ群に比べてオラパリブ群で高かった。投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は両群ともに低かった。SOLO2 試験における有害事象の分類別発現率は、試験 19（データカットオフ：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）における有害事象の分類別発現率と同様であった（表 9）。錠剤併合データにおける有害事象の分類別発現率は、カプセル剤併合データにおける有害事象の分類別発現率と同様であった。少数例ではあるが、日本人集団における有害事象の発現状況は、全体集団における結果と概ね類似していた（表 9）。

表 9　　有害事象の分類別発現例数（SOLO2 試験、試験 19、錠剤 300 mg 併合データ及びカプセル剤 400 mg 併合データ）

有害事象の分類 [a]	オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回					オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回		
	SOLO2 試験				錠剤併合データ	試験 19		カプセル剤併合データ
	全体集団		日本人集団					
	オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回	プラセボ		オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回	プラセボ	
	195 例 例数 (%)	99 例 例数(%)	8 例 例数	6 例 例数	482 例 例数(%)	136 例 例数(%)	128 例 例数(%)	766 例 例数(%)
全有害事象	192 (98.5)	94 (94.9)	8	5	471 (97.7)	132 (97.1)	119 (93.0)	749 (97.8)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	72 (36.9)	18 (18.2)	[redacted]	[redacted]	174 (36.1)	59 (43.4)	28 (21.9)	347 (45.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	2 (1.5)	0	14 (1.8)
重篤な有害事象（転帰＝死亡の事象も含む）	35 (17.9)	8 (8.1)	[redacted]	[redacted]	95 (19.7)	31 (22.8)	11 (8.6)	202 (26.4)
治験薬投与中止に至った有害事象	21 (10.8)	2 (2.0)	[redacted]	[redacted]	36 (7.5)	8 (5.9)	2 (1.6)	45 (5.9)

a　患者が同一のカテゴリーに分類される複数の事象を発現した場合には、該当するカテゴリーの発現例として 1 回のみ集計した。同一患者が複数のカテゴリーに分類される事象を発現した場合は、各カテゴリーで 1 回集計した。

治験薬の投与開始日から最終投与日の 30 日後までの期間に発現した有害事象を示した。

データカットオフ：SOLO2 試験及び錠剤併合データ 2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

CTCAE：有害事象共通用語規準、N：合計患者数

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.1.1、臨床的安全性 2.7.4、表 11、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、表 11.3.2.1.1, 及び第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.1.1 及び表 2.7.4.2.1.1 から引用

2.5.5.3.2　　有害事象

報告された有害事象の評価では、全試験における個々の有害事象の発現率及び重症度、無作為化試験における全体の発現率及び重症度の投与群間差、評価資料である卵巣癌患者を対象としたプラセボ対照維持療法試験（SOLO2 試験）における投与期間で調整した発現率（オラパリブ群とプラセボ群の投与期間の差を調整するため）及び有害事象が最初に発現するまでの期間の評価を実施した。

オラパリブ群で報告された主な有害事象（すなわち、低グレード〔CTCAE グレード 1 又は 2〕の悪心、貧血、疲労、嘔吐、下痢、無力症、味覚異常及び頭痛）は、SOLO2 試験及びより例数が多いオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回併合データセットにおいて一貫して認められており（表 10）、また、試験 19 及びカプセル剤併合データセットにおけるオラパリブカプセル投与時の主な有害事象と一貫性があった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.1 項参照）。報告された多くの事象、特に胃腸事象及び貧血は進行卵巣癌及びその合併症に起因するものであるが、SOLO2 試験のプラセボ群における発現と比較検討することは、オラパリブ投与により発現する可能性のある副作用と考えられる事象の評価に役立つと考えられる。

SOLO2 試験の日本人集団において比較的発現頻度の高かった有害事象は、全体集団においても同様に発現頻度が高く、これまでに報告されているオラバリブの安全性プロファイルと一致していた（表 10、及び臨床的安全性 2.7.4.3.1.1 項参照）。ただし、全体集団と日本人集団の有害事象発現頻度の比較に際しては、日本人集団の症例数は少ないことに注意を払うべきと考える。

表 10　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）（SOLO2 試験＋錠剤 300 mg 併合データ：安全性解析対象集団）（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

基本語	SOLO2 試験				錠剤併合データ
	全体集団		日本人集団		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 195 例 例数(%)	プラセボ 99 例 例数(%)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 8 例 例数	プラセボ 6 例 例数	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 482 例 例数(%)
悪心	148 (75.9)	33 (33.3)	[redacted]	[redacted]	297 (61.6)
貧血	84 (43.1)	7 (7.1)	[redacted]	[redacted]	167 (34.6)
疲労	74 (37.9)	15 (15.2)	[redacted]	[redacted]	216 (44.8)
嘔吐	73 (37.4)	19 (19.2)	[redacted]	[redacted]	175 (36.3)
下痢	64 (32.8)	20 (20.2)	0	0	138 (28.6)
無力症	61 (31.3)	27 (27.3)	0	0	77 (16.0)
味覚異常	52 (26.7)	7 (7.1)	3	1	94 (19.5)
頭痛	49 (25.1)	13 (13.1)	[redacted]	[redacted]	87 (18.0)
腹痛	47 (24.1)	31 (31.3)	[redacted]	[redacted]	87 (18.0)
食欲減退	43 (22.1)	11 (11.1)	3	2	127 (26.3)
便秘	40 (20.5)	23 (23.2)	[redacted]	[redacted]	90 (18.7)
咳嗽	33 (16.9)	5 (5.1)	0	0	73 (15.1)
関節痛	29 (14.9)	15 (15.2)	[redacted]	[redacted]	59 (12.2)
低マグネシウム血症	28 (14.4)	10 (10.1)	[redacted]	[redacted]	33 (6.8)
浮動性めまい	26 (13.3)	5 (5.1)	0	0	51 (10.6)
発熱	26 (13.3)	6 (6.1)	[redacted]	[redacted]	55 (11.4)
背部痛	23 (11.8)	13 (13.1)	[redacted]	[redacted]	51 (10.6)
呼吸困難	23 (11.8)	1 (1.0)	0	0	76 (15.8)
好中球減少症	23 (11.8)	5 (5.1)	0	0	43 (8.9)
消化不良	22 (11.3)	8 (8.1)	[redacted]	[redacted]	52 (10.8)
上腹部痛	21 (10.8)	12 (12.1)	0	0	44 (9.1)
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]	26 (5.4)
鼻咽頭炎	21 (10.8)	11 (11.1)	2	2	37 (7.7)
白血球減少症	20 (10.3)	1 (1.0)	0	0	25 (5.2)
口内炎	20 (10.3)	6 (6.1)	3	2	30 (6.2)
尿路感染	18 (9.2)	10 (10.1)	0	0	43 (8.9)
末梢性浮腫	15 (7.7)	6 (6.1)	[redacted]	[redacted]	48 (10.0)

治験薬の投与開始日から最終投与日の 30 日後までの期間に発現した有害事象を示した。
N　総患者数
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.2.1、臨床的安全性 2.7.4、表 12、第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.1.3 から引用

悪心、嘔吐、疲労（無力症を含む）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、白血球減少、下痢、口内炎、消化不良、上腹部痛、食欲減退、頭痛、浮動

性めまい及び味覚異常は副作用と判断され、添付文書（案）に記載されている。これらの事象は、通常 CTCAE グレード 1 又は 2 で、休薬・減量や投与中止を必要とするものではなかった。SOLO2 試験では、発現率の高かった有害事象のいくつか（咳嗽、発熱及び呼吸困難）において、オラパリブ群での発現率がプラセボ群に比べ 5%以上高く認められたが、曝露量で調整した発現率、その他の時間的に関連のある事象、発現までの期間及び背景状態等の得られている情報を検討した結果、これらの事象とオラパリブとの関連性はないと判断された（これらの事象の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.3.1.1 項参照）。

安全性及び忍容性の所見及び結論は、SOLO2 試験の全体集団、日本人患者集団、及び試験 19 で一貫性があり、また、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットとカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセットでも一貫性がみられた（臨床的安全性 2.7.4 の表 23 参照）。なお、試験 19 で、*BRCA* 変異陽性サブグループ及び Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける安全性データは、全体集団のデータと類似していた（臨床的安全性 2.7.4.5.1.1 項）。

SOLO2 試験及び試験 19 において、副作用として特定されたオラパリブと関連のある事象及び臨床検査値の変化について、有害事象の全般的な発現率を、表 11及び表 12に示す。3 レジメン以上の化学療法剤による治療歴を有し、オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回の投与を受けた g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者 224 例における、オラパリブに関連のある副作用として特定された有害事象及び臨床検査値の変化の発現率を、第 5 部 3.5.3.項の表 2.5.2、及び表 2.5.9～2.5.17 に示した。

2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象

SOLO2 試験における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、プラセボ群（18.2%）に比べオラパリブ群（36.9%）で数値的に高かった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5 参照）。オラパリブ群で最も多く報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（19.5%）であった。他の基本語（「貧血」以外）で報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率はいずれも、上記よりはるかに低かった（最大 3.1%）。SOLO2 試験の日本人集団では、オラバリブ群 [redacted] で CTCAE グレード 3 以上の有害事象が報告された。プラセボ群では [redacted]。オラバリブ群において 2 例以上報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血のみであった（臨床的安全性 2.7.4.3.1.4 項、表 15）。

SOLO2 試験におけるグレード 3 以上の有害事象の発現率は、試験 19 より低く、また、錠剤併合データセットにおいても、カプセル剤併合データセットより低かった（臨床的安全性 2.7.4 の表 25 参照）。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、SOLO2 試験と試験 19、また、錠剤併合データセットとカプセル剤併合データセットで同程度であった。SOLO2 試験で最も重篤な有害事象の発現率が高かった器官別大分類は血液およびリンパ系障害及び胃腸障害であった。重篤な有害事象（基本語）の多くが 1 例のみの発現であった。オラパリブ群で最も多く報告された重篤な有害事象は、貧血であった。貧血以外で各投与群において 2 例以上で発現した重篤な有害事象は、腹痛、深部静脈血栓症（DVT）、胃癌及び腸閉塞であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1 参照）。SOLO2 試験の日本人患者集団における重篤な有害事象は、オラパリブ群 [redacted]

