

審査報告書

令和元年 5 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] オラパリブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 10 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29 薬）第 400 号、平成 29 年 3 月 24 日付け薬生薬
審発 0324 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 31 年 3 月 29 日

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

申請品目

[販 売 名]	リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名]	オラパリブ
[申 請 者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 <u>BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</u> がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
	(下線部追加)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

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

本邦において、本薬は、2018 年 1 月に「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」、2018 年 7 月に「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬の BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の臨床開発として、申請者により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO1 試験) が 2013 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、SOLO1 試験を主要な試験成績として、2018 年 9 月に本薬の BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に関する承認申請が行われ、米国では 2018 年 12 月に「Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic BRCA-mutated (gBRCAm or sBRCAm) advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinumbased chemotherapy. Select patients with gBRCAm advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2019 年 2 月時点において、本薬は、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に関する効能・効果にて、2 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、SOLO1 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、SOLO1 試験を主要な試験成績として、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌」を予定される効能・効果として、2017 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (29 薬) 第 400 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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

SOLO1 試験における *BRCA* 遺伝子変異の検査法として、各治験実施医療機関による検査方法、Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad Integrated BRACAnalysis」及び「Myriad BRACAnalysis CDx」、BGI Clinical Laboratory の *BRCA* 遺伝子変異検査、並びに Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx Clinical Trial Assay」及び「FoundationOne CDx」が用いられた。なお、Myriad Genetic Laboratories 社の「BRACAnalysis 診断システム」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品等として、平成 31 年 2 月 28 日に製造販売承認事項一部変更承認されている。また、中外製薬株式会社の「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」についても、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品等として、平成 31 年 3 月 29 日に一変申請されている。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	SOLO1	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者	391 ①260 ②131	①本薬 300 mg を BID で経口投与 ②プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : SOLO1 試験<2013 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 5 月 17 日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法¹⁾による奏効が維持されている **BRCA** 遺伝子変異陽性²⁾ の高悪性度漿液性又は類内膜卵巣癌³⁾（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者（目標症例数：344 例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 15 カ国、118 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg 又はプラセボを BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、治験薬の投与開始から 2 年が経過した時点で、改変 RECIST ver1.1⁴⁾ に基づく画像評価で完全奏効が得られている場合には、治験薬の投与を中止することとされた一方、病変が認められる場合には、治験責任医師の判断により治験薬の投与の継続が可能とされた。

本試験に登録され無作為化された 391 例（本薬群 260 例、プラセボ群 131 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 11 例、プラセボ群 3 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群 1 例を除く 390 例（本薬群 260 例、プラセボ群 130 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 11 例、プラセボ群 3 例）。

本試験の主要評価項目は、改変 RECIST ver1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS とされ、PFS の主要解析は 206 件の PFS イベントが観察された時点で実施されることとされた。

有効性について、PFS の主要解析（2018 年 5 月 17 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

表 2 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 5 月 17 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	260	131
イベント数 (%)	102 (39.2)	96 (73.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	13.8 [11.1, 18.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.30 [0.23, 0.41]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

—：推定不可、*1：治療（本薬、プラセボ）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対する効果（完全奏効、部分奏効）を共変量とした Cox 回帰、*2：白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対する効果（完全奏効、部分奏効）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

¹⁾ 初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法として BV の投与を受けた患者は除外された。

²⁾ 血液検体又は腫瘍組織検体を用いて中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施された方法により検査され、下記の分類カテゴリー等の **BRCA1** 又は **BRCA2** の機能喪失を生じる変異（いずれかの分類の①又は②）に該当する変異が検出されることが組入れ基準とされた。なお、SOLO1 試験において、中央検査機関で用いられた Myriad の分類に基づく分類と各治験実施医療機関で用いられた分類との一致率は 93.8%であった。

➤ Myriad の分類：①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」

➤ BGI の分類：①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション」、④「非病的変異疑い」又は⑤「非病的変異」

➤ ACMG の分類：①「Class 1」、②「Class 2」、③「Class 3」、④「Class 4」又は⑤「Class 5」

³⁾ FIGO 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の患者が組み入れられた。また、Ⅲ期の患者では組み入れまでに 1 回の最大限の腫瘍減量術を受けていること、Ⅳ期の患者では組み入れまでに生検又は最大限の腫瘍減量術を受けていることが組入れ基準とされた。

⁴⁾ RECIST ver1.1 ではベースライン時の腫瘍評価において標的病変及び非標的病変を有しない場合は想定されていないため、ベースライン時に標的病変及び非標的病変を有しない患者に新病変が出現した場合の総合効果を進行と判定するように当該ガイドラインを改変した。

