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 12
2.5.1.1 緒言 12
2.5.1.2 転移性進行乳癌：治療の選択肢及び医療上のニーズ 14
2.5.1.2.1 乳癌 14
2.5.1.2.2 *BRCA* 変異陽性乳癌 14
2.5.1.2.3 HER2 陰性転移性乳癌の現在の治療法 15
2.5.1.2.4 アンメットメディカルニーズ 20
2.5.1.3 オラパリブの科学的根拠 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乳癌を対象とした臨床開発プログラム 24
2.5.1.4.3 本申請のデータパッケージ 24
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 28
2.5.1.4.5 乳癌患者を対象に実施中のオラパリブの臨床開発 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 29
2.5.1.5 本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
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 30
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 31
2.5.3.1 薬物動態 31
2.5.3.1.1 人種、年齢、体重及び性別による影響 31
2.5.3.1.2 薬物動態の要約 31
2.5.3.2 薬力学 32
2.5.3.2.1 オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係 32
2.5.4 有効性の概括評価 32
2.5.4.1 乳癌患者における有効性評価に用いた試験のデザイン 33
2.5.4.1.1 試験デザイン 33
2.5.4.1.2 評価項目 35
2.5.4.1.2.1 無増悪生存期間（PFS） 35
2.5.4.1.2.2 二次進行までの期間（PFS2）及び全生存期間（OS） 36

2.5.4.1.2.3　客観的奏効 37
2.5.4.1.2.4　TFST 及び TSST 37
2.5.4.1.2.5　患者の自己評価による医療効果 37
2.5.4.1.3　統計解析方法 37
2.5.4.1.4　臨床試験プログラムで採用した *BRCA* 遺伝子検査方法及び配列変異体の分類 39
2.5.4.2　申請する効能・効果を裏付ける有効性データ（OlympiAD 試験：評価資料） 39
2.5.4.2.1　検討した患者集団 40
2.5.4.2.2　*BRCA* 変異状態の確認 44
2.5.4.2.3　治験実施計画からの逸脱 45
2.5.4.2.4　g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者におけるオラパリブの有効性 45
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 48
2.5.4.2.4.2　サブグループにおける PFS 50
2.5.4.2.4.3　PFS2 55
2.5.4.2.4.4　全生存期間 55
2.5.4.2.4.5　TFST 及び TSST によるオラパリブの治療効果を裏付けるエビデンスとして 56
2.5.4.2.4.6　客観的奏効率（ORR） 56
2.5.4.2.4.7　病勢進行後の治療 56
2.5.4.2.4.8　患者の自己評価による医療効果（PRO） 57
2.5.4.2.4.9　長期投与のベネフィット 57
2.5.4.3　参考資料の試験から得られた有効性データ 58
2.5.4.3.1　有効性データ 58
2.5.4.4　結論：g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌におけるオラパリブの有効性 63
2.5.5　安全性の概括評価 64
2.5.5.1　安全性データの収集及び解析 64
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 65
2.5.5.2.1　検討した集団 65
2.5.5.2.2　臨床開発プログラムにおける曝露状況 65
2.5.5.2.3　長期安全性／累積安全性 65
2.5.5.3　有害事象の評価 66
2.5.5.3.1　有害事象の分類 66
2.5.5.3.2　有害事象 68
2.5.5.3.3　グレード 3 以上の有害事象 70
2.5.5.3.4　重篤な有害事象 70
2.5.5.3.5　有害事象によるオラパリブの投与中止 70
2.5.5.3.6　休薬又は減量に至った有害事象 71
2.5.5.3.7　死亡 71
2.5.5.4　主な安全性の課題 72

2.5.5.4.1　副作用……72
2.5.5.4.1.1　血液毒性……72
2.5.5.4.1.2　悪心及び嘔吐……74
2.5.5.4.1.3　疲労（無力症を含む）……74
2.5.5.4.1.4　過敏症……75
2.5.5.4.1.5　咳嗽……75
2.5.5.4.1.6　肺臓炎……75
2.5.5.4.2　重要な潜在的リスク……77
2.5.5.4.2.1　骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）……77
2.5.5.4.2.2　二次性悪性腫瘍……78
2.5.5.4.3　その他の安全性の課題……80
2.5.5.4.4　サブグループにおけるオラパリブの評価……80
2.5.5.4.4.1　年齢の影響……80
2.5.5.4.4.2　人種の影響……80
2.5.5.4.4.3　性別の影響……81
2.5.5.4.4.4　体重の影響……81
2.5.5.4.4.5　肝機能障害の影響……81
2.5.5.4.4.6　腎機能障害の影響……81
2.5.5.4.4.7　妊娠及び授乳……81
2.5.5.4.4.8　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……82
2.5.5.5　リスク管理……82
2.5.5.6　市販後安全性報告……84
2.5.5.7　結論：g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者におけるオラパリブの安全性プロファイル……84
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論……85
2.5.6.1　乳癌の治療について……85
2.5.6.1.1　疾患……85
2.5.6.1.2　現在の治療法……85
2.5.6.2　オラパリブのベネフィット……86
2.5.6.3　オラパリブのリスク……86
2.5.6.4　ベネフィット・リスクの評価……88
2.5.7　参考文献……89

表目次

表 1　転移性乳癌における重要な有効性データの要約……17
表 2　HER2 陰性転移性乳癌を有する *BRCA* 変異陽性患者を対象とした申請する効能・効果を裏付けるオラパリブの有効性試験の要約……22
表 3　本申請における臨床データパッケージ……26

表 4 OlympiAD 試験：ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性の要約（FAS、Myriad CDx により g*BRCA* 変異陽性が確認されたサブグループ及び日本人患者のサブグループ）.....41
表 5 有効性結果の要約：OlympiAD 試験（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）.....46
表 6 ER 及び／又は PgR 陽性患者と ER 及び PgR 陰性患者との PFS の比較（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）.....52
表 7 ER 及び／又は PgR 陽性乳癌並びに ER 及び PgR 陰性乳癌のサブグループを対象とした有効性の探索的解析結果の要約.....53
表 8 ER 及び／又は PgR 陽性乳癌並びに ER 及び PgR 陰性乳癌のサブグループを対象とした有効性の探索的解析結果（eCRF データに基づく）の要約.....54
表 9 全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の参考資料の試験.....60
表 10 有害事象の分類別発現例数（%）（OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）.....67
表 11 主な有害事象（全体集団のいずれかの投与群で発現率≥10%）の発現例数（%）（OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ：安全性解析対象集団）.....68
表 12 オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎発現の要約.....76
表 13 オラパリブの臨床プログラムにおける MDS/AML の有害事象発現状況の要約.....77
表 14 オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍発現の要約.....79
表 15 医薬品安全性監視及びリスク最小化活動の要約.....83
表 16 オラパリブの投与に伴う副作用と特定された事象の OlympiAD 試験における発現頻度.....95
表 17 オラパリブの投与に伴う臨床検査値所見の発現頻度（OlympiAD 試験）.....96
表 18 オラパリブの投与に伴う副作用として特定された事象に関する、錠剤の併合データ及び全体での有害事象発現頻度.....98
表 19 オラパリブの投与に伴う臨床検査値所見の発現頻度（錠剤併合データ及び全併合データ）.....100

図目次

図 1 OlympiAD 試験における多重検定手順.....38
図 2 OlympiAD 試験：重要な有効性の結果の概略図（FAS）（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）.....48
図 3 OlympiAD 試験：（BICR の評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）.....49
図 4 OlympiAD 試験：（BICR の評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）.....50

図 5　PFS（BICR の評価に基づく）のサブグループ別フォレストプロット（FAS）.....51

付録

付録 A　副作用の発現頻度.....95

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
AML	Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
AUC	Area under plasma concentration-time 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	オラパリブの治験薬コードの 1 つ。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
BGI g*BRCA* 検査	Analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by the BGI Clinical Laboratory in China (Shenzen)：中国（Senzen：深圳）における BGI Clinical Laboratory で行われた *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子解析
BICR	Blinded independent central review：盲検下の独立中央評価
BoR	Best overall response：最大総合効果
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 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	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。）
BRCAm	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）
BRCAwt/VUS	g*BRCA* and s*BRCA* wildtype/variant of uncertain significance ：*BRCA* の野生型/意義不明の変異
CDx	Companion diagnostic：コンパニオン診断薬
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
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）
CR	Complete response：完全奏効
CRF	Case report form：症例報告書

略語及び専門用語	用語の説明
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTD	Common Technical Document：コモンテクニカルドキュメント
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire：がん治療法の満足度に関するアンケート調査
DCO	Data cut-off：データカットオフ
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DoR	Duration of Response：奏効期間
DSBs	(DNA) double-strand breaks：DNA の 2 本鎖切断
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Estrogen receptor：エストロゲン受容体
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
FTIM	First time in man：ヒトへの初めての投与
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
g*BRCAm*	Germline *BRCA* mutated：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異陽性
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 QoL
HRR	Homologous recombination repair：相同組み換え修復
Integrated 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 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*®）
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice response system：電話を使った音声応答による登録システム
KU-0059436	オラパリブの治験薬コードの 1 つ。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
MATE	Human Multi-Drug And Toxin Extrusion Transporter
MCV	Mean corpuscular volume：：平均赤血球容積
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
N	Total number of patients：合計例数
NA	Not applicable：該当せず
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

略語及び専門用語	用語の説明
NE	Not estimable：推定不能
NR	Not reported：報告なし
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
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
PgR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
POC	Proof-of-concept：概念実証
PPE	Palmar-plantar erythrodysaesthesia：手掌・足底発赤知覚不全症候群
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
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30 item module
QoL	Quality of life：生活の質
QSR	Quality Systems Regulation
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* VUS	Somatic *BRCA* variant of uncertain significance：体細胞 *BRCA* 意義不明の変異
s*BRCAm*	Somatic *BRCA* mutated：体細胞 *BRCA* 変異陽性
sd	Standard deviation：標準偏差
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
tBRCAm	Tumour *BRCA* mutated：腫瘍 *BRCA* 変異陽性
TEAE	Treatment emergent adverse event
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）
TNBC	Triple negative breast cancer：トリプルネガティブ乳癌
TNT	Triple Negative Trial
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）
TTP	Time to progression：病勢進行までの期間

略語及び専門用語	用語の説明
vs	Versus：対
VUS	Variants of uncertain significance：意義不明の変異
wt	Wildtype ：野生型

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を通じて、試験の D で始まる試験番号（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、D0819C00003 試験は、本概要を通じて OlympiAD 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、その後は末尾 2 桁が同じになる試験が複数あるといった混乱を招く可能性がなければ、最後の 2 桁の数字（例：試験 XX）を用いる（末尾 2 桁が同じになる試験が複数ある場合は完全な試験コードを用いる）。

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。
  - 中国で BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）が実施した生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子検査については、BGI g*BRCA* 検査という用語を使用する。
- 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）。

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。

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）のモジュール間の相互参照

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、「臨床的有効性 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、OlympiAD 試験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、OlympiAD 試験の治験総括報告書、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、例えば「第 3 部 2.P.2 項「製剤開発の経緯」の「Performance *in vitro*」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。

米国において、オラパリブのカプセル剤は、2014 年 12 月に、「Lynparza is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated as monotherapy in patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA* mutated (as detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy」を適応として、米国食品医薬品局（FDA）により承認され、オラパリブの錠剤についても、2017 年 8 月に「The use of Lynparza® (olaparib) tablets as monotherapy: the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy」を適応として FDA により承認された。さらに、2017 年 8 月には、オラパリブの錠剤について、「Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with germline *BRCA*-mutated HER2-negative metastatic breast cancer who have previously been treated with chemotherapy」を適応とする製造販売承認一部変更申請を行い、2018 年 1 月に承認された。

欧州においては、オラパリブのカプセル剤は、2014 年 12 月に「Lynparza™ is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed *BRCA* mutated (germline and/or somatic) high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy」を適応として、欧州委員会によって承認された。さらに、2017 年 4 月に、「Monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy」を適応とし、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ている。

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。錠剤について、2017 年 5 月 19 日に、本薬の最初の製造販売承認申請を行い、2018 年 1 月 19 日に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」の効能・効果で承認された。2017 年 9 月 29 日には、*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳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項）。さらに、アストラゼネカ社は、第 III 相 OlympiAD 試験（D0819C00003 試験）の結果（2.5.4項、2.5.5項）に基づき、オラパリブの効能・効果に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」を追加するため、下表のとおり、製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を行った。

本申請で変更予定のオラパリブの効能・効果（案）

変更前	変更後*
【効能・効果】 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法	【効能・効果】 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 *BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌
【効能・効果に関連する使用上の注意】 1. 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。 2. 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	【効能・効果に関連する使用上の注意】 1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合 (1) 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 2. *BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌の場合 (1) HER2 陽性の患者における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤の術前・術後療法における有効性及び安全性は確立していない。 (3) 術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法を施行後の患者を対象とすること。 (4) *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。 (5)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
【用法・用量】 通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	（変更なし）

* 詳細は添付文書（案）に示す。

2.5.1.2 転移性進行乳癌：治療の選択肢及び医療上のニーズ

2.5.1.2.1 乳癌

乳癌は生命を脅かす疾患であり、本邦において、乳癌は女性に発生する悪性腫瘍のうち、最も頻度の高いものの一つとされ、過去 10 年以上において乳癌の新規患者数は明らかに増加傾向となっている。罹患数は 2010 年に 68,071 人、2011 年に 72,472 人、2012 年に 73,997 人と報告されており（NCC 2016a）、2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「乳房の悪性新生物」の総患者数は約 208,000 人と報告されている（MHLW 2014）。また、乳癌による死亡者数は、2015 年に 13,584 人が報告されており、女性の癌による死亡原因の第 5 位であった（NCC 2016b）。一方、米国では、乳癌は女性の癌による死亡原因の第 2 位、癌による死亡原因全体の第 4 位である（American Cancer Society 2017）。2017 年に新たに 255,180 人が乳癌と診断され、約 41,070 人が乳癌で死亡すると推定される（American Cancer Society 2017）。欧州 40 カ国において、年齢で調整した 2012 年の罹患率は 92.8/100,000、死亡率は 23.1/100,000 と推定される（EUCAN 2017）。

早期乳癌の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤の使用が増加したことにより、再発までに腫瘍がこれらの薬剤に耐性をもつことが多くなることから、転移性乳癌に対する治療選択肢の数はさらに限られてくる。更に、転移性乳癌の治療に上記薬剤を使用できる場合においても、多くの症例で治療は成功できていない。その結果、転移性乳癌患者の 5 年生存率はわずか 27%と低い水準にとどまっている（Moreno-Aspitia and Perez 2009）。

2.5.1.2.2 *BRCA* 変異陽性乳癌

乳癌の約 5%は *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子の変異を伴い、約 3%では *BRCA2* 遺伝子の変異（通常、ホルモン受容体陽性）を認める。一般的な集団において、*BRCA* 変異保有者では乳癌の相対的リスクは上昇する。*BRCA1* 変異を有する場合、乳癌の生涯リスクは 60～70%となる（Antoniou et al 2003）。*BRCA2* 変異を有する場合の乳癌の生涯リスクは、女性で 40～60%、男性で 5～10%である。稀に、*BRCA1* と *BRCA2* の両遺伝子に病的な突然変異を有する場合がある。

本邦では、乳癌の年間発症者約 8 万人のうち約 3～5%（2,400～4,000 人）が *BRCA* 変異を有する乳癌であるといわれていることから（Takei et al 2015）、本邦での *BRCA* 変異陽性の乳癌の推定総患者数は約 6,000～10,000 人（「乳房の悪性新生物」の総患者数約 208,000 人のうち約 3～5%）と推定され、極めて稀な疾患といえる。なお、日本人乳癌患者で家族歴がある場合、*BRCA1/2* の変異率は概して 30%前後と報告されている（Ikeda et al 2001、Sugano et al 2008）。

ER 及び／又は PgR 陽性乳癌あるいはトリプルネガティブ乳癌の表現型を問わずオラパリブが同等の効果を示す生物学的根拠

乳癌では、*BRCA1* 変異を有する患者と *BRCA2* 変異を有する患者に相違がある。*BRCA1* 変異陽性乳癌の約 70%はトリプルネガティブ乳癌（TNBC）として発現する。対照的に、*BRCA2* 遺伝子に変異を有する乳癌患者は、エストロゲン受容体（ER）及び PgR の発現陽性の可能性が高く、TNBC の割合は約 20%にすぎない（Mavaddat et al 2012）。*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子の変異による乳癌表現型の相違はあるものの、重要な共通点として、いずれかの遺伝子に変異があると相同組換えが欠損した腫瘍となるため、いずれの場合も、細胞死の過程を利用した PARP 阻害薬による治療が適切となる。

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の表現型を有する g*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者で、内分泌療法を受けたが進行が認められ、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された患者は、

内在する g*BRCA* 遺伝子変異の特徴が g*BRCA* 遺伝子変異陽性の TNBC 患者と共通しており、したがって、これら 2 つの表現型別サブグループは PARP 阻害により同じようにベネフィットが得られると想定される。

本申請では、予定する対象患者集団として、g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌を有する患者及び／又は g*BRCA2* 変異陽性患者に焦点を当てる。内在する g*BRCA* 遺伝子変異はこれらの腫瘍にとって大きな要因とみなされており、PARP 阻害に対する感受性をもたらすことから、OlympiAD 試験には TNBC 並びに ER 及び／又は PgR 陽性乳癌の患者を組み入れることとした。

2.5.1.2.3 HER2 陰性転移性乳癌の現在の治療法

HER2 陰性転移性乳癌患者では、望ましい一次化学療法は存在しない。さらなる内分泌療法の投与が適応とならず、過去に補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系製剤を投与された転移性乳癌患者では、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン単独による単剤療法を順次行うことが、望ましい選択肢の一つである（NCCN 2017）。併用化学療法は、急速な臨床的進行、生命を脅かす内臓転移、あるいは速やかな症状コントロール及び／又は疾患コントロールの必要性が認められる患者にのみ施行される（Cardoso et al 2012、NCCN 2017）。

本邦のガイドライン（日本乳癌学会 2015）では、HER2 陰性の転移・再発乳癌に対しては、ホルモン感受性があり、差し迫った生命の危険が無い場合や再発までの期間が長い症例などは内分泌療法から開始し、ホルモン感受性が無い場合、あるいは感受性があっても差し迫った生命の危険がある内臓転移の場合、再発までの期間が短い場合などは化学療法を一次治療から順に行うことが推奨される。一次治療としてはアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤又は S-1 のいずれかが推奨される（グレード B）。術前・術後治療でアントラサイクリンやタキサンが投与された場合、投与終了から 6 カ月程度が経過していない場合や投与中の転移・再発乳癌では、前治療を一次化学療法と考えて二次化学療法に準じて薬剤選択を行うことが推奨されている。

現在、特に g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象に承認された治療薬はなく、これらの患者はホルモン受容体及び HER2 の発現状況に応じて治療されている。癌が進行又は内分泌療法は不適切であると考えられる患者では、トリプルネガティブ乳癌のように化学療法が治療の選択肢となり、g*BRCA* 変異状態を用いたバイオマーカーによって選択された患者は、オラパリブの治療効果が得られると予想される。

近年、TNBC 患者、そのうち特に *BRCA* 変異陽性患者における白金製剤（カルボプラチン、シスプラチン）の役割に対する関心が高まっている。*BRCA1* 変異陽性進行乳癌患者を対象とした小規模な単一群試験（Byrski et al 2012）において、白金製剤による顕著な有効性が認められており、これらの結果は、第 III 相トリプルネガティブ試験（TNT）のデータからも支持された（Tutt et al 2014）。TNT のデータから、カルボプラチンによる ORR は g*BRCA* 変異陽性 TNBC では 68%であったのに対して g*BRCA* 野生型の TNBC では 28%であり、一方、ドセタキセルによる ORR には g*BRCA* 遺伝子状態による識別可能な差は認められない（33%と 37%）ことが明らかとなった。しかしながら、OlympiAD 試験とは異なり、TNT は一次治療のみの設定であった。また、本 TNT では、アントラサイクリン/タキサンによる前治療について要件を設定せず、患者は TNBC 患者のみである。現在の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは、白金製剤を転移性乳癌の化学療法における選択肢の一つとしているが、望ましい治療法とはしていないうえ（NCCN 2017）、白金製剤は乳癌の効能・効果では承認されていない。なお、本邦においては乳癌に対してカルボプラチンが公知申請され、2011 年 11 月にトラスツズマブ及びタキサン系薬剤との併用下において保険適用されている。

特に患者選択をしていない転移性乳癌患者を対象とした、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン単独による単剤療法の重要な試験から得られたデータを表 1に要約した。多くの試験で、HER2 陰性腫瘍を有する患者と HER2 陽性腫瘍を有する患者両者が組み入れられた。PFS 中央値は、治療早期（前治療としての化学療法が 2 レジメンまで）における単剤療法で約 4 カ月、一次治療の設定では約 6～8 カ月であった。

開発中の他の PARP 阻害薬

現在、海外ではオラパリブを含む多くの PARP 阻害薬が、様々な効能・効果に対する抗癌剤として開発中であり、オラパリブ、veliparib（AbbVie 社）、rucaparib（Clovis 社）、talazoparib（Medivation 社／ファイザー社）、niraparib（Tesaro 社）、fluzoparib（Jiangsu HengRui 社）、BGB-290（BeiGene 社）、ABT-767（Abbvie 社）、BSI-201（Sanofi 社）、PF-01367338（Clovis 社）及び CEP 9722（Checkpoint Therapeutics 社）がある。Talazoparib、niraparib 及び veliparib については乳癌を対象とした第 III 相試験が公表されている。最近、niraparib（Zejula™ ）が白金製剤をベースとする化学療法により完全奏効又は部分奏効が得られている再発性上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の患者の維持療法を適応として、また rucaparib（Rubraca™）が *BRCA* 遺伝子の病的変異（生殖細胞変異及び／又は体細胞変異）を有し、2 種類以上の化学療法歴がある進行卵巣癌患者の治療を適応としてそれぞれ FDA により承認された。

本邦においては、2017 年 8 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 相試験に国内の施設から日本人患者が参加している。

表 1　　転移性乳癌における重要な有効性データの要約

第 II/III 相試験	薬剤名	例数	治療ライン	PFS 中央値（95%CI）	OS 中央値（95%CI）	ORR（95%CI）	参考文献
第 II 相：アントラサイクリン及びタキサンの投与歴のある HER2 陰性及び HER 陽性転移性乳癌を有する患者を対象にエリブリンメシル酸塩を投与	エリブリンメシル酸塩（E7389）	103 例 (PP87 例 HER2 陽性 12 例)	2～12 次	2.6 カ月 (0.03～14.9)[c]	9.0 カ月 (0.49～27.2)	11.5% (5.7～20.1) (PP)	Vahdat et al 2009
HER2 陰性及び HER 陽性の局所進行転移性乳癌患者を対象とした、ハリコンドリン B アナログであるエリブリンメシル酸塩の第 II 相試験	エリブリンメシル酸塩（E7389）	291 例 (HER2 陰性 244 例)	3 次超～6 次	2.6 カ月 (0.03～13.1)[c]	10.4 カ月 (0.6～19.9)[c]	9.3% (6.1～13.4)	Cortes et al 2010
局所再発又は転移性乳癌を有する女性患者を対象としたエリブリンの第 III 相非盲検試験（EMBRACE）、患者の層別化に HER2 発現の有無を含む[a]	エリブリンメシル酸塩	508 例 (HER2 陰性 373 例)	多くの前治療を受けている	3.7 カ月 (3.3～3.9)	13.1 カ月 (11.8～14.3)	12% (9.4～15.5)	Cortes et al 2011
局所再発又は転移性の HER2 陰性乳癌に対するエリブリンメシル酸塩の第 II 相試験	エリブリンメシル酸塩	56 例	1 次	6.8 カ月 (4.4～7.6)	NR	28.6% (17.3～42.2)	McIntyre et al 2014
アントラサイクリン及びタキサンの投与歴を有する局所進行転移性乳癌患者を対象としてエリブリンメシル酸塩とカペシタビンを比較する第 III 相非盲検無作為化試験、患者の層別化には HER2 発現の有無を含む[b]	エリブリンメシル酸塩 vs カペシタビン	554 例 548 例	多くの前治療を受けている	4.1 カ月（3.5～4.3） vs 4.2 カ月（3.9～4.8）	15.9 カ月（15.2～17.6） vs 14.5 カ月 (13.1～16.0)	11.0% (8.5～13.9) vs 11.5% (8.9～14.5)	Kaufman et al 2015
HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした中用量のカペシタビンによる一次治療の第 II 相試験（MONICA）	カペシタビン	161 例	1 次	7.3 カ月[d] (6.2～8.4)	17.1 カ月 (14.0～20.2)	26.1% (NR～NR)	Kaufman et al 2010

表 1　　転移性乳癌における重要な有効性データの要約

第 II/III 相試験	薬剤名	例数	治療ライン	PFS 中央値（95%CI）	OS 中央値（95%CI）	ORR（95%CI）	参考文献
HER2 陰性転移性乳癌の 1 次治療としてのカペシタビンの有効性に関するレトロスペクティブ試験	カペシタビン	109 例	1 次	7.0 カ月 (5.6～8.3)	30.0 カ月 (21.8～38.1)	33% (NR～NR)	Babacan et al 2015
転移性乳癌患者に HER2 発現の有無に従ってビノレルビン単剤（HER2 陰性）又はビノレルビン + トラツズマブを併用で（HER2 陽性）週 1 回投与した第 II 相試験	ビノレルビン	33 例[e]	2～5 次	6.0 カ月[f] (4.0～8.0)	22.0 カ月 (12.0～32.0)	27.3% (12.1～42.5)	Papaldo et al 2006
転移性トリプルネガティブ乳癌の 2 次又は 3 次治療においてビノレルビン及びオキサリプラチンを隔週投与する第 II 相試験[a]	ビノレルビン	38 例	2 次又は 3 次	4.3 カ月 (3.6～5.0)	12.6 カ月 (8.1～17.0)	31.6% （NR）	Zhang et al 2015
アントラサイクリン及びタキサンの投与歴のある局所再発又は転移性乳癌を有する患者を対象としたゲムシタビン + ビノレルビンの併用療法とビノレルビンの単剤療法を比較する第 II 相（GEICAM）試験、患者募集に HER2 陰性転移性乳癌患者を含む	ゲムシタビン + ビノレルビン vs ビノレルビン	251 例 (HER2 陰性 79 例)	1 次～3 次	6.0 カ月（4.8～7.1） vs 4.0 カ月（2.9～5.1）	15.9 カ月 (12.6～19.1) vs 16.4 カ月 (11.6～21.0)	36% (NR) vs 26% (NR)	Martín et al 2007
HR 陽性進行乳癌の一次治療としての ribociclib に関する試験	Ribociclib+レトロゾール vs Ribociclib + プラセボ	668 例	1 次	未到達 (19.3～未到達) vs 14.7 カ月 (13.0～16.5)	NR	52.7% (NR) vs 37.1% (NR)	Hortobagyi et al 2016

