

る PFS⁴²⁾ と変更された。また、相同組換え修復欠損を有する場合に、*BRCA* 遺伝子変異の有無にかかわらず PARP 阻害剤の効果が期待できる可能性が示唆されたこと (Annals of Oncology 2016; 27: 1449-55) より、治験実施計画書改訂第 4 版 (20■年 12 月 4 日付け)において、g*BRCA* 遺伝子変異陰性コホートにおける主要解析として HRD 陽性³⁶⁾ 集団における PFS の解析が追加された。その後、2 つのコホートの最終解析を同時点で実施するため、g*BRCA* 遺伝子変異陽性コホートの検出力が 95%超から 90%へ変更され、最終解析は g*BRCA* 遺伝子変異陽性コホートにおいて約 100 件の PFS イベントが観察された時点での実施することとされた。しかしながら、最終解析が試験開始時に計画されていた中間解析の時期とほぼ同時期になると見込まれたことから、中間解析は実施しないこととされた (治験実施計画書改訂第 6 版 (20■年 3 月 9 日付け))。なお、本試験の有効性評価においては、各コホートにおいて有意水準片側 0.025 で独立した仮説検定を実施することとされ、g*BRCA* 遺伝子変異陰性コホートについては、階層的な検定手順により HRD 陽性³⁶⁾ 集団で統計学的な有意差が認められた場合に、g*BRCA* 遺伝子変異陰性コホート全体に対する解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析 (2016 年 5 月 30 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22、図 1、2 及び 3 のとおりであり、g*BRCA* 遺伝子変異陽性コホート、並びに g*BRCA* 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団及び全体集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 22 PFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

	g <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性コホート		g <i>BRCA</i> 遺伝子変異陰性コホート		全体集団	
	本薬群	プラセボ群	HRD 陽性集団		本薬群	プラセボ群
			本薬群	プラセボ群		
例数	138	65	106	56	234	116
イベント数 (%)	59 (42.8)	44 (67.7)	56 (52.8)	45 (80.4)	125 (53.4)	88 (75.9)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	21.0 [12.9, -]	5.5 [3.8, 7.2]	12.9 [8.1, 15.9]	3.8 [3.5, 5.7]	9.3 [7.2, 11.2]	3.9 [3.7, 5.5]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.27 [0.173, 0.410]		0.38 [0.243, 0.586]		0.45 [0.338, 0.607]	
p 値 (片側) ^{*2}	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

－ : 推定不可、*1 : 再発前の PFI (6~12 カ月未満、12 カ月以上)、再発前又は再発時の BV 併用投与 (あり、なし) 及び直近の白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果 (CR、PR) を層別因子とした層別 Cox 回帰モデル、*2 : 再発前の PFI (6~12 カ月未満、12 カ月以上)、再発前又は再発時の BV 併用投与 (あり、なし) 及び直近の白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果 (CR、PR) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.025

⁴²⁾ 無作為化された日から、下記の①～③いずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。

- ① CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく疾患進行
- ② 上記①以外の検査 (組織診又は細胞診、超音波検査、内視鏡検査及び PET 検査) により新規病変又は既存病変の増悪が認められ、かつ GCIG 基準に基づく CA-125 上昇が認められた場合。
- ③ 原疾患に伴う臨床徵候又は症状 (癌性疼痛、腸閉塞、腸管機能低下、腹水又は胸水) の悪化が認められ、かつ GCIG 基準に基づく CA-125 上昇が認められた場合。

なお、GCIG 基準に基づく CA-125 上昇は、1 週間以上間隔をあけた 2 回の測定で CA-125 が基準値上限又は初回投与前以降の最低値のいずれか高い方の値と比較して 2 倍以上の上昇とされた。