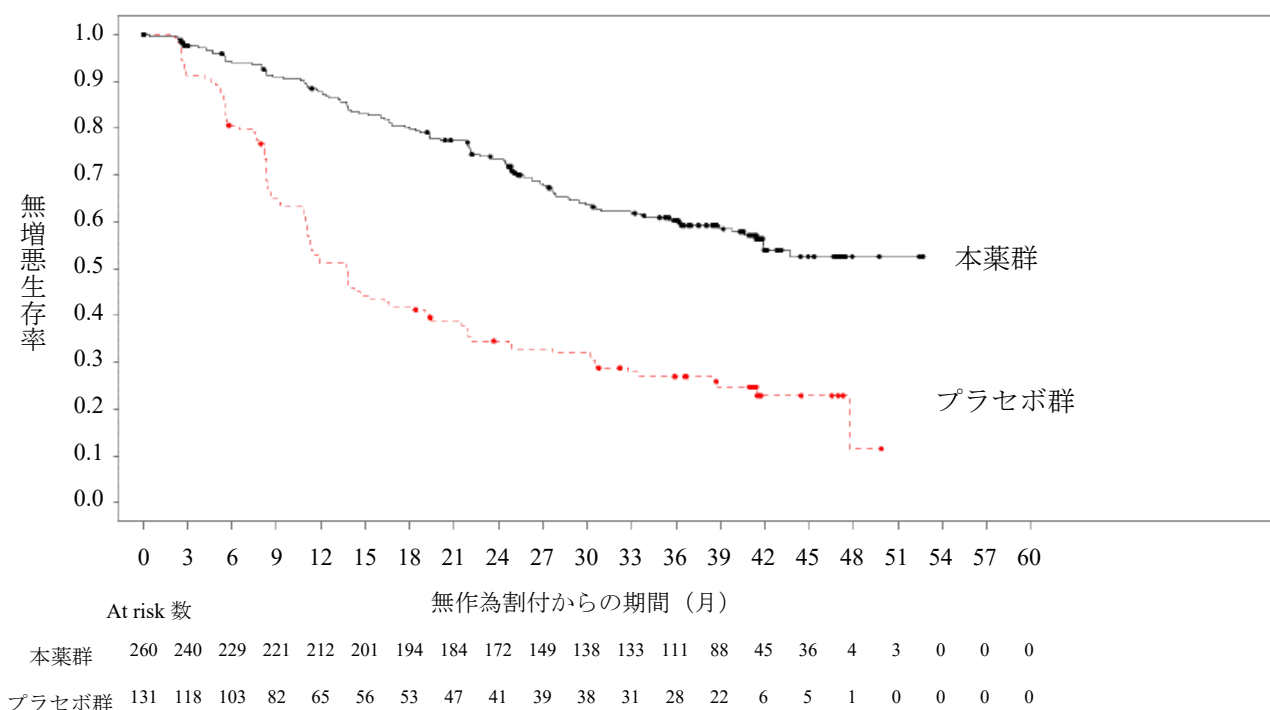


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT集団、2018年5月17日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は本薬群1/260例（0.4%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出されたSOLO1試験の全体集団を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け事務連絡）等に基づき、SOLO1試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されているBRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、SOLO1試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

SOLO1試験計画時におけるNCCNガイドライン（v.2.2013）において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に奏効した卵巣癌患者は、疾患進行まで更なる治療を追加することなく経過観察することとされ、推奨されている標準的な治療はなかったこと等から、対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、SOLO1 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている卵巢癌患者において、PFS を延長することは、疾患進行又は再発までの期間を延長し、疾患進行に伴う臨床症状の出現までの期間を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があることから、適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている卵巢癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、SOLO1 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、SOLO1 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.1.3 有効性の評価結果について

SOLO1 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。なお、独立中央判定による PFS の解析の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 PFS の解析結果 (独立中央判定、ITT 集団、2018 年 5 月 17 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	260	131
イベント数 (%)	75 (28.8)	75 (57.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	14.1 [11.1, 20.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.28 [0.20, 0.39]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