表 1　　転移性乳癌における重要な有効性データの要約

第 II/III 相試験	薬剤名	例数	治療ライン	PFS 中央値（95%CI）	OS 中央値（95%CI）	ORR（95%CI）	参考文献
ホルモン受容体陽性で HER2 陰性の転移性乳癌患者を対象に palbociclib + フルベストラント併用と palbociclib + プラセボ併用を比較する第 III 相試験	Palbociclib+フルベストラント vs Palbociclib+プラセボ	517 例	1 次以上	9.5 カ月 (9.2-11.0) vs 4.6 カ月 (3.5-5.6)	NR	NR	Cristofanilli et al 2016

CI：信頼区間、HER2：ヒト上皮細胞成長因子受容体 2、NR：報告なし、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間
a　層別化 Cox 解析では、HER2 陰性状況は OS に有意な影響を及ぼさないことが示された。
b　HER2 の発現状況により OS に効果がある可能性は示唆されたが、相互作用試験では、HER2 陰性患者とその他全ての患者（HER 陽性患者及び HER2 の発現状況が不明の患者）を比較したとき、エリブリンの効果は示されなかった。
c　月単位の範囲を示している。
d　提示された結果は「治験薬の初回投与から病勢進行までの期間」であり、PFS ではない。
e　ビノレルビン単剤群の患者のみをここに示す。
f　病勢進行までの期間

2.5.1.2.4 アンメットメディカルニーズ

転移性乳癌患者集団全体を対象とした第 III 相試験において、早期レジメン（前治療としての化学療法が 1〜3 レジメン）での標準的な単剤化学療法（エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン）における PFS 中央値は約 4 カ月に過ぎなかった（Kaufman et al 2015、Martín et al 2007、表 1）。現在承認されている治療法では、奏効率は 10〜20%で、OS の中央値は 9〜16 カ月である（Vahdat et al 2009、Cortes et al 2010、Cortes et al 2011、Kaufman et al 2015、表 1）。更に、既存の化学療法の選択肢においては、得られる効果が限定的である（Dear et al 2013）ことに加えて、これらの薬剤の毒性及び忍容性プロファイルも良好ではない。

このように、転移性乳癌においては、許容可能な安全性／忍容性プロファイルを有し、単剤化学療法として使用することによって転帰を改善し得る薬剤に対してアンメットメディカルニーズが存在する。このことは、学術研究者、患者支援団体及び業界の代表者によって発行された最近の報告によって更に裏付けられている。これらの報告では、過去 10 年間、ホルモン受容体陽性乳癌（最近開発中の CDK4/6 阻害剤など）又は HER2 陽性乳癌を除き、転移性乳癌における進歩の度合いは、メラノーマ及び肺癌といった他の癌と比較して、未だに低いのが現状である。また、転移性乳癌患者における生活の質は、やや低下している可能性がある（Gelmon et al 2011）。

オラパリブは高いアンメットメディカルニーズが存在する重篤で生命を脅かす疾患である g*BRCA* 遺伝子変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者に対する新規の分子標的治療の選択肢になるものと考えられる。なお、本邦においても、HER2 陰性転移性乳癌患者には海外と同様なアンメットメディカルニーズが存在する。本概括評価で考察している臨床データ及び科学的データから、オラパリブが、その作用機序によってベネフィットが期待される患者において、頑健な臨床的ベネフィットを示し、許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有する効果的な標的治療であることが示唆されている。

2.5.1.3 オラパリブの科学的根拠

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。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、*BRCA* 変異陽性乳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。HRR の重要な因子である *BRCA* の機能損失は PARP 阻害への強い感受性を細胞にもたらす（Farmer et al 2005）。

BRCA 遺伝子の変異は乳癌ではよく知られている（2.5.1.2.2項）。*BRCA* 遺伝子によりコード化された機能的蛋白質 *BRCA1* 及び *BRCA2* は、DNA 二重鎖切断（DSB）の HRR による正確な修復に必要である（Gudmundsdottir and Ashworth 2006）。*BRCA1/2* 変異陽性腫瘍では、機能的 *BRCA1* 又は *BRCA2* 蛋白質の喪失により、相同修復経路が機能しなくなり（HRD と呼ばれる）、非相同末端再結合等の誤りが多い代替 DNA 修復経路が必要となる（McCabe et al 2006）。

小規模な進行乳癌の患者集団において g*BRCA* 遺伝子変異陽性は PARP 阻害薬に対する感受性を示すための必要条件であったとされている (Gelmon et al 2011) が、*BRCA* 遺伝子以外の HRD 遺伝子を欠損した腫瘍においても、オラパリブ投与の効果は期待できる。その治療効果と該当する患者の特定方法については、現在臨床試験で検討中である。

一方、乳癌患者に対してオラパリブの治療効果が得られる可能性がある HRD 腫瘍を有する患者を特定するためには、g*BRCA* 変異検査が、現時点では最も頑健で速やかに使用できる方法である。

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

本申請は、第 III 相 OlympiAD 試験で得られたデータに基づいている。g*BRCA* 変異は、Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査、Myriad BRACAnalysis® CDx 検査、BGI Clinical Laboratory or form において実施した *BRCA* 検査、又は既知の *BRCA* 変異状態から確認した（2.5.4.1.4項）。乳癌患者又は他の固形癌患者におけるオラパリブ（カプセル剤）の使用を検討した複数の第 I 相及び第 II 相試験から、裏付けとなる有効性データが得られている。これらの試験では、特に g*BRCA* 変異陽性患者において有望な効果が認められたことから、乳癌患者を対象としたオラパリブの第 III 相プログラムの開発に至った。全試験の詳細を下記の表 2に示す。

OlympiAD 試験は、g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者（302 例）を対象とし、本剤 300mg 1 日 2 回を単独投与した時の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択）と比較することを目的に実施された。OlympiAD 試験の主要評価項目である、盲検下の独立中央評価（BICR）に基づく無増悪生存期間（PFS）において、オラパリブは医師が選択した化学療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した。さらに、日本人患者サブグループ（24 例）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られたことから、弊社は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌を効能・効果に追加するため、本申請を行った。

表 2　　HER2 陰性転移性乳癌を有する *BRCA* 変異陽性患者を対象とした申請する効能・効果を裏付けるオラパリブの有効性試験の要約

試験番号	デザイン	有効性評価項目	総患者数	*BRCA* 変異陽性 BC 患者数[a]	進捗状況
第 I 相試験：忍容性及び予備的有効性					
D0810C00002（初めてヒトに投与する試験）	ヒトで最初の試験、200 mg 1 日 2 回で有効性評価を拡大	BoR、DoR、PFS	98	7（実施医療機関での検査）	完了
D0810C00024（剤型比較試験）	進行固形癌患者を対象とし、g*BRCA* 変異陽性卵巣癌及び乳癌患者で有効性評価を拡大した、2 種類のオラパリブ経口製剤の相対バイオアベイラビリティ比較試験	腫瘍縮小、BoR、ORR、PFS	196	14（実施医療機関での検査）	完了
第 II 相試験					
D0810C00008（概念実証試験）	g*BRCA* 変異陽性進行乳癌患者を対象に、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回（カプセル）投与の有効性及び安全性を評価する非盲検、単一群、POC 試験	ORR、DoR、BoR、腫瘍縮小、PFS	54	27（実施医療機関での検査）	完了
D0810C00020（再発卵巣癌及び乳癌を対象とした単剤療法試験）	既知の遺伝性 g*BRCA* 変異陽性卵巣癌又は非遺伝性卵巣癌患者並びに既知の g*BRCA* 変異陽性乳癌又はトリプルネガティブ乳癌患者を対象としたオラパリブの非盲検、非無作為化試験	BoR、ORR、PFS、OS、DoR、DCR	90	26（実施医療機関での検査）	完了
D0810C00042（進行 g*BRCA*m 腫瘍を対象とした試験）	進行 g*BRCA* 変異陽性腫瘍患者を対象としたオラパリブの非盲検、非無作為化試験	奏効率、ORR、PFS、OS、DoR、DCR	298	62（実施医療機関での検査）	完了
第 III 相試験					
D0819C00003（OlympiAD 試験）（評価資料）	g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした非盲検対照試験	PFS、OS、PFS2、ORR、DCR、HRQoL	302（日本人患者 24 例）	~302（実施医療機関及び中央での検査）	生存追跡調査

a　*BRCA* 変異の状態は、試験により、（1）試験組入れ時に CRF に記録された試験実施施設での生殖細胞系列の検査、（2）生殖細胞系列（g*BRCA* 遺伝子）の変異の状態を確認するための、Myriad Genetic Laboratories Inc （Myriad Integrated BRACAnalysis®又は BRACAnalysis CDx®）又は BGI Clinical Laboratory (Shenzen)における血液検体のプロスペクティブ又はレトロスペクティブな中央検査といった、様々な方法により確認した。これらの検査方法に関する更に詳細な内容については、2.5.4.1.1項を参照のこと。

BC：乳癌、BoR：最良総合効果、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、DCR：病勢コントロール率、DoR：奏効期間、FTIM：first-time-in-man、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA* 変異、PFS：無増悪生存期間、PFS2：2 回目の進行又は死亡までの期間、POC：概念実証、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験、及び D0810C00008 試験の治験総括報告書、第 5 部 3.5.2 項、試験 20、試験 42 の治験総括報告書、第 5 部 3.3.2 項、試験 24、及び試験 02 の治験総括報告書から引用

2.5.1.4.2　海外及び本邦におけるオラパリブの乳癌を対象とした臨床開発プログラム

海外では、これまでに乳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。これらのうち、乳癌患者にオラパリブが投与された試験は、進行固形癌を対象にオラパリブ（カプセル剤）を初めてヒトに投与した海外第 I 相試験（D0810C00002 試験）、*BRCA* 変異を有する進行乳癌患者を対象にオラパリブ（カプセル剤）の有効性・安全性を検討した海外第 II 相試験（D0810C00008 試験）、*BRCA* 変異を有する再発卵巣癌及び *BRCA* 変異を有する乳癌又は ER、PgR、HER2 陰性乳癌患者を対象にオラパリブ（カプセル剤）の有効性・安全性を検討する海外第 II 相試験（D0810C00020 試験）、及び *BRCA* 変異を有する進行癌患者を対象にオラパリブ（カプセル剤）の有効性・安全性を検討する海外第 II 相試験（D0810C00042 試験）である。その後、投与がより簡便な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）が実施され、オラパリブの錠剤の用量が 300 mg 1 日 2 回と決定された。g*BRCA* 変異陽性の転移性乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D0819C00003 試験、OlympiAD 試験）は、錠剤（300 mg 1 日 2 回）を用いて実施された。

本邦においては、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、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）を実施し、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。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 1 日 2 回の忍容性が許容可能であることが確認されたことから、錠剤 300 mg 1 日 2 回を用いた、国際共同第 III 相試験 OlympiAD 試験を含むオラパリブの第 III 相試験プログラムへの日本人患者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事項一部変更承認申請において重要と考える試験は、国際共同第 III 相試験の OlympiAD 試験である。OlympiAD 試験は g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者（302 例）を対象とし、本剤 300mg 1 日 2 回を単独投与した時の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択）と比較することを目的に実施され、本申請で追加する効能・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項及び2.5.5項）。本試験においては日本人患者 24 例（オラパリブ群 15 例、化学療法群 9 例）が登録され、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ことから、本申請における評価資料とした。なお、本申請では、カプセル剤を用いたオラパリブの乳癌患者又は他の固形癌患者（特に g*BRCA* 変異陽性患者）にオラパリブが投与された第 II 相試験 3 試験（D0810C00008 試験、D0810C00020 試験、D0810C00042 試験）、第 I 相試験 2 試験（D0810C00024 試験、D0810C00002 試験）のデータ（2.5.1.4.2項）は、乳癌患者におけるオラパリブの第 III 相臨床開発プログラムへの移行の根拠となったことから、有効性を裏付けるデータとして参考資料に含めた。

さらに、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、OlympiAD 試験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（OlympiAD 試験を含む 9 試験の 687 例）における安全性データを評価した。また、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、日本人患者が参加しオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回の投与を受けた 2 試験（D081BC00001 試験、及び SOLO2 試験）について個別に日本人患者における安全性データを提示する（臨床的安全性 2.7.4.10 項）。したがって、これら 2 試験を含む、錠剤併合集団を構成する 9 試験すべてを安全性の参考資料として含めた。

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						
有効性及び安全性臨床薬理	D0819C00003 (OlympiAD 試験)	g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした非盲検国際共同第 III 相試験	有効性	302 例(日本人患者：24 例)	錠剤 300 mg bd	第 III 相
参考資料						
有効性	D0810C00002	海外第 I 相試験（初めてヒトに投与した試験。拡大期では g*BRCA* 変異を有する患者を対象）	安全性、忍容性、DLT、PARP 阻害用量、MTD	割付け例数：合計 98 例（漸増期 46 例及び拡大期 52 例） *BRCA* 変異陽性乳癌患者数 7 例	漸増期：オラパリブカプセル 10 mg od～600 mg bd 拡大期：オラパリブカプセル 200 mg bd	第 I 相
	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）	進行固形癌患者 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 *BRCA* 変異陽性乳癌患者数 14 例	オラパリブカプセル： 単回投与：50～400 mg 反復投与：400 mg bd オラパリブ錠： 単回投与：25～250 mg 反復投与：200～450 mg bd	第 I 相
	D0810C00008	*BRCA* 変異を有する進行乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験	有効性	*BRCA* 変異陽性乳癌患者 54 例（400 mg bd 群 27 例、100 mg bd 群 27 例）	オラパリブカプセル 100 mg bd、400 mg bd	第 II 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
	D0810C00020	*BRCA* 変異を有する再発卵巣癌又は漿液性・未分化卵巣癌及び *BRCA* 変異を有する乳癌又は ER、PgR、HER2 陰性乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験	有効性	卵巣癌患者（*BRCA* 変異陽性患者：17 例、*BRCA* 変異状態不明患者：48 例） 乳癌患者（*BRCA* 陽性患者：10 例、*BRCA* 変異状態不明患者：16 例）	オラパリブカプセル 400 mg bd	第 II 相
	D0810C00042	*BRCA* 変異を有する進行癌患者を対象とした海外第 II 相試験	有効性	*BRCA* 変異陽性腫瘍患者 298 例（乳癌：62 例、卵巣癌：193 例、膵癌：23 例、前立腺癌：8 例、その他の癌：12 例）	オラパリブカプセル 400 mg bd	第 II 相
安全性	錠剤 300 mg 安全性併合データ(OlympiAD 試験を含む 9 試験)[a]		-	687 例	錠剤 300 mg bd	第 I～III 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
	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

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 bd 安全性併合データ： OlympiAD 試験、SOLO2 試験、試験 24、試験 04、試験 06、試験 07、試験 08、D081CC00001 試験及び D081BC00001 試験（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.2 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

オラパリブの最初の薬事承認は、オラパリブのカプセル剤に基づいているが、治療用量のオラパリブをカプセルよりも少ない製剤数で送達するために錠剤を設計し、この製剤を第 III 相プログラムに用いた。

卵巣癌申請時では、評価資料とした 2 つの試験のポジティブデータを、製造販売承認申請のために規制当局に提出した。これらの 2 つの試験は、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回を用いた第 III 相試験、D0816C00002 試験（SOLO2 試験）、及びオラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回を用いた第 II 相試験の D0810C00019 試験（試験 19）であった。SOLO2 試験における錠剤の安全性プロファイルは、試験 19 におけるカプセル剤、及び錠剤とカプセル剤の併合データにおける安全性プロファイルとほぼ一貫していた。

g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌の治療薬としての錠剤 300 mg 1 日 2 回投与は、主に第 III 相 OlympiAD 試験のデータによって裏付けられている（臨床的有効性 2.7.3.4 項参照）。当該錠剤用量が検討された評価資料の第 III 相試験では、オラパリブの統計学的有意かつ臨床的に意味のある有効性が立証されている。OlympiAD 試験のデータから、申請する対象患者集団に 300 mg 1 日 2 回の用量で投与したときの忍容性プロファイルは許容可能であることが示されている。

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 回反復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であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項参照）。母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02[1]、Olaparib-MS-03[2]、及び Olaparib-MS-05[3]）のいずれにおいても、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）。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（日本人患者 8 例がオラパリブ 300 mg 1 日 2 回の投与を受けた）において、日本人集団と全体集団の有効性、安全性に一貫性がみられ、本邦においてのオラパリブの申請用量を 300 mg 1 日 2 回とした。今回、評価資料として提出する OlympiAD 試験においてもオラパリブの有効性及び安全性の結果は日本人集団と全体集団で一貫した結果がみられたことからも、これらの結果より、人種による用量調節の必要はなく、当該用量は、日本人患者に対する効果と安全性の観点からも適切であると考えられた。

2.5.1.4.5 乳癌患者を対象に実施中のオラパリブの臨床開発

本申請で記載した臨床試験に加えて、アストラゼネカ社は、g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性原発性乳癌患者を対象としたオラパリブの臨床開発を裏付ける、もう 1 つの術後療法を検討する第 III 相登録試験を実施中である。

OlympiA 試験（D081CC00006 試験）は、g*BRCA1/2* 変異陽性の高リスクの HER2 陰性原発性乳癌を有し、規定した局所治療及び術前又は術後補助化学療法を終了した患者を対象に、術後補助療法として投与したときのオラパリブ（300 mg 1 日 2 回、錠剤）の有効性及び安全性をプラセボ

[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
[3] OlympiAD 試験における母集団薬物動態解析

と比較し評価する、第 III 相、無作為化、並行群間、プラセボ対照、国際共同、多施設共同試験である。本試験では、TNBC 患者と、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌を有する高リスク患者の両者を組み入れる。約 1,500 例の患者を組み入れる（2017 年 7 月現在 987 例）。なお、2017 年 7 月 31 日現在、本試験には日本人患者 87 例が無作為割付けされている。主要有効性評価項目は浸潤疾患のない生存期間（IDFS）、副次的有効性評価項目は全生存期間（OS）、遠隔無病生存期間（DDFS）及び HRQoL である。g*BRCA* 遺伝子変異の有無は、CLIA 認定 Myriad Integrated BRAC*Analyis*® 検査、Myriad BRACAnalysis CDx® 検査若しくは BGI Clinical Laboratories の検査法のいずれかによる血液サンプルの中央検査によりレトロスペクティブに判定するか、実施医療機関で実施された既存の *BRCA* 遺伝子変異検査の結果に基づいて判定する。本試験の中間解析は 2018 年、主要解析は 2020 年に行われる予定である。中間解析及び主要解析の実施時期はイベント発現割合に基づいて決定される。

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種を対象とした多くの第 III 相試験も現在進行中である。

卵巣癌

- 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。
- SOLO2 試験は、g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象に維持療法としてのオラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回（1 回 150 mg 錠 2 錠、1 日 2 回）投与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。本試験には日本人患者 14 例が無作為割付けされた。
- 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 回投与）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。なお、本試験に日本人患者は参加していない。

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。なお、本試験に日本人患者は参加していない。

前立腺癌

主に医師主導治験である TOPARP A 試験の結果に基づき、2016 年 1 月に FDA から画期的治療薬の指定を得た（Mateo et al 2015）。

- D081DC00007 試験（PROfound）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 例を無作為割付けする予定である。

2.5.1.5 本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

本申請の資料となった試験はいずれも、関連した日米 EU 医薬品規制調和国際会議（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 Guidance 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

本申請に関する医薬品医療機器総合機構との対面助言はこれまで実施していない。また、2017 年 9 月 29 日に *BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌を予定効能・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 405 号］を受けた。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

アストラゼネカ社の手順書、社内品質管理方法及び監査プログラムにより、臨床試験プログラムが ICH 及び米国 FDA によって策定された GCP に従って実施されることを保証する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした第 III 相試験（D0819C00003 試験［OlympiAD 試験］）において血漿中オラパリブ濃度を測定し、母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析（Olaparib-MS-05）を実施した。また、中国人固形癌患者を対象にした第 I 相試験（D081BC00002 試験［試験 02］）においてノンコンパートメント解析による薬物動態学的評価を実施した。これらの試験で使用した製剤は、卵巣癌の承認申請時に提出した第 I 相試験及び第 III 相試験で使用した緑色のフィルムコーティング錠（100 mg 錠及び 150 mg 錠）と同一の処方である。なお、市販用の 100 mg 錠は黄色フィルムコーティング錠であるが、臨床試験で使用した緑色フィルムコーティングの 100 mg 錠との相違は少量の着色剤（黒酸化鉄）の含有の有無という軽微なものであり、*in vitro* 溶出プロファイルは同様であった。本邦の「経口固形製剤の処方変

更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 3）（MHLW 2012）に則り、両剤は生物学的に同等とみなせると判定される。

したがって、本申請で新たに提出する生物薬剤学的試験成績はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ヒトにおけるオラパリブの基本的な薬物動態学的特性は、卵巣癌の承認申請時に提出した *in vitro* 試験、進行固形癌患者を対象にした種々の第 I 相試験及び *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第 III 相試験（SOLO2 試験）において評価されている。以下には、OlympiAD 試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-05）の結果を中心に記載する。また、中国人進行固形癌患者を対象にした第 I 相試験（試験 02）の成績を追加し、体内動態における人種の影響について考察を拡充した。

2.5.3.1 薬物動態

OlympiAD 試験に組み入れられた一部の患者（解析対象例数：36 例）において血漿中オラパリブ濃度を測定し、母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-05）によりオラパリブの定常状態における曝露量（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$）を予測した。オラパリブを 300 mg の用量で錠剤として 1 日 2 回反復投与したときのオラパリブの曝露量（幾何平均値及び変動係数）は $C_{ss,max}$ が 6.41 μg/mL（41%）、AUC_{ss} が 41.2 μg·h/mL（42%）、$C_{ss,min}$ が 1.17 μg·h/mL（87%）と予測された。これらの値は、SOLO2 試験の母集団薬物動態解析から予測された卵巣癌患者（解析対象例数：94 例）での曝露量と同程度であり、オラパリブの体内動態に癌種による著明な差異はないことが示唆された。

2.5.3.1.1 人種、年齢、体重及び性別による影響

カプセル剤の併合データ及び錠剤の併合データを用いた 2 件の母集団薬物動態解析（カプセル剤：Olaparib-MS-01、錠剤：Olaparib-MS-02）では解析対象は主に白人であったものの、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かった。また、SOLO2 試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03：白人 86.2% vs 日本人 8.5%）及び OlympiAD 試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-05：白人 50.0% vs 中国人 33.3% vs 日本人 11.1%）においても人種は有意な共変量ではなかった。

さらに、日本人患者に錠剤を投与した第 I 相試験（D081BC00001 試験）で得られたオラパリブの薬物動態パラメータは、中国人患者に錠剤を投与した第 I 相試験（試験 02）で得られた値及び欧米人患者対象に複数の第 I 相試験で得られた値との間で明らかな差異は認められなかった。Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-05 において、年齢、性別及び体重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なかったことから、これら因子による用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.1.2 薬物動態の要約

以上、本申請及び卵巣癌承認申請時に提出した臨床薬理試験の成績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、卵巣癌の承認申請時に提出した *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* 変異を有する転移性乳癌患者に対し、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

2.5.3.2.1 オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係

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、オラパリブ単独療法での第 III 相試験における用法・用量として錠剤 300 mg 1 日 2 回投与が選択された。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%CI 上限値）より高い濃度で維持されると推定された。

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 試験の Olaparib-MS-03 に加え、OlympiAD 試験の Olaparib-MS-05 では、有効性の指標（PFS、OS 及び PFS2）との曝露量－反応解析を実施したところ、オラパリブの曝露量とこれら有効性の指標との間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 で曝露量－反応解析を実施したところ、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 及び Olaparib-MS-05 における曝露量－反応解析においても、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-05 のモデル解析から、オラパリブの AUC_{ss} が 95%CI の上限（100 µg·h/mL）付近まで増加してもヘモグロビン濃度（平均値）の低下は僅かであり、10 g/dL を超える濃度が維持されるものと予測された。Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-05 において、悪心、嘔吐、血小板数、味覚障害、便秘、消化不良及び好中球減少にオラパリブの曝露量に依存した関連性は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

アストラゼネカ社は、g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブ（300 mg 1 日 2 回、錠剤）の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。本項では、開発プログラムのうち、添付文書（案）における効能・効果と関連する有効性の要素に焦点を当て、各項目内において、臨床試験から得られた限られたデータに基づいた重要な解析結果を提示する。

2.5.4.1 乳癌患者における有効性評価に用いた試験のデザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

OlympiAD 試験の予め規定された対象患者集団には、g*BRCA* 変異が確認され、ホルモン受容体陽性で少なくとも 1 回のホルモン療法が無効又はホルモン療法の適応が不適切と判断された転移を有し、HER2 陰性、術後補助療法として又は転移後の治療としてのアントラサイクリン系（禁忌の場合を除く）及びタキサン系薬剤による治療歴がある乳癌患者を含めた。