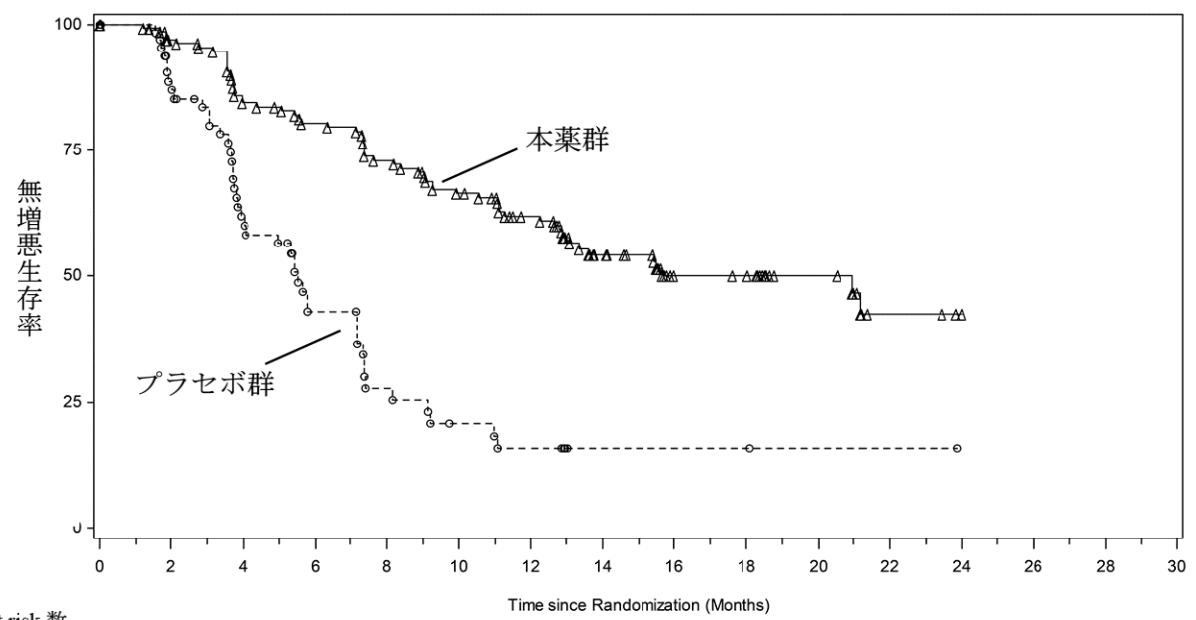


図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、gBRCA 遺伝子変異陽性コホート、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