[redacted]に[redacted]（腸閉塞、胃癌、[redacted]過敏症[redacted]、アナフィラキシー反応[redacted]）認められた（臨床的安全性 2.7.4.3.1.6 項、表 18）。

腹痛及び胃癌を除く SOLO2 試験から報告された重篤な有害事象（基本語）の大多数は、試験 19 においても認められていた。また、重篤な有害事象（基本語）の大多数は、錠剤併合データセットとカプセル剤併合データセットのいずれにも含まれていた（臨床的安全性 2.7.4.5.1.5 項の表 29）。

2.5.5.3.5 有害事象によるオラパリブの中止

有害事象によりオラパリブの投与を中止した患者の割合は、SOLO2 試験及び試験 19、錠剤併合データセット及びカプセル併合データセットのいずれにおいても低かった。SOLO2 試験で投与中止に至った有害事象が認められたのは、オラパリブ投与例 195 例中 21 例（10.8%）及びプラセボ投与例 99 例中 2 例（2.0%）のみであった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書表 11.3.5.1.1 参照）。2 例以上で認められた中止に至った事象は、貧血及び好中球減少症/好中球数減少のみであった。SOLO2 試験の日本人患者集団における投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群[redacted]に認められた四肢痛のみであった。[redacted]（臨床的安全性 2.7.4.3.1.7 項、表 19 参照）。

同様に、試験 19、オラパリブの錠剤併合データ、及びカプセル剤併合データでも治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、発現率はそれぞれ、5.9%、7.5%及び 5.9%であった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.6 項、表 30 参照）。試験 19、錠剤併合データ、及びカプセル剤併合データにおける投与中止に至った有害事象の最も発現率の高い器官別大分類は、血液およびリンパ系障害及び胃腸障害であった。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.3.1.7 項及び 2.7.4.5.1.6 項を参照。

2.5.5.3.6 休薬又は減量に至った有害事象

休薬又は減量に至った有害事象は、SOLO2 試験のオラパリブ投与例で認められた主な有害事象と一貫性がみられ、全体の約 3 分の 1 であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.3 参照）。休薬に至った有害事象の発現率はプラセボ群（18.2%）に比べオラパリブ群（45.1%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.2）。オラパリブ群で発現率の高かった休薬に至った有害事象は、貧血（21.0%）、嘔吐（7.2%）、悪心（5.6%）、好中球減少症（4.6%）、腹痛（3.1%）、疲労（3.6%）、下痢（3.1%）及び白血球減少症（3.1%）であった。SOLO2 試験の日本人患者集団における休薬に至った有害事象は、オラパリブ群 8 例中 5 例（62.5%）に認められ、[redacted]最も多かった休薬に至った有害事象は貧血（4 例、50.0%）であった（臨床的安全性 2.7.4.3.1.8.2 項参照）。

治験薬の用量減量に至った有害事象の発現率はプラセボ群（3.0%）に比べオラパリブ群（25.1%）で高かった。オラパリブ群で用量減量に至った主な有害事象は、休薬に至った有害事象と類似していた；貧血（12.8%）、疲労（3.1%）、無力症（3.1%）、好中球減少症（1.5%）、悪心（1.0%）、血小板減少症 (1.0%)、及び白血球数減少(1.0%)であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 参照）。SOLO2 試験の日本人患者集団における減量に至った有害事象は、オラパリブ群 8 例中[redacted]に認められた貧血のみであり、[redacted]（臨床的安全性 2.7.4.3.1.8.1 項参照）。

オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回維持療法での中止率が低かったことから、進行卵巣癌患者に推奨 1 日用量でオラパリブを投与したときの忍容性は良好であり、また、標準的な治療とオラパリブ

の休薬及び減量とを組み合わせることにより忍容性を効率的に管理できると考えられる。これらの所見と、試験 19 で認められた所見とは一貫性がみられた（臨床的安全性 2.7.4.5.1.7 項参照）。

詳細については臨床的安全性 2.7.4.3.1.8 項及び 2.7.4.5.1.7 を参照。

2.5.5.3.7 死亡

SOLO2 試験では、2016 年 9 月 19 日のデータカットオフ時点で、合計 72 例（オラパリブ投与例 45/195 例［23.0%］、プラセボ投与例 27/99 例［27.3%］）の試験実施期間における死亡が報告されている。認められた死亡の大部分（67/72 例；93.1%）が卵巣癌の進行によるものであった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.1 参照）。オラパリブ群の 1 例において、死亡に至った有害事象（急性骨髄性白血病〔AML〕）が認められた。また、投与中止後の追跡期間中に、プラセボ群の 1 例において死亡に至った有害事象（AML）が認められた。当該患者は、治験薬（プラセボ）終了後の治療としてオラパリブの投与を受けていた。なお、少数例ではあるが SOLO2 試験の日本人集団においては、データカットオフ時点で死亡に至った有害事象はなかった。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセット全体でも、データカットオフ（2016 年 9 月 19 日）までに報告された死亡の大部分（95.2%）が卵巣癌の進行によるものであった（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.2.5 参照）。

2.5.5.4 主な安全性の課題

本概括評価で考察する主な安全性の課題は、オラパリブ投与に関連して最も予想される副作用及び稀で重要な潜在的リスクである。肝臓、腎臓及び心臓毒性に関しては、臨床的に重要な安全性の要素はないと考えている（臨床的安全性 2.7.4.5.2.1 項、2.7.4.5.2.2 及び 2.7.4.7.1 項参照）。全副作用評価の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.6 項を参照のこと。

2.5.5.4.1 副作用

イベントを副作用としてオラパリブの製品情報に記載する際には、以下を含む得られているすべての情報を考慮する。

- 非臨床所見
- クラスエフェクト
- 薬剤の薬理作用（PARP 阻害等）を考慮した妥当性
- 個々の試験、併合解析及び市販後報告からの臨床データ
  - プラセボ対照試験（試験 19 及び SOLO2 試験等）、及び該当する場合は曝露量調整解析における事象の発現率の比較
  - オラパリブの単群試験又は複数の試験のオラパリブ群の併合データセットと卵巣癌集団における疫学データの間接的比較
  - 事象発現までの期間及び/又は治験薬の中止又は減量/再開に関するデータ（得られる場合）、交絡因子（併用薬、併存疾患等）及び/又は副作用を強く示唆する単一事象の有無を含む、個々又は一連の症例評価

本項では、SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データセット及びカプセル剤併合データセットで認められた主な副作用又は臨床的に重要である可能性がある副作用について考察する。

SOLO2 試験又は試験 19 から報告され、添付文書（案）に記載された副作用の発現率を表 11 及び表 12に示した。3 レジメン以上の化学療法剤による治療歴を有し、オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回の投与を受けた g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者 224 例において発現し、添付文書（案）に記載された副作用の発現率を、第 5 部 3.5.3 項、表 2.5.2、表 2.5.9～2.5.17 に示した。

2.5.5.4.1.1 血液毒性

オラパリブ投与で認められた血液学的パラメータにおける変化は、概ね軽度又は中等度であり、管理可能かつ可逆的であった。前治療としての化学療法により発現した血液毒性は、オラパリブによる治療を開始する前に CTCAE グレード 1 以下に回復していることが望ましい。また、投与期間中は、血液学的パラメータの臨床的に意義のある変化に対するモニタリングを実施することが望ましい。

貧血及びヘモグロビン減少の臨床検査所見

貧血（及びヘモグロビン減少）は、オラパリブ投与で報告されている主な血液毒性であり、副作用として特定されている。添付文書（案）において、貧血はオラパリブの副作用として含まれている。

本評価では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語の貧血、大球性貧血、網状赤血球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球数減少をグループ化し、安全性臨床検査データからのヘモグロビン値と併せて検討した。

有害事象として報告された貧血のうち約半数が軽度又は中等度で、残りが CTCAE グレード 3 以上であった。発現時期は早く、概してオラパリブによる治療開始後最初の 3 カ月に発現した。ただし、貧血が発現するリスクは投与期間中を通じてほぼ一定しており、蓄積作用は認められていない。有害事象として報告された貧血は、オラパリブの休薬又は減量、あるいは各国の実医療に従い輸血又は他の血液製剤の投与により管理可能である。貧血を発現した患者の大多数で、貧血は投与を継続したままで消失した。17.9%の患者に輸血が行われた（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.15.3 参照）。貧血によりオラパリブの投与中止が必要となることは稀であった。

SOLO2 試験のヘモグロビンの臨床検査値については、試験期間を通じ、両群ともに全患者の大部分（オラパリブ [redacted]% vs プラセボ [redacted]%）で最大 CTCAE グレードは 2 以下であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）。オラパリブ群において試験期間中に CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値を示した患者の割合は低かった（17.4%）。

貧血は、よくみられる有害事象で、卵巣癌患者の治療を行う医師によって日常的に管理される。貧血の CTCAE グレードの定義では、CTCAE グレード 2 は、ヘモグロビン値 80～<100 g/L、グレード 3 は 60～80 g/L とされている。錠剤とカプセル剤のいずれで認められる貧血も管理可能である。臨床的には、個々の患者の状況によって、CTCAE グレード 2 の基準内の貧血でも治療が必要となる場合があると考えられる。添付文書（案）では、貧血について「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項で、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うよう注意喚起している。オラパリブ投与中に貧血を発現した患者に対する治療として臨床的に輸血が必要となる場合がある。オラパリブ投与中に貧血を発現した患者の管理においては、休薬及び減量も実施する。

好中球減少症及び好中球数減少の臨床検査所見

SOLO2 試験では、有害事象としての好中球減少症又は臨床検査所見に基づく好中球数減少の発現率は低く（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.5.8.1 参照）、カプセル剤での発現率と概ね同程度であった。好中球減少症/好中球数減少のグレードは概ね低く、オラパリブ群、プラセボ群ともに CTCAE グレード 3/4 の好中球減少症を認めた患者の割合も同様に低かった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）。錠剤の併合データセットにおける所見は SOLO2 試験での所見と一貫性がみられた（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.5.2.13b 及び表 2.7.4.1.8.7 参照）。