転移性乳癌に対する白金製剤による前治療歴のある患者は、白金製剤の投与中に病勢進行が認められていない場合に組入れ可能とした。PARP 阻害薬と白金製剤は共通する同様の作用機序（DNA DSB 等）を有することから、上記の適格性基準の目的は、依然として PARP 阻害薬に感受性があると考えられる集団の組入れ、すなわち、忍容性が悪く白金製剤を中止しなければならなかった患者の組入れを確実にすることであった。

患者は、客観的な画像診断による病勢進行まで、許容できない毒性の発現まで、あるいはその他いずれかの中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続した。客観的病勢進行が認められた後は、治験担当医師の判断でその後の治療を選択することとした。ただし、治療の効果が得られていると考えられ、重篤な毒性が発現しておらず、患者に効果があると考えられるより良い代替治療がない場合には、被験者は割り付けられた治験薬の投与を継続することが可能であった。

乳癌におけるバイオマーカーとして *BRCA* を選択した根拠

PARP 阻害薬の作用機序、及び過去に実施された第 I/II 相試験（試験 02、D0810C00008 試験、試験 42）から得られた結果より、*BRCA1/2* 変異を有する進行乳癌患者に PARP 阻害薬を単剤で用いたとき、低い毒性で有意な抗腫瘍活性を示すと考えられていることから、第 III 相試験である OlympiAD 試験の対象を g*BRCA* 変異陽性患者とした。

また、少数例の参考データではあるが、*BRCA* 変異を有する乳癌又は ER、PgR、HER2 陰性乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験（試験 20）からは、g*BRCA* 変異陽性患者において、g*BRCA* 変異陰性患者と比較して、高い割合の患者で腫瘍サイズの縮小が示されたという結果が得られている（g*BRCA* 変異陽性患者 8 例中 6 例、g*BRCA* 変異陰性患者 14 例中 1 例）（臨床的有効性 2.7.3.3.3.4 項、図 15）。

上記を根拠に g*BRCA* 変異陽性患者を対象として OlympiAD 試験を実施した結果、主要目的を達成しオラパリブ群において化学療法群と比較して統計学的有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が得られた。これらのデータより、*BRCA* 変異陽性の乳癌患者を効能・効果に追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは適切と考える。

無作為化及び盲検化

OlympiAD 試験は、医師の選択による実薬対照を用いた第 III 相、無作為化（2:1 の比で割付け）、非盲検試験であった。対照群は、標準用量で投与される化学療法として、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンから医師が選択した。化学療法の投与方法及び投与時点が異なり、化学療法の忍容性プロファイルも異なることから、本試験は盲検化できなかった。無作為割付け前に、治験担当医師は自らの選択する化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）を宣言する必要があった。

対照薬の選択

HER2 陰性の転移性乳癌患者については、望ましい単一の一次化学療法は存在しない。補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系（禁忌の場合を除く）及びタキサン系薬剤（術後療法又は転移例に対する）を投与された、またさらなるホルモン療法が適応ではない転移性乳癌患者では、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンによる単剤療法を順次行うことが望ましい選択肢の一つである。併用化学療法は、急速な臨床的進行、生命を脅かす内臓転移、あるいは速やかな症状コントロール及び／又は疾患コントロールの必要性が認められる患者にのみ施行されるべきである（Cardoso et al 2012、NCCN 2017）。アントラサイクリン系及びタキサン系薬剤が無効であった転移性乳癌患者において単独の標準治療は存在しないことから、最初の国際的なコンセンサス会議で策定された進行乳癌に対するガイドライン（Cardoso et al 2012）に従い、第 III 相試験では、医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンから選択）を対照群として設定した。これらの薬剤はいずれも、同一条件下で他剤に対する明確な優位性を示しておらず、転移性乳癌患者を対象としたその他の治験においても、医師が選択した治療薬を実薬対照とする同様の方法が用いられている（Cortes et al 2011）。オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与群又は医師が選択した化学療法群のいずれかに患者をそれぞれ 2：1 の割合で無作為に割り付けた。

2.5.1.2.3項に記載したとおり、進行乳癌において標準化学療法よりも白金製剤を推奨するにはデータが不十分であることから、白金製剤療法は OlympiAD 試験における対照薬の選択肢として選択しなかった。なお、白金製剤は乳癌の治療薬として単独では承認されていない。g*BRCA* 変異陽性転移性乳癌患者における白金製剤の効果を示唆するデータの多くは、小規模な非無作為化レトロスペクティブ試験（例：Byrski et al 2012）で得られたものである。OlympiAD 試験の開始時点では、g*BRCA* 変異陽性患者においてタキサン系薬剤よりも白金製剤のほうが PFS に対する効果が優れていること示唆する、より大規模な無作為化 TNT 試験の結果は公表されていなかった（Tutt et al 2014）。当該 TNT 試験の被験者は化学療法による一次治療の患者に限定され（OlympiAD 試験では転移性乳癌に対する前治療としての化学療法は 2 レジメンまで許容された）、タキサン系による前治療に関する要件はなく（OlympiAD 試験ではタキサン系による前治療を受けたことがある患者を選択基準とした）、TNBC 患者に限定されていた（OlympiAD 試験では、患者の 50.2%で表現型が ER 及び/又は PgR 陽性かつ HER2 陰性であった〔2.5.4.2.1項〕）ことから、TNT の結果を直接 OlympiAD 試験に当てはめることはできない。

前治療の種類

OlympiAD 試験では、禁忌でない限りアントラサイクリン系の投与歴があり、術後補助化学療法又は転移後の治療としてタキサン系の投与歴がある転移性乳癌患者を組み入れた。このような前治療を組入れの必要条件としたのは、それぞれの添付文書等の表示要件を対照薬群に反映させるためであり、オラパリブの有効性がこのような前治療によって左右されるというエビデンスはない。本試験に適格となるためには、転移に対する前治療としての化学療法が 2 レジメン以下であり、一次治療、二次治療又は三次治療としての単剤化学療法に適している患者とした。バイオマーカーで選択した小規模な対象集団において、治療ラインごとに（すなわち、一次治療、二次治療、三次治療）試験を行うことは困難と考えられることから、本試験では、これら全体で患者を組み入れた。この方法は、表現型で選択しない乳癌患者（例：転移性乳癌に対する前治療としての化学療法が 2 レジメン以下の患者を対象にエリブリンとカペシタビンを比較する第 III 相試験［Kaufman et al 2015］）と、talazoparib（Litton et al 2016）等の他の PARP 阻害薬の現在実施中の試験の双方で、用いられた先例がある。

前治療の程度が投与群間で偏らないようにし、オラパリブの治療効果が治療の種類によって影響を受けるか否かを検討するため、OlympiAD 試験の被験者を転移性乳癌に対する化学療法レジメンの施行歴（すなわち、一次治療か、二次又は三次治療か）によって層別化し、PFS のサブグループ解析を行った。転移性疾患では、二次又は三次治療と比較して、一次治療では PFS に対する予後的影響がより大きいことが予想されるため、上記の層別化を選択した。

参考資料とする試験

参考資料となる有効性データは、第 I 相及び第 II 相試験の 5 試験（試験 02、D0810C00008 試験、試験 20、試験 24 及び試験 42）で得られている。これらの試験はいずれも対照群を設定していなかった。

- D0810C00008 試験は、g*BRCA* 変異陽性進行乳癌患者を対象に、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回（カプセル）投与の有効性及び安全性を評価する非盲検、単一群、第 II 相、概念実証（POC）試験であった。
- 試験 02（D0810C00002 試験）は、固形癌患者 98 例（g*BRCA* 変異陽性乳癌患者 7 例を含む）を対象とした、first-time-in-man（FTIM）第 I 相、非盲検、用量漸増、用量群拡大試験であった。
- 試験 20（D0810C00020 試験）は、様々な化学療法施行歴を有する再発乳癌患者（26 例）及び卵巣癌患者を対象にオラパリブ 400 mg を 1 日 2 回（カプセル）投与した第 II 相非盲検試験であった。
- 試験 24（D0810C00024 試験）は、第 I 相、相対バイオアベイラビリティ試験であり、薬物動態データとともに、オラパリブのカプセル剤と錠剤の相対バイオアベイラビリティを検討した。
- 試験 42（D0810C00042 試験）は、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回（カプセル）投与の第 II 相、非盲検試験であり、2 レジメン以上の前治療歴のある g*BRCA* 変異陽性進行乳癌患者 62 例を組み入れた。

D0810C00008 試験は概念実証試験であり、g*BRCA* 変異陽性乳癌患者を対象に実施された。その他の参考資料の試験は、g*BRCA* 変異陽性乳癌を含むさまざまな固形癌を有する患者を対象に実施されたため、これらの試験から得られる結論は限定的である。有効性解析及び結果の要約を2.5.4.3項に示す。

試験デザイン及び検討した集団に関する更に詳細な情報を表 2に示す（2.5.1.4項参照）。OlympiAD 試験と比較して、上記試験の患者では、概して後期の治療ラインを対象としており、多くは前治療として 3 レジメン以上の化学療法を受けていた（臨床的有効性 2.7.3 の 2.7.3.3.2.1 項参照）。

2.5.4.1.2 評価項目

2.5.4.1.2.1 無増悪生存期間（PFS）

PFS は OlympiAD 試験の主要評価項目であった。現行の規制ガイドライン及び先例によれば、PFS の延長は、その作用の大きさと持続期間が十分であれば、臨床効果として認められ、完全な承認の裏付けとなり得る（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。非盲検試験デザインであることから、主要評価項目の評価の頑健性を保証できる厳格な試験方法

を採用し、客観的な画像評価による PFS の主要解析は、固形癌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）第 1.1 版に従った BICR による評価に基づいて行うこととした。

OlympiAD 試験の主要評価項目である PFS は、患者が無作為割付けされた治療を中止したか、あるいは病勢進行前に他の抗癌治療を受けたか否かにかかわらず、無作為割付け日から、改変 RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づいて BICR が評価した、客観的な画像診断による病勢進行が認められた日又は死亡（病勢進行が認められる前の死因を問わない死亡）までの期間と定義した。ベースライン、並びに無作為割付け日を起点として 24 週目までは 6 週ごとに、その後は 12 週ごとに、客観的な画像上の病勢進行が認められるまで腫瘍評価を実施した。BICR による PFS の評価の効果の一貫性を示すため、実施医療機関における評価に基づいた PFS の感度分析も実施した。PFS の解析は、無作為割付け時に用いた層別化因子を使用した、層別化 log-rank 検定により行った。

試験の規模は、無作為割付け比を 2:1（オラパリブ：医師が選択した化学療法）とし、検出力を 90%、有意水準（片側）を 2.5%としたときの PFS の HR を 0.635 と想定して設定した。PFS が指数分布を示すと仮定すると、上記は、対照群で想定される PFS 中央値 4 カ月に対して、PFS 中央値が 2.3 カ月延長（相対的に 58%改善）することと等しい。

2.5.4.1.2.2　二次進行までの期間（PFS2）及び全生存期間（OS）

OlympiAD 試験では、PFS2 及び OS は副次評価項目であった。PFS2 は、最初の無作為割付け日から二次進行（すなわち、最初の後治療開始後の進行）又は死亡日までの期間を測定する。PFS2 の解析にあたり、二次進行が認められていない患者は当該患者の生存が最後に確認された時点を以て打ち切りとする (CHMP Appendix 1 to Guidance 2012) 。この解析では無作為割付け日が引き続き考慮されるため、PFS2 は投与群間での対照比較が可能となる。PFS2 を求めるための後治療データの収集は、投与群間にみられる後治療の使用状況の不均衡が OS の交絡因子となる可能性を明らかにするのに役立つ（Matulonis et al 2015）。

しかし、特定の後治療はまれに最初に割り付けられた治験薬による治療と同様に試験デザインの範囲内でその使用が義務づけられることがあり、したがって管理しえない可能性があるため、PFS2 の解釈は複雑となる。そのほか、PFS2 は評価時期を定めることができず、PFS2 の判定は治験担当医師の報告のみに基づくことも、PFS2 の解釈が複雑になる要因といえる。

OS は、無作為割付け日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。後治療が OS の解析に及ぼす交絡と、その結果生じるデータ解釈における問題については、EMA（欧州医薬品庁）の「ヒトにおける抗癌剤の評価に関するガイドライン」で認識されている（CHMP Guidance 2012）。対照群の患者において、病勢進行が認められた後のオラパリブへのクロスオーバーは行わなかった。ただし、本試験外で、他の臨床試験を通じて PARP 阻害薬（又は効能・効果外の白金製剤）の投与を受けた可能性はある。これにより、OS データの解釈に交絡が生じる可能性がある（2.5.4.2.4.7項参照）。

後治療としての抗癌治療のデータを収集した結果、オラパリブ群では後治療を受けた患者の割合は医師が選択した化学療法群と比較して低かった（それぞれ 65.4% vs 76.3%）。次に予定された生存状況の確認において後治療として使用されていた主な治療は、白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）、カペシタビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、エリブリンなどによる治療であった（2.5.4.2.4.7項参照）。

OS の最終解析は、OlympiAD 試験における OS イベント発現割合が約 60%に達した時点（OS イベント例数：約 190 例）で行うこととした。

2.5.4.1.2.3 客観的奏効

有効性の追加の副次評価項目として客観的奏効率（ORR）も評価した。g*BRCA* 遺伝子変異を有する患者についてみると、多くの前治療歴を有する乳癌患者を対象とした単剤療法試験において最高で 41%の ORR が報告された（第 5 部 3.5.1 項の D0810C00008 試験の治験総括報告書、7.1 項参照）。OlympiAD 試験では、ORR は、改変 RECIST ガイドライン第 1.1 版に従った BICR の評価により、最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった患者の割合と定義した。

2.5.4.1.2.4 TFST 及び TSST

PFS 及び PFS2 をそれぞれ裏付ける集計データとして、最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）及び 2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST）も解析した。TFST 及び TSST を評価することで、患者にもたらされる臨床的ベネフィットを裏付ける追加のエビデンスを得ることができ、また、その後の治療ライン実施の遅延を評価することもでき、投与群間の比較も可能である。

2.5.4.1.2.5 患者の自己評価による医療効果

患者自身の経験を自己報告することにより、疾患症状のコントロール及び HRQoL に関して重要な追加情報を得られた（CHMP Guidance 2012）。OlympiAD 試験における患者の症状、機能及び HRQoL に対するオラパリブ及び医師の選択した化学療法の影響を評価するため、アストラゼネカ社は患者の経験の直接的な指標である患者の自己評価による医療効果（PRO）評価法（EORTC QLQ-C30 質問票）を設定した。この評価法は、患者の健康（すなわち、肉体的、情緒的及び社会的）に関連した重要な側面を把握するようデザインされており、患者が自らの状態や治療に対してどのように感じ、機能するかを反映する総合的なスコアを提供する。なお、非盲検試験の場合、そのデザインにより、PRO の結果の解釈を交絡させる潜在的バイアスが生じる可能性が認められている。

更に具体化した PRO は CTSQ-16 であった。この CTSQ-16 の主要目的は、化学療法及び生物学的療法（錠剤又は注射剤）に対する満足度及び選好度を評価することである (Trask et al 2008) 。治療満足度に関する CTSQ-16 スコア（CTSQ-16 の治療満足度スケール及びその他のサブスケール項目により測定）のデータを投与群ごとに要約し、一覧表を作成した。

2.5.4.1.3 統計解析方法

解析対象集団

OlympiAD 試験では、全ての有効性評価項目の解析対象として治験実施計画書で定義された主な対象集団には、無作為化された全被験者が含まれた（すなわち、最大解析対象集団〔FAS〕）。よって、全ての主要及び副次的有効性データ並びに HRQoL データを intention to treat（ITT）を対象に要約し、解析した。

また、g*BRCA* 変異陽性の有無が Myriad CDx 検査で確認された患者を対象に、PFS、PFS2、OS 及び ORR の主要解析に対するサブグループ解析を行った。

感度分析

OlympiAD 試験では、頑健かつ信頼性の高い PFS データを収集するために、治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）で定義したいくつかの方法論的アプローチを用いた。潜在的なバイア

スを除外するための感度分析として、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）、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）及び ascertainment バイアス（治験担当医師と BICR での PFS 評価の齟齬について検討〔以下、「治験担当医師による PFS 評価」）の可能性を評価した。

多重性の調整

これらの初期解析に加え、添付文書に記載予定の主な項目について第 1 種の過誤を（片側）2.5%の有意水準で可能な限りコントロールするために、主要評価項目（PFS）及び重要な副次的評価項目（PFS2 及び OS）全体にわたって、多重検定手順（MTP）が採用された（図 1）。



図 1　　OlympiAD 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、PFS2：2 次進行までの期間
OlympiAD 試験の統計解析計画書、図 3 から引用

特に、PFS2 については PFS で統計的有意性が示された場合のみ、検定を行った（検定量を PFS2 の中間解析と最終解析で分割）。OS の検定は、PFS 及び PFS2 について帰無仮説が棄却された場合のみ行った。MTP では、検定の階層において仮説が棄却されていない評価項目に対して test mass（有意水準）を再利用する。

PFS2 及び OS の中間解析は、PFS の主要解析の時点で行い、最終の OS についてはその時点での PFS 及び PFS2 の結果が良好であることを前提として、約 60%の死亡が発生した時点で再度検定を行うこととした。多重検定にあたっては、O'Brien-Fleming 型の Lan-DeMets 消費関数（Lan and DeMets 1983）を用いて両評価項目全体の第 1 種の過誤率を調整し、検定の多重性を制御することとした。ただし、各項目について別 の消費関数を適用することとした。多重性の調整の詳細は、当初の治験実施計画書に記載している。

PFS について統計学的有意性が示されたことから、157 例（52%）で認められた PFS2 イベントに基づいて PFS2 の検定を行ったところ、PFS2 について求めた片側 p 値は p=0.0017（Lan-DeMets 法に基づいて算出された閾値 0.004 を下回る値）となり、PFS2 についても統計学的有意性を宣言できるものと考えられた。なお、PFS2 のさらなる比較解析は実施しない予定である。PFS の主要解析時点で 140 件の OS イベントが認められた。この時点では OS について統計学的有意性を宣

言できなかったため、OS イベント数が約 190 件に達した時点で OS の最終的な解析を実施することとした。

サブグループ解析

OlympiAD 試験では、SAP において 9 項目のサブグループ解析が予め規定されており、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可能性があるかについて検討が可能である（2.5.4.2.4.2項参照）。

2.5.4.1.4 臨床試験プログラムで採用した *BRCA* 遺伝子検査方法及び配列変異体の分類

2.5.1項に記載したとおり、PARP の阻害は HRD 腫瘍を有する患者において最大の効果を発揮することが期待される。HRD 腫瘍のうち *BRCA1* 及び *BRCA2* 変異を有する腫瘍は転移性乳癌において最も広範に記録されている。Gelmon らが報告した第 II 相試験（Gelmon et al 2011）では、gBRCA 遺伝子野生型の転移性乳癌に対する効果は認められなかった。

OlympiAD 試験における患者の選択基準として、病的変異又は病的変異疑いに分類される g*BRCA1* 又は g*BRCA2* 変異陽性が設定された。変異の状態は、試験開始前に既存の試験実施施設における *BRCA* 変異検査、あるいは Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査、Myriad BRACAnalysis CDx®検査、又は BGI g*BRCA* 検査を用いたプロスペクティブな検査により確認した。試験実施施設の *BRCA* 検査結果、Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査、又は BGI g*BRCA* 検査によるプロスペクティブな検査によって OlympiAD 試験に無作為化された患者について、データベース固定前に、可能な限り BRACAnalysis® CDx 検査によりレトロスペクティブな再確認検査を行った（2.5.4.2.2項参照）。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団（サブグループ）は、BRACAnalysis CDx® 検査により *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子のいずれかに病的変異又は病的変異疑いがあると確認された症例を示している。BRACAnalysis CDx®検査により病的変異又は病的変異疑いが確認されなかった症例や BRACAnalysis CDx®検査を実施できなかった症例は Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団（サブグループ）から除外している。

OlympiAD 試験では、t*BRCA* 変異の検査は行っていない。OlympiAD 試験で採用した *BRCA* 変異の検査及び分類方法に関する詳細な内容については、「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 遺伝子診断検査」を参照のこと（第 5 部 3.5.3.1 項参照）。

オラパリブの臨床試験である OlympiAD 試験における患者の *BRCA* 変異の分類は頑健であり、実臨床に従っていると考えられる。参考資料の試験では、試験実施施設での検査結果（試験登録時に CRF に記録）を用いた。

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

OlympiAD 試験で得られたデータから、g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者におけるオラパリブの臨床的ベネフィットが立証された。OlympiAD 試験で認められた治療効果は、転移性乳癌の前治療として最大 2 レジメンの化学療法歴のある転移性乳癌患者はオラパリブの投与により効果を得る可能性が高いという科学的根拠と一致する（2.5.1.3項参照）。

2.5.4.2.1　検討した患者集団

OlympiAD 試験で治験薬を投与した患者集団は、予め定義した、高いアンメットメディカルニーズが認められる集団である。オラパリブの作用機序に基づいて最も効果が得られる可能性が高い試験対象集団を正確に規定するよう、選択基準をデザインした。重要な層別化因子並びにその他のベースライン特性、人口統計学的特性及び疾患特性について、投与群間で概して均衡が取れていた（表 4）。

全体として、OlympiAD 試験の患者集団は、添付文書（案）及び実臨床に則ってオラパリブを投与されることが想定される患者を代表するものであった。

全体集団と日本人集団の比較に際して、日本人患者が少数例（オラパリブ群 15 例、化学療法群 9 例）であることに注意を払う必要はあるが、日本人集団における人口統計学的特性及び疾患特性は両群間でほぼ均衡が取れており、全体集団と比較して一貫性がみられた。

表 4　　OlympiAD 試験：ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性の要約（FAS、Myriad CDx により g*BRCA* 変異陽性が確認されたサブグループ及び日本人患者のサブグループ）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団		日本人集団	
	オラパリブ（n=205）	医師が選択した化学療法[a]（n=97）	オラパリブ（n=202）	医師が選択した化学療法[a]（n=95）	オラパリブ（n=15）	医師が選択した化学療法[a]（n=9）
人口統計学的特性						
年齢（歳）						
平均値（SD）	45.0 (10.9)	45.9 (10.3)	45.2 (10.9)	46.0 (10.4)	44.3 (12.70)	52.1 (8.25)
中央値（範囲）	44.0 (22–76)	45.0 (24–68)	44.0 (22–76)	45.0 (24–68)	39.0 (30–67)	49.0 (42–66)
年齢（歳）、例数（%）						
50 未満	138 (67.3)	63 (64.9)	136 (67.3)	62 (65.3)	10 (66.7)	5 (55.6)
50 以上 65 未満	56 (27.3)	30 (30.9)	55 (27.2)	29 (30.5)	3 (20.0)	3 (33.3)
65 以上	11 (5.4)	4 (4.1)	11 (5.4)	4 (4.2)	2 (13.3)	1 (11.1)
性別、例数(%)						
女性	200 (97.6)	95 (97.9)	197 (97.5)	93 (97.9)	14 (93.3)	9 (100)
男性	5 (2.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	2 (2.1)	1 (6.7)	0
人種、例数 (%)						
白人	134 (65.4)	63 (64.9)	132 (65.3)	61 (64.2)	0	0
アジア人	66 (32.2)	28 (28.9)	65 (32.2)	28 (29.5)	15 (100)	9 (100)
黒人／アフリカ系米国人	1 (0.5)	4 (4.1)	1 (0.5)	4 (4.2)	0	0
その他	4 (2.0)	2 (2.1)	4 (2.0)	2 (2.1)	0	0
民族、例数(%)						
ヒスパニック系又はラテン系	11 (5.4)	6 (6.2)	11 (5.4)	6 (6.3)	0	0
ヒスパニック系又はラテン系以外	194 (94.6)	91 (93.8)	191 (94.6)	89 (93.7)	15 (100)	9 (100)
疾患特性						
ECOG Performance Status、n（%）						
（0）通常の活動	148 (72.2)	62 (63.9)	146 (72.3)	60 (63.2)	13 (86.7)	7 (77.8)
（1）活動に制約あり	57 (27.8)	35 (36.1)	56 (27.7)	35 (36.8)	2 (13.3)	2 (22.2)

表 4　　OlympiAD 試験：ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性の要約（FAS、Myriad CDx により g*BRCA* 変異陽性が確認されたサブグループ及び日本人患者のサブグループ）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団		日本人集団	
	オラパリブ（n=205）	医師が選択した化学療法[a]（n=97）	オラパリブ（n=202）	医師が選択した化学療法[a]（n=95）	オラパリブ（n=15）	医師が選択した化学療法[a]（n=9）
Myriad g*BRCA* 変異状態						
BRCA1	114 (55.6)	50 (51.5)	114 (56.4)	50 (52.6)	10 (66.7)	5 (55.6)
BRCA2	84 (41.0)	45 (46.4)	84 (41.6)	45 (47.4)	4 (26.7)	4 (44.4)
BRCA1 及び *BRCA2*	4 (2.0)	0	4 (2.0)	0	0	0
不明[b]	3 (1.5)	2 (2.1)	NA	NA	1 (6.7)	0
腫瘍特性						
初回診断時における腫瘍グレード						
高分化癌 (G1)	5 (2.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	2 (2.1)	0	0
中分化癌 (G2)	52 (25.4)	23 (23.7)	52 (25.7)	22 (23.2)	1 (6.7)	4 (44.4)
低分化癌(G3)	108 (52.7)	55 (56.7)	106 (52.5)	54 (56.8)	12 (80.0)	4 (44.4)
未分化癌(G4)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	0	0	0
評価不能 (GX)	27 (13.2)	15 (15.5)	26 (12.9)	15 (15.8)	1 (6.7)	1 (11.1)
不明	9 (4.4)	2 (2.1)	9 (4.5)	2 (2.1)	1 (6.7)	0
無作為割付け時点で癌が進行中であるか？						
有	159 (77.6)	73 (75.3)	157 (77.7)	71 (74.7)	15 (100)	8 (88.9)
初回診断時における転移病変[c]						
有	26 (12.7)	12 (12.4)	NC	NC	NC	NC
過去の内分泌療法						
転移病変	68 (33.2)	30 (30.9)	NC	NC	NC	NC
局所病変（術後及び/又は術前補助療法）	80 (39.0)	36 (37.1)	NC	NC	NC	NC
層別因子 (IVRS のデータに基づく)						
転移性乳癌に対する化学療法歴[d]、例数(%)						
無	59 (28.8)	28 (28.9)	NC	NC	11 (73.3)	3 (33.3)
有	146 (71.2)	69 (71.1)	NC	NC	4 (26.7)	6 (66.6)