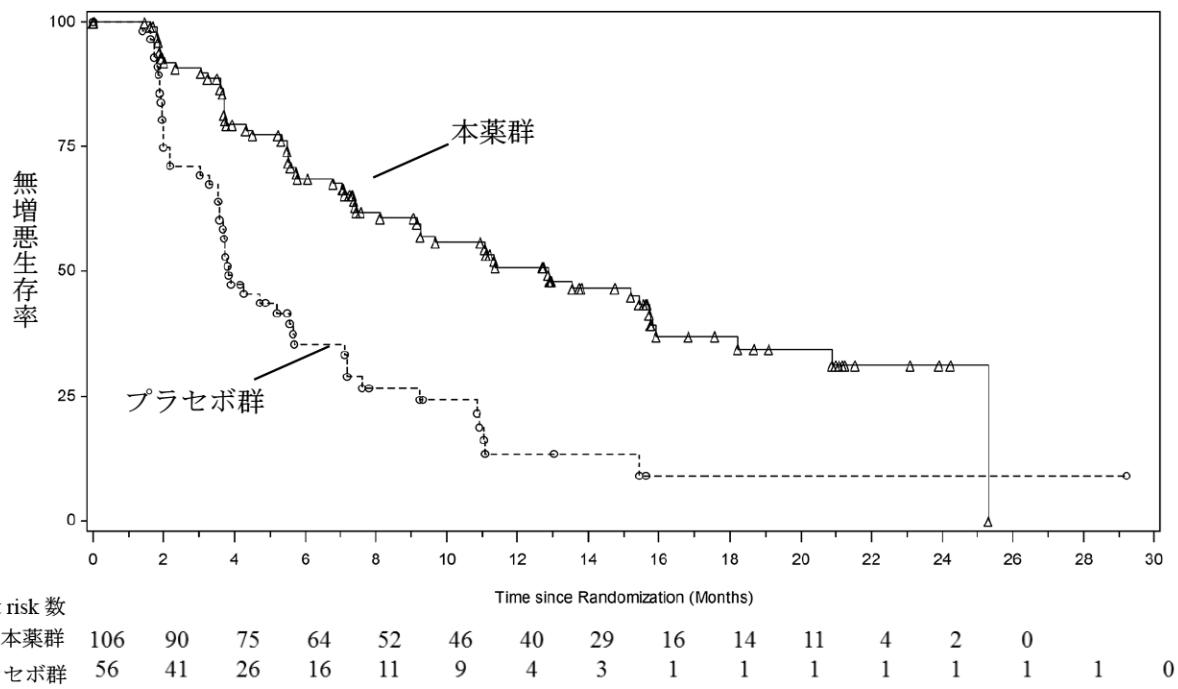


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

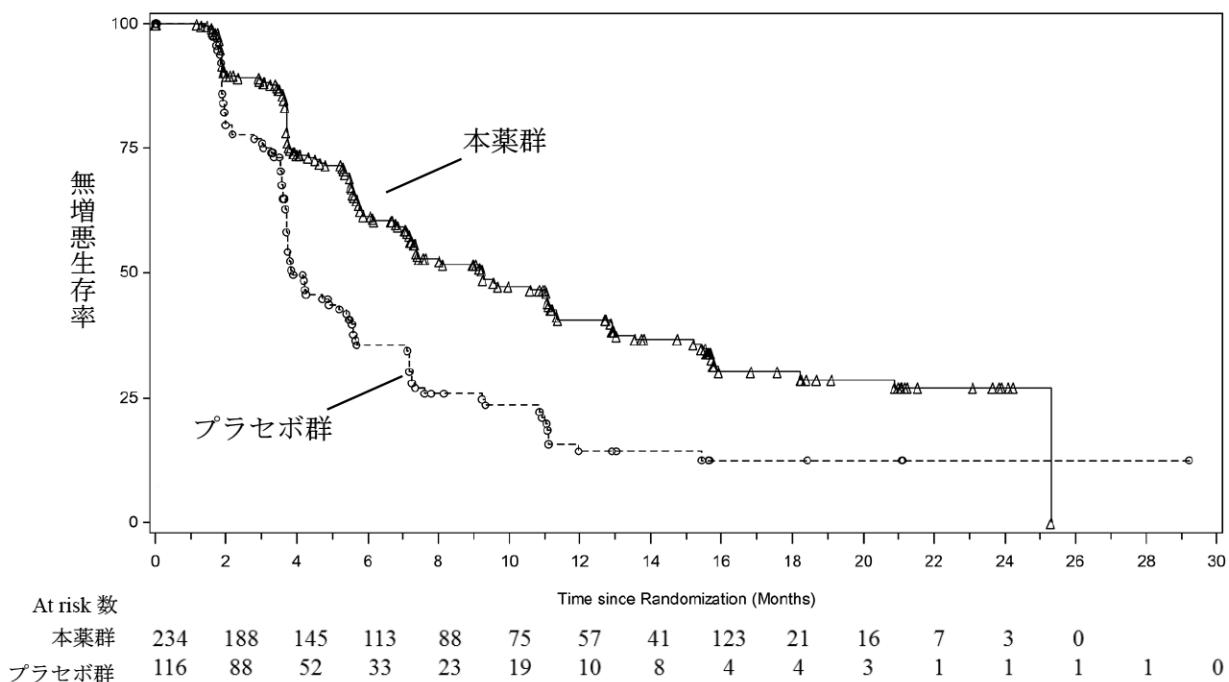


図 3 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、gBRCA 遺伝子変異陰性コホート、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 1/367 例（0.3%）に認められた。死因は AML であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : PRIMA 試験<2016 年 8 月～実施中 [データカットオフ日：2019 年 5 月 17 日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法⁴³⁾による奏効が維持されている高悪性度漿液性又は類内膜卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者⁴⁴⁾（目標症例数：620 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、海外 220 施設で実施された。

用法・用量は、試験開始時には、本薬 300 mg 又はプラセボを QD で経口投与することとされた（固定開始用量）。しかしながら、本試験と同一の開始用量が設定されていた NOVA 試験の探索的解析の結果（7.R.6.1 参照）、（i）本薬初回投与前で体重 77 kg 未満又は血小板数 150,000/ μ L 未満の患者において、Grade 3 又は 4 の血小板減少関連事象等の発現率が高い傾向が認められたこと、（ii）血小板減少関連事象の用量別の発現率は 300 mg 投与で高かったこと、（iii）300 mg から 200 mg へ減量した患者において有効性が減弱する傾向は認められなかつたこと等から、本薬の開始用量が、治験実施計画書改訂第 2 版（20■年 11 月 16 日付け）において以下のように、本薬初回投与前の体重及び血小板数に基づく個別化用量に変更された⁴⁵⁾。なお、本薬の投与は、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本薬初回投与前の体重及び血小板数	用法・用量
体重 77 kg 未満又は血小板 150,000/ μ L 未満	本薬 200 mg 又はプラセボを QD で経口投与
体重 77 kg 以上かつ血小板 150,000/ μ L 以上	本薬 300 mg 又はプラセボを QD で経口投与

本試験に登録され無作為化された 733 例（本薬群 487 例、プラセボ群 246 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかつた 5 例（本薬群 3 例、プラセボ群 2 例）を除く 728 例（本薬群 484 例、プラセボ群 244 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS とされた。また、試験開始時には、HRD 陽性³⁶⁾の患者が対象とされていたものの、NOVA 試験の結果、HRD 陰性集団を含めた gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの全体集団において本薬の有効性が示されたことから（7.1.2.3 及び 7.R.3.3 参照）、治験実施計画書改訂第 2 版（20■年 11 月 22 日付け）において、HRD 陰性の患者についても本試験の対象とされた。さらに、PFS の主要解析は HRD 陽性³⁶⁾集団で約 99 件及び全体集団で約 255 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、階層的な検定手順により HRD 陽性³⁶⁾集団で統計学的な有意差が認められた場合に、全体集団に対する解析を実施することとされた。

有効性について、PFS の主要解析（2019 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 23、図 4 及び 5 のとおりであり、HRD 陽性³⁶⁾集団及び全体集団においてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