— : 推定不可、*1 : 治療 (本薬、プラセボ) 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対する効果 (完全奏効、部分奏効) を共変量とした Cox 回帰、*2 : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対する効果 (完全奏効、部分奏効) を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、SOLO1 試験では、PFS の主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた PFS2⁵⁾ 及び OS について、PFS2、OS の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。PFS2 及び OS については、有効性の評価を目的とした 1 回の中間解析を実施することとされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、PFS2 に対しては Stone の提案した方法 (Pharm Stat 2010; 9: 151-61)、OS に対しては Haybittle-Peto 法を用いることとされた。プラセボ群に対する本薬群の PFS2 のハザード比 [95%CI] は 0.50 [0.35, 0.72] (層別 log-rank 検定、p 値 (両側) = 0.0002、有意水準 (両側) 0.025) であり、PFS2 について統計学的な有意差が認められたことから、OS についても検定することとされた。OS の中間解析 (2018 年 5 月 17 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

⁵⁾ 無作為化から二次進行 (2 回目の疾患進行) 又は死亡までの期間。

表4 OSの中間解析結果（ITT集団、2018年5月17日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	260	131
イベント数 (%)	55 (21.2)	27 (20.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.95 [0.60, 1.53]	
p 値 (両側) *2	0.8903	

—：推定不可、*1：治療（本薬、プラセボ）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対する効果（完全奏効、部分奏効）を共変量とした Cox 回帰、*2：白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対する効果（完全奏効、部分奏効）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0002

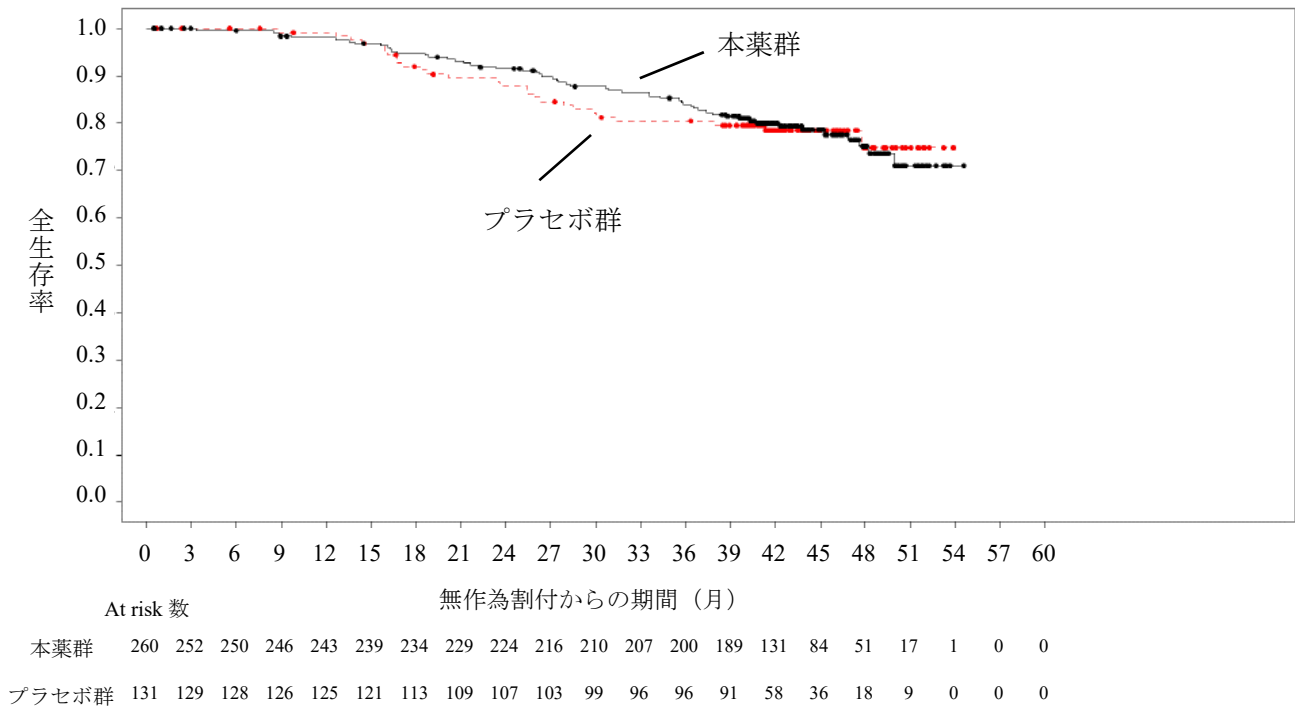


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2018年5月17日データカットオフ）

また、SOLO1 試験の日本人集団における治験責任医師判定による PFS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであった。

表5 日本人集団における PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 5 月 17 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	11	3
イベント数 (%)	4 (36.4)	1 (33.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1	1.18 [0.17, 23.01]	
p 値 (両側) *2	0.8854	