表 4　　OlympiAD 試験：ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性の要約（FAS、Myriad CDx により g*BRCA* 変異陽性が確認されたサブグループ及び日本人患者のサブグループ）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団		日本人集団	
	オラパリブ（n=205）	医師が選択した化学療法[a]（n=97）	オラパリブ（n=202）	医師が選択した化学療法[a]（n=95）	オラパリブ（n=15）	医師が選択した化学療法[a]（n=9）
ER 及び PgR 状態[e]、例数(%)						
ER 及び/又は PgR 陽性	103 (50.2)	49 (50.5)	103 (51.0)	48 (50.5)	5 (33.3)	2 (22.2)
ER 及び PgR 陰性	102 (49.8)	48 (49.5)	99 (49.0)	47 (49.5)	10 (66.7)	7 (77.8)
乳癌に対する白金製剤の使用、例数 (%)[f]						
有	60 (29.3)	26 (26.8)	NC	NC	1 (6.7)	0

a　医師が選択した化学療法は、カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかである。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

b　変異状態不明（Missing）の患者は Myriad CDx g*BRCA* 検査で g*BRCA* 陽性と確認されなかった症例のことである。このうち、オラパリブ群の 3 例は全例、実施医療機関の検査又は CLIA 認定の検査で *BRCA1* 陽性と判定され、医師が選択した化学療法群では 1 例が *BRCA1* 陽性、他の 1 例が *BRCA2* 陽性と判定された。

c　乳癌初回診断時における転移病変の特性を指している。

d　電子症例報告書のデータに基づくと、オラパリブ群の 68 例及び医師が選択した化学療法群の 31 例が転移性乳癌に対する化学療法歴がなかった。

e　電子症例報告書のデータに基づくと、オラパリブ群の 102 例及び医師が選択した化学療法群の 47 例が ER 及び／又は PgR 陽性であった。患者 [redacted]（非日本人）については PgR の状態は評価されていなかったが、無作為割付けにあたっては ER 陰性及び PgR 陰性のサブグループの層別化された。同症例は eCRF データの集計対象から除外した。

f　電子症例報告書のデータに基づくと、オラパリブ群の 55 例及び医師が選択した化学療法群の 21 例が乳癌に対する白金製剤の使用歴があった。

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CDx：コンパニオン診断、CLIA：Clinical laboratory improvement amendments、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Groups、eCRF：電子症例報告書、ER：エストロゲン受容体、FAS：最大解析対象集団、g*BRCAm*：生殖細胞系列 *BRCA* 変異陽性、IVRS：電話を使った音声応答による登録システム、NA：該当せず、NC：算出せず、PgR：プロゲステロン受容体、SD：標準偏差

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.4、表 11.1.4m、表 11.1.6、表 11.1.8、表 11.1.8m、表 11.1.10.2、表 11.1.10.4、表 11.1.10.4m、及び表 11.1.11、日本人集団における表 11.1.4j、表 11.1.6j 及び表 11.1.8j から引用

OlympiAD 試験は世界 19 カ国で実施された。患者組入れ率の実施地域・実施国別内訳は欧州 47%、アジア 29%、米国 21%、その他の地域 3%であった。患者の大部分は白人で女性であった（表 4）。患者の 2%は男性であり、この割合は、g*BRCA* 遺伝子変異の有無で選択していない乳癌患者に占める男性患者の割合は 1%未満であるのに対して g*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者に占める男性患者の割合は高いという報告 (Gargiulo et al 2016）と一致している。オラパリブの作用機序を考慮すると、オラパリブの有効性又は安全性プロファイルのいずれに対しても人種又は民族が重大な影響を及ぼすことはないと予測される。

OlympiAD 試験の対象患者の年齢の中央値（オラパリブ群 44 歳 vs 医師が選択した化学療法群 45 歳）は、米国の全乳癌患者集団の初回診断時の年齢中央値（62 歳）と比較して若かった (SEER Cancer Statistics Factsheets 2017) 。生殖細胞系列の *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異を有する乳癌患者は乳癌と診断される年齢の中央値が 45 歳であるのに対して、これらの遺伝子変異を有しない乳癌患者については 63 歳とされており (Winter et al 2016)、このことを上記のデータは反映している。OS の中央値は 2 年未満であり、この点も併せて考慮すると、バイオマーカーによって投与対象として選択された本患者集団にはとりわけ高いアンメットメディカルニーズが存在することが示される（表 4）。

2.5.4.2.2 *BRCA* 変異状態の確認

OlympiAD 試験では、Myriad BRACAnalysis CDx®により確認された g*BRCA* 変異陽性のサブグループを対象に、有効性評価項目の副次解析を行った。このサブグループの内容は以下のとおりである。

- Myriad BRACAnalysis CDx®アッセイを用いた血液検体の生殖細胞系列検査により g*BRCA* 変異が確認された患者（Myriad により確認された患者［297 例］、FAS の 302 例中 297 例［98.3%］が確認された）。詳細については、第 5 部 3.5.3.1 項に添付の報告書「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 遺伝子診断検査」に概説している。

全ての患者は無作為割付け前に g*BRCA* 遺伝子変異を有することが確認されなければならなかった。OlympiAD 試験では、患者の 55%（302 例中 167）は実施医療機関での g*BRCA* 遺伝子検査の結果に基づいて無作為割付けされた。このうち 164 例については Myriad BRACAnalysis CDx®にてレトロスペクティブに再検査を実施して確認した。残り 3 例は Myriad BRACAnalysis CDx®による再検査を行わなかった。このうち、2 例は再検査用のサンプルを採取できず、他の 1 例は再検査が実施されなかった。それ以外の患者は Myriad Integrated BRAC*Analysis*®、Myriad BRACAnalyis CDx®又は BGI g*BRCA*m による検査結果に基づいて無作為割付けされた。日本人集団では、患者の 29%（24 例中 7 例）が実施医療機関での g*BRCA* 遺伝子検査の結果に基づいて無作為割付けされた。1 例を除くすべての日本人患者で Myriad CDx 検査で g*BRCA* 変異陽性であることが確認された。この 1 例の患者は、無作為割付け時点では CLIA Myriad BRAC*Analysis* 検査で g*BRCA* 変異陽性であることが確認されたが、Myriad CDx 検査で g*BRCA* 変異陽性でない（意義不明の g*BRCA* 変異）と判定された。詳細は、第 5 部 3.5.3.1 項に添付の報告書「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 遺伝子診断検査」に概説している。

変異型のパターンは予測された通り、フレームシフト変異及びナンセンス変異が最も多くみられた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.9.2 参照）。患者の *BRCA* 変異の状態の特定及び分類は頑健であり、臨床慣行に従っていると考えられる。

2.5.4.2.3　治験実施計画からの逸脱

試験中、患者の合計 4.0%（オラパリブ群 3.9%、医師が選択した化学療法群 4.1%）に、重大な逸脱が 1 例以上確認された（臨床的有効性 2.7.3.3.1.10 項参照）。OlympiAD 試験で報告された重要な逸脱が全般的な試験の結果に重大な影響を及ぼした可能性は低く、試験の結論は頑健で試験全体のデータが反映されていると考えられる。

2.5.4.2.4　g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者におけるオラパリブの有効性

OlympiAD 試験の有効性データの要約を表 5及び図 2に示す。Myriad CDx gBRCAm 検査で g*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認された患者について評価した有効性の結果も示しており、それらの結果は FAS と Myriad CDx g*BRCA*m サブグループとで同様であった。このことは、FAS で Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性と判定された症例の割合が高かった（98%）ことから、予測されたことといえる。

日本人集団（24 例）における有効性の結果は、全体集団とほぼ一貫していた。

表 5　　有効性結果の要約：OlympiAD 試験（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性グループ		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	化学療法 [a]
PFS（BICR の評価に基づく）						
イベント例数：全患者数 (%)	163:205 (79.5)	71:97 (73.2)	160:202 (79.2)	71:95 (74.7)	11:15 (73.3)	7:9 (77.8)
PFS 中央値 (月)	7.03	4.17	7.39	4.17	5.68	4.27
HR (95% CI)	0.58 (0.43, 0.80)		0.57 (0.41, 0.78)		0.45 (0.15, 1.32)	
P 値 (両側)	0.0009		0.0005		算出せず	
PFS2						
イベント例数：全患者数 (%)	104:205 (50.7)	53:97 (54.6)	102:202 (50.5)	53:95 (55.8)	8:15 (53.3)	6:9 (66.7)
PFS2 中央値 (月)	13.17	9.26	13.24	9.26	13.24	9.72
HR (95% CI)	0.57 (0.40, 0.83)		0.56 (0.39, 0.82)		0.57 (0.18, 1.79)	
P 値 (両側)	0.0033		0.0024		算出せず	
OS						
イベント例数：全患者数 (%)	94:205 (45.9)	46:97 (47.4)	91:202 (45.9)	46/95 (48.4)	5:15 (33.3)	4:9 (44.4)
OS 中央値 (月)	19.25	19.61	19.38	19.61	NC	19.61
HR (95% CI)	0.90 (0.63, 1.29)		0.86 (0.60, 1.25)		0.93 (0.23, 3.72)	
P 値 (両側)	0.5665		0.4348		算出せず	
TFST						
イベント例数：全患者数 (%)	154/205 (75.1)	85/97 (87.6)	151/202 (74.8)	85/95 (89.5)	-	-
TFST 中央値 (月)	9.36	4.21	9.40	4.21	-	-
HR (95% CI)	0.34 (0.24, 0.47)		0.33 (0.23, 0.45)		-	
P 値 (両側)	p<0.0001		p<0.0001		-	
TSST						
イベント例数：全患者数 (%)	122/205 (59.5)	69/97 (71.1)	119/202 (58.9)	69/95 (72.6)	-	-
TSST 中央値 (月)	14.26	10.51	14.26	10.51	-	-
HR (95% CI)	0.53 (0.38, 0.74)		0.52 (0.37, 0.72)		-	
P 値 (両側)	0.0002		0.0001		-	

表 5　　有効性結果の要約：OlympiAD 試験（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性グループ		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	化学療法 [a]
ORR（BICR の評価に基づく）						
客観的奏効例数:測定可能病変を有する患者総数(%)	100/167 (59.9)	19/66 (28.8)	算出せず	算出せず	9:13 (69.2)	1:6 (16.7)
DoR（BICR の評価に基づく）[b]						
中央値（範囲）（日）	196 (151, 218)	216 (98, 372)	算出せず	算出せず	127 (39.0, 218.0)	372 (NC, NC)

a　医師が選択した化学療法はカペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかである。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

b　奏効期間は、CR/PR が最初に確認された時点から、病勢の進行日まで、又は進行しなかった場合若しくは 2 回以上の来院を行わなかった後に進行した場合は、最終の評価可能な RECIST 判定までの期間とした。

BICR　Blinded Independent Central Review; *BRCA*：乳癌感受性遺伝子、CI：信頼区間、DCO：データカットオフ、DoR：奏効期間、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA* 変異、HR：ハザード比、NC Not calculated; OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：2 回目の進行又は死亡までの期間; TFST Time to first subsequent therapy; TSST Time to second subsequent therapy..

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.1, 11.2.1.2.1m, 11.2.1.3, 11.2.1.3m, 11.2.3.2, 11.2.3.2m, 11.2.3.6, 11.2.3.6m, 11.2.4.2, 11.2.4.2m, 11.2.4.4, 11.2.4.4m, 11.2.5.1, 11.2.5.1m, 11.2.5.2, 11.2.5.2m, 11.2.6.1, 11.2.6.1m, 11.2.6.2, 11.2.6.2m, and 11.2.7.3.1, 日本人集団における表 11.2.1.2.1j、11.2.1.3j, 11.2.3.2j, 11.2.3.6j, 11.2.4.2j, 11.2.4.2j 11.2.7.3.1j から引用

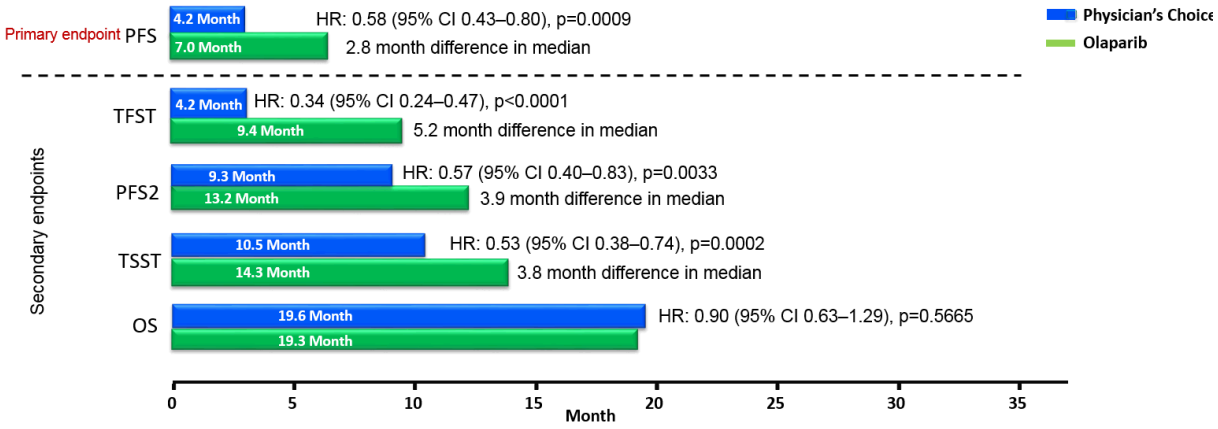


図 2　　OlympiAD 試験：重要な有効性の結果の概略図（FAS）（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

色付きのバーは評価項目の中央値を示す。
CI：信頼区間、DCO：データカットオフ、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：2 次進行までの期間、TFST：最初の後治療までの期間、TSST：2 番目の後治療開始までの期間
表 5のデータから作成

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 5及び図 2に示すとおり、OlympiAD 試験では主要目的を達成し、医師が選択した化学療法群と比較して、オラパリブ投与群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示された。この PFS の改善は、その効果の大きさによって示されるとおり、臨床的に重要であると考えられた。病勢進行又は死亡のリスクが 42%低下し、オラパリブ投与群の PFS 中央値は医師が選択した化学療法群と比較して 2.8 カ月長かった（相対的に 67%の PFS 中央値の延長が示されたと解釈できる）。PFS の Kaplan-Meier プロットを図 3に示す。治験担当医師の評価に基づく PFS の統計解析では、BICR 評価に基づく主要解析の結果の頑健性が確認された（臨床的有効性 2.7.3 の表 8 参照）。その他の感度分析として、例えば、評価時期についてのバイアス、及び attrition バイアスの可能性について実施したが、これらも主要解析と一致していた（臨床的有効性 2.7.3 の表 8 参照）。さらに、PFS の結果は TFST の結果によっても支持された。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性のサブグループにおける PFS の結果も FAS と一致していた（表 5）。日本人集団における PFS の Kaplan-Meier プロットを図 4に示す。日本人集団においても化学療法群と比較して、オラパリブ投与群で PFS の延長が示された。この PFS の結果は全体集団における結果と一貫していた。

OlympiAD 試験で認められた PFS データは頑健であり、実臨床を代表するもので、オラパリブの治療効果を正確に反映している。その根拠は以下のとおりである。

- **症例数に基づく十分な精度：**OlympiAD 試験における症例数は、PFS の HR に十分な精度を与えている。検出力を設定した PFS の優越性解析で求められるよりも多くの事象数に対して解析を実施したことにより、優越性を示す検出力は 90%超である。

- **BICR による評価結果の頑健性：**独立した評価者が結果を中央評価した。治験担当医師評価による PFS の解析は、BICR の結果と一致していた。日本人集団においても、治験担当医師による PFS (HR 0.39、95%CI 0.14～1.12)の解析は、BICR の結果と一致していた。

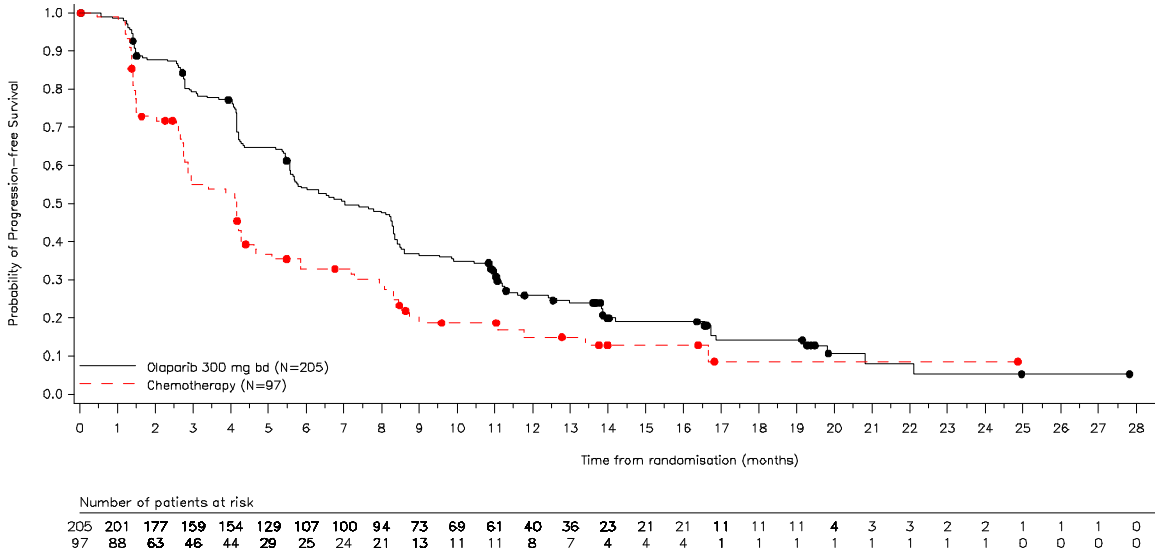


図 3　　OlympiAD 試験：（BICR の評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

bd：1 日 2 回、BICR：盲検下の独立中央評価、FAS：最大解析対象集団、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.1.1 から引用

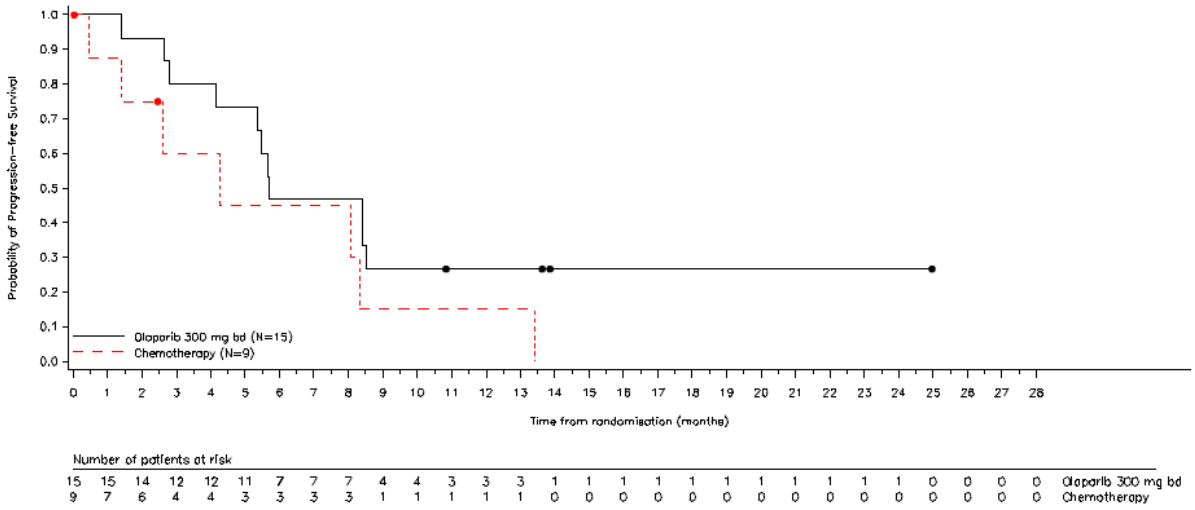


図 4　　OlympiAD 試験：（BICR の評価に基づく）PFS の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

bd：1 日 2 回、BICR：盲検下の独立中央評価、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.1.1j から引用

試験間の比較を行うことは困難であるが、PFS の結果は、特定のサブグループに絞らない集団と比較して遜色ないものであった。本試験のオラパリブ群における PFS 中央値は 7.0 カ月であり、これは論文報告（Kaufman et al 2015、Martín et al 2007）における乳癌患者の PFS よりも長い（表 1）。医師が選択した化学療法群の成績は予想どおりであった（PFS 中央値 4.2 カ月、これは治験実施計画書で仮定した 4.0 カ月とほぼ同様であった）。

2.5.4.2.4.2　　サブグループにおける PFS

OlympiAD 試験の主要評価項目（BICR の評価に基づく PFS）について、事前に定めた 9 つのサブグループを対象とした解析を実施し、予定している投与対象の患者集団の中で、FAS 集団と異なる治療効果（ベネフィット）を示す、特定のサブグループの有無を検討した。なお、本試験には個々のサブグループにおける有効性を評価するための検定の検出力が付与されておらず、また、多重検定となるため、解析結果はこれらの点を考慮して慎重に解釈する必要がある。

事前に定めた全てのサブグループを通じ、オラパリブ群では臨床的に意義のある進行又は死亡リスクの低下（範囲：18%～61%）が認められた（図 5；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.6 参照）。これらの結果は全て、主要解析結果と一貫していた。治療とサブグループとの交互作用が生じることを示す統計学的エビデンスはなく（包括的交互作用検定による P=0.1933）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.5 参照）、このことから、サブグループ間における治療効果の差は全くないか、ばらつきに比べればわずかであることが示唆される。したがって、全体集団と異なる治療効果を示すサブグループが統計学的に特定されたとする根拠はないと考えられる。

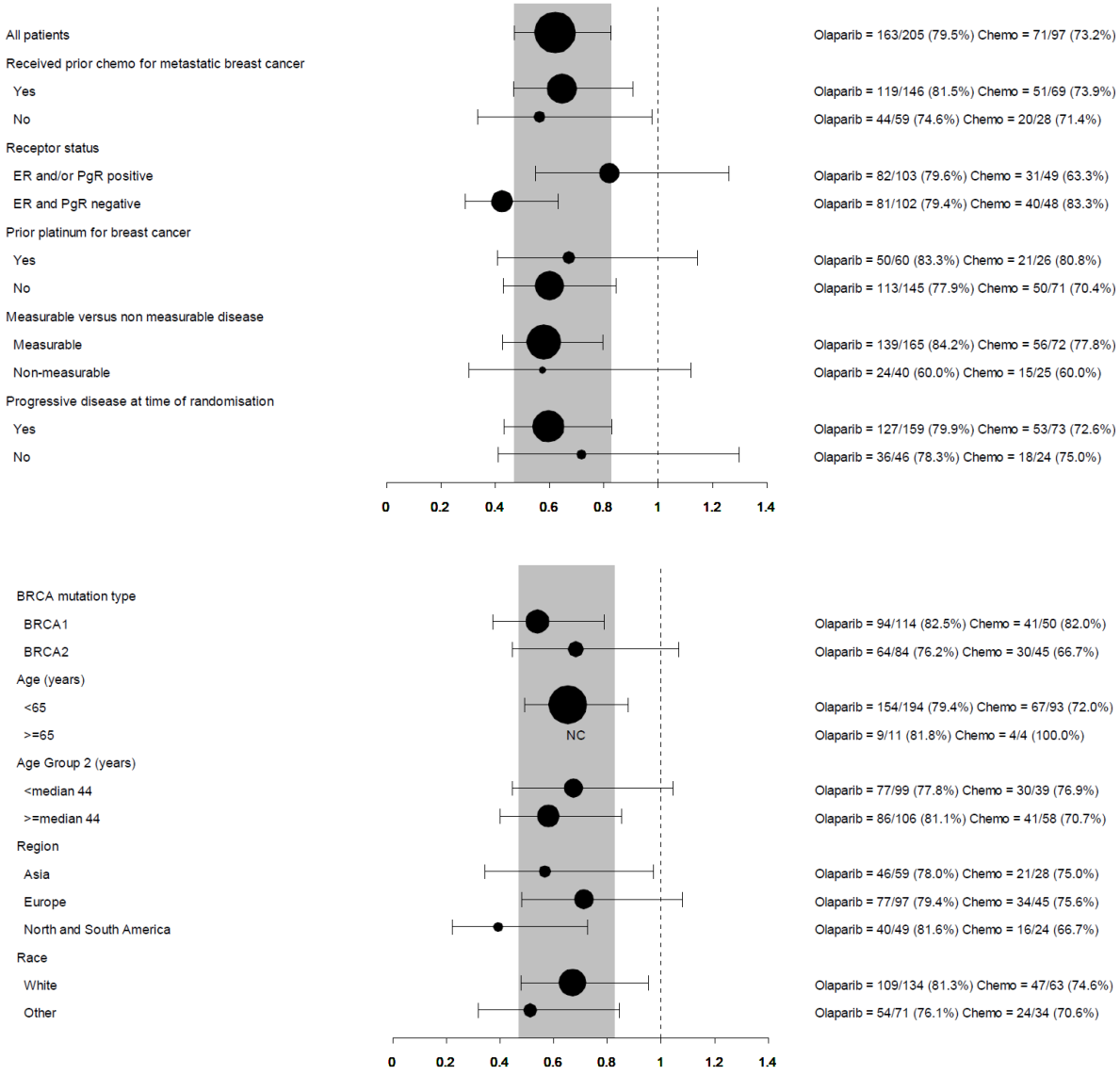


図 5　　PFS（BICR の評価に基づく）のサブグループ別フォレストプロット（FAS）

a　*BRCA1/2*（両方）の変異陽性例に分類される患者は、イベント発生件数が 20 件に満たなかったため、SAP の規定に従い、解析対象から除外した。

注：ハザード比（オラパリブ 300 mg 1 日 2 回：医師が選択した化学療法）及び 95% CI。ハザード比が 1 未満の場合、オラパリブ 300 mg 群が優位であることを示す。各サブグループ解析は、投与期間、サブグループに関連する共変量及び治療とサブグループの交互作用を含む Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を用いて実施した。黒丸の大きさはイベントの数に比例する。灰色の部分は全体（全患者）のハザード比の 95% CI を示す。この解析は、独立中央判定による画像評価に基づく。RECIST ガイドライン第 1.1 版。

bd：1 日 2 回、BICR：盲検下の独立中央評価、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、Chemo：化学療法群、CI：信頼区間、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、NC：算出せず、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SAP：統計解析計画書