オラパリブ投与例における好中球減少症の発現率は、化学療法と比較して低く、管理可能なものであった。添付文書（案）において、好中球減少はオラパリブの副作用として含まれている。

リンパ球減少症及びリンパ球数減少の臨床検査所見

SOLO2 試験では、有害事象としてのリンパ球減少症又は臨床検査所見に基づくリンパ球数減少の発現率は低く、臨床検査値の大部分（89.3%）がグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 は 10.7% のみであった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）。

添付文書（案）において、リンパ球減少はオラパリブの副作用として含まれている。

血小板減少症及び血小板数減少の臨床検査所見

SOLO2 試験では、有害事象としての血小板減少症又は臨床検査所見に基づく血小板数減少の発現率は低く、臨床検査値の大部分（98.5%）がグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 は 1.5% のみであった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）。

添付文書（案）には、血小板減少をオラパリブの副作用として含めている。

2.5.5.4.1.2 悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、卵巣癌に関連する症状であるが、二重盲検試験においてプラセボ投与例と比較してオラパリブ投与例で高頻度に報告されている。SOLO2 試験においては、悪心及び嘔吐の発現率は、プラセボ投与例と比べてオラパリブ投与例で高かった（悪心：オラパリブ投与例 75.9%、プラセボ投与例 33.3%、嘔吐：オラパリブ投与例 37.4%、プラセボ投与例 19.2%、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.2 参照）。悪心及び嘔吐のグレードは概ね低く、標準的な治療、及び治験薬を休薬することにより管理可能で、減量を要する患者は稀であった（悪心：1.0%、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 参照）。この結果は、試験 19 のカプセル剤のデータと一貫性がみられた（試験 19 の治験総括報告書補遺 3〔データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日〕、表 11.3.2.12.3.1 参照）

悪心及び嘔吐は、概して投与早期に発現しており、重症度は軽度から中等度で、発現は間欠的であった。ほとんどの事象は医学的介入を必要とはせず、オラパリブの投与を継続したままで時間の経過に伴い改善し、多くは消失した。減量又は投与中止を必要とすることは稀であった。必要に応じて標準的な制吐剤を投与するか、あるいはオラパリブの休薬又は減量により、悪心及び嘔吐は管理可能である。

より例数の多い錠剤併合データセットにおける悪心及び嘔吐のプロファイルは、オラパリブカプセルにおける悪心及び嘔吐のプロファイルと一貫性があった。

悪心及び嘔吐は、卵巣癌の治療を行う腫瘍専門医により日常的に管理される。オラパリブの投与中に発現する事象は低グレードで、間欠的であり、蓄積性がないことから、悪心及び嘔吐は標

準的な制吐薬を用いた経験的治療により効果的に対処でき、予防は必要ない。少数の患者では一時的な休薬や減量が必要な場合もある。

2.5.5.4.1.3　　疲労（無力症を含む）

臨床試験プログラムを通じて、1 人の患者で認められる疲労及び無力症がお互いどちらの事象名に置き換えても変わりがないようなケースは稀であるが、全般的な臨床像を正確に反映するため、疲労及び無力症の基本語をグループ化した。

疲労及び/又は無力症は、卵巣癌に関連する症状であるが、SOLO2 試験から得られた臨床データによると、発現率はオラパリブ投与例でプラセボ投与例に比べ高いと考えられる（全グレード：65.6% vs 39.4%、グレード 3 以上：4.1% vs 2.0%、第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.5.2.3b 参照）。疲労事象（無力症を含む）の重症度は、概ね軽度又は中等度で慢性化しており、投与中止には至らなかった。少数のオラパリブ投与例では、疲労及び無力症の事象を管理するため、減量及び休薬が行われた（減量：疲労及び無力症がそれぞれ 3.1%、休薬：疲労 3.6%及び無力症 2.1%、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2 参照）。

錠剤で報告された疲労事象は、カプセル剤でのデータと一貫性がみられた（臨床的安全性 2.7.4.6.1.6 項参照）。

疲労の発現はオラパリブ投与例の方が多いと考えられるが、卵巣癌患者ではもともと疲労の発現率がかなり高いことから、上述のデータは、オラパリブ維持療法による疲労が原因で、患者の治療継続の妨げになることを示唆するものではない。

副作用の要約

オラパリブの副作用を表 11及び表 12に示す。すべての有害事象は、概ね軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、投与中止が必要となることはほとんどないと考えられる。少数例ではあるが日本人患者集団において、貧血、好中球減少症及び血小板減少症が全体集団と比較して高頻度に認められたが、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。したがって、少数例の日本人患者の結果に基づいた発現頻度の全体集団との差は、統計学的及び臨床的に意味のある差ではないと考えられる。

表 11　　オラパリブの副作用と特定された有害事象の発現率（SOLO2 試験及び試験 19）

	SOLO2 試験								試験 19			
	全体集団				日本人集団							
	オラパリブ 195 例		プラセボ 99 例		オラパリブ 8 例		プラセボ 6 例		オラパリブ 136 例		プラセボ 128 例	
器官別大分類/基本語	全 CTCAE グレード 例数 (%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)	全 CTCAE グレード 例数(%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)	全 CTCAE グレード 例数	CTCAE グレード≥3 例数	全 CTCAE グレード 例数	CTCAE グレード≥3 例数	全 CTCAE グレード 例数(%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)	全 CTCAE グレード 例数(%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)
血液およびリンパ系障害												
貧血	85 (43.6)[a]	38 (19.5)[a]	8 (8.1)[a]	2 (2.0)[a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	31 (22.8)[a]	10 (7.4)[a]	9 (7.0)[a]	1 (0.8)[a]
好中球減少症	38 (19.5)[a]	10 (5.1)[a]	6 (6.1)[a]	4 (4.0)[a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	7 (5.1)[a]	5 (3.7)[a]	7 (5.5)[a]	2 (1.6)[a]
血小板減少症	27 (13.8)[a]	2 (1.0)[a]	3 (3.0)[a]	1 (1.0)[a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	5 (3.7)[a]	1 (0.7)[a]	3 (2.3)[a]	0
リンパ球減少症	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
白血球減少症	31 (15.9)[a]	5 (2.6)[a]	2 (2.0)[a]	0[a]	[redacted][a]	0[a]	[redacted][a]	0[a]	3 (2.2)[a]	3 (2.2)[a]	2 (1.6)[a]	0[a]
胃腸障害												
悪心	148 (75.9)	5 (2.6)	33 (33.3)	0	[redacted]	0	[redacted]	0	96 (70.6)	3 (2.2)	46 (35.9)	0
嘔吐	73 (37.4)	5 (2.6)	19 (19.2)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0	48 (35.3)	3 (2.2)	18 (14.1)	1 (0.8)
下痢	64 (32.8)	2 (1.0)	20 (20.2)	0	0	0	0	0	37 (27.2)	3 (2.2)	31 (24.2)	3 (2.3)
消化不良	22 (11.3)	0	8 (8.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0	27 (19.9)	0	11 (8.6)	0
上腹部痛	21 (10.8)	0	12 (12.1)	0	0	0	0	0	25 (18.4)	0	11 (8.6)	1 (0.8)
口内炎	20 (10.3)	2 (1.0)	6 (6.1)	0	3	0	2	0	12 (8.8)	0	4 (3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労（無力症を含む）	128 (65.6)	8 (4.1)	39 (39.4)	2 (2.0)	[redacted]	0	[redacted]	0	86 (63.2)	12 (8.8)	59 (46.1)	4 (3.1)
臨床検査												
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0	9 (6.6)	0	2 (1.6)	0
代謝および栄養障害												
食欲減退	43 (22.1)	0	11 (11.1)	0	3	0	2	0	29 (21.3)	0	17 (13.3)	0

表 11　　オラパリブの副作用と特定された有害事象の発現率（SOLO2 試験及び試験 19）

	SOLO2 試験								試験 19			
	全体集団				日本人集団							
	オラパリブ 195 例		プラセボ 99 例		オラパリブ 8 例		プラセボ 6 例		オラパリブ 136 例		プラセボ 128 例	
器官別大分類/基本語	全 CTCAE グレード 例数 (%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)	全 CTCAE グレード 例数(%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)	全 CTCAE グレード 例数	CTCAE グレード≥3 例数	全 CTCAE グレード 例数	CTCAE グレード≥3 例数	全 CTCAE グレード 例数(%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)	全 CTCAE グレード 例数(%)	CTCAE グレード ≥3 例数(%)
神経系障害												
頭痛	49 (25.1)	1 (0.5)	13 (13.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0	29 (21.3)	0	17 (13.3)	1 (0.8)
味覚異常	52 (26.7)	0	7 (7.1)	0	3	0	1	0	22 (16.2)	0	8 (6.3)	0
浮動性めまい	26 (13.3)	1 (0.5)	5 (5.1)	0	0	0	0	0	21 (15.4)	0	9 (7.0)	0

a　副作用の医学的概念を反映する複数の関連する MedDRA 基本語をグループ化して示した。
CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬品用語集
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.5、日本人集団における表 11.3.2.5、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、表 11.3.2.5.1、第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.5.2.1b、表 2.7.4.1.5.2.2b、表 2.7.4.1.5.2.3b、表 2.7.4.1.5.2.4b、表 2.7.4.1.5.2.5b、表 2.7.4.1.5.2.6b、表 2.7.4.1.5.2.7b、表 2.7.4.1.5.2.8b、表 2.7.4.1.5.2.9b、表 2.7.4.1.5.2.10b、表 2.7.4.1.5.2.11b、表 2.7.4.1.5.2.12b、表 2.7.4.1.5.2.13b、表 2.7.4.1.5.2.14b、表 2.7.4.1.5.2.15b、表 2.7.4.1.5.2.16b、表 2.7.4.2.5.2.1b、表 2.7.4.2.5.2.2b、表 2.7.4.2.5.2.3b、表 2.7.4.2.5.2.4b、表 2.7.4.2.5.2.5b、表 2.7.4.2.5.2.6b、表 2.7.4.2.5.2.7b、表 2.7.4.2.5.2.8b、表 2.7.4.2.5.2.9b、表 2.7.4.2.5.2.10b、表 2.7.4.2.5.2.11b、表 2.7.4.2.5.2.12b、表 2.7.4.2.5.2.13b、表 2.7.4.2.5.2.14b、表 2.7.4.2.5.2.15b、表 2.7.4.2.5.2.16b、表 2.7.4.2.8.3、臨床的安全性 2.7.4、表 32、表 34、表 36、表 39 及び表 41 から引用