—：推定不可、*1：治療（本薬、プラセボ）のみを共変量とした Cox 回帰、*2：非層別 log-rank 検定

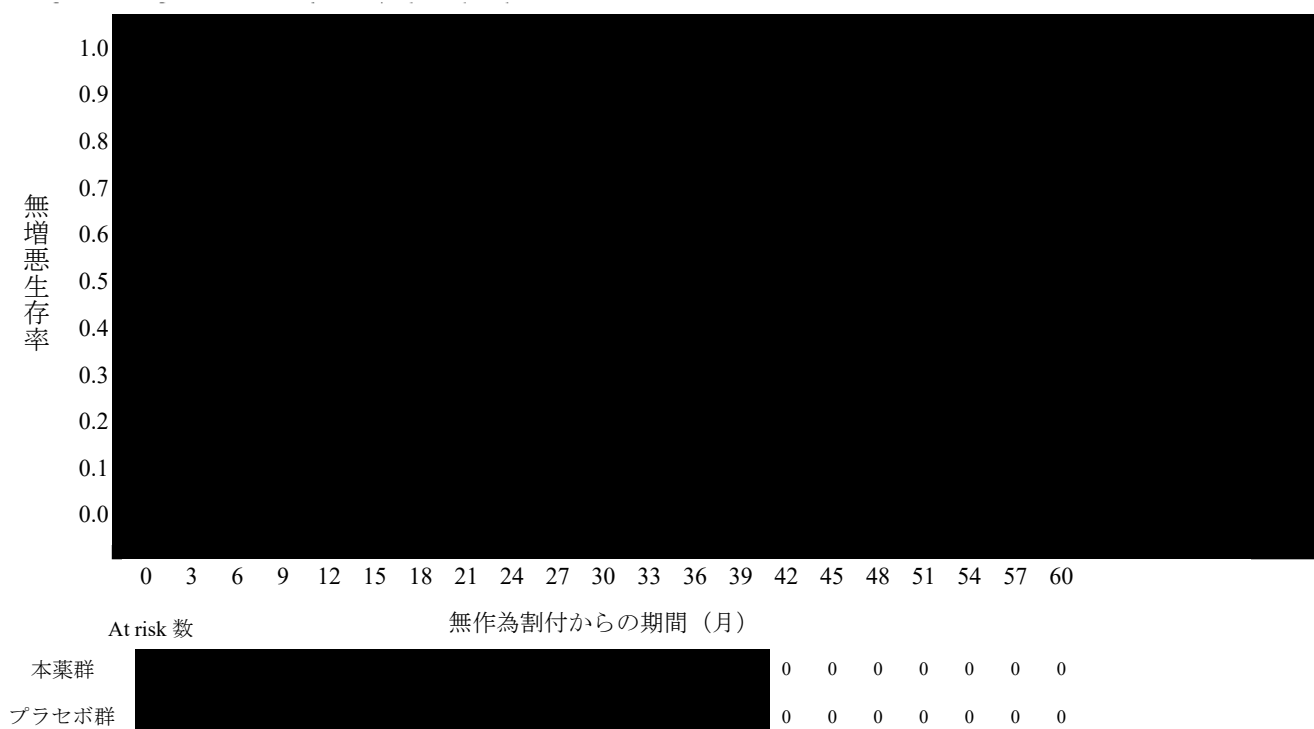


図3 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2018 年 5 月 17 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、SOLO1 試験の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- SOLO1 試験の主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- SOLO1 試験の副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められなかったこと。
- SOLO1 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の結果に加えて、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ *BRCA* 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO2 試験) において本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照)。

7.R.2 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍) (「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照) であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者においても、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、SOLO1 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SOLO1 試験における安全性の概要は表 6 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 260 例	プラセボ群 130 例
全有害事象	256 (98.5)	120 (92.3)
Grade 3 以上の有害事象	102 (39.2)	24 (18.5)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	54 (20.8)	16 (12.3)
投与中止に至った有害事象	30 (11.5)	3 (2.3)
休薬に至った有害事象	135 (51.9)	22 (16.9)
減量に至った有害事象	74 (28.5)	4 (3.1)

SOLO1 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（本薬群：201 例（77.3%）、プラセボ群：49 例（37.3%）、以下、同順）、疲労（106 例（40.8%）、39 例（30.0%））、嘔吐（104 例（40.0%）、19 例（14.6%））、貧血（99 例（38.1%）、12 例（9.2%））、味覚異常（68 例（26.2%）、5 例（3.8%））及び無力症（63 例（24.2%）、16 例（12.3%））であった。同様に、本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（55 例（21.2%）、2 例（1.5%））、本薬群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（）、本薬群で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（57 例（21.9%）、1 例（0.8%））、悪心（）、嘔吐（25 例（9.6%）、3 例（2.3%））、好中球減少症（21 例（8.1%）、4 例（3.1%））及び下痢（）、本薬群で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（44 例（16.9%）、1 例（0.8%））であり、本薬群で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌と既承認の効能・効果との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