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.2 から引用

ER 及び／又は PgR 陽性乳癌あるいは ER 及び PgR 陰性乳癌のサブグループ

トリプルネガティブ乳癌は ER 及び／又は PgR 陽性乳癌と比較して予後が一層不良であることが認められおり、この点において表現型別サブグループはとりわけ注目されている。しかし、OlympiAD 試験では、比較的均一な患者集団とするために次の 2 つの患者選択基準を設定した。すなわち、ER 及び／又は PgR 陽性乳癌の患者については、術後補助療法若しくは転移後の治療として 1 種類以上の内分泌療法を受けて進行した場合、又は内分泌療法が不適切であると判断された場合に組入れ可とし、また、本試験の対象患者は全例、g*BRCA* 遺伝子変異陽性とした。

これら 2 つのサブグループは治療選択肢、アンメットメディカルニーズ、及び生物学的誘因（biologic driver）が類似しており、治療効果も類似していると考える。OlympiAD 試験で、ER 及び PgR 陰性サブグループの PFS について求めた HR は 0.43 で、PFS 中央値はオラパリブ群の 5.6 カ月に対して医師が選択した化学療法群では 2.9 カ月であったが、一方、ER 及び／又は PgR 陽性サブグループの PFS について求めた HR は 0.82 で、PFS 中央値はオラパリブ群の 8.3 カ月に対して医師が選択した化学療法群では 5.1 カ月であった（表 6）。これら 2 つの表現型別サブグループ（ER 及び／又は PgR 陽性と ER 及び PgR 陰性）間にみられた HR の差は他のサブグループと比較して数値的に大きかった（表 6及び図 5）が、PFS 中央値でみた延長の大きさは 2 つの表現型別サブグループ間で同程度であった（それぞれ 3.2 カ月及び 2.7 カ月）。ER 及び／又は PgR 陽性サブグループにおける PFS 中央値の相対的改善率は 63%となり、全集団について認められた PFS 中央値の相対的改善率（67%）とほぼ同等の値が維持されている。高度なアンメットメディカルニーズの存在を考慮すると、ER 及び／又は PgR 陽性サブグループで 3.2 カ月の延長、ER 及び PgR 陰性サブグループで 2.7 カ月の延長がそれぞれ認められたことは臨床的に意義があると考えられる。ER/PgR 陽性乳癌患者と ER/PgR 陰性乳癌患者との臨床的差異を考慮し、これら 2 つの部分集団におけるベネフィットを更に十分に検討するため、有効性の追加解析を実施した。

表 6　ER 及び／又は PgR 陽性患者と ER 及び PgR 陰性患者との PFS の比較（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

	ER 及び/又は PgR 陽性		ER 及び PgR 陰性	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=103	化学療法 [a] N=49	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=102	化学療法 [a] N=48
PFS（BICR の評価に基づく）				
PFS 中央値 (月)	8.31	5.09	5.55	2.86
HR (95% CI)	0.82 (0.55, 1.26)		0.43 (0.29, 0.63)	
オラパリブによる PFS 中央値の延長 (月)	3.2		2.7	

[a] 医師が選択した化学療法は、カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかである。
CI：信頼区間、BICR：盲検下の独立中央評価、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.6、表 11.2.1.7 から引用

ER 及び／又は PgR 陽性乳癌並びに ER 及び PgR 陰性乳癌のサブグループを対象とした有効性の追加解析結果

有効性の追加解析により、オラパリブが *gBRCA* 遺伝子変異陽性患者にもたらすベネフィットは表現型を問わないことを裏付ける追加のエビデンスが明らかとなった。これらには、表現型によるサブグループ別に解析した有効性の全ての副次的評価項目及び補足評価項目（PFS2、治験担当医師の評価による PFS、TFST、TSST、OS 及び ORR）が含まれた。PFS2 及び ORR を含む全ての有効性評価項目を通じ、ER 及び／又は PgR 陽性患者と ER 及び PgR 陰性患者の双方において一貫したベネフィットが認められた（表 7）。

表 7　ER 及び／又は PgR 陽性乳癌並びに ER 及び PgR 陰性乳癌のサブグループを対象とした有効性の探索的解析結果の要約

有効性のエンドポイント	ER 及び/又は PgR 陽性 N=152	ER 及び PgR 陰性 N=150	FAS N=302
PFS（BICR の評価に基づく）			
HR (95% CI)	0.82 (0.55, 1.26)	0.43 (0.29, 0.63)	0.58 (0.43, 0.80)
PFS 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群（中央値の差）	8.3 vs 5.1 (Δ3.2)	5.6 vs 2.9 (Δ2.7)	7.0 vs 4.2 (Δ2.8)
PFS（治験担当医師の評価に基づく）			
HR (95% CI)	0.57 (0.39, 0.84)	0.49 (0.34, 0.72)	0.50 (0.36, 0.68)
PFS 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	9.9 vs 4.2	5.6 vs 2.9	7.8 vs 3.8
PFS2			
HR (95% CI)	0.54 (0.33, 0.89)	0.69 (0.44, 1.10)	0.57 (0.40, 0.83)
PFS2 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	15.3 vs 9.6	9.9 vs 8.3	13.2 vs 9.3
OS			
HR (95% CI)	0.83 (0.49, 1.43)	0.93 (0.59, 1.52)	0.90 (0.63, 1.29)
OS 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	21.8 vs 21.1	16.7 vs 15.2	19.3 vs 19.6
TFST			
HR (95% CI)	0.44 (0.30, 0.65)	0.37 (0.26, 0.55)	0.34 (0.24, 0.47)
中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	10.7 vs 4.9	7.8 vs 4.2	9.4 vs 4.2
TSST			
HR (95% CI)	0.56 (0.37, 0.87)	0.59 (0.39, 0.89)	0.53 (0.38, 0.74)
中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	15.3 vs 10.5	12.0 vs 10.5	14.3 vs 10.5
ORR（BICR の評価に基づく）(%) オラパリブ群 vs 化学療法群 (奏効評価可能解析対象集団)	65.4 vs 36.4	54.7 vs 21.2	59.9 vs 28.8

BICR：盲検下での独立中央評価、CI：信頼区間、ER：エストロゲン受容体、FAS：最大解析対象集団、HR：ハザード比、NC：算出せず、ORR：客観的奏効率、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、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、PgR：プロゲストロン受容体、vs：対.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.1, 11.2.1.2.5, 11.2.1.3, 11.2.3.2, 11.2.3.6, 11.2.4.2, 11.2.4.4, 11.2.5.1, 11.2.5.2, 11.2.6.1, 11.2.6.2, 及び 11.2.7.3.1、第 5 部 3.5.3.3 項、Integrated Summary of Efficacy (ISE)、表 2.7.3.1, 表 2.7.3.2, 表 2.7.3.6.1, 表 2.7.3.6.2, 表 2.7.3.6.3, 表 2.7.3.6.4, 表 2.7.3.6.5, 表 2.7.3.6.6 から引用

IVRS から得られた層別因子のデータ（ITT の原則に従って事前に規定した主要解析で使用）と eCRF に収集されたデータによるサブグループとの間に偏りが存在しても、それらの偏りに対してサブグループの検討に関する結論が頑健であることを確認する目的で、探索的な感度分析も実施した。これらの探索的解析から、ER 及び／又は PgR 陽性のサブグループと ER 及び PgR 陰性のサブグループ間に生じた結果の差はわずかであり、全ての評価項目を通じ、同程度の治療効果がもたらされることが明らかとなった（表 8）。

表 8　ER 及び／又は PgR 陽性乳癌並びに ER 及び PgR 陰性乳癌のサブグループを対象とした有効性の探索的解析結果（eCRF データに基づく）の要約

有効性のエンドポイント	ER 及び/又は PgR 陽性 N=147	ER 及び PgR 陰性 N=154	FAS N=301
PFS（BICR の評価に基づく）			
HR (95% CI)	0.91 (0.60, 1.41)	0.37 (0.25, 0.55)	0.58 (0.42, 0.79)
PFS 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群（中央値の差）	8.3 vs 5.8 (Δ2.5)	5.6 vs 2.7 (Δ2.9)	7.0 vs 4.2 (Δ2.8)
PFS（治験担当医師の評価に基づく）			
HR (95% CI)	0.61 (0.42, 0.91)	0.46 (0.32, 0.67)	0.51 (0.37, 0.69)
PFS 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	9.9 vs 4.2	5.6 vs 3.2	7.8 vs 3.8
PFS2			
HR (95% CI)	0.60 (0.37, 0.99)	0.62 (0.40, 1.00)	0.57 (0.39, 0.82)
PFS2 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	14.3 vs 9.9	10.3 vs 8.2	13.2 vs 9.3
OS			
HR (95% CI)	0.96 (0.56, 1.69)	0.80 (0.51, 1.28)	0.90 (0.63, 1.29)
OS 中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	20.7 vs 21.3	17.1 vs 14.8	19.3 vs 19.6
TFST			
HR (95% CI)	0.47 (0.32, 0.69)	0.36 (0.25, 0.53)	0.34 (0.24, 0.47)
中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	10.6 vs 4.9	8.4 vs 4.2	9.4 vs 4.3
TSST			
HR (95% CI)	0.62 (0.40, 0.97)	0.53 (0.36, 0.81)	0.54 (0.38, 0.75)
中央値（月）：オラパリブ群 vs 化学療法群	15.0 vs 10.5	12.7 vs 10.4	14.3 vs 10.5
ORR (%) オラパリブ群 vs 化学療法群	64.6 vs 38.7	55.7 vs 17.6	59.9 vs 27.7

BICR：盲検下での独立中央評価、CI：信頼区間、eCRF：電子症例報告書、ER：エストロゲン受容体、FAS：最大解析対象集団、HR：ハザード比、NC：算出せず、ORR：客観的奏効率、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、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、PgR：プロゲストロン受容体、vs：対

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.8、第 5 部 3.5.3.3 項、Integrated Summary of Efficacy (ISE)、表 2.7.3.3.1, 2.7.3.3.2, 2.7.3.3.3, 2.7.3.3.4, 2.7.3.3.5, 2.7.3.3.6, 2.7.3.4, 2.7.3.5.1, 2.7.3.5.2, 2.7.3.5.3, 2.7.3.5.4, 2.7.3.5.5, 2.7.3.5.6, 2.7.3.8 から引用

まとめ

ER 及び／又は PgR 陽性で HER2 陰性の表現型を有する患者で、ホルモン療法を受けたが進行が認められ、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された患者はともに化学療法が考慮されるという点においては、トリプルネガティブ乳癌の表現型を有する患者と同等であると考えられる。OlympiAD 試験では、両患者からなるサブグループはいずれも g*BRCA* 遺伝子変異を有するという必要条件を満たしており、従って、両サブグループとも PARP 阻害によりかなりのベネフィットが得られると期待されたことから、1 つの試験で検討を行った。

事前に規定した解析及び探索的な事後解析データを含め、主要及び副次的評価項目から得られた有効性データ全体に基づき、表現型を問わない、オラパリブの臨床的に意義のある効果（ベネフィット）が確認された。

2.5.4.2.4.3　PFS2

表 5に示したとおり、化学療法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味のある PFS2 の延長が認められた。これらのエンドポイントについて、Myriad g*BRCA* 変異陽性集団における結果は FAS における結果と一貫性がみられた。この PFS2 データによって、オラパリブが、次の抗癌治療が必要となるまでの期間について、意味のある遅延をもたらすことが立証された。

日本人集団において、PFS2 について、オラパリブ群で病勢進行後も持続する臨床的ベネフィット（HR 0.57、95% CI 0.18～1.79）がみられ、全体集団と一貫する結果が得られた。

2.5.4.2.4.4　全生存期間

OS の最終解析は、イベント発現割合が約 60%に達した時点で実施することとしていた。PFS 解析時点で OlympiAD 試験について示された OS データは、FAS における発現割合が不十分であった（約 46%のイベント発現割合）。

この時点で OS のベネフィットについて結論づけることはできないが、医師が選択した化学療法に対してオラパリブが優位となる HR が示されており、OS への悪影響は示唆されなかった（表 5）。後治療としての抗癌療法に関するデータを収集した。これらのデータは、2.5.4.2.4.7項に記載している。Myriad CDx g*BRCAm* 群における OS の結果も FAS と一致していた（表 5）。

日本人集団における OS の結果は全体集団と一貫していた。すなわち、化学療法と比較してオラパリブ群で OS への悪影響は示唆されなかった（HR 0.93、95%CI 0.23～3.72）。

なお、OS の最終解析はイベント発現割合が 64%に達した時点（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で実施されたが、結果については、治験総括報告書補遺として報告した。

2.5.4.2.4.5 TFST 及び TSST によるオラパリブの治療効果を裏付けるエビデンスとして

PFS を裏付ける集計データとして、TFST も解析した。疾患の経過において複数のレジメンの治療を受ける再発癌においては、TFST 及び TSST を有効性の評価に用いるためのさらなるエンドポイントとして追加し、PFS と OS との関連性をより確立させるために有用であることが示されている（Matulonis et al 2015）。表 5に示したように、TFST 及び TSST の双方に名目上の統計学的有意で臨床的に意義のある延長が認められ、オラパリブによる臨床的ベネフィットが実証された。

2.5.4.2.4.6 客観的奏効率（ORR）

表 5に示したように、奏効評価可能解析対象集団における ORR は医師が選択した化学療法群と比較し、オラパリブ群ではほぼ 2 倍であった。オラパリブ群で認められた ORR は 59.9%となり、この値は Gelmon らが卵巣癌及び TNBC を対象とした第 II 相試験で過去に報告した 41%という ORR（Gelmon et al 2011）を上回っている。g*BRCA* 変異を有する患者についてみると、多くの前治療歴を有する乳癌患者を対象とした単剤療法試験において最高で 41%の ORR が報告されている（第 5 部 3.5.1 項の D0810C00008 試験の治験総括報告書、7.1 項参照）。日本人集団においては、ORR はオラパリブ群で 69.2%（9/13 例）、化学療法群で 16.7%（1/6 例）であった。OlympiAD 試験でより高い ORR が示されたのは、カプセル剤を使用した上記試験と比較して OlympiAD 試験では患者が受けていた前治療レジメン数が少なかったためと考えられ、このように高い ORR が示されたことにより、有効性の主要評価項目である PFS の点からみたオラパリブの優位性についても画像診断による裏付けが得られたといえる。

OlympiAD 試験で医師が選択した化学療法群に認められた ORR は、*BRCA* 変異を標的としない転移性乳癌患者について公表されている値よりも高かった。このことから、g*BRCA* 変異を伴う乳癌は化学療法に対する感受性が概ね高いことが示唆され、このことはオラパリブ群における ORR が 2 倍であったことからも更に実証される。文献に基づくと、医師が選択した化学療法を受けている患者に対する期待奏効率は 10～20%の範囲とされており、一方、OlympiAD 試験では医師が選択した化学療法群における ORR は 28.8%であった（表 5）。したがって、試験間比較に伴う課題を認めつつも、g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者にみられた医師が選択した化学療法の ORR は、特定のサブグループを標的としていない転移性乳癌患者集団について報告されている治療の ORR と比べても劣っていない。

奏効期間の中央値はオラパリブ群の 6.4 カ月に対して、医師が選択した化学療法群では 7.1 カ月であった。効果の発現は速やかで、オラパリブ（47 日）と医師が選択した化学療法（45 日）とも同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.7.2 参照）。

2.5.4.2.4.7 病勢進行後の治療

全体として、オラパリブ群では病勢進行後の治療（以下、後治療）として抗癌療法を受けた患者の割合が、医師が選択した化学療法群と比較して低く（65.4% vs 76.3%）、後治療として使用された抗癌療法で多く報告されたものは、白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）、カペシタビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、エリブリンなどによる治療であった。後治療として白金製剤による化学療法に移行した患者の割合はオラパリブ群では 29.3%、医師が選択した化学療法群では 42.3%であった。

OlympiAD 試験の試験デザインが適用される期間内では、オラパリブへのクロスオーバーは禁止された。しかし、患者は、本試験への参加を終了し、本試験の試験外で他の臨床試験を通じて、PARP 阻害薬への切り替えが可能であった。OlympiAD 試験では、医師が選択した化学療法群に無作為割付けされた患者の 8.2%（97 例中 8 例）及びオラパリブ群に無作為割付けされた患者の 0.5%（205 例中 1 例）が進行後に PARP 阻害薬による治療に移行した。これらの医師が選択した化学療法群の患者のうち、進行後の PARP 阻害薬による治療としてオラパリブの投与を受けたのは 2 例（2.1%）であった。オラパリブ群では、0.5%（205 例中 1 例）が進行後の PARP 阻害薬による治療としてオラパリブの投与を受けた。

なお、後治療としての化学療法の使用にみられた不均衡が交絡因子となり、PFS2 及び OS の解析においてオラパリブに不利に働いた可能性が考えられる。

2.5.4.2.4.8 患者の自己評価による医療効果（PRO）

抗癌治療では有害作用が生じる可能性があるため、HRQoL に影響を及ぼす可能性が考えられる。OlympiAD 試験では、癌において確立された PRO 評価法である EORTC QLQ-C30 により HRQoL を測定した。機能尺度（身体、役割、感情、認知及び社会）及び、全般的 QoL 尺度は、癌に関連性のある全身徴候及び症状と同様に、EORTC QLQ C30 で評価される。病勢進行が認められるまで、全般的 QoL データを収集した。

OlympiAD 試験は非盲検試験デザインであり、患者は治療群への割付け内容を知っていたため、PRO の結果は慎重に解釈するべきである。健康関連 QOL の主要な評価は、全般的 QoL スコアのベースラインからの変化量の全平均差を投与群間で比較することであった（100 点満点のスケールで 7.5 点、95%CI：2.48～12.44 点、p=0.0035；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.10 参照）。補足資料として各来院時の全般的 QoL スコアについて投与群別要約表及び当該来院時の質問票への回答の一覧も示している（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.12.3 参照）。

オラパリブ投与群では、医師が選択した化学療法群と比較して、全般的 QoL スコア低下（EORTC QLQ-C30 により測定）までの期間が名目上統計学的に有意に延長された（HR：0.44、95% CI：0.25～0.77、P=0.0043）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.12.5.1）。

CTSQ-16 では、次の 3 つの満足度尺度、すなわち、治療への期待度、治療への満足度、及び副作用の影響が少ないと感じる度合いについて評価した。ほとんどの来院時を通じ、治療への期待度及び治療への満足度の平均スコアは医師が選択した化学療法群（範囲：62.5～77.8 点）と比較して、オラパリブ群（範囲：71.6～89.3 点）の方が高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.13）。

これらの HRQoL 解析に関する更に詳細な内容については、臨床的有効性 2.7.3.3.1.12.8 項を参照のこと。

2.5.4.2.4.9 長期投与のベネフィット

治験薬の投与を長期間継続した患者の割合はオラパリブ群では 1 年以上が 27.3%、18 カ月以上が 8.3%であったのに対して、医師が選択した化学療法群では 1 年以上が 9.9%、18 カ月以上が 2.2%であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.6.1 参照）。この結果から、オラパリブは g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER 陰性転移性乳癌患者において許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有し、初回又は 2 回目の再発時に標準治療の化学療法を施行した場

合の PFS 中央値が化学療法開始から 5 カ月未満とされている乳癌に対しても、これまでにないベネフィットをもたらすことが示唆される。オラパリブの作用機序の科学的根拠に一致して、これらのデータは g*BRCA* 遺伝子変異陽性によって規定される投与対象集団、すなわち、HRR（相同組み換え修復）能が欠損している癌であるためにオラパリブによる PARP 阻害に感受性を示し、正常細胞への毒性を最小限に抑えられる集団において持続的な抗癌効果が達成されうることを実証するものである。

2.5.4.3 参考資料の試験から得られた有効性データ

申請する効能・効果において有効性の評価資料となる試験は第 III 相試験の OlympiAD 試験であるが、これに加え、第 I 相及び第 II 相試験で得られたデータも示しており、g*BRCA* 変異陽性の乳癌（及びその他の固形癌）患者はオラパリブによる効果が得られることを更に裏付けている。上記試験に組入れた g*BRCA* 変異陽性乳癌患者数は比較的少数ではあるが、有効性データは、*BRCA* 変異陽性患者で認められた治療効果（乳癌及びその他の固形癌に対する）の裏付けデータとして含まれた。

乳癌臨床開発プログラム全体を通じた患者集団について、表 2に記載し、更に詳細な内容を各試験の治験総括報告書に示した。

2.5.4.3.1 有効性データ

参考資料の試験で得られた有効性データの要約を表 9に示す。2.5.4.1.1項に記載したとおり、これらの試験の一部については、異なる用量及び製剤のオラパリブが検討され、いずれも対照薬は設定されていなかった。参考資料の試験における患者の多くは、OlympiAD 試験の患者と比較して、より多数の前治療を受けていた。

無増悪生存期間（PFS）

PFS は D0810C00008 試験、試験 24、試験 20 及び試験 42 における副次的又は探索的評価項目であり、病勢進行までの期間（TTP）は試験 02 の副次的評価項目であった。D0810C00008 試験では、g*BRCA* 変異陽性乳癌を有する患者では、400 mg 1 日 2 回カプセル剤投与群の PFS 中央値は 5.7 カ月（表 9）であり、公表論文で報告されている、*BRCA* による患者選択をしていない集団における結果と比較しても好ましい結果であった（表 1参照）。試験 42 では、g*BRCA* 変異陽性乳癌を有する患者のサブグループにおいて、PFS 中央値は 3.7 カ月であった。試験 20 及び試験 02 において、オラパリブ投与時の PFS 中央値及び TTP 中央値はそれぞれ、*BRCA* 変異を問わない乳癌患者と比較して、g*BRCA* 変異陽性乳癌患者のほうが長期であった。試験 24 では、患者の約 3 分の 1 が g*BRCA* 変異陽性乳癌を有し、PFS 中央値は 5～7 カ月であった。このように、それぞれ前治療歴の程度が異なり、一般的に試験間の比較における限界を考慮しても、第 II 相試験で認められたオラパリブの PFS は、OlmypiAD 試験の結果を支持するものであった。

全生存期間（OS）

OS は試験 42 では副次的評価項目であった。試験 42 におけるオラパリブ投与例の OS の中央値は 11.0 カ月で、これは OlympiAD 試験で認められた OS 中央値よりも短かった。試験 42 の g*BRCA* 変異陽性乳癌患者における、後治療の使用は 62 例中 38 例（61.3%）に認められた。全体集団では後治療の使用は 298 例中 179 例（60.1%）であった。

その他の有効性評価項目－客観的奏効率（ORR）及び奏効期間（DoR）

オラパリブ投与例における ORR の結果は、前治療歴の数といった患者集団の違いが存在するものの、第 II 相試験と OlympiAD 試験でほぼ同様であった。表 9に示したとおり、これらの試験の大部分において、オラパリブが g*BRCA* 変異陽性乳癌及びその他の固形癌患者で有効であることが示された。D0810C00008 試験では、g*BRCA* 変異陽性乳癌において、400 mg 1 日 2 回カプセル剤投与群の ORR は 42.3%であった。試験 20 では客観的奏効を示した乳癌患者はなかったが、標的病変サイズの縮小が g*BRCA* 変異陽性乳癌患者では 8 例中 6 例に、g*BRCA* 変異陰性乳癌患者では 14 例中 1 例にのみ、認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.3.4 項）。

表 9　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の参考資料の試験

	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験 (RECIST 有効性解析対象集団)	試験 42 g*BRCAm* 進行癌を対象とした第 II 相試験（最大解析対象集団）	D0810C00008 試験 g*BRCAm* 進行乳癌を対象とした第 II 相試験 (Per-protocol 集団)		試験 24 進行腫瘍患者を対象とする第 I 相剤型比較試験 (最大解析対象集団)			試験 02 進行腫瘍を対象とした第 I 相 FTIM 試験 (Intent-to-treat 集団)
	400 mg 1 日 2 回カプセル	400 mg 1 日 2 回 カプセル	400 mg 1 日 2 回カプセル	100 mg 1 日 2 回カプセル[a]	グループ 1 400 mg 1 日 2 回、カプセル	グループ 6 400 mg 1 日 2 回、カプセル	グループ 6 300 mg 1 日 2 回、錠剤	全オラパリブ用量の併合 カプセル
患者数								
乳癌以外も対象とした試験の場合、試験集団全体	86	298	NA	NA	11	18	18	98 (g*BRCAm* n=60)
乳癌患者	23	62	26	24	4	5	5	13 (g*BRCAm* n=7)
PFS 中央値（月）								
乳癌以外も対象とした試験の場合、試験集団全体	NA	NA	NA	NA	5.5[b]	5.7	7.1	2.8（TTP） (g*BRCAm* では 3.8)
乳癌患者	1.8 [g*BRCAm* (n=10) 3.6]	3.7 （n=62）	6.5	4.1	NR	NR	NR	g*BRCAm* (n=7) では 5.4 (TTP)
OS 中央値（月）								
乳癌患者	NA	11.01 (8.44, 15.38) （n=62）	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表 9　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の参考資料の試験