表 12　　オラパリブが関連する臨床検査所見[a]の発現率（SOLO2 試験及び試験 19）

	臨床検査値異常発現例数/合計例数											
	SOLO2 試験								試験 19			
	全体集団				日本人集団							
	オラパリブ		プラセボ		オラパリブ		プラセボ		オラパリブ		プラセボ	
検査項目	CTCAE グレード 1-4 n/N (%)	CTCAE グレード 3-4 n/N (%)	CTCAE グレード 1-4 n/N (%)	CTCAE グレード 3-4 n/N (%)	CTCAE グレード 1-4 n/N	CTCAE グレード 3-4 n/N	CTCAE グレード 1-4 n/N	CTCAE グレード 3-4 n/N	CTCAE グレード 1-4 n/N (%)	CTCAE グレード 3-4 n/N (%)	CTCAE グレード 1-4 n/N (%)	CTCAE グレード 3-4 n/N (%)
ヘモグロビン減少	115/195 (59.0)	34/195 (17.4)	15/99 (15.2)	0/99 (0)	5/8	[redacted]/8	1/6	[redacted]/6	76/136 (55.9)	11/136 (8.1)	23/128 (18.0)	1/128 (0.8)
好中球数（絶対値）減少	87/193 (45.1)	13/193 (6.7)	20/98 (20.4)	3/98 (3.1)	[redacted]/8	[redacted]/8	[redacted]/6	[redacted]/6	55/136 (40.4)	8/136 (5.9)	44/128 (34.4)	3/128 (2.3)
血小板減少	61/195 (31.3)	3/195 (1.5)	15/99 (15.2)	1/99 (1.0)	3/8	[redacted]/8	2/6	[redacted]/6	42/136 (30.9)	5/136 (3.7)	18/128 (14.1)	0/128 (0)
リンパ球減少	102/177 (57.6)	19/177 (10.7)	17/91 (18.7)	1/91 (1.1)	3/8	0/8	1/6	0/6	59/136 (43.4)	13/136 (9.6)	28/128 (21.9)	4/128 (3.1)
白血球減少	108/195 (55.4)	10/195 (5.1)	22/99 (22.2)	1/99 (1.0)	[redacted]/8	0/8	[redacted]/6	0/6	65/136 (47.8)	5/136 (3.7)	29/128 (22.7)	2/128 (1.6)
平均赤血球容積増加[b]	78/100 (78.0)	-	12/55 (21.8)	-	-	-	-	-	42/65 (64.6)	-	9/66 (13.6)	-
血清クレアチニン増加	72/195 (36.9)	0/195 (0)	15/99 (15.2)	0/99 (0)	[redacted]/8	0/8	[redacted]/6	0/6	55/135 (40.7)	0/135 (0)	9/128 (7.0)	0/128 (0)

a　CTCAE グレードが少なくとも 1 段階悪化した患者の割合を、ベースラインからの最大変化別に示した。
b　ベースラインにおいては低いか又は正常であったが、平均赤血球容積が基準値の上限を超えて増加した患者の割合を示した。
CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準、n：発現例数、N：合計例数
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.7.1.2.1、表 11.3.7.1.4、日本人集団における表 11.3.7.1.2.1、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、表 11.3.7.3.1、表 11.3.7.4.1、表 11.3.7.5.1 から引用

2.5.5.4.2　重要な潜在的リスク

オラパリブの重要な潜在的リスクには、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）、二次性悪性腫瘍及び肺臓炎が含まれる。これらの有害事象の発現率が低いことを考慮し、より高い感度と精度でこれらの有害事象の特徴を明らかにするために、弊社は、用量に関わらずオラパリブカプセル又は錠剤を単独投与された全患者（1680 例）、及び（併用投与試験、医師主導治験、及び倫理供給を含む）オラパリブの臨床試験プログラムに参加した全患者から成るより大きなデータセットから得られる安全性情報を用いることとした。データカットオフ日としては、定期的に作成されるベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）の発行時期に合わせて、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を選択した。この時点において、オラパリブの全臨床試験プログラムにおいて計 6558 例がオラパリブの投与を受けたことになる。

これまでに得られたデータからは、オラパリブの投与とこれらの有害事象の発現との因果関係は確立していない。

2.5.5.4.2.1　骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）

SOLO2 試験における慢性骨髄単球性白血病（CMML）を含む MDS/AML の発現率は、オラパリブ群とプラセボ群で同様であった。また、他の試験のオラパリブ投与例も含めたより大きな患者集団で評価を行った場合も、発現率は 1.5%未満であった（表 13）。SOLO2 試験の日本人集団は少数例であるが、MDS/AML の報告はなかった。

SOLO2 試験、試験 19、オラパリブの単独投与併合データセット、及びオラパリブの全臨床試験プログラムにおける MDS/AML の発現率を表 13に示した。SOLO2 試験は、長期にわたり有害事象としての MDS/AML の追跡調査が行われ、データが系統的に収集された最初の第 III 相試験である。具体的には、生存期間の追跡調査期間中にいずれかの投与群において治験薬投与中止後に発現した MDS/AML について調査が行われた。SOLO2 試験の結果から、白金製剤を含む多数の化学療法レジメンによる治療歴を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者における MDS/AML の発現率は低く、オラパリブ群とプラセボ群で発現率は同様であった。

SOLO2 試験では、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に 2 例で MDS/AML が発現した。[redacted]オラパリブ群の患者であり、[redacted]さらに、30 日間の追跡調査期間の終了後に CMML を含め MDS/AML を発現した患者が 6 例いた。これら 6 例のうち、2 例はオラパリブ群、4 例はプラセボ群に無作為割付けされた患者であった。

表 13　　オラパリブの開発プログラムにおいて有害事象として報告された MDS/AML

情報源		オラパリブ 例数	オラパリブ 発現率	プラセボ 例数	プラセボ 発現率
SOLO2 試験 オラパリブ 195 例 プラセボ 99 例	TEAE[a] ＋ 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	4[b]	2.05%	4[c]	4.04%
試験 19 オラパリブ 136 例 プラセボ 128 例	TEAE[a] ＋ 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	2	1.47%	1	0.78%
オラパリブ単独療法、全用量の併合 オラパリブ 1680 例	TEAE[a] ＋ 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	21	1.25%	NA	NA
全臨床開発プログラム併合 オラパリブ 6558 例	TEAE[a] ＋ 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	32	0.49%	NA	NA

a　投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を TEAE と定義する。
b　本有害事象（AML）は、SOLO2 試験において 2016 年 9 月 19 日のデータカットオフ日以前に発現したものであるが、データカットオフ日後まで報告書の詳細な内容については不明であった。したがって、本有害事象は、SOLO2 試験のデータセットには含まれていない。
c　プラセボ群の患者 4 例のうち 1 例は、AML が発現する 3 カ月前にオラパリブによる治療を受けていた。
AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、NA：該当せず、TEAE：治療中に発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.4.2.1、表 11.3.3.2.2.1.2、及び付録 12.2.7.1.1、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、付録 12.2.7.1.b から引用
データカットオフ：SOLO2 試験= 2016 年 9 月 19 日; 試験 19 補遺 3 = 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

いずれかの用量のオラパリブ単独投与を受けた全例の併合データセットでは、MDS/AML の累積発現率の推定値は 1.25%であった。一方、計 6558 例（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）が組み入れられたオラパリブの臨床試験プログラム全体では、MDS/AML の累積発現率の推定値は 0.49%であり、これにはオラパリブ単独投与プラセボ対照盲検試験において発現した 2 件（投与群は不明）が含まれていた。

オラパリブカプセルが 2014 年 12 月に承認された後、市販後調査からも MDS/AML が報告されており、オラパリブ単独投与の臨床試験から報告されている事象の特徴と一致していた。

本臨床試験プログラムで報告された MDS/AML の全症例に関する情報については、臨床的安全性 2.7.4.6.2.1 項を参照のこと。

オラパリブ投与例における MDS/AML の発現率は、本臨床試験プログラム中の試験の対照群における発現率と同程度であり、また、卵巣癌患者に関する文献で報告されている発現率の範囲内でもある（0.15%～1.8%：Curtis et al 2006、Leone et al 1999、Morton et al 2013、Travis et al 1999、及び、Vay et al 2011）。

また、MDS/AML は他の PARP 阻害剤の臨床試験でも報告されている。試験 10（NCT01482715）及び ARIEL2 試験 Parts 1 及び Part 2（NCT01891344）の併合解析において、これまでに rucaparib の投与を受けた卵巣癌患者 377 例中 1 例（0.3%）で MDS が認められ、実施中の盲検試験 ARIEL3（NCT01968213）ではこれまでに 2 例（<0.5%）で AML が認められている（Rucaparib Press Release 2016）。Niraparib については、NOVA 試験（NCT01847274）においてこれまでに白金製剤感受性再発卵巣癌患者 546 例中 7 例（1.3%）（niraparib 投与例 5 例及びプラセボ投与例 2 例）で MDS/AML が認められている（Mirza et al 2016）。

再発卵巣癌患者における治療関連の AML の発現については、DNA に損傷を与える治療の使用との関連性がみられており（Curtis et al 2006、Morton et al 2013、See et al 2006、Yeasmin et al 2008）、*BRCA* 変異陽性患者で増加する可能性がある（Cole and Strair 2010、Friedenson 2007）。

オラパリブによる治療と MDS/AML の発現又は悪化との因果関係はまだ確立されていない。しかしながら、SOLO2 試験の対象患者に対するオラパリブの長期投与及び追跡調査期間中のオラパリブ群における MDS/AML の発現率はプラセボ群における発現率と同様であり、これまでの試験結果を再確認することができたことは重要である。弊社は、重要な潜在的リスクとしての MDS/AML を、通常の医薬品安全性監視活動の一部として注意深くモニタリングしていく予定である。なお、MDS/AML については、添付文書（案）の「その他の注意」に記載して注意喚起を行う予定である。