SOLO1 試験の本薬群において認められた有害事象について、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巢癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）及びがん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD 試験）の本薬群における発現状況と比較した結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 初回化学療法後の卵巣癌患者、再発卵巣癌患者及び乳癌患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	初回化学療法後の卵巣癌 260 例	再発卵巣癌 195 例	乳癌 205 例
全有害事象	256 (98.5)	192 (98.5)	199 (97.1)
Grade 3 以上の有害事象	102 (39.2)	72 (36.9)	75 (36.6)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.5)	1 (0.5)
重篤な有害事象	54 (20.8)	35 (17.9)	32 (15.6)
投与中止に至った有害事象	30 (11.5)	21 (10.8)	10 (4.9)
休薬に至った有害事象	135 (51.9)	88 (45.1)	72 (35.1)
減量に至った有害事象	74 (28.5)	49 (25.1)	52 (25.4)

再発卵巣癌患者及び乳癌患者のいずれと比較しても初回化学療法後の卵巣癌患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は関節痛（初回化学療法後の卵巣癌：66 例（25.4%）、再発卵巣癌：29 例（14.9%）、乳癌：22 例（10.7%）、以下、同順）であった。同様に、初回化学療法後の卵巣癌患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は悪心（35 例（13.5%）、11 例（5.6%）、4 例（2.0%））であった。初回化学療法後の卵巣癌患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

再発卵巣癌患者及び乳癌患者では認められず、初回化学療法後の卵巣癌患者で 3 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象は、切開部痛 5 例、光線過敏性反応、骨減少症、肩回旋筋腱板症候群及び浮腫各 4 例、手根管症候群及び性交困難各 3 例であった。同様に、初回化学療法後の卵巣癌患者で 2 例以上に新たに認められた Grade 3 以上の有害事象は小腸閉塞及び肩回旋筋腱板症候群各 2 例、初回化学療法後の卵巣癌患者で 2 例以上に新たに認められた重篤な有害事象は一過性脳虚血発作、小腸閉塞及び肩回旋筋腱板症候群各 2 例、初回化学療法後の卵巣癌患者で 2 例以上に新たに認められた休薬に至った有害事象は肩回旋筋腱板症候群 2 例であった。初回化学療法後の卵巣癌患者で 2 例以上に新たに認められた死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

以上より、再発卵巣癌患者及び乳癌患者と比較して、初回化学療法後の卵巣癌患者で発現率の高かった有害事象及び新たに認められた有害事象が認められたものの、重篤な有害事象の発現状況等に明確な差異は認められておらず、初回化学療法後の卵巣癌患者と再発卵巣癌患者及び乳癌患者との間で本薬の安全性に差異はないと考える。

さらに、申請者は、SOLO1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SOLO1 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (SOLO1 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	本薬群 11 例	本薬群 249 例
全有害事象	11 (100)	245 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	7 (63.6)	95 (38.2)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (9.1)	53 (21.3)
投与中止に至った有害事象	4 (36.4)	26 (10.4)
休薬に至った有害事象	8 (72.7)	127 (51.0)
減量に至った有害事象	4 (36.4)	70 (28.1)

SOLO1 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、倦怠感（日本人：7 例（63.6%）、外国人：4 例（1.6%）、以下、同順）、貧血（6 例（54.5%）、93 例（37.3%））、好中球数減少（6 例（54.5%）、14 例（5.6%））、白血球数減少（5 例（45.5%）、11 例（4.4%））、味覚異常（5 例（45.5%）、63 例（25.3%））、血中クレアチニン増加（4 例（36.4%）、17 例（6.8%））、血小板数減少（4 例（36.4%）、5 例（2.0%））、発疹（2 例（18.2%）、14 例（5.6%））、体重増加（2 例（18.2%）、11 例（4.4%））及び血中ビリルビン増加（2 例（18.2%）、1 例（0.4%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（4 例（36.4%）、51 例（20.5%））及び好中球数減少（4 例（36.4%）、3 例（1.2%））、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（4 例（36.4%）、53 例（21.3%））及び好中球数減少（2 例（18.2%）、6 例（2.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