	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験 (RECIST 有効性解析対象集団)	試験 42 g*BRCAm* 進行癌を対象とした第 II 相試験（最大解析対象集団）	D0810C00008 試験 g*BRCAm* 進行乳癌を対象とした第 II 相試験 (Per-protocol 集団)		試験 24 進行腫瘍患者を対象とする第 I 相剤型比較試験 (最大解析対象集団)			試験 02 進行腫瘍を対象とした第 I 相 FTIM 試験 (Intent-to-treat 集団)
	400 mg 1 日 2 回カプセル	400 mg 1 日 2 回 カプセル	400 mg 1 日 2 回カプセル	100 mg 1 日 2 回カプセル[a]	グループ 1 400 mg 1 日 2 回、カプセル	グループ 6 400 mg 1 日 2 回、カプセル	グループ 6 300 mg 1 日 2 回、錠剤	全オラパリブ用量の併合 カプセル
ORR %（95% CI）								
乳癌以外も対象とした試験の場合、試験集団全体	NA	29.3（23.92、35.19）（FAS のうち、測定可能病変を有する患者 n=266）	NA	NA	18.2[b]	38.9	33.3	14.3 (8.7, 22.6) [g*BRCAm* では 21.7 (13.3、33.6)]
乳癌患者	0 (0, 14.31) ［g*BRCAm*（n=8[c]）では 0（0、32.44）］	13.8 (6.15, 25.38)（FAS のうち、測定可能病変を有する患者 n=58)	42.3 (25.5, 61.1)	25.0 (12.0, 44.9)	NR	NR	NR	g*BRCAm* (n=7) では 14.3（2.6、51.3）
DoR 中央値（範囲）（日）								
乳癌以外も対象とした試験の場合、試験集団全体	NA	208	NA	NA	NR	NR	NR	252 ［g*BRCAm* (n=13)では 170］

表 9　　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の参考資料の試験

	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験 (RECIST 有効性解析対象集団)	試験 42 g*BRCAm* 進行癌を対象とした第 II 相試験（最大解析対象集団）	D0810C00008 試験 g*BRCAm* 進行乳癌を対象とした第 II 相試験 (Per-protocol 集団)		試験 24 進行腫瘍患者を対象とする第 I 相剤型比較試験 (最大解析対象集団)			試験 02 進行腫瘍を対象とした第 I 相 FTIM 試験 (Intent-to-treat 集団)
	400 mg 1 日 2 回カプセル	400 mg 1 日 2 回 カプセル	400 mg 1 日 2 回カプセル	100 mg 1 日 2 回カプセル[a]	グループ 1 400 mg 1 日 2 回、カプセル	グループ 6 400 mg 1 日 2 回、カプセル	グループ 6 300 mg 1 日 2 回、錠剤	全オラパリブ用量の併合 カプセル
乳癌患者	NA	204	144 (92～393)	141 (55～175)	NR	NR	NR	NE

a　治験実施計画書の改訂 [redacted] の後、100 mg 1 日 2 回投与群の被験者合計 23 例が用量を 400 mg 1 日 2 回に増量した。
b　11 例中 10 例（90.9%）の被験者が g*BRCA* 変異を有していた（試験 24 の治験総括報告書、6.5.4 項参照）。
c　*BRCA* 変異陽性群の被験者 2 例が乳癌に加えて転移性卵巣癌を有し、乳癌の反応について評価不可能とみなされたが、乳癌群の反応率はその影響を受けなかった。

BRCA：乳癌感受性遺伝子、DoR：奏効期間、FAS：最大の解析対象集団、FTIM：first-time-in-man、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*、NA：該当せず、NE：推定不能、NR：報告なし、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、TTP：無増悪期間
BRCA 変異陽性として報告された患者は全て g*BRCA* 変異陽性であった。
注：試験 24 には異なる投与レジメンが含まれる。本試験の継続投与拡大期（用量漸増期を含む）の FAS に含まれた被験者の総数は、179 例であった。今回の申請と関連のある製剤及び用法・用量を用いた群及び用量群のみを本表に記載した。グループ 1 には 400 mg 1 日 2 回カプセル群が含まれ、グループ 6 には 400 mg 1 日 2 回カプセル群と 300 mg 1 日 2 回錠剤群が含まれた。データは、オラパリブカプセル剤 400 mg 1 日 2 回の投与を受けた第 1 群と第 6 群の被験者 データを併合したものである。
第 5 部 3.5.2 項、試験 20 の治験総括報告書、表 29 及び表 11.2.7.3 から引用
第 5 部 3.5.2 項、試験 42 の治験総括報告書、表 13、表 15、表 16 及び表 17
第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書、表 56 及び表 61
第 5 部 3.3.2 項、試験 02 の治験総括報告書、7.1.1.6 項及び表 13、表 14、表 15、表 11.2.1.1.1.1；表 11.2.1.1.4.1；表 11.2.1.1.6.1；表 11.2.1.2.1.1；表 11.2.1.2.2.1；表 11.2.1.6.1.1；表 11.2.1.6.2.1；表 11.2.1.6.4.1
第 5 部 3.5.1 項、D0810C00008 試験の治験総括報告書、表 14、表 15、表 11.2.1.2.1 及び表 11.2.1.9.2 から引用

2.5.4.4 結論：g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌におけるオラパリブの有効性

g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とし、オラパリブによる治療を行うことにより、臨床的に意味があり、かつ統計学的に有意な PFS の延長をもたらし、更に 2 次進行までの期間及び患者が後治療を必要とするまでの期間（PFS2、TFST、TSST）を延長させた。OS のイベント発現割合は 46%であるが、オラパリブ投与例の OS は化学療法群と比較して数値的に有利であり、OS への悪影響は示唆されなかった。更に、医師が選択した化学療法群と比較して、オラパリブ投与群では全般的 QoL スコア（EORTC QLQ-C30 に基づく）の名目上統計学的に有意な改善が認められ、治療法への満足度（CTSQ に基づく）も高かった。OlympiAD 試験で得られたデータから、オラパリブの持続的な臨床的ベネフィットが示され、1 年超治療継続中の患者の割合が化学療法群では 9.9%であったのに対しオラパリブ群で 27.3%であった。

具体的に、OlympiAD 試験のオラパリブ（300 mg 1 日 2 回、錠剤）に関する有効性データから以下の結果が示された。

- 統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS（BICR による評価）の延長（HR 0.58、95% CI 0.43～0.80、p=0.0009）が認められた。オラパリブは PFS の中央値を 7.0 カ月まで延長し、オラパリブ投与群の患者では、医師が選択した化学療法群（PFS 中央値 4.2 カ月）の患者と比較して、無増悪生存期間が 2.8 カ月長く、これは相対的に 67%の延長に相当する。治験担当医師の評価に基づく解析からも、一貫した PFS の結果が示された。日本人集団においても、化学療法群と比較して、オラパリブ投与群で PFS の延長が示された。この PFS の結果は全体集団における結果と一貫していた（HR 0.45、95% CI 0.15～1.32）。
  - 検討した g*BRCA* 変異陽性の全投与対象集団と比較して差異のある治療効果（ベネフィット）が示されるサブグループはなかった。事前に規定した全てのサブグループを通じ、オラパリブ群では臨床的に意義のある進行又は死亡リスクの低下（範囲：18%～61%）が認められた。OlympiAD 試験では、治療とサブグループとの交互作用が生じることを示す統計的エビデンスはみられなかった。数値的な差はあったものの、表現型を問わず、オラパリブの一貫した臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。
- 最初の病勢進行後の継続的な臨床効果を示す、重要な副次的評価項目である PFS2 について、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた（HR0.57、95%CI 0.40～0.83、p=0.0033）。オラパリブは、患者が後治療として抗癌治療を必要とするまでの期間を大幅に延長させた。
- オラパリブ群では、BICR の評価に基づく ORR（奏効評価可能解析対象集団のデータ）が医師が選択した化学療法群と比較してほぼ 2 倍となり（それぞれ 59.9% vs 28.8%）、PFS の結果が更に裏付けられた。
- OS については、イベント発現割合 46%であるが、オラパリブ投与例において、OS への悪影響は示唆されなかった。この結果は、医師が選択した化学療法を受けた患者の 8%及びオラパリブ投与患者の 0.5%で、後治療としての PARP 阻害薬の使用によって交絡が生じた可能性がある第 III 相試験の中から得られたものである。なお、OS の最終解析は OlympiAD 試験における OS イベント発現割合が 64%に達した時点（OS イベント例数：192 例）で実施されたが、結果は治験総括報告書補遺として報告した。

- オラパリブ群では、医師が選択した化学療法群と比較して、EORTC QLQ-C30 にて評価した全般的 QoL スコアに名目上の統計学的有意な改善が認められた（全般的 QoL スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均差 7.5 点、P=0.0035）。

データは頑健であり、オラパリブが g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌において意味のある臨床的有効性を提供することが明らかに立証され、そのデータは申請する効能・効果及び添付文書（案）を裏付けるものである。

2.5.5 安全性の概括評価

オラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、十分に明らかにされており、それは 2 つの製剤（オラパリブカプセル及びオラパリブ錠）においても一貫性が示されている。オラパリブは当初、卵巣癌における、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与で米国において承認された。卵巣癌患者における錠剤の 300 mg 1 日 2 回投与の製造販売承認については、米国、本邦のいずれにおいても承認を取得している。当該申請において、2 製剤間のオラパリブ錠の安全性プロファイルが一貫していることが立証されている。今回の申請も、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与の使用に関する申請であり、転移性乳癌を対象としている。

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。

安全性の評価は、主に g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした第 III 相試験である OlympiAD 試験（評価資料）で得られたデータに基づいている。本試験では、205 例の患者がオラパリブを投与された。このことは、アストラゼネカ社が治験依頼者である単剤投与試験 8 試験（687 例［OlympiAD 試験の患者 205 例を含む］）のオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回併合データ、及び全用量段階の単独投与併合データ（1885 例［カプセル又は錠剤を単剤投与された患者を含む］）から構成される大規模併合安全性データベースのデータによって裏付けられている。安全性について、主に OlympiAD 試験とオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与の併合データにおいて、オラパリブと医師が選択した化学療法との間で比較を行った。また、重要な潜在的リスクの要約では、全用量段階の単独投与併合データから関連データを示す。

卵巣癌に対する錠剤の承認申請時に、オラパリブ錠 300 mg1 日 2 回併合データと、オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回併合データの間で、つまり、カプセル剤と錠剤の 2 製剤間でオラパリブの安全性プロファイルの一貫性が示されていることから、これらの併合データ間の比較は、本申請では提示しない。

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ついて頑健な解析を行うため、錠剤及びカプセル剤を用いた試験を含む併合データ（錠剤及び全用量段階の単独投与併合データ）を示した。オラパリブの安全性プロファイルは特定の腫瘍型に依存しないと考えられることから、安全性の併合データには、乳癌患者とともにその他の進行固形癌患者も含めている。

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、本申請で求める適応症よりも広範囲にわたる。臨床プログラム全体を通じて、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で、推定で 6,558 例の乳癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、前立腺癌又はその他の固形癌患者がオラパリブを単剤及び他剤との併用で投与された。

長期使用の裏付けとして十分な曝露量に関する ICH E1 の基準（100 例の患者に対して最低 1 年間投与）（ICH E1 Guideline 1994は、OlympiAD 試験では満たされなかった。ただし、錠剤併合データ全体において、201 例の患者がオラパリブを 12 カ月以上投与され、24 カ月以上投与された患者は 64 例であった（第 5 部 3.5.3.4 項の表 2.7.4.1.9.2 を参照）。

2.5.5.2.3 長期安全性／累積安全性

長期間オラパリブの投与を継続した患者において、有害事象プロファイルが異なることは示唆されていない。OlympiAD 試験で有害事象によって治験薬の投与を中止した患者はオラパリブ群で 4.9%、医師が選択した化学療法群では 7.7%であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.5.1.1 を参照）。（許容できない毒性がない場合は）病勢進行まで投与した OlympiAD 試験において、治験薬投与期間の中央値は、化学療法群で 3.4 カ月であったのに対し、オラパリブ群では 8.2 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.1 を参照）。

OlympiAD 試験では、2016 年 12 月 9 日のデータカットオフ時点で、39 例が治験薬の投与を継続していた。その内訳は、オラパリブ群の 205 例中 36 例（17.6%）と医師が選択した化学療法群の 91 例中 3 例（3.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.1 を参照）。このデータカットオフの時点で、オラパリブ群の 27.3%（205 例中 56 例）及び、8.3%（205 例中 17 例）の患者において、それぞれオラパリブが 1 年以上及び 1.5 年以上投与されており、これに対し、化学療法群では 9.9%（91 例中 9 例）及び 2.2%（91 例中 2 例）であったことが判明している。

上記の結果は、g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者において、オラパリブが許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有していることを示している。

2.5.5.3　有害事象の評価

2.5.5.3.1　有害事象の分類

2.5.5.3.1～2.5.5.4.4.8項で考察するデータは、主に OlympiAD 試験及び錠剤併合データの安全性データを中心としている。

有害事象の分類の概要を表 10に示す。OlympiAD 試験において、重篤な有害事象が認められた患者の割合は、オラパリブ群、及び医師が選択した化学療法群で同様であり、CTCAE グレード 3 以上の有害事象が認められた患者の割合は、オラパリブ投与群と比較して、医師が選択した化学療法群で高かった。投与中止に至った有害事象が認められた患者の割合は、医師が選択した化学療法群と比較してオラパリブ群で低く、死亡に至った有害事象は、両投与群ともに低かった。OlympiAD 試験でみられた各カテゴリーの有害事象の発現率は、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでの報告と同程度であった（表 10）。

全体集団と日本人集団の有害事象発現率の比較に際して、日本人患者が少数例（オラパリブ群 15 例、化学療法群 8 例）であることに注意を払う必要はあるが、OlympiAD 試験の日本人集団の有害事象の発現状況は概して全体集団と類似していた。

表 10　　有害事象の分類別発現例数（%）（OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

有害事象の分類 [a]	OlympiAD 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	医師が選択した化学療法 [b]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	医師が選択した化学療法 [b]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回
	N=205	N= 91	N=15	N= 8	N=687
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
全有害事象	199 (97.1)	88 (96.7)	15 (100)	8 (100)	670 (97.5)
治験薬との関連が否定できない有害事象 [c]	177 (86.3)	74 (81.3)	15 (100)	8 (100)	595 (86.6)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	75 (36.6)	46 (50.5)	8 (53.3)	5 (62.5)	249 (36.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	2 (0.3)
重篤な有害事象（転帰＝死亡の事象も含む）	32 (15.6)	16 (17.6)	3 (20.0)	0	127 (18.5)
治験薬投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	7 (7.7)	0	1 (12.5)	46 (6.7)

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。

b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

c　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

CTCAE：有害事象共通用語規準、N：患者総数

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.1.1, 11.3.2.9.1, 11.3.2.9.2 及び日本人患者における表 11.3.2.1.1j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j 及び第 5 部 3.5.3.4 項、表 2.7.4.1.1.1 300 mg 1 日 2 回併合データから引用

2.5.5.3.2 有害事象

報告された有害事象の評価として、個々の有害事象の発現頻度及び重症度、全体的な報告頻度及び重症度の投与群間差、並びに治験薬の投与期間で調整した事象発現率（オラパリブと対照薬との間で投与期間が異なることを考慮するため）をレビューし、有害事象の初回発現までの期間を評価した。

オラパリブ群で報告された主な有害事象（発現率≥20%）、すなわち悪心、貧血、嘔吐、疲労、下痢及び頭痛は、OlympiAD 試験と 300 mg 1 日 2 回の錠剤併合データ全体を通じて一貫して報告されている（表 11）。

OlympiAD 試験の日本人集団における主な有害事象は、これまでに得られているオラパリブの安全性プロファイルと一貫するものであった。

表 11　主な有害事象（全体集団のいずれかの投与群で発現率≥10%）の発現例数（%）（OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ：安全性解析対象集団）

MedDRA 基本語	OlympiAD 試験				錠剤併合データ [b]
	全体集団		日本人集団		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=205 例数（%）	医師が選択した化学療法 [a] N=91 例数（%）	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=15 例数（%）	医師が選択した化学療法 [a] N=8 例数（%）	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=687 例数（%）
全有害事象	199 (97.1)	88 (96.7)	15 (100)	8 (100)	670 (97.5)
悪心	119 (58.0)	32 (35.2)	11 (73.3)	5 (62.5)	416 (60.6)
貧血	81 (39.5)	23 (25.3)	6 (40.0)	1 (12.5)	248 (36.1)
嘔吐	61 (29.8)	14 (15.4)	5 (33.3)	1 (12.5)	236 (34.4)
疲労	59 (28.8)	21 (23.1)	4 (26.7)	1 (12.5)	275 (40.0)
下痢	42 (20.5)	20 (22.0)	7 (46.7)	4 (50.0)	180 (26.2)
頭痛	41 (20.0)	14 (15.4)	5 (33.3)	0	128 (18.6)
好中球減少症	37 (18.0)	28 (30.8)	0	0	80 (11.6)
咳嗽	35 (17.1)	6 (6.6)	1 (6.7)	0	108 (15.7)
白血球数減少	33 (16.1)	19 (20.9)	5 (33.3)	4 (50.0)	49 (7.1)
食欲減退	33 (16.1)	11 (12.1)	6 (40.0)	3 (37.5)	160 (23.3)
発熱	29 (14.1)	16 (17.6)	4 (26.7)	2 (25.0)	84 (12.2)
上気道感染	26 (12.7)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)	51 (7.4)
便秘	25 (12.2)	12 (13.2)	2 (13.3)	2 (25.0)	115 (16.7)
背部痛	24 (11.7)	8 (8.8)	1 (6.7)	0	75 (10.9)
好中球数減少	23 (11.2)	17 (18.7)	4 (26.7)	5 (62.5)	43 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	16 (17.6)	3 (20.0)	2 (25.0)	44 (6.4)
関節痛	22 (10.7)	8 (8.8)	2 (13.3)	0	81 (11.8)
白血球減少症	21 (10.2)	9 (9.9)	0	0	46 (6.7)

表 11　主な有害事象（全体集団のいずれかの投与群で発現率≥10%）の発現例数（%）（OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ：安全性解析対象集団）

MedDRA 基本語	OlympiAD 試験				錠剤併合データ[b]
	全体集団		日本人集団		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=205 例数（%）	医師が選択した化学療法[a] N=91 例数（%）	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=15 例数（%）	医師が選択した化学療法[a] N=8 例数（%）	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=687 例数（%）
味覚異常	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)	113 (16.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	15 (16.5)	3 (20.0)	2 (25.0)	33 (4.8)
無力症	19 (9.3)	12 (13.2)	0	0	96 (14.0)
呼吸困難	16 (17.8)	10 (11.0)	0	1 (12.5)	92 (13.4)
口内炎	15 (7.3)	10 (11.0)	4 (26.7)	1 (12.5)	45 (6.6)
脱毛症	6 (2.9)	12 (13.2)	2 (13.3)	1 (12.5)	21 (3.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	19 (20.9)	0	3 (37.5)	4 (0.6)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
b　300 mg1 日 2 回併合データは OlympiAD 試験を含む
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
N：総患者数
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.5、及び第 5 部 3.5.3.4 項、300 mg 錠剤併合データ、表 2.7.4.1.1.2 から引用

OlympiAD 試験における主な有害事象（患者の 20%以上に発現し、オラパリブ群での発現頻度が、医師が選択した化学療法群に比較し 5%以上高かった有害事象）は、オラパリブの既知の副作用、すなわち貧血、疲労、悪心及び嘔吐であった。咳嗽の発現頻度が、医師が選択した化学療法群（6.6%）に比較しオラパリブ群（17.1%）で高かった。咳嗽の報告例のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、「咳嗽」はオラパリブの副作用一覧に追加されている。咳嗽の発現頻度は錠剤併合データと同程度であった（表 11）。日本人集団において化学療法群と比較してオラパリブ群で発現頻度が高かった主な有害事象（悪心、食欲減退及び貧血）は全体集団と概ね一貫していた。

好中球減少症／好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脱毛症、PPE 症候群の発現頻度は、オラパリブ群に比較し医師が選択した化学療法群で 5%以上高かった。

安全性及び忍容性に関する結果は、OlympiAD 試験と錠剤併合データで一致していた（臨床的安全性 2.7.4、表 22 参照）。

オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象及びオラパリブの投与に伴う臨床検査値所見の OlympiAD 試験における発現頻度は、付録 A（表 16及び表 17）に示す。

悪心、嘔吐、疲労・無力症、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、味覚異常、過敏症、発疹、皮膚炎、及び咳嗽の事象は副作用とみなされ、添付文書（案）に記載されている。これらの事象は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、用量調整を必要とせず、治験薬の投与中止に至らなかった。

2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象

OlympiAD 試験では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した患者の割合は、オラパリブ投与群（36.6%）において、医師が選択した化学療法群（50.5%）と比較して低かった。オラパリブ投与中に報告された主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（15.6%）、好中球減少症（5.4%）、好中球数減少（4.9%）、白血球数減少（3.4%）及び疲労（2.9%）であった。化学療法群において、好中球減少症（13.2%）、好中球数減少（13.2%）、及び白血球数減少（9.9%）はオラパリブ群と比較して 5%以上高く報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.7 を参照）。

報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は、OlympiAD 試験と錠剤併合データの間で、同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 の表 23 を参照）。

OlympiAD 試験の全体集団と一貫して、日本人集団で認められた主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は血液毒性に関連する事象であった。日本人患者で認められた血液毒性のうち、貧血はオラパリブ群で発現頻度が高く、好中球数減少、白血球数減少は化学療法群で発現頻度が高かった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、OlympiAD 試験及び錠剤の併合データ全体において、同様な頻度で報告された。OlympiAD 試験では、器官別大分類レベルで最も高頻度に報告された重篤な有害事象は、血液およびリンパ系障害であった。基本語別の重篤な有害事象のほとんどは、1 例の患者のみの報告であった。最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は、貧血（オラパリブ群 2.4% vs 化学療法群 2.2%）であった。化学療法群の 2.2%において発熱性好中球減少症が報告されたが、オラパリブ群では 0%であった。いずれかの群で 2 例を超える患者で報告された他の重篤な有害事象は、呼吸困難、発熱、好中球数減少及び血小板数減少のみであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.4.1.1.1 を参照）。

OlympiAD 試験の日本人集団において、重篤な有害事象がオラパリブ群の 3 例（化学療法群は 0 例）で認められた。これらの重篤な有害事象（腎盂腎炎、関節痛、大動脈瘤）について、すべて治験担当医師によって治験薬との関連性が否定された。

2.5.5.3.5 有害事象によるオラパリブの投与中止

有害事象のためにオラパリブの投与を早期に中止した患者の割合は、OlympiAD 試験及び錠剤併合データともに低かった。OlympiAD 試験では、投与中止に至る有害事象を発現した患者の割合は、医師が選択した化学療法群と比較してオラパリブ群で低かった（オラパリブ群 10/205 例〔4.9%〕 vs 化学療法群 7/91 例〔7.7%〕）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.5.1.1 を参照）。投与中止に至った事象のうち、オラパリブ群で 2 例以上で報告された事象は貧血及び血小板数減少のみであった（貧血 4/205 例、血小板数減少 2/205 例）。化学療法群における最も発現頻度の高かった、治験薬投与中止に至った有害事象は貧血（2/91 例〔2.2%〕）

であった。日本人集団において、オラパリブ群で治験薬投与中止に至った有害事象はなかったが、化学療法群の 1 例において好中球数減少により治験薬投与中止に至った。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は錠剤併合データにおいても同様に低く、6.7%であった（臨床的安全性 2.7.4 の 表 27 を参照）。投与中止に至る有害事象が最も多く報告された器官別大分類は血液およびリンパ系障害であった（臨床的安全性 2.7.4 の表 27 を参照）。

より詳細な情報については、臨床的安全性 2.7.4.3.1.7 項及び 2.7.4.5.1.5 項を参照。

2.5.5.3.6　休薬又は減量に至った有害事象

休薬に至った有害事象の発現頻度は、医師が選択した化学療法群（27.5%）に比較しオラパリブ群（35.1%）で高かった。オラパリブ群で休薬に至った主な有害事象は、貧血（14.6%）、好中球減少症（7.8%）、白血球減少症及び白血球数減少（各 3.9%）であった。医師が選択した化学療法群で休薬に至った主な有害事象は、好中球減少症（12.1%）、PPE 症候群（5.5%）及び好中球数減少（4.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.2 参照）。

減量に至った有害事象の発現頻度は、医師が選択した化学療法群（30.8%）に比較しオラパリブ群（25.4%）で低かった。オラパリブ群で減量に至った主な有害事象は、貧血（13.7%）、好中球減少症（4.9%）、疲労（2.4%）、白血球減少症及び好中球数減少（各 2.0%）であった。医師が選択した化学療法群で減量に至った主な有害事象は、PPE 症候群（7.7%）、好中球減少症及び好中球数減少（各 6.6%）、白血球数減少（4.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.1 参照）。

OlympiAD 試験の日本人集団において認められた、休薬/減量に至った有害事象の発現傾向及び種類は概ね全体集団と類似していた。

オラパリブ投与からの中止率が低いことは、推奨 1 日用量のオラパリブが当該転移性乳癌患者集団において忍容性を有し、標準治療とともに休薬及び減量を行うことにより、忍容性を効果的に管理できることを示している。

更に詳細な情報については、臨床的安全性 2.7.4.3.1.8 項及び 2.7.4.5.1.6 項を参照のこと。

2.5.5.3.7　死亡

OlympiAD 試験において、2016 年 12 月 9 日のデータカットオフ時点で、試験実施中の死亡が合計で 140 例報告された。その内訳は、オラパリブ群 45.9%（94/205 例）、医師が選択した化学療法群 50.5%（46/91 例）であった。報告された死亡の多くは、原疾患によるものであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.3.1.1 を参照）。死亡に至った有害事象は両群で各 1 例認められたが、いずれも治験担当医師によって治験薬との関連は否定された（オラパリブ群：敗血症、化学療法群：呼吸困難）。OlympiAD 試験の日本人集団では 9 例（オラパリブ群 5 例、化学療法群 4 例）の患者の死亡が認められたが、これらのすべては治験薬の最終投与後 30 日超以降に報告され、いずれも原疾患に起因するものと考えられた。有害事象による死亡はなかった。