2.5.5.4.2.2 二次性悪性腫瘍

SOLO2 試験の投与期間中、30 日間の追跡調査期間中、又は生存期間の追跡調査期間中のいずれかにおいて発現した、MedDRA 器官別大分類で「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象について評価を行ったところ、当該カテゴリーの有害事象が認められた患者は、オラパリブ群で 10 例（5.1%）、プラセボ群で 1 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.2.1）。MDS/AML、CMML（2.5.5.4.2.1項）、良性新生物（3 例）、原発癌後の続発性悪性新生物（2 例）以外にも、オラパリブ群の 1 例（1.5%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）で、二次性悪性腫瘍と思われる有害事象が発現した（表 14）。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 [redacted] で二次性悪性腫瘍の可能性のある [redacted] が報告されたが、この症例は、表 14に提示した、オラパリブ群で認められた二次性悪性腫瘍 [redacted] に該当する。当該 [redacted] は、CTCAE グレード 3、重篤例として報告されたが、オラパリブとの因果関係は否定された（注：本試験のデータカットオフ後に、因果関係は否定できない、に変更された）（臨床的安全性 2.7.4.6.2.2 項参照）。

表 14　オラパリブの開発プログラムにおいて有害事象として報告された二次性悪性腫瘍

情報源		オラパリブ 例数	オラパリブ 発現率	プラセボ 例数	プラセボ 発現率
SOLO2 試験 オラパリブ 195 例 プラセボ 99 例	TEAE[a] + 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	1	1.54%	1	1.01%
試験 19 オラパリブ 136 例 プラセボ 128 例	TEAE[a] + 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	4	2.94%	1	0.78%
オラパリブ 単独療法、全用量の併合 オラパリブ 1680 例	TEAE[a] + 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	23	1.37%	NA	NA
全臨床開発プログラム併合 オラパリブ 6558 例	TEAE[a] + 30 日間の追跡調査後に認められた有害事象	42[b]	0.64%	NA	NA

a　投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を TEAE と定義する。
b　SOLO2 試験のデータカットオフ日後に報告された追加の 1 件を含む（患者コード [redacted][オラパリブ群]：形質細胞性骨髄腫を発現した患者で、発現日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。
NA：該当せず、TEAE：治療中に発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.4.2.1 及び付録 12.2.7.1.1、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.3.2.5.1 及び付録 12.2.7.1.b、第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.1.4 及び表 2.7.4.2.1.4 から引用
データカットオフ：SOLO2 試験 = 2016 年 9 月 19 日; 試験 19 補遺 3 = 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

いずれかの用量のオラパリブ単独投与を受けた全例の併合データセットでは、二次性悪性腫瘍の累積発現率の推定値は 1.37%であった。一方、計 6558 例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）が組み入れられたオラパリブの臨床試験プログラム全体では、二次性悪性腫瘍の累積発現率の推定値は 0.64%であり、これにはオラパリブ単独投与プラセボ対照盲検試験において発現した 11 件（投与群は不明）が含まれていた。

オラパリブカプセルが 2014 年 12 月に承認された後、市販後調査からも二次性悪性腫瘍が報告されており、オラパリブ単独投与の臨床試験から報告されている事象の特徴と一致していた。

本臨床試験プログラム全体で報告された二次性悪性腫瘍の全症例の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.6.2.2 項を参照のこと。

オラパリブの臨床試験プログラムにおいて報告された二次性悪性腫瘍の種類は、文献で報告されている卵巣癌及び乳癌の患者集団において認められる二次性悪性腫瘍と概ね一致しているか（Bergfeldt et al 1995, Fowble et al 2001, Wesolowski et al 2007）、あるいは一般集団において最も一般的と考えられている皮膚癌等の悪性腫瘍であり、治癒率が高い癌種であった。卵巣癌患者では、二次性悪性腫瘍の発現リスクが高いとの報告がある（Bergfeldt et al 1995）。また、g*BRCA* 変異陽性患者にも、その他の原発性腫瘍の発現リスクがある。

オラパリブ単独療法を受けた症例で二次性悪性腫瘍が報告された 23 例全例において、DNA に損傷を与える化学療法による前治療歴、乳癌感受性遺伝子（*BRCA1* 又は *BRCA2*）変異が確認されている、オラパリブ試験で検討した癌の発現前に他の癌の既往歴がある等、二次性悪性腫瘍の発現に寄与すると考えられる要因が認められた。

二次性悪性腫瘍の発現件数は文献報告よりも少なかった。オラパリブの投与と二次性悪性腫瘍の発現との因果関係は確立されていない。オラパリブによる再発卵巣癌の治療で患者が得られるベネフィットは、二次性悪性腫瘍発現の可能性というリスクを上回ると考えられる。

2.5.5.4.2.3 肺臓炎

SOLO2 試験から有害事象として報告された肺臓炎を、オラパリブの臨床プログラムに含まれる他の試験結果と比較し、表 15にまとめた。

SOLO2 試験における 2016 年 9 月 19 日のデータカットオフ時点において、オラパリブ投与例で 3 件（1.5%）の肺臓炎（いずれも CTCAE グレード 1）が認められていたが、プラセボ投与例では肺臓炎は認められなかった。SOLO2 試験の日本人集団は少数例であるが、肺臓炎又は間質性肺疾患の報告はなかった。

表 15　オラパリブの開発プログラムにおいて有害事象として報告された肺臓炎

情報源		オラパリブ 例数	オラパリブ 発現率	プラセボ 例数	プラセボ 発現率
SOLO2 試験 オラパリブ 195 例 プラセボ 99 例	TEAE[a]	3	1.53%	0	0
試験 19 オラパリブ 136 例 プラセボ 128 例	TEAE[a]	1	0.74%	1	0.78%
オラパリブ 単独療法、全用量の併合 オラパリブ 1680 例	TEAE[a]	8[b]	0.48%	NA	NA
全臨床開発プログラム併合 オラパリブ 6558 例	TEAE[a]	35	0.53%	NA	NA

a　投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を TEAE と定義する。
b　これらのうち、5 件はオラパリブ錠の併合データセット、3 件はオラパリブカプセルの併合データセットから報告された有害事象である。
NA：該当せず、TEAE：治療中に発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.4.2.1、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、表 11.3.2.5.1、第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.1.4 及び表 2.7.4.2.1.4 から引用
データカットオフ：SOLO2 試験 = 2016 年 9 月 19 日; 試験 19 補遺 3 = 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日

いずれかの用量のオラパリブ単独投与を受けた全例の併合データセットでは、肺臓炎の累積発現率の推定値は 0.48%であった。一方、計 6558 例（2016 年 12 月 15 日時点）が組み入れられたオラパリブの臨床試験プログラム全体では、肺臓炎の累積発現率の推定値は 0.53%であり、これにはオラパリブ単独投与プラセボ対照盲検試験において発現した 6 件（投与群は不明）が含まれていた。オラパリブ単独投与試験において発現した肺臓炎はいずれも、致死的なものではなかった。

オラパリブカプセルが 2014 年 12 月に承認された後、市販後調査からも肺臓炎が報告されており、オラパリブ単独投与の臨床試験から報告されている事象の特徴と一致していた。

本臨床試験プログラム全体で報告された肺臓炎の全症例の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.6.2.3 項を参照。

薬剤誘発性間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎の機序は、十分に解明されていない。非臨床試験のデータからは、肺組織に対するオラパリブの直接的な作用による肺誘発性毒性を示すエビデンスは得られていない。肺障害、肺癌及び乳癌、肺転移、化学療法（アルキル化剤を含む）の使用歴、放射線照射歴、職業要因・環境要因は、肺臓炎/間質性肺疾患発現の高リスクになるといわれている。

オラパリブ試験で肺臓炎を発現した患者の大部分は、放射線療法及び/又は化学療法の治療歴があり、他のリスク要因として肺臓炎、間質性肺線維症、呼吸困難、喀血、胸部感染、アレルギー性喘息、胸水、胸膜転移及び喫煙等の病歴を有していた。錠剤併合集団 482 例中 2 例が肺癌を有していた。

オラパリブの投与と肺臓炎の発現との因果関係は確立されていないことから、オラパリブによる再発卵巣癌の治療で患者が得られるベネフィットは、肺臓炎発現の可能性というリスクを上回ると考えられる。なお、肺臓炎については、添付文書（案）の「その他の注意」に記載して注意喚起を行う予定である。

2.5.5.4.3 その他の安全性の課題

オラパリブにより薬物性肝障害又は腎機能障害が誘発されるというエビデンスはない（臨床的安全性 2.7.4.5.2.1 項及び 2.7.4.5.2.2 項参照）。

SOLO2 試験でも、試験 19 と同様に（臨床的安全性 2.7.4.5.2.2 項参照）、明らかな後遺症を伴わない軽度のクレアチニン増加（最大 36.9%）が認められたが、尿素・血中尿素窒素（BUN）の増加は認められなかった。増加は投与期間を通じて認められた後、30 日間の追跡調査期間/追跡調査後の来院時にはベースライン値まで回復していた（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）。オラパリブ投与でクレアチニンがわずかに増加したこと、軽度の変化が迅速に発現したこと、及びオラパリブ中止後にベースライン値まで回復したことは、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害剤であることが明らかとなった *in vitro* での結果と一貫性があった（2.5.3項参照）。クレアチニンは尿細管分泌により体内から排出される。腎機能障害に関係ないクレアチニンの処理の変化により血清クレアチニンが増加することがある。クレアチニン処理の変化は、その工程を担う輸送タンパク質が阻害されることで発生することが最も多い。関与する主な輸送タンパク質は OCT2（CHMP Guidance 2014、Ciarimboli et al 2012）及び MATE1（Tanihara et al 2007）である。オラパリブを処方された患者に対する追加のモニタリングは必要ない。

2.5.5.4.4　サブグループにおけるオラパリブの評価

オラパリブの安全性をサブグループ別に評価したところ、年齢、人種又は体重に関わらずオラパリブの安全性プロファイルは許容範囲内であることが立証された。本評価は、十分な患者数を確保するため、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセット（卵巣癌を含む広範な固形癌の患者）を用いて実施した。母集団薬物動態解析から得たデータも含まれる。