⁴³⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法を 6～9 サイクル受けた患者のうちで、以下の基準に該当する患者とされた。
① 初回化学療法後の維持療法として BV の投与を受けていない患者
② 初回化学療法として BV を含む化学療法を受けた患者のうち、有害事象等の理由で維持療法としての BV 投与が受けられなかつた患者で、BV の最終投与後 28 日以上経過している患者

⁴⁴⁾ FIGO 進行期分類Ⅲ又はⅣ期の患者が組み入れられ、組入れまでに 1 回の最大限の腫瘍減量術を受けていることが組入れ基準とされた。Ⅲ期の患者では初回の腫瘍減量術後に肉眼的残存病変を認めない患者は除外された。術前化学療法後に悪性度の評価ができなかつた患者も組入れ可とされた。

⁴⁵⁾ 本薬 200 mg で投与を開始した患者においては、最初の 8 週間で休薬又は中止していない場合には 300 mg に增量することが許容された。

表 23 PFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ)

	HRD 陽性集団		全体集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	247	126	487	246
イベント数 (%)	81 (32.8)	73 (57.9)	232 (47.6)	155 (63.0)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	21.9 [19.3, -]	10.4 [8.1, 12.1]	13.8 [11.5, 14.9]	8.2 [7.3, 8.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.43 [0.310, 0.588]		0.62 [0.502, 0.755]	
p 値 (片側) *2	<0.0001		<0.0001	

—：推定不可、*1：術前化学療法（あり、なし）、白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果（CR、PR）及び HRD の状況（陽性、陰性又は不明）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：術前化学療法（あり、なし）、白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果（CR、PR）及び HRD の状況（陽性、陰性又は不明）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.025

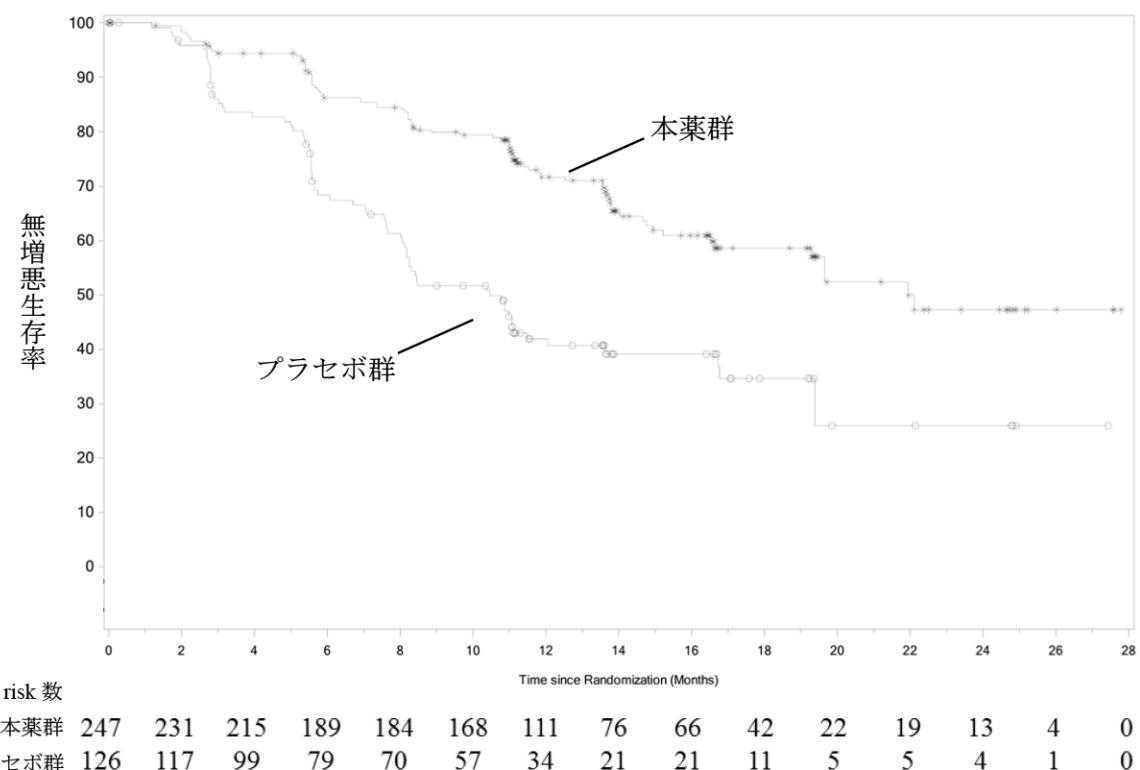


図 4 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、HRD 陽性集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ)