以上より、外国人患者と比較して日本人患者において、貧血、好中球減少等の有害事象について発現率が高い傾向が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であること等から、日本人患者において新たに注意を要する有害事象は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SOLO1 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果と比較して、初回化学療法後の卵巢癌患者で発現率の高かった有害事象及び新たに認められた有害事象が認められたものの、重篤な有害事象の発現状況等に明確な差異は認められていないことを考慮すると、初回化学療法後の卵巢癌患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の問題はなく、初回化学療法後の卵巢癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

また、日本人の初回化学療法後の卵巢癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巢癌における初回化学療法後の維持療法」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 新たに進行卵巢癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤による初回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。

- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、*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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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。
- 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巢癌患者に投与すること。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、*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。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌における初回化学療法後の維持療法としての本薬の記載内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン（v.1.2019）：
本薬単独投与は、初回化学療法後に完全奏効又は部分奏効が維持されている *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者に対する維持療法として推奨される。

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

SOLO1 試験の結果、進行卵巢癌（FIGO 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢になると考える。一方、SOLO1 試験に組み入れられなかった FIGO 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期以外の患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌における初回化学療法後の維持療法」と設定した。

- 新たに進行卵巢癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤による初回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。

機構は、SOLO1 試験では、卵巢癌のうち高悪性度漿液性卵巢癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）又は高悪性度類内膜卵巢癌が対象とされたことから、SOLO1 試験で対象とされた組織型及び悪性度以外の患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を含む PARP 阻害剤と同様に DNA 損傷の蓄積した腫瘍に有効とされる白金系抗悪性腫瘍剤は、組織型及び悪性度によらず、*BRCA* 遺伝子変異等により HRR 機構の破綻した卵巢癌に対して治療効果が高いことが報告されていること（Clin Cancer Res 2014; 20: 764-75 等）等を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者に対して、組

織型及び悪性度によらず、本薬の臨床的有用性は期待できると考える。ただし、SOLO1 試験には高悪性度漿液性卵巣癌又は高悪性度類内膜卵巣癌以外の組織型の患者は含まれておらず、当該患者における臨床試験成績は得られていないことから、SOLO1 試験の対象が高悪性度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）又は高悪性度類内膜卵巣癌患者であった旨については、添付文書の臨床成績の項において、情報提供することが適切であると考ええる。

また、機構は、SOLO1 試験では、初回化学療法として BV の投与歴がない患者が対象とされたことから、BV の投与歴がある患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

初回化学療法として BV の投与歴がある患者に対する維持療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、国内診療ガイドラインにおいて、初回化学療法としての白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と BV の併用投与及び維持療法としての BV 単独の継続投与が、治療選択肢の一つとして推奨されていること等を考慮すると、初回化学療法として BV の投与歴がある患者に対する維持療法としての本薬の投与は推奨されない旨の特段の注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」と設定することは可能であると判断した。

ただし、下記の理由等から、本薬の投与対象が SOLO1 試験の対象とされた FIGO 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の患者である旨については、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切である。また、BV の投与歴がある患者に対する維持療法として、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないため、当該患者に対する使用は推奨されないと考えるものの、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮し、SOLO1 試験の対象とされた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切である。

- 国内外の診療ガイドライン及び「卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約」において、「進行卵巣癌」の明確な定義が記載されていないこと。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、治療アルゴリズムの記載に FIGO 進行期分類が用いられていること。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項では下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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。
- 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.2 BRCA 遺伝子変異検査及び本薬の投与対象について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する BRCA 遺伝子変異検査について、以下のように説明している。

SOLO1 試験では、血液検体又は腫瘍組織検体を用いて中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施された検査により「BRCA 遺伝子変異陽性」²⁾と判定された患者が対象とされたことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、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。

また、SOLO1 試験では、組入れ時の中央検査機関における検査として、血液検体を用いた Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad Integrated BRCAAnalysis」及び BGI Clinical Laboratories 社の BRCA 遺伝子変異検査が使用され、SOLO1 試験において本薬の有効性が示されたことから、本薬の製造販売後においては、Myriad Genetic Laboratories 社の「BRCAAnalysis 診断システム」を用いて患者を選択することが適切であると考ええる。