白人以外の患者、その他の人種（黒人、アフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ先住民、ヒスパニック/ラテンアメリカ系を含む）及び 75 歳以上の高齢患者のデータが限られていることは認識しているが、本治験プログラムにおけるこれらのサブグループ患者の割合は、米国の卵巣癌患者集団を反映した割合である。オラパリブ特有の作用機序を考えると、人種や民族自体が、相同組み換え修復機構が破綻した正常細胞の DNA 損傷修復能に影響するとは考えにくい。一般に、*BRCA* 変異陽性卵巣癌と診断される年齢は若く、錠剤併合データセットにおける若年患者の割合が比較的高いのは、この疫学的特徴を反映している。

2.5.5.4.4.1　年齢の影響

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、65 歳未満で 36.3%、65 歳～75 歳未満で 34.6%及び 75 歳以上で 39.3%と、高齢患者で同程度であった。有害事象により投与を中止した患者の割合は、65 歳未満（7.2%）及び 65 歳～75 歳未満（7.5%）と比較して 75 歳～85 歳未満の年齢層において若干高値（10.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.6.1.4 参照）。大多数の有害事象について、基本語別の発現頻度は年齢に関係なく同様であった（臨床的安全性 2.7.4.8.1.2 項参照）。したがって、患者の年齢に基づく用量調節は必要ないと考える。

2.5.5.4.4.2　人種の影響

白人以外の患者数は、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与の併合データセットの 11.2%（54/482 例）のみと少ないが、54 例の白人以外の患者の安全性データを評価したところ、忍容性プロファイル（基本語別の有害事象の大部分について）はオラパリブ 300 mg 1 日 2 回を投与した全患者で認められた忍容性プロファイルと同様であることが確認された。

主な有害事象である悪心、疲労、嘔吐及び貧血の発現率は、白人と白人以外で同程度であった。同様に、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率も白人と白人以外で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、ISS、表 2.7.4.1.11.1 及び臨床的安全性 2.7.4.8.1.3 項参照）。

SOLO2 試験の日本人患者集団と全体集団において、有害事象プロファイルに顕著な違いはみられなかった。また、オラパリブの体内動態にも人種差は認められていない（2.5.3.1.2.2項参照）。以上より、オラパリブの体内動態及び有害事象プロファイルに日本人と非日本人で差異はないと考えられることから、人種の違いに基づいた用量調節は必要ないと考える。

2.5.5.4.4.3　体重の影響

体重に基づく用量調節は必要ない。

2.5.5.4.4.4 肝機能障害の影響

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）の患者に対する用量調節は必要ない。適切な臨床データがないため、中等度又は重度の肝機能障害患者へのオラパリブの使用は推奨されない。

2.5.5.4.4.5 腎機能障害の影響

軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 51～80 mL/min）の患者に対する用量調節は必要ない。中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 31～50 mL/min）に対するオラパリブの推奨用量は 200 mg 1 日 2 回である（総 1 日用量 400 mg）。適切な臨床データがないため、重度の腎機能障害又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）の患者へのオラパリブの使用は推奨されない。

2.5.5.4.4.6 妊娠及び授乳

非臨床データにおいて、オラパリブが胚・胎児の生存及び発達に有害作用を及ぼす可能性があることが示されているため（非臨床試験の概括評価 2.4.4.4 項参照）、オラパリブ試験では妊娠を除外基準の 1 つとして設定している。オラパリブがヒトの乳汁中に排出されるか否かが不明であるため、授乳も除外基準として設定している。添付文書（案）においては「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、本剤投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、催奇形性が生じる可能性があることを患者に十分説明すること」と記載している。また、添付文書（案）には、さらに授乳中の婦人に対しては、本剤の投与期間中及び最終投与から 1 カ月間は授乳を中止するよう指導することと記載している。

2.5.5.4.4.7 過量投与時のオラパリブの安全性及び依存性が生じる可能性

オラパリブに意図的過量摂取の可能性を増加させるような特定の効果や特性はない。現在、オラパリブの過量投与時における特定の治療法はなく、過量投与により生じる可能性がある症状も特定されていない。過量投与が発生した場合、医師は通常の対症療法で、症状に対する治療を行うこと。

オラパリブの作用機序、生理学的及び薬理学的作用及び非刺激性を考えると、乱用される可能性は低い。また、臨床試験プログラムにおいてオラパリブが乱用を誘発するようなことを示す所見は認められていない。

2.5.5.5 リスク管理

本項では、製品のリスク･ベネフィット評価に関連がある可能性のある、又は公衆衛生に影響を及ぼす可能性のある重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク、並びに患者の保護のため更なる特徴付け又は評価あるいはリスク最小化活動の実施が必要な重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関する詳細を記載する。オラパリブの各安全性の懸念に対する通常及び追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約を表 16に示す。詳細については、第 1 部 11 項、医薬品リスク管理計画書を参照のこと。

表 16　　医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約

安全性の懸念	医薬品安全性監視活動 （通常及び追加）	リスク最小化活動 （通常及び追加）
重要な特定されたリスク		
貧血	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供
血小板減少症	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供
好中球減少症	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供
悪心・嘔吐	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供
重要な潜在的リスク		
骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供
二次性悪性腫瘍	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：なし 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供

表 16　　医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約

安全性の懸念	医薬品安全性監視活動 （通常及び追加）	リスク最小化活動 （通常及び追加）
肺臓炎	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供
胚・胎児の生存及び発達への影響	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照 追加のリスク最小化活動 - 市販直後調査による情報提供

AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群

2.5.5.6 市販後安全性報告

オラパリブ錠は市販されていないため、本剤形に関する市販後データはない。

2017 年 3 月 1 日時点で、オラパリブカプセルは卵巣癌の治療薬として 52 カ国で承認されている。PBRER（報告期間 2016 年 6 月 16 日～2016 年 12 月 15 日、第 5 部 3.6 項参照）におけるシグナル評価の結果に基づき、過敏症、発疹及び皮膚炎がオラパリブの副作用として添付文書（案）に記載している。オラパリブカプセルの累積市販後データについては、PBRER を参照のこと。

2.5.5.7 結論：白金製剤感受性の再発卵巣癌患者におけるオラパリブの安全性

オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の安全性及び忍容性は許容可能で、患者のサブグループにかかわらず、これまでにオラパリブカプセルで認められている安全性及び忍容性と一致していることが立証された。データ全体から、忍容かつ管理可能な安全性プロファイル、及び白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対する維持療法における長期使用に適していることが示された。

- 悪心、嘔吐、疲労（無力症を含む）、ヘモグロビン減少（貧血）、好中球減少（好中球減少症）、リンパ球減少（リンパ球減少症）、血小板減少（血小板減少症）、白血球減少（白血球減少症）、平均赤血球容積増加、下痢、口内炎、消化不良、上腹部痛、食欲減退、頭痛、浮動性めまい、味覚異常及び血中クレアチニン増加はオラパリブに関連する副作用と考えられ、臨床開発プログラム中において、剤形に関係なく、一貫して繰り返し認められている。さらに PBRER（報告期間 2016 年 6 月 16 日～2016 年 12 月 15 日）におけるシグナル評価の結果に基づき、過敏症、発疹及び皮膚炎がオラパリブの副作用として特定された。
  - 事象のグレードは概ね低く、オラパリブの投与中止を要することなく管理可能であった。
  - オラパリブで認められた主な副作用である低グレードの悪心、嘔吐、疲労及び貧血は、ほとんどが投与開始から 3 カ月以内に発現すると予想される。
  - 貧血は、抗癌剤治療を受ける患者では定期的に行われる標準的な血液学的検査項目の評価や添付文書（案）の記載に従って容易にモニタリング可能である。ベースライン時に血液学的検査を実施し、その後 12 カ月は月 1 回、以降は定期的に全血球数のモニタリングを実施して、治療中に臨床的に問題となる変化がないかを確認することが推奨されている。
  - 必要に応じ、オラパリブの休薬、減量、標準療法による対症療法（悪心及び嘔吐に対する制吐薬、貧血に対する輸血等）又は稀ではあるがオラパリブの投与を中止することによって有害事象を管理できる。
  - 少数例ではあるが SOLO2 試験の日本人患者において、発現頻度が高かった有害事象は貧血、悪心、好中球数減少、及び白血球数減少であった。発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり用量減量、投与中止に至るものではなかった。有害事象プロファイルは、SOLO2 試験の全体集団及びこれまでにわかっているオラパリブの安全性プロファイルとほぼ一貫していた。
- 白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブ維持療法期間は、長期に亘ると予想される。試験 19 において、23.5%の患者で 2 年以上、11.0%の患者で 6 年以上、オラパリブ

による維持療法が継続された。白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブの長期投与による、新たな安全性の懸念となる根拠はない。

- MDS/AML、他の二次性悪性腫瘍及び肺臓炎は、現在、オラパリブの医薬品リスク管理計画書に記載するサーベイランス活動を行っている重要な潜在的リスクである。
  - 重要な潜在的リスクである MDS/AML は、抗癌剤治療中の患者で通常行われる定期的な血液学的モニタリングや標準的な血液学的検査項目の評価では防ぐことはできないが、さらなる調査が必要な臨床的に意味のある変化は特定できる。白金製剤による前治療歴がある患者では本事象のリスクがすでに高いことを考えると、最終的に患者が病勢進行により死亡する再発卵巣癌患者において、オラパリブのベネフィット・リスクバランスは、好ましいと考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

データ全般より、オラパリブは、*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者の維持療法において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有するという強力なエビデンスが示された。オラパリブで認められた安全性に関するリスク（2.5.6.3項）は、申請する効能・効果において許容可能なものであると考えられる。

2.5.6.1 *BRCA* 変異陽性の卵巣癌の治療について

2.5.6.1.1 疾患

卵巣癌は、欧米において婦人科癌の主な死因である。再発性卵巣癌は、完治不能で最終的には死に至る疾患である。患者のほとんどは本疾患により死亡する。進行卵巣癌の 5 年生存率はわずか 29%である（Siegel et al 2017）。2016 年、米国において卵巣癌は女性の死亡原因の第 5 位、新たに診断される癌の第 10 位となることが予測されている（SEER Cancer Statistics Factsheets 2016）。本邦においても、2014 年度の厚生労働省の患者調査によると、「卵巣の悪性新生物」の総患者数は約 26,000 人と報告されており（MHLW 2014a）、このように卵巣癌は公衆衛生上重要な問題となっている。