300 mg 1 日 2 回錠剤併合データ全体を通じて、試験のデータカットオフまでに報告された死亡の多く（94.2%）は、原疾患によるものであった（臨床的安全性 2.7.4、表 24 を参照）。

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、オラパリブ投与との関連性があり、かつ高頻度に認められると予測される副作用、及び発現頻度は稀であるが重要な潜在的リスクとされる事象である。肝臓、腎臓及び心臓毒性に関連する、臨床的に重要な安全性の問題はないと考えている。これらの重要な安全性の項目については、OlympiAD 試験から得られたデータをオラパリブ錠剤併合データと比較し、OlympiAD 試験の患者を含めたオラパリブの安全性プロファイルが、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致するかを検討する。

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、これまでに得られた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、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乳癌集団における疫学データの間接的比較
  - 以下を含めた個々又は一連の症例評価
    事象発現までの期間及び/又は治験薬の休薬/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

オラパリブ錠の副作用として治験依頼者が既に特定している事象は、貧血、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、疲労及び無力症、悪心及び嘔吐、下痢、口内炎、呼吸困難、上腹部痛、食欲減退、血中クレアチニン増加、平均赤血球容積（MCV）増加、頭痛、浮動性めまい、味覚異常、過敏症、皮膚炎及び発疹である。OlympiAD 試験のデータ及び錠剤併合データは他のオラパリブ単独投与試験のデータと概ね一致していたが、OlympiAD 試験では医師が選択した化学療法群に比較しオラパリブ群で咳嗽の発現頻度が高かった。報告された咳嗽は全て CTCAE グレード 1 又は 2 であり、より重度の他の有害事象（肺炎又は肺臓炎等）を伴うことはなかった。オラパリブの臨床プログラム全体を通してデータを検討した結果、本剤の添付文書（案）に咳嗽を副作用として記載している。

本項では、OlympiAD 試験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し、錠剤の併合データと比較する。副作用の貧血、好中球減少症、血小板減少症及び間質性肺疾患は、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクにも分類されている。

副作用の発現頻度は付録 Aに示した。

2.5.5.4.1.1 血液毒性

臨床試験において、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重要な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）では貧血をオラパリブ療法の副作用としている。

本評価では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語の貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、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。

OlympiAD 試験では、報告された貧血のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。投与開始後早期、概して 3 カ月以内に発現したものの、貧血発現リスクは投与期間を通してほぼ一定であり、蓄積効果のエビデンスは認められなかった。有害事象としての貧血は、オラパリブの休薬又は減量により、あるいは輸血又は実施医療機関の標準手順に従ったその他の血液製剤の投与により管理可能であった。貧血発現例のほとんどは、投与継続中に回復した。オラパリブ群の患者の 18.0%が輸血を受けた（臨床的安全性 2.7.4、表 31 参照）。オラパリブ群で有害事象としての貧血により投与中止が必要になることは稀であった。

臨床検査のヘモグロビン値に関しては、両投与群ともほとんどの患者で試験期間を通して最大の重症度が CTCAE グレード 2 以下であった（オラパリブ群 83.4%、医師が選択した化学療法群 96.7%；臨床的安全性 2.7.4、表 30 参照）。オラパリブ群で CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値を呈した患者の割合は低かった（オラパリブ群 16.6%、医師が選択した化学療法群 3.3%）。いずれの投与群でも、CTCAE グレード 4 又は 5 のヘモグロビン値を呈した患者はいなかった。

貧血は、よくみられる有害事象で、乳癌患者の治療を行う医師によって日常的に管理される。臨床的に必要である場合、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輸血が必要となる場合がある。オラパリブの投与中に貧血を発現した患者の管理では、休薬及び減量を行うこともできる。

好中球減少症及び好中球減少の臨床検査所見

有害事象又は臨床検査所見として報告された好中球減少症は、錠剤併合データにおける結果と一貫していた。オラパリブ群において好中球減少症は、概して低グレードであり、CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球減少症は化学療法群で 26.4%であったのに対し、オラパリブ群では 9.3%であった。

OlympiAD 試験で好中球減少症の発現頻度は低く、事象は管理可能であり、医師が選択した化学療法群に比較し良好な成績であった。添付文書（案）には、好中球減少をオラパリブ療法の副作用として記載している。

リンパ球減少症及びリンパ球減少の臨床検査所見

OlympiAD 試験でリンパ球減少症に関連する有害事象（グループ化用語）の発現頻度は低く、オラパリブ群で報告された事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 の事象が報告された患者の割合はオラパリブ群で 2.0%、医師が選択した化学療法群で 1.1%であった（臨床的安全性 2.7.4、表 36 参照）。

添付文書案にはリンパ球減少をオラパリブ療法の副作用として記載している。

血小板減少症及び血小板減少の臨床検査所見

OlympiAD 試験で血小板減少症に関連する有害事象（グループ化用語）の発現頻度は低かった（グレード 3 又は 4 の事象はオラパリブ群で 3.9%、医師が選択した化学療法群で 2.2%；臨床的安全性 2.7.4、表 34 参照）。また、臨床検査値の血小板数減少のほとんどがグレード 0、1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 を呈した患者は極めて少なかった（臨床的安全性 2.7.4、表 35 参照）。

添付文書案には血小板減少をオラパリブ療法の副作用として記載している。

2.5.5.4.1.2 悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は乳癌でみられる症状である。ただし、OlympiAD 試験における悪心及び嘔吐の発現頻度は、医師が選択した化学療法群（悪心 35.2%、嘔吐 15.4%）に比較しオラパリブ群（悪心 58.0%、嘔吐 29.8%）で高かった（臨床的安全性 2.7.4、表 41 参照）。

報告された事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、オラパリブの投与中止に至ることはなかった。ほとんどの患者がオラパリブの投与継続中に回復した（第 5 部 3.5.3.4 項、表 2.7.4.1.5.7.1 及び表 2.7.4.1.5.7.2 参照）。

悪心及び嘔吐の発現プロファイルは、錠剤併合データと OlympiAD 試験のオラパリブ群で同様であった（表 11参照）。

概して、悪心及び嘔吐の発現時期は早く、重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。

悪心及び嘔吐は、乳癌の治療を行う腫瘍内科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による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、乳癌に伴う症状である。OlympiAD 試験において、その発現率は、オラパリブ投与群及び医師が選択した化学療法群で同様であった（全グレード：それぞれ 36.6% 及び 36.3%、グレード 3 以上：それぞれ 3.9%及び 1.1%）。一般に、オラパリブ投与群で報告された疲労（無力症を含む）の事象は、軽度又は中等度で慢性であり、投与中止に至ることはなく、用量調節を必要としなかった。オラパリブを投与された患者のごく一部で、疲労及び無力症の事象を管理するために減量及び休薬が行われた（減量：2.9%、休薬：2.4%；臨床的安全性 2.7.4 の表 40 を参照）。

OlympiAD 試験のオラパリブ投与群で報告された疲労の事象は、錠剤併合データと一致していた（表 11）。

疲労及び無力症はいずれもオラパリブの副作用として特定されているが、乳癌患者におけるバックグラウンドの疲労の発現率も相当高く、データからは、オラパリブの投与に起因する疲労によって投与継続ができないことは示唆されていない。

2.5.5.4.1.4　過敏症

オラパリブを投与された患者では、発疹及び皮膚炎を含む過敏症反応の可能性が報告されている。OlympiAD 試験において、最も多く報告された過敏症反応の種類は発疹であり、その発現率は、オラパリブ投与群と医師が選択した化学療法群と比較して同様であった（それぞれ 40% vs 40%）。発疹をはじめとする過敏症の事象のほとんどは重症度がグレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることは稀であった。有害事象としての過敏症が発現してそれに対する治療を受けた患者は、医師が選択した化学療法群で 1 例いたが、オラパリブ群ではいなかった（臨床的安全性 2.7.4.6.1.18 項参照）。OlympiAD 試験のオラパリブ群でアナフィラキシー反応という有害事象の発現はなかった。

一般に、オラパリブ投与群で報告される過敏症及び関連する事象は軽度～中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、投与継続中に概ね消失する。

2.5.5.4.1.5　咳嗽

咳嗽は、これまでオラパリブ投与の副作用として特定されていなかった。OlympiAD 試験では、咳嗽の発現頻度が、医師が選択した化学療法群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された咳嗽は全て CTCAE グレード 1 又は 2 であり、有害事象としての咳嗽が他のより重度の有害事象（肺炎又は肺臓炎等）を伴うことはなかった。オラパリブの臨床プログラム全体を通してデータを検討した結果、リムパーザの添付文書（案）に咳嗽を副作用として記載している。

2.5.5.4.1.6　肺臓炎

OlympiAD 試験における肺臓炎に該当する有害事象の発現状況を、臨床プログラムの他の試験と比較して表 12に示す。OlympiAD 試験では、肺臓炎の発現例の報告はなかった。

表 12　　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎発現の要約

	TEAEs[a]			
	オラパリブ群		化学療法群[b]	
データ引用元	例数	発現率	例数	発現率
OlympiAD 試験 オラパリブ：N=205 医師が選択した化学療法：N=91	0	0%	0	0%
オラパリブ単剤療法全用量併合データ オラパリブ：N=1885	8	0.42%	NA	NA
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ：N=6558	35	0.53%	NA	NA

[a]　TEAE は、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象。
[b]　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
AE：有害事象、AML：急性骨髄性白血病、DCO：データカットオフ、MDS：骨髄異形成症候群、N：患者総数、NA：該当せず、TEAE：治療下で発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.2 から引用

より大規模なオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでは、肺臓炎の推定累積発現率は 0.42%であった。オラパリブの臨床試験プログラム全体を通じて、合計 6558 例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の患者が組み入れられ、肺臓炎の推定累積発現率は 0.53%であった。ここには、投与群が不明であるプラセボ対照盲検化単剤投与試験で認められた 6 件の肺臓炎も含まれている。オラパリブ単剤投与試験で発現した肺臓炎のうち、転帰が死亡となった事象はなかった。

オラパリブカプセルが海外で 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 2.7.4.6.1.20 項を参照されたい。

薬剤誘発性間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎の機序は、十分に理解されていない。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 例の患者で肺癌の合併が認められた。肺臓炎の報告例で得られた胸部のコンピュータ断層（CT）撮影画像及び X 線画像の独立レビューの結果、明確な一貫した臨床パターンはないと考えられると判断された。

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。しかしながら、オラパリブの臨床プログラム全体を通してデータを検討した結果、間質性肺疾患を、添付文書（案）では「重大な副作用」に記載して注意喚起を行うこととした。

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（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）、二次性悪性腫瘍等が含まれる。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（1885 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規模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。これらのリスクに関する包括的な評価を行うため、データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PBRER に準拠）とした。この時点で、臨床検査プログラム全体を通じて 6558 例の患者がオラパリブを投与されていた。臨床試験データベース上に存在するデータに加えて、患者安全性データベースの重篤な有害事象のデータを上記カットオフまで検討した。

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イベントの発現との因果関係は確立していない。

MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍については、オラパリブの最終投与 30 日後以降も専用の安全性質問票を用いて情報を収集し、生存状況追跡調査期間中も発現例を把握できるようにした。

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

OlympipiAD 試験、より大規模な患者集団となる単独投与併合データ、及び臨床試験プログラム全体における MDS/AML の発現率を表 13に示した。

OlympiAD 試験では、いずれの投与群においても MDS/AML の発現は認められなかった。オラパリブが投与された患者のより大きな患者集団においても MDS/AML の発現率は 1.5%を下回っていると考えられる。

表 13 オラパリブの臨床プログラムにおける MDS/AML の有害事象発現状況の要約

	TEAEs[a] + 30 日間の追跡調査後の有害事象			
	オラパリブ群		化学療法群[b]	
データ引用元	例数	発現率	例数	発現率
OlympiAD 試験 オラパリブ：N=205 医師が選択した化学療法：N=91	0	0%	0	0%
オラパリブ単剤療法全用量併合データ オラパリブ：N=1885	21	1.11%	NA	NA
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ：N=6558	32	0.49%	NA	NA

a TEAE は、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象。
b カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
AE：有害事象、AML：急性骨髄性白血病、DCO：データカットオフ、MDS：骨髄異形成症候群、N：患者総数、NA：該当せず、TEAE：治療下で発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.2、11.3.2.4 から引用

より大規模なオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでは、MDS/AML の推定累積発現率は 1.1%であった。オラパリブの臨床試験プログラム全体を通じて、合計 6558 例（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の患者が組み入れられ、MDS/AML の推定累積発現率は 0.49%であった。ここには、投与群が不明であるプラセボ対照盲検化単剤投与試験で認められた 2 件の MDS/AML も含まれている。

オラパリブカプセルが 2014 年 12 月に海外で承認された後、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。

臨床試験プログラム全体を通じて報告された MDS/AML の全症例に関する更に詳細な情報については、臨床的安全性 2.7.4.6.2.1 項を参照されたい。

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、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 の発現又は進行との因果関係はまだ確立されていない。OlympiAD 試験のデータから、この結論は当試験で検証された患者集団にもあてはまるという重要な再確認が得られている。重要な潜在的リスクである MDS/AML については、通常の医薬品安全性監視活動の一環として、注意深くモニタリングする。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こととする。

2.5.5.4.2.2　二次性悪性腫瘍

OlympiAD 試験における二次性悪性腫瘍に該当する有害事象の発現状況について、臨床プログラムの他の試験と比較し表 14に示す。

OlympiAD 試験では、二次性悪性腫瘍がオラパリブ群で 1 例（0.5%）に 1 件発現したが、医師が選択した化学療法では発現例がなかった（表 14）。報告された事象は CTCAE グレード 1 の表皮内悪性黒色腫という重篤でない有害事象であり、持続期間 1 日で消失した。OlympiAD 試験の日本人集団において二次性悪性腫瘍を認めた患者の報告はなかった。二次性悪性腫瘍については、通常の医薬品安全性監視活動の一環として今後も綿密な監視を継続する。

表 14　　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍発現の要約

	TEAEs[a] + 30 日間の追跡調査後の有害事象			
	オラパリブ群		化学療法群[b]	
データ引用元	例数	発現率	例数	発現率
OlympiAD 試験 オラパリブ：N=205 医師が選択した化学療法：N=91	1	0.5%	0	0%
オラパリブ単剤療法全用量併合データ オラパリブ：N=1885	24	1.27%	NA	NA
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ：N=6558	43	0.66%	NA	NA

[a]　TEAE は、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象。
[b]　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
AE：有害事象、AML：急性骨髄性白血病、DCO：データカットオフ、MDS：骨髄異形成症候群、N：患者総数、NA：該当せず、TEAE：治療下で発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.2 から引用

より大規模な、オラパリブの全用量段階の単独投与併合データでは、二次性悪性腫瘍の推定累積発現率は 1.27%であった。オラパリブの臨床試験プログラム全体を通じて、合計 6558 例（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）の患者が組み入れられ、二次性悪性腫瘍の推定累積発現率は 0.66%であった。ここには、投与群が不明であるプラセボ対照盲検化単剤投与試験で認められた 11 件の二次性悪性腫瘍も含まれている。

オラパリブカプセルが海外で 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 項を参照されたい。

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（Bergfeldt et al 1995、Fowble et al 2001、Wesolowski et al 2007）において報告されている、卵巣癌及び乳癌の患者集団で認められる二次性悪性腫瘍と概ね一致しているか、あるいは、皮膚癌等、一般集団において多く認められる治癒率が高い癌種であった。また、g*BRCA* 変異陽性患者は、その他の二次性悪性腫瘍を発現するリスクもある。

オラパリブを投与された 24 例全てが、前治療としての DNA 傷害薬による化学療法、乳癌遺伝子変異（*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子）、オラパリブ試験における検討対象の癌以前のその他の癌の既往等、二次性悪性腫瘍の発現に対する潜在的な寄与因子を有していた。

二次性悪性腫瘍の報告件数は、公表文献と比較して少なかった。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。転移性乳癌の治療において患者がオラパリブに期待し得るベネフィットは、二次性悪性腫瘍発現の可能性のリスクを上回ると考える。なお、添付文書（案）では、二次性悪性腫瘍を「その他の注意」に記載して注意喚起を行うこととする。

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 項を参照）。

OlympiAD 試験では、明らかな後遺症を伴わない軽度のクレアチニン増加が認められたが、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、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.7.1.1.2 を参照）。オラパリブ投与後の速やかな軽度のクレアチニン増加、及びオラパリブ中止後のベースライン値への回復は、オラパリブが *in vitro* で OCT2 及び MATE1 に阻害作用を示したことと整合するものであった（臨床的安全性 2.7.4.8.3.2 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ため、腎機能低下の程度に関連せず、血清クレアチニンはクレアチニン排出過程が影響を受けることで増加することがある。クレアチニン排出は、腎臓におけるトランスポーター阻害により発生することが最も多く、関与する主なトランスポーターは OCT2（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。添付文書（案）には、オラパリブの投与時に血中クレアチニン増加が認められていることが反映されており、これに変更はない。

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、性別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、錠剤併合データセット（乳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、アジア人等を含む）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、欧州連合／米国の乳癌／卵巣癌患者集団と同様であった。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。

2.5.5.4.4.1 年齢の影響

いずれの年齢区分でも、有害事象、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頻度は同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、65 歳未満及び 65～74 歳に比較し 75～84 歳でやや高かった。死亡に至った有害事象は、65 歳未満で 1 件、65～74 歳で 1 件報告された。年齢にかかわらず、有害事象の種類は同様であった（臨床的安全性 2.7.4.8.1.2 項を参照）。患者の年齢に基づく用量調節は不要である。

2.5.5.4.4.2 人種の影響

300 mg1 日 2 回併合データセットにおけるオラパリブの安全性プロファイルは白人と白人以外でほぼ同様であった。白人以外の患者 125 例（125/687 例〔18.2%〕）の安全性データを検討した結果、その忍容性プロファイルはオラパリブ投与例全体での忍容性プロファイルと一致していた。

白人患者に比較し白人以外の患者で発現頻度の高かった有害事象は、悪心（55.2%）、貧血（44.0%）、嘔吐（28.0%）、疲労及び食欲減退（各 27.2%）であった。白人患者に比較し白人以

外の患者で発現頻度が高かった（発現率の差が 5%以上）CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、好中球数減少及び白血球数減少であった（臨床的安全性 2.7.4.8.1.3 項を参照）。

オラパリブの体内動態に人種差は認められていない（2.5.3.1.1項参照）。また、OlympiAD 試験において、日本人集団と全体集団で、有害事象プロファイルに顕著な違いはみられなかったことから、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　　性別の影響

乳癌に罹患するのはほとんどが女性であるものの、OlympiAD 試験の患者の 7 例が男性であった（オラパリブ群で 5 例［2.4%］、医師が選択した化学療法群で 2 例［2.2%］）。OlympiAD 試験の少数の男性患者から得られたデータを検討した結果、オラパリブの安全性プロファイルに男女間で相違はなかった。性別に基づく用量調節は不要である。

2.5.5.4.4.4　　体重の影響

体重に基づく用量調節は必要ない。

2.5.5.4.4.5　　肝機能障害の影響

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）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、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）へのオラパリブの使用は推奨されない。

2.5.5.4.4.6　　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、重度の腎機能障害患者又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下）患者へのオラパリブの使用は推奨されない。

2.5.5.4.4.7　　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 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。妊娠及び授乳時の使用に関する指針は、添付文書（案）「使用上の注意」の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に記載している。

オラパリブには染色体異常誘発性があるため、またオラパリブ又はその代謝物が精液中に移行するか否かが不明であるため、男性患者は、リムパーザ錠による治療中及びリムパーザ錠の最終投与から 3 カ月後までの期間中に妊娠している又は妊娠の可能性がある女性と性交する際にはコンドームを使用しなければならない。男性患者の女性パートナーも、妊娠の可能性がある場合は有効な避妊法を使用しなければならない。男性患者は、リムパーザ錠による治療中及びリムパーザ錠の最終投与から 3 カ月後までの期間中は精子を提供しないこと。この男性患者に対する注意

事項は、添付文書（案）の「使用上の注意」の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に記載している。

2.5.5.4.4.8　　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刺激性のなさを考えると、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オラパリブに関する安全性の懸念事項ごとに表 15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 15　　医薬品安全性監視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		
骨髄抑制（貧血、血小板減少症、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 - 使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照
間質性肺疾患	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 - 使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照
重要な潜在的リスク		
二次性悪性腫瘍（骨髄異形成症候群〔MDS〕／急性骨髄性白血病〔AML〕を含む）	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 - 使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照
胚・胎児毒性	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 -使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照
腎機能障害患者への投与	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 - 使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書（案）参照

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

オラパリブ錠剤はまだ市販されておらず、本製剤又は適応症に関する市販後データは得られていない。

2017 年 5 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、欧州、米国、スイス、オーストラリア及びカナダを含む 50 カ国超で承認されている。オラパリブカプセルの市販後データにおいて、新たな安全性所見は報告されていない。オラパリブカプセルの累積市販後データについては、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）を参照のこと。

2.5.5.7 結論：g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者におけるオラパリブの安全性プロファイル

OlympiAD 試験で認められたオラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、オラパリブの錠剤併合データにおける安全性及び忍容性プロファイルと一致し、g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者の治療において、安全性及び忍容性プロファイルが許容可能であることが示されている。

- 悪心、嘔吐、疲労（無力症を含む）、ヘモグロビン減少（貧血）、好中球数減少（好中球減少症）、リンパ球数減少（リンパ球減少症）、血小板数減少（血小板減少症）、白血球数減少（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、血中クレアチニン増加、過敏性反応、発疹、皮膚炎、及び咳嗽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、一貫して、同様に報告されている。
  - 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。新たに副作用として追加された咳嗽は軽度であり、オラパリブの当該効能・効果におけるベネフィットリスクに影響を与えるものではなかった。
  - 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）に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。
  - 少数例での検討ではあるが OlympiAD 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悪心、食欲減退、及び貧血であった。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、OlympiAD 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。
- MDS/AML、及び他の二次性悪性腫瘍は、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。前治療として複数の化学療法を受けてい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、最終的に患者が進行により死亡する転移性 HER2 陰性乳癌患者において、オラパリブのベネフィット・リスクバランスは、妥当と考えられる。

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、g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者の治療において、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが立証された。OlympiAD 試験の有効性データは、オラパリブ投与群では医師が選択した化学療法群と比較して臨床的に統計学的に有意かつ有意義な大幅な PFS 延長が認められることを示し、副次的有効性評価項目の結果は、主要有効性評価項目の結果を支持するものであった。オラパリブで特定されている安全性リスク（2.5.6.3項）は、申請する効能・効果及び有効性のベネフィットとの関連において、許容可能と考えられる。

2.5.6.1 乳癌の治療について

2.5.6.1.1 疾患

乳癌は生命を脅かす疾患であり、本邦における女性に発生する悪性腫瘍のうち、最も頻度の高いものの一つである。また、乳癌は女性の癌による死亡原因の第 5 位であった（NCC 2016b）。乳癌の罹患数は 2010 年に 68,071 人、2011 年に 72,472 人、2012 年に 73,997 人と報告されており（NCC 2016a）、2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「乳房の悪性新生物」の総患者数は約 208,000 人と報告されている（MHLW 2014）。一方、米国においても、乳癌は女性の癌による死亡原因の第 2 位、癌による死亡原因全体の第 4 位である（American Cancer Society 2017）。2017 年に、米国では新たに 255,180 例が乳癌と診断され、約 41,070 人が乳癌で死亡すると推定される（American Cancer Society 2017）。欧州 40 カ国において、年齢で調整した 2012 年の罹患率は 92.8/100,000、死亡率は 23.1/100,000 と推定される（EUCAN 2017）。

2.5.6.1.2 現在の治療法

現在、g*BRCA* 変異を有する転移性乳癌患者に特化して承認されている治療薬はなく、これらの患者はホルモン受容体及び HER2 の発現状況に応じて治療されている（NCCN 2017）。OlympiAD 試験で対象とした患者集団、すなわち内分泌療法の適応とならず、補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系を投与された転移性乳癌患者では、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン単独による単剤療法を順次行うことが望ましい選択肢の一つである。HER2 陰性転移性乳癌患者では、望ましい一次化学療法は存在しない。

オラパリブは高い特異性と良好な忍容性を有する PARP 阻害薬であり、高いアンメットニーズを有する HER2 陰性転移性乳癌を有する g*BRCA* 変異陽性患者に対する、最初の標的治療として治療の選択肢となりうる。

2.5.6.2 オラパリブのベネフィット

オラパリブは、g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者に対する分子標的治療であり、OlympiAD 試験における BICR の評価に基づく PFS 中央値は、オラパリブ投与例の 7.0 カ月に対して医師が選択した化学療法投与例では 4.2 カ月となり、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長をもたらした。この PFS の延長が臨床的に意義のあるものとみなされるのは、それが病勢進行又は病勢進行前の死亡のリスクを 42%低下させることに相当するからである（HR：0.58、95%CI：0.43～0.80、P=0.0009）。また、PFS2 についても、オラパリブの投与により、医師が選択した化学療法群と比較し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（HR：0.57、95%CI：0.40～0.83、P=0.0033）、オラパリブ群における ORR は医師が選択した化学療法群と比較してほぼ 2 倍であった（それぞれ 59.9% vs 28.8%）。OS（イベント発現割合 46%）については、数値的にオラパリブが優位となる HR が示されており（HR：0.90、95%CI：0.63～1.29、P=0.5665）、医師が選択した化学療法群と比較してオラパリブ投与群における OS への悪影響は示唆されなかった。OlympiAD 試験で得られたデータから、オラパリブが持続的な臨床効果を示すことが立証され、治療を 1 年超継続した患者が化学療法群で 9.9%であったのに対し、オラパリブ群で 27.3%であった。OlympiAD 試験の日本人集団（24 例）においても、有効性の結果は全体集団とほぼ一貫していることが示された（PFS：HR 0.45、95% CI 0.15～1.32、PFS2：HR 0.57、95% CI 0.18～1.79、OS：HR 0.93、95% CI 0.23～3.72、ORR：オラパリブ群 69.2% vs 化学療法群 16.7%）。

g*BRCA* 変異陽性転移性乳癌患者の集団内では、いずれのサブグループにおいても、検討された患者集団全体と比較して異なる効果は示されなかった。事前に規定した全てのサブグループを通じ、オラパリブ群では臨床的に意義のある進行又は死亡リスクの低下（範囲：18%～61%）が認められた。OlympiAD 試験では、治療とサブグループとの交互作用が生じることを示す統計学的エビデンスはみられなかった。数値的な差はあったものの、表現型を問わず、オラパリブの臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。