さらに、SOLO1 試験では、組入れ後に収集した腫瘍組織検体を用いて、Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx」を使用した BRCA 遺伝子変異の判定が行われており、検査結果が得られた 335 例のうち、313 例が BRCA 遺伝子変異陽性と判定された。このうち、311 例は Myriad Genetic Laboratories 社の血液検体を用いた検査で gBRCA 遺伝子変異陽性であったが、2 例は gBRCA 遺伝子変異が検出されず、sBRCA 遺伝子変異陽性とみなされた⁶⁾。Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx」と各治験実施医療機関による BRCA 遺伝子検査及び Myriad Genetic Laboratories 社の gBRCA 遺伝子検査との陽性一致率は、それぞれ 93.3%及び 93.7%であった。上記を踏まえると、本薬の製造販売後においては、Foundation Medicine 社の「FoundationOne CDx」を用いて患者を選択することも適切であると考ええる。なお、FoundationOne CDx と同一の検査法である中外製薬株式会社の「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品等として、平成 31 年 3 月 29 日に一変申請されている。

機構は、SOLO1 試験に組み入れられた患者のうち、sBRCA 遺伝子変異陽性の患者は 2 例のみであったことから、sBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者における本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の理由等から、sBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者においても本薬の臨床的有用性は期待でき、本薬の投与対象になると考える。

- gBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌と sBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌では、同程度の BRCA の機能喪失及びそれに起因する HRR 機構の破綻が生じており（Oncotarget 2017; 8: 43653-61、Nature 2011; 474: 609-15、Nat Med 2017; 23: 517-25 等）、本薬の作用機序を考慮すると、gBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌と sBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌で同程度の有効性が期待できると考えること。
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法により奏効が維持されている再発卵巣癌患者を対象に、PARP 阻害剤である本薬、niraparib（本邦未承認）及び rucaparib（本

⁶⁾ 血液検体を用いた検査で BRCA 遺伝子変異が陽性の場合には、gBRCA 遺伝子変異陽性と判断される。一方、血液検体を用いた検査では BRCA 遺伝子変異が陰性で、腫瘍組織検体を用いた検査では BRCA 遺伝子変異が陽性の場合には、sBRCA 遺伝子変異陽性と判断される。

邦未承認)の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験において表9に示す試験成績が得られており、いずれの薬剤においても gBRCA 遺伝子変異陽性患者と sBRCA 遺伝子変異陽性患者との間で同程度の有効性が示されていること。

表9 白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者を対象とした PARP 阻害剤の臨床試験の成績

薬剤	試験	プラセボ群に対する本薬、niraparib 又は rucaparib 群の PFS のハザード比 [95%CI]		参考文献
		gBRCA 遺伝子変異陽性集団	sBRCA 遺伝子変異陽性集団	
本薬	海外第Ⅱ相試験 (19 試験)	0.17 [0.09, 0.31]	0.23 [0.04, 1.12]	Oncotarget 2017; 8: 43653-61
niraparib	海外第Ⅲ相試験 (NOVA 試験)	0.27 [0.17, 0.41]	0.27 [0.08, 0.90]	N Eng J Med 2016; 375: 2154-64
rucaparib	海外第Ⅲ相試験 (ARIEL3 試験)	0.25 [0.16, 0.39]	0.23 [0.10, 0.54]	Lancet 2017; 390: 1949-61

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 用法・用量について

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

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を本申請において変更する必要はないと判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ((i) ～ (iv) については、既承認の内容と同一)

- (i) 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
- (ii) 副作用発現時の休薬・減量の目安について。
- (iii) 腎機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- (iv) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (v) BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合、本薬の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本薬の投与を中止すること。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された SOLO1 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められており、本申請において本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を既承認の内容から変更する必要はないと考える。

また、SOLO1 試験では、[REDACTED]
[REDACTED]、治験薬の投与開始から 2 年が経過した時点で、改変 RECIST ver1.1 に基づく画像評価で完全奏効が得られている場合には、治験薬の投与を中止すると設定されていたものの、本薬の申請用法・用量では設定されていなかった。

機構は、治癒の可能性がある患者における本薬の投与期間を用法・用量に設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている **BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者のうち、本薬投与開始から 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者において、2 年を超えて本薬を投与した際の有効性は確認されていない。しかしながら、SOLO1 試験において 2 年を超えて本薬の投与を受けた 26 例の患者に重大な安全性上の問題は認められていないこと⁷⁾から、添付文書の臨床成績の項に SOLO1 試験における本薬の投与期間の設定を記載する必要はあると考えるものの、医師の判断により本薬の投与を継続することは許容されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与期間については、SOLO1 試験の対象患者のうち、本薬投与開始から 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者に対して、2 年を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性は明らかでなく、2 年を超えて本薬を投与することを許容する根拠は乏しい。加えて、SOLO1 試験の対象患者に対する治療は治癒の可能性のある治療であり、本薬の 2 年間の維持療法が終了した時点で完全奏効が得られている患者に対して漫然と本薬が投与されることを回避する必要がある。