2.5.6.1.2 現在の治療法

BRCA 変異陽性の卵巣癌は、それ以外の散発性の卵巣癌とは異なる病態的特性を有するが、現在、本邦においてはその分子生物学上の特性を利用した標準的な治療法がないというのが現状である。

白金製剤感受性再発卵巣癌に対する現在の標準療法は、白金製剤を含む化学療法を 6 サイクル投与後、不可避である再発まで患者を経過観察することである。白金製剤感受性再発卵巣癌患者では、再発後奏効し、その後再発するというパターンであるため、疾患の経過により、複数の化学療法を受ける場合が多い。白金製剤を含む化学療法剤による毒性を考慮して、治療サイクル数は概して少ない。再発回数が増えるにつれて奏効期間は短縮するため、次の化学療法による治療が必要になるまでの期間が短く、また化学療法による毒性の回復にあてられる期間も短くなり、化学療法に関連した蓄積毒性が増強する可能性は高くなる（Hanker et al 2012）。患者は再発を繰り返した後、最終的に当該疾患のため死亡に至る。

したがって、忍容性があって長期使用に適しており、服用が簡便で、PFS を著明に延長させ、次の化学療法が必要になるまでの期間を延長できる、効果的な維持療法に対するメディカルアンメットニーズが存在する。

最近まで、白金製剤感受性再発卵巣癌に対する維持治療薬はなかったが、ベバシズマブ（アバスチン®）が、白金製剤感受性再発卵巣癌患者のみ（注：本邦では「卵巣癌」）を対象にカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用又はカルボプラチン及びゲムシタビンによる化学療法との併用後ベバシズマブを単独投与する二次治療薬として承認されている。

g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対し維持療法としてのオラパリブが使用可能になれば、上記のアンメットニーズが満たされ、複数のレジメンの化学療法を受ける可能性のある患者が、PARP 阻害による効果を減弱させる恐れがある、白金製剤抵抗性を示す前の疾患早期の段階で、オラパリブによる治療を受ける機会を得ることになる。

2.5.6.2　オラパリブのベネフィット

独立した 2 つの臨床試験から得られたデータを総合すると、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性卵巣癌患者の維持療法におけるオラパリブの明確なベネフィットが示された。SOLO2 試験では、白金製剤による奏効も含めた白金製剤感受性、かつ *BRCA* 変異陽性の患者を、オラパリブによる PARP 阻害の対象とした。本集団では、病勢進行又は死亡のリスクが 70%低下し（HR 0.30、95% CI 0.22~0.41、p<0.0001）、維持療法が行われなかった場合と比較して PFS が中央値で 13.6 カ月延長した（オラパリブの PFS 中央値 19.1 カ月に対しプラセボ 5.5 カ月）。試験 19 では、白金製剤感受性で白金製剤に対し奏効を示す高悪性度漿液性卵巣癌患者をオラパリブによる PARP 阻害の対象としたが、試験 19 において、最大の PFS 延長が認められたのは、g*BRCA* 変異陽性部分集団であった。g*BRCA* 変異陽性のサブグループでは、病勢進行又は死亡のリスクが 83%低下し（HR 0.17、95% CI 0.09~0.31、p<0.00001 [両側]）、オラパリブ群及びプラセボ群の PFS 中央値はそれぞれ 11.2 カ月と 4.1 カ月であった。SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、オラパリブの臨床的ベネフィットにより HRQoL が低下することはなかった。

病勢進行後の臨床的ベネフィットは SOLO2 試験及び試験 19 のいずれでも長期間（2 年以上）認められた。SOLO2 試験では、プラセボ投与例に比してオラパリブ投与例において統計的に有意で臨床的に意味のある PFS2 の延長がみられた。試験 19 の g*BRCA* 変異陽性のサブグループでは、根治不能の再発性疾患でこれまでみられなかった 6 年以上の長期のベネフィットが認められた。この長期のベネフィットは、試験 19 の他のサブグループにおいても同様に認められた（6 年以上病勢進行のみられなかった 15 例のうち、g*BRCA* 変異陽性 5 例、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異 5 例、g*BRCA* 不明 5 例）。

2.5.6.3　オラパリブのリスク

オラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは確立しており、標準的な化学療法剤とは異なり病勢進行までの維持治療薬としての持続的な服用に適している。オラパリブによる有害事象は概ね軽度又は中等度で用量調節又は標準的な対症療法により管理可能であり、治療の中止が必要となることは稀である。SOLO2 試験のデータから、オラパリブの錠剤（300 mg 1 日 2 回）は忍容性があり、長期の維持療法に適していることが確認されている。

- オラパリブによる維持療法で最も高頻度に認められた有害事象は、悪心及び嘔吐、疲労、及び貧血であった。これらの事象の重症度は概ね軽度又は中等度で、発現は間欠的で標準的な対症療法又はオラパリブの用量調整により管理可能であった。
- グレード 3 以上で最も高頻度にみられた有害事象は、全般的な有害事象プロファイルと同様であったが、頻度は低かった。患者の 5%以上で報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血のみであった（オラパリブ投与例 19.5%、プラセボ投与例 2.0%）。
- 有害事象により治験治療を中止した患者の割合は低かった（オラパリブ投与例 10.8%、プラセボ投与例 2.0%）。
- MDS/AML は稀ではあるがオラパリブ投与例における重要な潜在的リスクである。SOLO2 試験から、白金製剤感受性再発卵巣癌患者の長期追跡期間における MDS/AML の発現率はオラパリブ投与例とプラセボ投与例とで同様であることが再確認された。オラパリブの臨床開発プログラムで得られたエビデンスから、オラパリブとこれらの有害事象との間に確立した因果関係はないと結論づけられた。
- オラパリブのカプセル剤と錠剤の安全性プロファイルは概ね同様であった。血液毒性（主に貧血）の頻度はカプセル剤と比較して錠剤のほうが高かったが、貧血はオラパリブの休薬又は減量、あるいは必要に応じて輸血により管理可能であり、投与中止を要することは稀であった。錠剤での好中球減少症及び血小板減少症の発現頻度は低かった。これらの事象は基本的にグレードも低く、投与中止が必要となることは稀であった。
- 高頻度で認められたグレードの低い有害事象である悪心、嘔吐及び疲労は、癌患者を治療する腫瘍専門医が日常的に管理を行っている事象である。重症度は低く、発現が間欠的であることから、悪心及び嘔吐は、標準的な治療による経験的に対処可能であり、制吐剤の予防的投与は不要である。貧血などの血液学的変化については、抗癌治療を受けている患者で通常行っているように、血液学的検査項目の標準的な評価を用いて定期的にモニタリングすべきである。必要に応じて、オラパリブの休薬又は減量、標準的な方法（悪心及び嘔吐に対する制吐剤、貧血に対する輸血等）による対症療法、あるいは、稀ではあるがオラパリブの投与中止により、副作用は管理可能である。オラパリブの忍容性プロファイルは管理可能であることから、病勢進行まで投与継続が可能である。

オラパリブで特定された安全性リスクは、申請する効能・効果におけるベネフィットを考慮すると許容可能なものであると考えられる。白金製剤感受性再発卵巣癌患者集団におけるオラパリブ維持療法の治療域は適切であると考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスクの評価

再発卵巣癌は重篤で最終的には死に至る疾患であり、新たな治療薬が必要とされている。現在の主な治療は複数の治療レジメンによる化学療法であり、白金製剤感受性の患者では通常、カルボプラチンを主とする白金製剤と他の化学療法剤を併用する。しかし、化学療法の毒性による負担は大きく、一般に毒性の蓄積により疾患が未回復でも治療期間が制限される場合が多い。このため、有効な薬剤が投与されない期間が生じ、ここに、忍容性が良好で再発をより遅らせることができる維持療法が期待される。

オラパリブ錠は、g*BRCA* 変異陽性白金製剤感受性再発卵巣癌患者において、臨床的に意味があり統計的に有意な PFS の大幅な改善、及び OS への悪影響もなく統計学的に有意な PFS2 の改善をもたらす。また、安全性及び忍容性プロファイルが許容可能で長期の服用を可能とする、良好なリスクベネフィットプロファイルを有している。試験 19 では、広範な白金製剤感受性再発卵

巣癌集団において、プラセボに対しオラパリブで臨床的に意味がありかつ統計的に有意な PFS の改善が認められた。試験 19 では、臨床的に重要な PFS の延長は g*BRCA* 変異の有無に関わらず全部分集団で認められたが、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異及び g*BRCA* 不明のサブグループと比較して最大の治療ベネフィットが認められたのは g*BRCA* 変異陽性患者においてであった。オラパリブの重要な特定されたリスクの大半は軽度又は中等度のもので減量や投与中止を要するものではなかった。維持療法としてのオラパリブは、耐性により PARP 阻害効果が限定される前の疾患早期に用いれば、疾患の経過を変える可能性がある。カプセル剤による維持療法を受けている患者の長期間の追跡において、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者の 24.5%までが 2 年以上、9.4%までが 6 年以上、オラパリブを継続し次の治療に移行していないことが示されており、オラパリブが維持療法における長期投与に適していることが安全性データから確認されている。また、SOLO2 試験の日本人患者における有効性の結果において、全体集団と概ね一貫性がみられたことから、g*BRCA* 変異陽性白金製剤感受性再発卵巣癌において得られたオラパリブの有効性のベネフィットは、日本人患者においても同様に期待できると考える。

以上より、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者において、オラパリブのリスクベネフィットは良好であり、疾患早期にオラパリブを投与し化学療法による後治療を要するまでの期間を延長させる機会を提供できると考える。したがって、弊社は、「*BRCA* 変異陽性の卵巣癌」を予定効能・効果とし、対象集団を特定するためのコンパニオン診断システムと共に承認申請を行うことが妥当と考えている。対象患者集団は明確であり、[redacted]

2.5.7 参考文献

Aghajanian et al 2012

Aghajanian C, Blank S, Goff B, Judson P, Teneriello M, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;30:2039-2045.