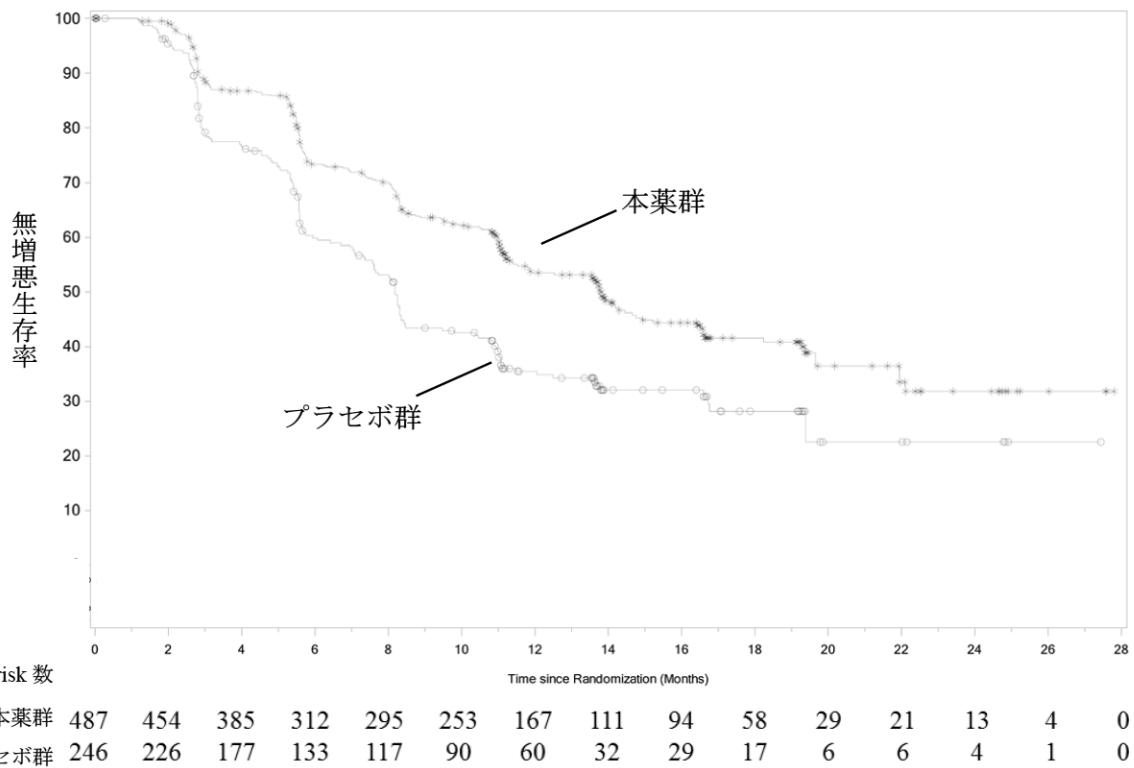


図 5 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 判定、全体集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ)

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

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

進行固形癌患者及び卵巣癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出された（6.1 及び 6.2 参照）。本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2 例に認められ（5015-C 試験 1/11 例（9.1%）、5011-C2 試験 1/15 例（6.7%））、死因はいずれも疾患進行であった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1 : 5015-C 試験<2015 年 1 月～実施中 [2017 年 9 月 15 日データカットオフ]>）

7.2.1.2 海外第 III 相試験（CTD 5.3.3.4-1 : 5011-C2 試験<2013 年 8 月～2015 年 10 月>）

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.4-3 : PN014 試験<2011 年 2 月～2012 年 5 月>）

進行固形癌患者（目標症例数：64 例）を対象に、テモゾロミド併用時の本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 19 例（30 mg 群：6 例、40 mg 群：10 例、70 mg 群：3 例）が安全性の解析対象とされた。

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

7.2.2.2 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4-1 : PN008 試験<2010 年 7 月～2011 年 7 月>）

進行固形癌患者（目標症例数：105 例）を対象に、カルボプラチニ併用時の本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 12 例（40 mg 群：3 例、60 mg 群：3 例、80 mg 群：3 例、11 mg 群：3 例）が安全性の解析対象とされた。

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

7.2.2.3 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4-2 : PN011 試験<2010 年 11 月～2011 年 8 月>）

進行固形癌患者（目標症例数：90 例）を対象に、ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム製剤併用時の本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 6 例（30 mg 群：3 例、40 mg 群：3 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 30 mg 群で 1 例に認められ、死因は疾患進行であった。

7.2.2.4 海外第 III 相試験（CTD 5.3.4.2-1 : 5011-C1 試験<2015 年 4 月～実施中 [2016 年 5 月 30 日データカットオフ]>）

卵巣癌患者（目標症例数：20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 26 例が安全性の解析対象とされた。

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

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、以下の 3 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、QUADRA 試験と同様の患者を対象とした国内第 II 相試験（2002 試験）を中心に評価する方針とした。