更に、オラパリブ投与群では、医師が選択した化学療法群と比較して、全般的 QoL スコア（EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態／OoL 尺度に基づく）にも名目上の統計学的有意な改善が認められ、治療法に対する満足度（CTSQ に基づく）も高かった。

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、十分に明らかにされている。オラパリブの投与に伴う有害事象は概ね軽度又は中等度であり、用量調節又は標準的な対症療法によって管理可能であり、投与中止を要することは稀である。OlympiAD 試験のデータから、オラパリブ錠剤（300 mg 1 日 2 回投与）が忍容性を有し、g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者の治療に適切であることが確認されている。

OlympiAD 試験におけるオラパリブの安全性プロファイル

OlympiAD 試験の安全性データは以下のことを示している。

- オラパリブ群の主な有害事象（発現率≥20%）は、悪心、貧血、嘔吐、疲労、下痢及び頭痛であったが、いずれも重症度は概して軽度又は中等度で、投与中止に至ることはなかった。医師が選択した化学療法群の主な有害事象（発現率≥20%）は、悪心、好中球減少症、貧血、疲労、下痢、PPE 症候群、及び白血球数減少であった。

- 咳嗽の発現頻度が、医師が選択した化学療法群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された事象のほとんどは軽度又は中等度であったが、「咳嗽」はオラパリブの副作用一覧に追加された。
- オラパリブ群における CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、医師が選択した化学療法よりも低かった（それぞれ 36.6%及び 50.5%）。貧血の発現頻度はオラパリブ群のほうが高く、好中球減少症及び白血球減少症の発現頻度は医師が選択した化学療法群のほうが高かった。
- 重篤な有害事象が発現した患者の割合は、オラパリブ群で 15.6%、医師が選択した化学療法群で 17.6%であった。オラパリブ群で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は貧血であったが、その発現率は 2.4%に過ぎなかった。
- オラパリブ群において、投与中止に至った有害事象の発現頻度は医師が選択した化学療法群と比較して低かった（それぞれ 4.9%及び 7.7%）。投与中止に至った主な有害事象は主に血液毒性であった。
- 1 年以上投与が継続された患者の割合はオラパリブ群で 27.3%、医師が選択した化学療法群で 9.9%であった。
- OlympiAD 試験で MDS/AML 又は肺臓炎の報告はなかった。
- OlympiAD 試験の日本人患者における有害事象プロファイルは、OlympiAD 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。

以上より、OlympiAD 試験におけるオラパリブの安全性プロファイルは、全試験を通じたオラパリブの安全性プロファイルとほぼ一致していた。この安全性プロファイルは、卵巣癌を対象とする過去の製造販売承認申請において明らかにされ、オラパリブの錠剤及びカプセル剤を通じて認められたものである。

臨床プログラム全体を通じたオラパリブの安全性プロファイル

OlympiAD 試験の患者を含むオラパリブの安全性プロファイルは、オラパリブの既知の安全性プロファイルとほぼ一致している。

主な低グレードの副作用である悪心、嘔吐、及び疲労は、癌患者の治療に当たる腫瘍内科医により日常的に管理される。低グレードで発現が間欠的であるということは、悪心及び嘔吐は経験的に治療可能であり、制吐薬による予防は不要であることを意味する。貧血を含む血液学的変化について、添付文書（案）に規定したとおり、血液学的臨床検査パラメータの標準的な評価方法を用いて、日常的にモニタリングすべきである。このようなモニタリングは、抗癌治療を受ける患者で日常的に行われている。副作用は、必要に応じて、癌患者に対する標準医療に従い、オラパリブの休薬又は減量、標準的な方法による対症療法（例：悪心及び嘔吐に対する制吐薬、貧血に対する輸血）、あるいは稀ではあるがオラパリブの投与中止によって管理可能である。

オラパリブを投与される患者において、MDS/AML は稀ではあるが、重要な潜在的リスクである。オラパリブの臨床開発プログラム全体を通じて得られたエビデンスは、オラパリブと上記事象との因果関係は確立していないとの結論を裏付けるものである。

HER2 陰性乳癌を有する *gBRCA* 変異陽性患者の集団では、オラパリブによる治療の治療域は良好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

g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌は、重篤で生命を脅かす疾患であり、新たな治療薬が必要とされている。内分泌療法の適応とならず、補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤を投与された後の転移性乳癌患者では、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン単独による単剤療法を順次行うことが望ましい選択肢の一つとなっている。現在、特に g*BRCA* 変異陽性転移性乳癌患者に対して承認された治療はなく、患者はホルモン受容体及び HER2 の発現状況に応じて治療されている。これらの患者並びにホルモン療法を受けたが進行し、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された ER 陽性及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の表現型を有する患者及び TNBC の表現型の患者には、高いアンメットメディカルニーズが存在する。

乳癌では、一部の患者では g*BRCA* 変異が発症を引き起こすことが知られており、これらの患者は容易に特定できる。生殖細胞系 *BRCA* 遺伝子検査は、遺伝性の乳癌及び卵巣癌のリスクを確認するため、実臨床において利用されている。

オラパリブは *BRCA* 変異陽性腫瘍細胞における相同組換え修復異常（HRD）を選択的に標的とするため、PARP 阻害薬としてのオラパリブの作用機序は、g*BRCA* 変異陽性乳癌患者の治療に理想的に適している。よって、実地臨床において、バリデートされた使用可能な検査法を用いて容易に特定できる、明確に定義された患者集団が存在する。

オラパリブは望ましいベネフィット・リスクプロファイルを示し、g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者において PFS の臨床的意義のある統計学的有意な延長をもたらし、PFS2 の統計学的有意な延長ももたらした。また、OS に悪影響はみられず、オラパリブ群における ORR は医師が選択した化学療法群のほぼ 2 倍であり、全般的 QoL スコアにも名目上の統計学的有意な改善が認められた。オラパリブについて特定された安全性のリスクは申請する効能・効果における有効性ベネフィットに照らせば、許容可能なものであると判断される。オラパリブと関連がある有害事象は概ね軽度又は中等度で、標準的な治療により管理可能なものであった。したがって、これらの有害事象から、オラパリブは上記乳癌患者の治療に適していることが実証される。また、錠剤という剤型も、現在利用可能な他の治療選択肢と比較して、経口投与の利便性をもたらすと考える。

化学療法による前治療歴のある生殖細胞系列 *BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌の成人患者の治療薬として単独投与での使用において、オラパリブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、高いアンメットメディカルニーズのある、g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者集団に対し、最初の分子標的治療の機会を提供することができると考える。

OlympiAD 試験の日本人集団におけるオラパリブの有効性及び安全性について、全体集団とほぼ一貫性がみられたことから、OlympiAD 試験の全集団でみられた g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性乳癌患者に対するオラパリブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは日本人の同患者においても同様に期待できると考える。

弊社は、「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」をオラパリブの効能・効果に追加するため、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、本邦で承認申請するコンパニオン診断検査（BRACAnalysis 診断システム）を用いて実臨床において容易に特定できる。

2.5.7 参考文献

American Cancer Society 2017

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2017. Accessed 20 June 2017 from URL: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf

Antoniou et al 2003

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.

Babacan et al 2015

Babacan T, Efe O, Hasirci AS, Demirci F, Buyukhatipoglu H, Balakan O, et al. Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer. Tumori 2015;101(4):418-23.

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.

Byrski et al 2012

Byrski T, Dent R, Blecharz P, Foszczynska-Kloda M, Gronwald J, Huzarski T, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with *BRCA1*-positive metastatic breast cancer. Breast Can Res 2012;14:R110.

Cardoso et al 2012

Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). Breast 2012;21(3)242-52.

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 12 May 2016 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guidelines/2013/01/WC500137126.pdf

CHMP Guidance 2012

EMA/CHMP/205/95/Rev 4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Accessed 12 May 2016 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.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):1101–08.

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.

Cortes et al 2010

Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2010;28(25):3922-9.

Cortes et al 2011

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377(9769):914-23.

Cristofanilli et al 2016

Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, Ro J, Im S, Masuda, N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology 2016;17(4):425-39.

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. Accessed 21 June 2017 from URL: https://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/MPMonograph_complete.pdf

Dear et al 2013

Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, and Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;18(12):CD008792. DOI: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.

EUCAN 2017

EUCAN European cancer estimates. Accessed 4 April 2017. Available at: http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f.

Farmer et al 2005

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434:917 20.

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 12 May 2016 from URL: http://www.fda.gove/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf

Fowble et al 2001

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nocolaou 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;51:679-90.

Friedenson 2007

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

Gargiulo et al 2016

Gargiulo P, Pensabene M, Milano M, Arpino G, Giuliano M, Forestieri V et al. Long-term survival and BRCA status in male breast cancer; a retrospective single-center analysis. BMC Cancer 2016;16:375-86.

Gelmon et al 2011

Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol. 2011;12:852-61.

Gudmundsdottir and Ashworth 2006

Gudmundsdottir K and Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene 2006;25(43):5864-74.

Hortobagyi et al 2016

Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, Yap Y-S, Sonke G, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48.

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 21 June 2017 from URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf

ICH E9 Guidance 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 12 May 2016 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf

Ikeda et al 2001

Noriko I, Yasuo M, Kohri Y, Eiichi S, Yoshizo S, Moritoshi K, and Shinzaburo N. Frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families. Int. J. Cancer 2001: 91, 83–88.

Kaufman et al 2010

Kaufman M, Maass N, Costa SD, Schneeweiss A, Loibl S, Sütterlin MW, et al. First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: results of the MONICA trial. Eur J Cancer 2010;46(18):3184-91.

Kaufman et al 2015

Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015;33(6):594-601.

Lan and DeMets 1983

Lan K and DeMets D. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70:659 63.

Litton et al 2016

Litton JK, Blum JL, Im Y-H, Martin M, Mina L, Roché H, et al. EMBRACA: A phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm international study of the oral PARP inhibitor talazoparib (BMN 673) versus physician's choice in BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer. [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015; AACR; Cancer Res 2016;76(4) OT1-03-16.

Martín et al 2007

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Arm (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007;8(3):219-25.

Mateo et al 2015

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R et al. DNA repair defects and PARP inhibition in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(18):1697-708.

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;121:1737-46.

Mavaddat et al 2012

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 January; 21(1):134-47.

McCabe et al 2006

McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition. Cancer Res 2006;66:8109-15.

McIntyre et al 2014

McIntyre K, O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Glück S, Berrak E, Song JX, et al. Phase 2 study of eribulin mesylate as a first-line therapy for locally recurrent or metastatic human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014;146(2):321-8.

MHLW 2012

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」

MHLW 2014

厚生労働省　患者調査（2014 年）
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/xls/hyo.xls

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.

Moreno-Aspitia and Perez 2009

Moreno-Aspitia A and Perez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. Mayo Clin Proc 2009;84:533-45.

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 SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. AACR 2012;72(21):5588-99.

NCCN 2017

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer; 2017. Accessed 19 June 2017 from URL: https://www.NCCN.org/patients.

NCC 2016a

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

NCC 2016b

国立がん研究センターがん対策情報センター、人口動態統計によるがん死亡データ（1958 年～2015 年）

http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_mortality(1958-2015).xls

Papaldo et al 2006

Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, et al. A Phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. Ann Oncol 2006;17(4):630-6.

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):405-423.

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 2017

SEER cancer statistics factsheets: breast cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Accessed 03 July 2017 from URL: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html.

Sugano et al 2008

Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, et al. Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. Cancer Sci. 2008 Oct;99(10):1967-76.

Takei et al 2015

竹井淳子, 山内英子. 家族性乳癌の頻度・診断と治療. 腫瘍内科 2015; 16(3): 211-218.

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;74:359–71.

Trask et al 2008

Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, and Hsu M-A. Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire. Value Health 2008;11(4):669-79.

Tutt et al 2014

Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). Program and abstracts of the 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9-13, 2014; San Antonio, Texas. Abstract S3-01.

Vahdat et al 2009

Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2009;27(18):2954-61.

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);18S:11017.

Winter et al 2016

Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. Ann Oncol 2016;27(8):1532-38.

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):1371-76.

Zhang et al 2015

Zhang J, Wang L, Wang Z, Hu X, Wang B, Cao J, et al. A phase II trial of biweekly vinorelbine and oxaliplatin in second- or third-line metastatic triple-negative breast cancer. Cancer Biol Ther 2015;16(2):225-32.

日本乳癌学会 2015

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015 年版（第 3 版）、日本乳癌学会

付録A　　副作用の発現頻度

(a)　　OlympiAD 試験に基づく副作用の発現頻度

OlympiAD 試験に基づく副作用の発現頻度を表 16及び表 17に示す。全ての副作用は、重症度が概ね軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、投与中止を要することは稀であった。

表 16　　オラパリブの投与に伴う副作用と特定された事象の OlympiAD 試験における発現頻度

器官別大分類／基本語	オラパリブ 300 mg1 日 2 回 N=205		医師が選択した化学療法 [a] N=91	
	全グレードの CTCAE n（%）	CTCAE グレード 3 以上 n（%）	全グレードの CTCAE n（%）	CTCAE グレード 3 以上 n（%）
血液およびリンパ系障害				
貧血 [b]	82 (40.0)	33 (16.1)	24 (26.4)	4 (4.4)
好中球減少症 [b]	56 (27.3)	19 (9.3)	45 (49.5)	24 (26.4)
血小板減少症 [b]	23 (11.2)	8 (3.9)	11 (12.1)	2 (2.2)
リンパ球減少症	17 (8.3)	4 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
白血球減少症 [b]	52 (25.4)	11 (5.4)	28 (30.8)	12 (13.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽 [b]	37 (18.0)	0	6 (6.6)	0
胃腸障害				
悪心	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)
嘔吐	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)
下痢	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0
消化不良	16 (7.8)	0	4 (4.4)	0
上腹部痛	15 (7.3)	0	5 (5.5)	1 (1.1)
口内炎	15 (7.3)	0	10 (11.0)	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）	75 (36.6)	8 (3.9)	33 (36.3)	1 (1.1)
臨床検査				
クレアチニン増加	6 (2.9)	0	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0
神経系障害				
頭痛	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)
味覚異常	19 (9.3)	0	6 (6.6)	0
浮動性めまい	16 (7.8)	0	7 (7.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
過敏症 [b]	0	0	1 (1.1)	0
発疹 [b]	10 (4.9)	0	5 (5.5)	0
皮膚炎 [b]	1 (0.5)	0	0	0

a　　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。

b 貧血は以下の基本語を含む；貧血、赤血球減少症、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少
好中球減少症は以下の基本語を含む；好中球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少、好中球数減少、発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症
血小板減少症は以下の基本語を含む；血小板減少症, 血小板数減少、血小板生成減少、血小板クリット減少
リンパ球減少症は以下の基本語を含む；リンパ球数減少、リンパ球百分率減少、リンパ球減少症
白血球減少は以下の基本語を含む；白血球減少症、白血球数減少
咳嗽は以下の基本語を含む；咳嗽、湿性咳嗽
過敏症は以下の基本語を含む；薬物過敏症、過敏症
発疹は以下の基本語を含む；剥脱性発疹、全身紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹
皮膚炎は以下の基本語を含む；皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎.

CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬品用語集
第 5 部 3.5.3.4 項、表 2.7.4.1.5.2.1b, 2.7.4.1.5.2.2b, 2.7.4.1.5.2.3b, 2.7.4.1.5.2.4b, 2.7.4.1.5.2.5b, 2.7.4.1.5.2.6b, 2.7.4.1.5.2.7b, 2.7.4.1.5.2.8b, 2.7.4.1.5.2.9b, 2.7.4.1.5.2.10b, 2.7.4.1.5.2.11b, 2.7.4.1.5.2.12b, 2.7.4.1.5.2.13b, 2.7.4.1.5.2.14b, 2.7.4.1.5.2.15b, 2.7.4.1.5.2.16b, 2.7.4.1.5.2.17b, 2.7.4.1.5.2.18b, 2.7.4.1.5.2.19b, 2.7.4.1.5.2.21b, 2.7.4.1.5.2.22b より引用

表 17　オラパリブの投与に伴う臨床検査値所見の発現頻度（OlympiAD 試験）

臨床検査項目 [b]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 N=205		医師が選択した化学療法 [a] N=91	
	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	169/205 (82.4)	34/205 (16.6)	59/90 (65.6)	3/90 (3.3)
好中球絶対数減少	93/202 (46.0)	22/202 (10.9)	58/89 (65.2)	34/89 (38.2)
血小板減少	68/205 (33.2)	7/205 (3.4)	25/90 (27.8)	0
リンパ球減少	121/165 (73.3)	34/165 (20.6)	45/71 (63.4)	2/71 (2.8)
白血球減少	139/197 (70.6)	16/197 (8.1)	60/86 (69.8)	20/86 (23.3)
MCV 増加 [c]	125/184 (67.9)	-	23/79 (29.1)	-
血清クレアチニン増加	36/204 (17.6)	1/204 (0.5)	8/90 (8.9)	0

a カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
b CTCAE グレード 1 の臨床検査値を有する患者を試験に組入れることは可能であった。
c MCV がベースラインでは低値又は正常であったが、基準値上限超まで上昇した被験者の割合を示す。
CTCAE：有害事象共通用語規準、MCV：平均赤血球容積
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.7.1.2.1、11.3.7.1.3 より引用

(b)　　併合データに基づく副作用の発現頻度

オラパリブ投与集団全体で併合した全体的な副作用の発現頻度［すなわち、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回の錠剤併合データ（卵巣癌を対象とする錠剤の承認申請から更新し、OlympiAD 試験を含む）及びオラパリブカプセルを 400 mg 1 日 2 回投与する試験（卵巣癌を対象とする錠剤の承認申請から変更なし）を含む］表 18及び表 19に示す。

全ての副作用は、重症度が概ね軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、投与中止を要することは稀であった。

表 18　　オラパリブの投与に伴う副作用として特定された事象に関する、錠剤の併合データ及び全体での有害事象発現頻度

器官別大分類／基本語	錠剤単独投与併合データ N=687		全体（錠剤及びカプセル） N=1453			
	全グレードの CTCAE n（%）	CTCAE グレード 3 以上 n（%）	全グレードの CTCAE n（%）	発現頻度分類	CTCAE グレード 3 以上 n（%）	発現頻度分類
血液およびリンパ系障害						
貧血 [a]	251 (36.5)	101 (14.7)	469 (32.3)	非常に多い	205 (14.1)	非常に多い
好中球減少症 [a]	120 (17.5)	41 (6.0)	171 (11.8)	非常に多い	67 (4.6)	多い
血小板減少症 [a]	65 (9.5)	15 (2.2)	118 (8.1)	多い	33 (2.3)	多い
リンパ球減少症 [a]	29 (4.2)	8 (1.2)	34 (2.3)	多い	10 (0.7)	少ない
白血球減少症 [a]	93 (13.5)	20 (2.9)	137 (9.4)	多い	41 (2.8)	多い
胃腸障害						
悪心	416 (60.6)	8 (1.2)	893 (61.5)	非常に多い	29 (2.0)	多い
嘔吐	236 (34.4)	11 (1.6)	516 (35.5)	非常に多い	36 (2.5)	多い
下痢	180 (26.2)	6 (0.9)	365 (25.1)	非常に多い	19 (1.3)	多い
消化不良	68 (9.9)	0	195 (13.4)	非常に多い	0	-
上腹部痛	59 (8.6)	1 (0.1)	134 (9.2)	多い	3 (0.2)	少ない
口内炎	45 (6.6)	3 (0.4)	81 (5.6)	多い	6 (0.4)	少ない
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労（無力症を含む）	358 (52.1)	32 (4.7)	829 (57.1)	非常に多い	89 (6.1)	多い
臨床検査						
クレアチニン増加	32 (4.7)	0	75 (5.2)	多い	2 (0.1)	少ない
平均赤血球容積増加	2 (0.3)	0	2 (0.1)	少ない	0	-
代謝および栄養障害						
食欲減退	160 (23.3)	3 (0.4)	331 (22.8)	非常に多い	8 (0.6)	少ない
神経系障害						
頭痛	128 (18.6)	3 (0.4)	262 (18.0)	非常に多い	5 (0.3)	少ない
味覚異常	113 (16.4)	0	220 (15.1)	非常に多い	0	-

表 18　　オラパリブの投与に伴う副作用として特定された事象に関する、錠剤の併合データ及び全体での有害事象発現頻度

器官別大分類／基本語	錠剤単独投与併合データ N=687		全体（錠剤及びカプセル） N=1453			
	全グレードの CTCAE n（%）	CTCAE グレード 3 以上 n（%）	全グレードの CTCAE n（%）	発現頻度分類	CTCAE グレード 3 以上 n（%）	発現頻度分類
浮動性めまい	67 (9.8)	1 (0.1)	170 (11.7)	非常に多い	4 (0.3)	少ない
免疫系障害						
過敏症 [a]	2 (0.3)	0	9 (0.6)	少ない	0	-
発疹 [a]	42 (6.1)	0	125 (8.6)	多い	0	-
皮膚炎 [a]	4 (0.6)	0	8 (0.6)	少ない	0	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽 [a]	119 (17.3)	2 (0.3)	247 (17.0)	非常に多い	3 (0.2)	少ない

副作用の発現頻度は以下のように定義する：非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上 1/10 未満）、少ない（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）及び非常にまれ（1/10,000 未満）（単発報告を含む）。

a　貧血は以下の基本語を含む；貧血、赤血球減少症、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少
好中球減少症は以下の基本語を含む；好中球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少、好中球数減少、発熱性好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症
血小板減少症は以下の基本語を含む；血小板減少症, 血小板数減少、血小板生成減少、血小板クリット減少
リンパ球減少症は以下の基本語を含む；リンパ球数減少、リンパ球百分率減少、リンパ球減少症
白血球減少は以下の基本語を含む；白血球減少症、白血球数減少
過敏症は以下の基本語を含む；薬物過敏症、過敏症
発疹は以下の基本語を含む；剥脱性発疹、全身紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹
皮膚炎は以下の基本語を含む；皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎
咳嗽は以下の基本語を含む；咳嗽、湿性咳嗽

CTCAE：有害事象共通用語規準

第 5 部 3.5.3.4 項、表 2.7.4.1.5.2.1a, 2.7.4.1.5.2.2a, 2.7.4.1.5.2.3a, 2.7.4.1.5.2.4a, 2.7.4.1.5.2.5a, 2.7.4.1.5.2.6a, 2.7.4.1.5.2.7a, 2.7.4.1.5.2.8a, 2.7.4.1.5.2.9a, 2.7.4.1.5.2.10a, 2.7.4.1.5.2.11a, 2.7.4.1.5.2.12a, 2.7.4.1.5.2.13a, 2.7.4.1.5.2.14a, 2.7.4.1.5.2.15a, 2.7.4.1.5.2.16a, 2.7.4.1.5.2.17a, 2.7.4.1.5.2.18a, 2.7.4.1.5.2.19a, 2.7.4.1.5.2.20a, 2.7.4.1.5.2.21a, 2.7.4.1.5.2.22a, 2.7.4.2.1.2, 2.7.4.2.1.5, 2.7.4.2.5.2.1a, 2.7.4.2.5.2.2a, 2.7.4.2.5.2.3a, 2.7.4.2.5.2.4a, 2.7.4.2.5.2.5a, 2.7.4.2.5.2.6a, 2.7.4.2.5.2.7a, 2.7.4.2.5.2.8a, 2.7.4.2.5.2.9a, 2.7.4.2.5.2.10a, 2.7.4.2.5.2.11a, 2.7.4.2.5.2.12a, 2.7.4.2.5.2.13a, 2.7.4.2.5.2.14a, 2.7.4.2.5.2.15a, 2.7.4.2.5.2.16a,から引用

表 19　オラパリブの投与に伴う臨床検査値所見の発現頻度（錠剤併合データ及び全併合データ）

臨床検査項目	錠剤併合データ N=687 CTCAE のグレード 2 以上の変化 n/N（%）	全併合データ (錠剤及びカプセル剤) N=1453 CTCAE のグレード 2 以上の変化 n/N（%）
ヘモグロビン	144/685 (21.0)	301/1444 (20.8)
好中球絶対数	146/674 (21.7)	246/1425 (17.3)
血小板	28/684 (4.1)	71/1443 (4.9)
リンパ球	186/680 (27.4)	398/1432 (27.8)
白血球	145/677 (21.4)	271/1436 (18.9)
血清クレアチニン増加 [a]	85/612 (13.9)	181/1364 (14.0)
MCV 増加 [b]	304/516 (58.9)	596/1057 (56.4)

a　ベースラインから 2 グレード（すなわち、0 から 2 以上へ、1 から 3 以上へ又は 2 から 4 へ）変化した患者を示す
b　投与期間中に MCV が基準値以下又は正常値から、基準値上限の 1 倍超に変化した患者を示す
CTCAE：有害事象共通用語規準、MCV：平均赤血球容積
第 5 部 3.5.3.4 項、表 2.7.4.1.8.2, 2.7.4.1.8.3, 2.7.4.1.8.4, 2.7.4.2.8.2, 2.7.4.2.8.3, 2.7.4.2.8.4 より引用