以上より、用法・用量に関する使用上の注意の項において本薬の投与期間に係る下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- **BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合、本薬の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本薬の投与を中止すること。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において新たに特定された安全性上の懸念はなく、現時点において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている **BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした新たな製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- SOLO1 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果で認められた本薬投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）。
- SOLO1 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁷⁾ 2 年を超えて本薬の投与を受けた 26 例のうち、Grade 3 以上かつ重篤な有害事象は 2 件（急性胆嚢炎及び肺塞栓症）のみであり、転帰は回復及び軽快であった。その他に Grade 3 以上又は重篤な有害事象はなく、投与中止又は死亡に至った有害事象も認めなかった。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO1 試験)

有害事象は、本薬群で 256/260 例 (98.5%)、プラセボ群で 120/130 例 (92.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 245/260 例 (94.2%)、プラセボ群で 92/130 例 (70.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver21.0)	例数 (%)			
	本薬群 260 例		プラセボ群 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	256 (98.5)	102 (39.2)	120 (92.3)	24 (18.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	99 (38.1)	55 (21.2)	12 (9.2)	2 (1.5)
神経系障害				
味覚異常	68 (26.2)	0	5 (3.8)	0
頭痛	59 (22.7)	1 (0.4)	31 (23.8)	3 (2.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	42 (16.2)	0	28 (21.5)	0
胃腸障害				
悪心	201 (77.3)	2 (0.8)	49 (37.7)	
嘔吐	104 (40.0)	1 (0.4)	19 (14.6)	1 (0.8)
下痢	89 (34.2)	8 (3.1)	32 (24.6)	
便秘	72 (27.7)	0	25 (19.2)	0
腹痛	64 (24.6)	4 (1.5)	25 (19.2)	1 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	66 (25.4)	0	35 (26.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	106 (40.8)	5 (1.9)	39 (30.0)	2 (1.5)
無力症	63 (24.2)	5 (1.9)	16 (12.3)	

重篤な有害事象は、本薬群で 54/260 例 (20.8%)、プラセボ群で 16/130 例 (12.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 17 例 (6.5%)、尿路感染 3 例 (1.2%)、ウイルス感染、発熱性好中球減少症、好中球減少症、失神、一過性脳虚血発作、肺臓炎、肺塞栓症、小腸閉塞、腹痛及び肩回旋筋腱板症候群各 2 例 (0.8%)、プラセボ群で女性乳癌 3 例 (2.3%)、頭痛 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の貧血 16 例、好中球減少症、一過性脳虚血発作及び肺臓炎各 2 例、尿路感染、発熱性好中球減少症、肺塞栓症及び腹痛各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 30/260 例 (11.5%)、プラセボ群で 3/130 例 (2.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血及び悪心各 6 例 (2.3%)、疲労 4 例 (1.5%)、嘔吐、無力症及び倦怠感各 2 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の貧血及び悪心各 6 例、疲労 3 例、嘔吐及び無力症各 2 例、倦怠感 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和元年 5 月 10 日

申請品目

[販 売 名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] オラパリブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO1 試験）において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌患者においても、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、SOLO1試験に組み入れられた患者の前治療歴等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「**BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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。
- 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌患者に投与すること。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、**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。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、以下のように記載整備して効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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。
- 承認された体外診断薬等を用いた検査により、**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。
- 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞（(i)～(iv)については、既承認の内容と同一）

- （i）100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
- （ii）副作用発現時の休薬・減量の目安について。
- （iii）腎機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- （iv）他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- （v）**BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合、本薬の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本薬の投与を中止すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

今般の一変申請において変更なし

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査 <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（SOLO2 試験の継続試験） - 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（SOLO1 試験の継続試験） - 生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ <i>HER2</i> 陰性であり、がん化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（OlympiAD 試験の継続試験）	該当なし	該当なし

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 1 月 18 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

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

[用法・用量]（変更なし）

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

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

副作用発現時の用量調節基準

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

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

3. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
5. BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法の場合、本剤の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	
BGI	Beijing Genomics Institute	
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
BID	bis in die	1 日 2 回
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
gBRCA 遺伝子変異		生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PAR	poly (ADP-ribose)	ポリ（ADP-リボース）
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
sBRCA 遺伝子変異		体細胞の BRCA 遺伝子変異
SSB	single strand break	一本鎖切断
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		卵巣癌診療ガイドライン 2015 年版 日本婦人科腫瘍学会編
OlympiAD 試験		D0819C00003 試験
SOLO1 試験		D0818C00001 試験
SOLO2 試験		D0816C00002 試験
本薬	olaparib	オラパリブ