- ① 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高悪性度漿液性又は類内膜卵巣癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 III 相試験（PRIMA 試験）
- ② 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による 2 つ以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている高悪性度漿液性又は gBRCA 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 III 相試験（NOVA 試験）
- ③ 3 つ以上の化学療法歴を有する高悪性度漿液性の再発卵巣癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験（QUADRA 試験）

PRIMA 試験では、試験開始時には固定開始用量が設定されていたが、安全性等を考慮し、試験実施中に個別化開始用量へと変更された（7.1.2.4 参照）ことから、機構は、開始用量に係る当該変更による本薬の有効性及び安全性への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PRIMA 試験の曝露一反応解析の結果（6.2.6 参照）に加え、下記の理由等から、当該変更が本薬の有効性に影響を及ぼした可能性は低いと考える。一方、安全性については個別化開始用量とすることより骨髓抑制関連事象等の発現リスクが軽減されたと考える。

<有効性について>

- PRIMA 試験における開始用量の設定別の PFS の結果（2019 年 5 月 17 日データカットオフ）は、表 24 のとおりであり、HRD 陽性集団及び全体集団のいずれの集団においても、固定開始用量と個別化開始用量との間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかつたこと（交互作用の p 値は、HRD 陽性集団及び全体集団でそれぞれ 0.749 及び 0.296）。
- 本薬初回投与前で体重 77 kg 未満又は血小板数 150,000/ μ L 未満の患者において、本薬の開始用量が 300 及び 200 mg の患者における PFS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.62 [0.47, 0.83] 及び 0.68 [0.44, 1.06] であり、用量間で明確な差異は認められなかつたこと。

表 24 PFS の解析結果（PRIMA 試験、BICR 判定、ITT 集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ）

	固定開始用量		個別化開始用量	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
HRD 陽性集団				
例数	160	83	87	43
イベント数 (%)	57 (35.6)	52 (62.7)	24 (27.6)	21 (48.8)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	22.1 [19.6, -]	8.4 [7.6, 13.6]	14.0 [12.5, -]	10.9 [6.1, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.44 [0.298, 0.638]		0.39 [0.215, 0.723]	
p 値 (両側) *2	<0.0001		0.0019	
全体集団				
例数	317	158	170	88
イベント数 (%)	150 (47.3)	104 (65.8)	82 (48.2)	51 (58.0)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	14.7 [13.6, 19.4]	8.2 [7.0, 9.8]	11.4 [9.7, 13.9]	8.2 [5.6, 10.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.59 [0.457, 0.757]		0.69 [0.481, 0.982]	
p 値 (両側) *2	<0.0001		0.0389	

– : 推定不可、*1 : 術前化学療法（あり、なし）、白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果（CR、PR）及び HRD の状況（陽性、陰性又は不明）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 術前化学療法（あり、なし）、白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果（CR、PR）及び HRD の状況（陽性、陰性又は不明）を層別因子とした層別 log-rank 検定

<安全性について>

- PRIMA 試験における固定開始用量及び個別化開始用量の患者の安全性の概要は表 25 のとおりであり、Grade 3 以上の有害事象等の発現率は、固定開始用量の患者と比較して個別化開始用量の患者で低下したこと。
- Grade 3 以上の骨髓抑制関連事象の有害事象について、血小板減少症（固定開始用量の患者：114 例（36.2%）、個別化開始用量の患者：25 例（14.8%）、以下、同順）、貧血（112 例（35.6%）、38 例（22.5%））、血小板数減少（51 例（16.2%）、12 例（7.1%））及び好中球減少症（46 例（14.6%）、16 例（9.5%））等の発現率は、固定開始用量の患者と比較して個別化開始用量の患者で 5% 以上低かったこと。

表 25 安全性の概要 (PRIMA 試験、開始用量別)

	例数 (%)			
	本薬群			
	全体 484 例	固定開始用量 315 例	個別化開始用量 169 例	プラセボ群 244 例
全有害事象	478 (98.8)	313 (99.4)	165 (97.6)	224 (91.8)
Grade 3 以上の有害事象	341 (70.5)	239 (75.9)	102 (60.4)	46 (18.9)
死亡に至った有害事象	2 (0.4)	2 (0.6)	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	156 (32.2)	111 (35.2)	45 (26.6)	32 (13.1)
投与中止に至った有害事象	58 (12.0)	35 (11.1)	23 (13.6)	6 (2.5)
休薬に至った有害事象	385 (79.5)	264 (83.8)	121 (71.6)	44 (18.0)
減量に至った有害事象	343 (70.9)	239 (75.9)	104 (61.5)	20 (8.2)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、PRIMA 試験の全体集団における結果に基づき、本薬の有効性について評価を行うことは可能と判断した。一方、安全性については、上記の開始用量の設定の違いによる影響を考慮した上で結果解釈を行う必要があると判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、高血圧、ILD、血栓塞栓症、二次性悪性腫瘍及び可逆性後白質脳症症候群であり、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、上記の有害事象に加えて、胃腸障害の発現に注意すべきであるものの、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、本薬の減量、休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、PRIMA 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬投与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。