Aghajanian et al 2014

Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y, Husain A, and Blank S. Independent radiologic review: Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2014;133:105-110.

Alsop et al 2012a

Alsop K, Fereday S, Meldtrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012;30:2654-2663.

Alsop et al 2012b

Author correction to "Alsop K, Fereday S, Meldtrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012;30:2654-2663." J Clin Oncol 2012;30:4180.

American Cancer Society 2016

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.

Avastin EPAR 2012

EMA/CHMP Assessment Report for Avastin (bevacizumab). 20 September 2012. Procedure No: EMEA/H/C/000582/II/0046. Accessed 13 November 2015 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500135200.pdf.

Bergfeldt et al 1995

Bergfeldt K, Einhorn S, Rosendahl I, and Hall P. Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer. A Swedish record-linkage study. Acta Oncol. 1995;34(6):771-777.

Bowtell 2010

Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:803–808.

Bowtell et al 2015

Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast Jr RC, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. Nature Reviews Cancer 2015;15:668–679.

Burger et al 2013

Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, et al. Independent radiologic reviewof the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecol Oncol 2013;131:21-26.

Burman et al 2009

Burman CF, Sonesson C, and Guilbaud O. A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. Statist. Med. 2009;28:739–761.

Carboplatin USPI 2008

Carboplatin Aqueous Solution (PARAPLATIN® INJECTION). US Prescribing Information; Bristol-Myers Squibb Company; Version 5, September 2008. Accessed 23 April 2015 from URL: http://www.bmsi.co.in/upload/PARAPLATIN.pdf

CHMP Guidance 2012

EMA/CHMP/205/95/Rev 4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Accessed 11 August 2015 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

CHMP Appendix 1 to Guidance 2012

EMA/CHMP/27994/2008/Rev 1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. Accessed 18 August 2015 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf

CHMP Guidance 2014

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. CPMP/EWP/280/96, 20 November 2014. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf

Ciarimboli et al 2012

Ciarimboli G, Lancaster CS, Schlatter E, Franke RM, Sprowl JA, Pavenstadt H, et al. Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients. Clin Cancer Res 2012;18(4):1101–1108.

Cole and Strair 2010

Cole M and Strair R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review. Am J Med Sci 2010;339 (1):36-40.

Coleman et al 2015

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Gynecol Oncol 2015;137:3-4 (Abstract 3).

Colombo et al 2010

Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 (Suppl 5):v23–v30.

Curtis et al 2006

Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.

Dann et al 2012

Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD, et al. BRCA1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2012;125:677–682.

Farmer et al 2005

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434:917 921.

FDA Guidance 1997b

Extended release oral dosage forms: Development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations; Guidance for industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Washington (DC): US Government Printing Office 1997. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.fda.gov/downloads/drugs//guidances/ucm070237.pdf

FDA Guidance 2007

FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER) Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER)) May 2007. Accessed 11 August 2015 from URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf

Floquet et al 2015

Floquet A, Vergote I, Colombo N, Fiane B, Monk BJ, Reinthaller A, et al. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. Gynecol Oncol 2015;136:37–42.

Fowble et al 2001

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, and Anderson P. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. Int J Radiat Oncol, Biol, Phys. 2001;51:679-690.

Friedenson 2007

Friedenson B. The *BRCA1/2* pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. BMC Cancer 2007;7:152.

Gadducci et al 2008

Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani AR. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18:615–620.

Gomez et al 2009

Gomez R, Harter P, Lück HJ, Traut A, Kommoss S, Kandel M, et al. Carboplatin hypersensitivity: Does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1284-1287.

Gordon et al 2001

Gordon A, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, and Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin vs topotecan. J Clin Oncol 2001;19:3312-3322.

Gudmundsdottir et al 2006

Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene 2006; 25: 5864-74.

Hanker et al 2012

Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012;23:2605–2612.

Hennessy et al 2009

Hennessy BT, Coleman RL, and Markman M. Ovarian Cancer. Lancet 2009;374:1371–1382.

Hennessy et al 2010

Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake II DD, et al. Somatic mutations in *BRCA1* and *BRCA2* could expand the number of patients that benefit from poly (ADP Ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28:3570-3576.

Herzog et al 2014a

Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol 2014;132:8–17.

Herzog et al 2014b

Herzog TJ, Alvarez RD, Secord A, Goff BA, Mannel RS, Monk BJ, et al. SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: A changing paradigm. Gynecol Oncol 2014;135:3–7.

Hodgson et al 2015

Hodgson DR, Dougherty B, Lai Z, Grinsted L, Spencer S, O'Connor MJ, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes. Eur J Cancer 2015;51(Suppl 3):S90 (Abstract 435).

ICH E1 Guideline 1994

ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term of Non-Life Threatening Conditions E1, October 1994. Accessed 13 October 2015 from URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf

ICH E9 Guideline 1998

ICH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials E9. Step 5, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96), September 1998. Accessed 09 November 2015 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf

日本婦人科腫瘍学会 2015

卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版、日本婦人科腫瘍学会
https://jsgo.or.jp/guideline/ransou2015.html

Joly et al 2011

Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, Donoghoe M, Boman K, Sugimoto A, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: Analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. Gynecol Oncol 2011;122:226–232.

Lancet 2009

Editorial: The trouble with ovarian cancer. Lancet 2009;374:1302.

Ledermann et al 2013

Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, and Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32.

Ledermann et al 2014

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:852–861.

Leone et al 1999

Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F and Pagano L. The incidence of secondary leukemias. Haematologica 1999; 84(10):937-945.

Markman et al 1999

Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. J Clin Oncol 1999;17:1141-1145.

Mason et al 2012

Mason H, Harbron C, Odedra R, Cadogan E, Alferez Castro D, Wedge S, et al. Exploring the opportunities for olaparib (AZD2281) therapy in platinum sensitive tumours. NCRI 2012. Presented at the National Cancer Conference Research Institute (NCRI) Cancer Conference, Liverpool, UK; 4–7 November 2012 (Abstract B171).

Matulonis et al 2015

Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, and Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer 2015;121:1737-1746.

MHLW 2014a

厚生労働省　患者調査（2014 年）

http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/xls/hyo.xls

Miki et al 1994

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 7; 266(5182): 66-71.

Mirza et al 2016

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo S, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-2164.

Monk et al 2010

Monk B, Herzog T, Kaye S, Krasner C, Vermorken J, Muggia F, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28:3107-3114.

Monk et al 2012

Monk B, Herzog T, Kaye S, Krasner C, Vermorken J, Muggia F, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) vs PLD in recurrent ovarian cancer: Overall survival analysis. Eur J Cancer 2012;48:2361-2368.

Morton et al 2013

Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. Blood 2013;121(15):2996-3004.

Murai et al 2012

Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res 2012;72(21):5588–5599.

NCC 2016

国立がん研究センターがん対策情報センター、地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2012 年）

http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidence(1975-2012).xls

NCCN Guideline 2016

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. V1.2016. Available from URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (accessed 21 November 2016).

O'Cearbhaill et al 2010

O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML, Tew WP, Aghajanian C, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. Gynecol Oncol 2010;116:326–331.

Oza et al 2015

Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:87–97.

Ozols et al 2003

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21(17):3194–3200.

Parmar et al 2003

Parmar M, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen G, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy vs conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099-2106.

Pennington et al 2014

Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res 2014;20(3): 764–775.

Petrucelli et al 2010

Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. Genet Med. 2010; 12(5): 245-59.

Pfisterer et al 2006

Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, and Lacave AJ. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 24:4699-4707.

Pfisterer and Ledermann 2006

Pfisterer J and Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Semin Oncol 2006;33(Suppl 6):S12-S16.

Pignata et al 2006

Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. BMC Cancer 2006;6:5.

Pujade-Lauraine et al 2010

Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010; 28:3323-3329.

Richards et al 2008

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med 2008;10(4):294-300.

Richards et al 2015

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405–424.

Roy et al 2011

Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer. 2011; 12(1): 68-78.

Rucaparib Press Release 2016

Business Wire – Clovis Oncology Press Release 23 August 2016. FDA Accepts Clovis Oncology's New Drug Application for Rucaparib for Priority Review for the Treatment of Advanced Mutant BRCA Ovarian Cancer. Accessed 12 September 2016 from URL: http://www.businesswire.com/news/home/20160823006191/en/

See et al 2006

See HT, Thomas DA, Bueso-Ramos C, and Kavanagh J. Secondary leukemia after treatment with paclitaxel and carboplatin in a patient with recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16(Suppl 1):236-240.

SEER Cancer Statistics Factsheets 2016

SEER Cancer Statistics Factsheets: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Accessed 04 October 2016 from URL: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html

Siegel et al 2017

Siegel R, Miller KD, and Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.

Tanihara et al 2007

Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O, and Inui K-i. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H^+-organic cation antiporters. Biochem Pharmacol 2007;74:359–371.

Travis et al 1999

Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Eng J Med 1999;340:351-357.

Vay et al 2011

Vay A, Kumar S, Seward S, Semaan A, Schiffer CA, Munkarah AR, et al. Therapy-related myeloid leukemia after treatment for epithelial ovarian carcinoma: an epidemiological analysis. Gynecol Oncol 2011;123:456-460.

Venkitaraman et al 2002

Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002; 108: 171-182.

Wagner et al 2012

Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer 2012;107:588-591.

Wenzel et al 2002

Wenzel LB, Donnelly JP, Fowler JM, Habbal R, Taylor TH, Aziz N, et al. Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: A Gynecologic Oncology Group study. Psycho-Oncology 2002;11:142–153.

Wesolowski et al 2007

Wesolowski R, Choueiri TK, Rybicki L, Shealy AG, Casey G, Weng D, et al. *BRCA* mutation status and risk of secondary malignancy following chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol, 2007;ASCO Annual Meeting Proceedings Part I (25);No. 18S (June 20 Supplement):11017.

Wooster et al 1995

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-792.

Yang et al 2011

Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. JAMA 2011;306(14):1557-1565.

Yeasmin et al 2008

Yeasmin S, Nakayama K, Ishibashi M, Oride A, Katagiri A, Purwana IN, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review. Int J Gynecol Cancer 2008;18(6):1371-1376.