PRIMA 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験における安全性の概要は、表 26 のとおりであった。

表 26 安全性の概要 (PRIMA 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験)

	例数 (%)				
	PRIMA 試験		NOVA 試験		QUADRA 試験
	本薬 484 例	プラセボ群 244 例	本薬群 367 例	プラセボ群 179 例	463 例
全有害事象	478 (98.8)	224 (91.8)	367 (100)	171 (95.5)	461 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	341 (70.5)	46 (18.9)	278 (75.7)	42 (23.5)	338 (73.0)
死亡に至った有害事象	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	0	9 (1.9)
重篤な有害事象	156 (32.2)	32 (13.1)	117 (31.9)	27 (15.1)	197 (42.5)
投与中止に至った有害事象	58 (12.0)	6 (2.5)	60 (16.3)	4 (2.2)	98 (21.2)
休薬に至った有害事象	385 (79.5)	44 (18.0)	251 (68.4)	26 (14.5)	288 (62.2)
減量に至った有害事象	343 (70.9)	20 (8.2)	254 (69.2)	9 (5.0)	218 (47.1)

PRIMA 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、貧血（本薬群：307 例 (63.4%)、プラセボ群：43 例 (17.6%)、以下、同順)、恶心 (278 例 (57.4%)、67 例 (27.5%)）、血小板減少症 (222 例 (45.9%)、9 例 (3.7%)）、便秘 (189 例 (39.0%)、46 例

(18.9%)）、血小板数減少（133例（27.5%）、3例（1.2%））、好中球減少症（128例（26.4%）、16例（6.6%））、頭痛（126例（26.0%）、36例（14.8%））、不眠症（119例（24.6%）、35例（14.3%））、嘔吐（108例（22.3%）、29例（11.9%））、食欲減退（92例（19.0%）、20例（8.2%））、好中球数減少（82例（16.9%）、5例（2.0%））、白血球数減少（74例（15.3%）、8例（3.3%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、貧血（150例（31.0%）、4例（1.6%））、血小板減少症（139例（28.7%）、1例（0.4%））、血小板数減少（63例（13.0%）、0例）、好中球減少症（62例（12.8%）、3例（1.2%））、好中球数減少（37例（7.6%）、0例）、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、血小板減少症（59例（12.2%）、0例）、貧血（27例（5.6%）、0例）、発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板減少症（180例（37.2%）、0例）、貧血（151例（31.2%）、2例（0.8%））、血小板数減少（109例（22.5%）、0例）、好中球減少症（55例（11.4%）、2例（0.8%））、好中球数減少（36例（7.4%）、0例）、発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、血小板減少症（149例（30.8%）、0例）、貧血（131例（27.1%）、2例（0.8%））、血小板数減少（90例（18.6%）、0例）、好中球減少症（39例（8.1%）、3例（1.2%））、好中球数減少（24例（5.0%）、0例）であった。発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

NOVA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：272例（74.1%）、プラセボ群：64例（35.8%）、以下、同順）、貧血（181例（49.3%）、12例（6.7%））、疲労（172例（46.9%）、58例（32.4%））、血小板減少症（170例（46.3%）、6例（3.4%））、便秘（152例（41.4%）、38例（21.2%））、嘔吐（131例（35.7%）、31例（17.3%））、頭痛（98例（26.7%）、19例（10.6%））、食欲減退（95例（25.9%）、26例（14.5%））、不眠症（91例（24.8%）、15例（8.4%））、高血圧（77例（21.0%）、9例（5.0%））、血小板数減少（77例（21.0%）、3例（1.7%））、呼吸困難（72例（19.6%）、15例（8.4%））、好中球減少症（66例（18.0%）、6例（3.4%））、咳嗽（61例（16.6%）、9例（5.0%））、好中球数減少（51例（13.9%）、5例（2.8%））、であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、血小板減少症（106例（28.9%）、1例（0.6%））、貧血（92例（25.1%）、0例）、好中球減少症（42例（11.4%）、1例（0.6%））、好中球数減少（33例（9.0%）、2例（1.1%））、高血圧（32例（8.7%）、4例（2.2%））、血小板数減少（27例（7.4%）、0例）、疲労（21例（5.7%）、0例）、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、血小板減少症（40例（10.9%）、0例）、発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板減少症（115例（31.3%）、1例（0.6%））、貧血（72例（19.6%）、0例）、好中球減少症（38例（10.4%）、2例（1.1%））、血小板数減少（33例（9.0%）、0例）、悪心（28例（7.6%）、4例（2.2%））、好中球数減少（19例（5.2%）、0例）、発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、血小板減少症（112例（30.5%）、1例（0.6%））、貧血（66例（18.0%）、0例）、血小板数減少（38例（10.4%）、0例）、悪心（19例（5.2%）、0例）であった。発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

QUADRA試験において、発現率が20%以上の全Gradeの有害事象は、悪心312例（67.4%）、疲労237例（51.2%）、貧血229例（49.5%）、嘔吐205例（44.3%）、血小板減少症及び便秘各159例（34.3%）、食欲減退122例（26.3%）、血小板数減少101例（21.8%）、不眠症98例（21.2%）、腹痛97例（21.0%）であった。同様に、発現率が5%以上のGrade3以上の有害事象は、貧血122例（26.3%）、血小板減少症95例（20.5%）、悪心45例（9.7%）、血小板数減少42例（9.1%）、好中球減少症38例（8.2%）、嘔吐37例（8.0%）、小腸閉塞30例（6.5%）、腹痛及び疲労各29例（6.3%）、好中球数減少及び高血圧

各 23 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、小腸閉塞及び血小板減少症各 34 例 (7.3%)、嘔吐 27 例 (5.8%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、血小板減少症 109 例 (23.5%)、血小板数減少 59 例 (12.7%)、貧血 57 例 (12.3%)、悪心 46 例 (9.9%)、嘔吐 41 例 (8.9%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、血小板減少症 65 例 (14.0%)、貧血 60 例 (13.0%)、血小板数減少 36 例 (7.8%) であり、発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本薬の安全性プロファイルについて、PRIMA 試験及び NOVA 試験の本薬群、並びに QUADRA 試験の間で明確な差異はないと考える。

また、申請者は、2001 試験、2002 試験、NOVA 試験の本薬群及び QUADRA 試験の成績を基に、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。

2001 試験及び 2002 試験における日本人患者並びに NOVA 試験の本薬群及び QUADRA 試験における外国人患者の安全性の概要は表 27 のとおりであった。

表 27 安全性の概要 (2001 試験、2002 試験、NOVA 試験及び QUADRA 試験)

	例数 (%)			
	2001 試験		2002 試験	
	19 例	20 例	367 例	463 例
全有害事象	19 (100)	20 (100)	367 (100)	461 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	9 (47.4)	15 (75.0)	278 (75.7)	338 (73.0)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.3)	9 (1.9)
重篤な有害事象	1 (5.3)	4 (20.0)	117 (31.9)	197 (42.5)
投与中止に至った有害事象	0	1 (5.0)	60 (16.3)	98 (21.2)
休薬に至った有害事象	15 (78.9)	15 (75.0)	251 (68.4)	288 (62.2)
減量に至った有害事象	15 (78.9)	14 (70.0)	254 (69.2)	218 (47.1)

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

NOVA 試験の本薬群及び 2001 試験について、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、血小板数減少 (日本人患者:12 例 (63.2%)、外国人患者:77 例 (21.0%)、以下、同順)、好中球数減少 (9 例 (47.4%)、51 例 (13.9%))、食欲減退 (7 例 (36.8%)、95 例 (25.9%))、白血球数減少 (6 例 (31.6%)、37 例 (10.1%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少 (5 例 (26.3%)、27 例 (7.4%))、好中球数減少 (4 例 (21.1%)、33 例 (9.0%))、白血球数減少 (2 例 (10.5%)、8 例 (2.2%))、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板数減少 (10 例 (52.6%)、33 例 (9.0%))、好中球数減少 (4 例 (21.1%)、19 例 (5.2%))、悪心 (3 例 (15.8%)、28 例 (7.6%))、倦怠感 (1 例 (5.3%)、1 例 (0.3%))、口腔咽頭不快感 (1 例 (5.3%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、血小板数減少 (9 例 (47.4%)、38 例 (10.4%))、好中球数減少 (4 例 (21.1%)、15 例 (4.1%))、悪心 (3 例 (15.8%)、19 例 (5.2%))、嘔吐 (2 例 (10.5%)、8 例 (2.2%))、倦怠感 (1 例 (5.3%)、1 例 (0.3%))、白血球数減少 (1 例 (5.3%)、1 例 (0.3%))、頭痛 (1 例 (5.3%)、0 例)、口腔咽頭不快感 (1 例 (5.3%)、0 例) であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② 相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌

QUADRA 試験及び 2002 試験について、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、貧血（日本人患者：14 例（70.0%）、外国人患者：229 例（49.5%）、以下、同順）、血小板数減少（11 例（55.0%）、101 例（21.8%））、頭痛（6 例（30.0%）、87 例（18.8%））、好中球数減少（6 例（30.0%）、41 例（8.9%））、倦怠感（6 例（30.0%）、6 例（1.3%））、動悸（4 例（20.0%）、34 例（7.3%））、鼻出血（3 例（15.0%）、22 例（4.8%））、味覚不全（3 例（15.0%）、20 例（4.3%））、上咽頭炎（3 例（15.0%）、13 例（2.8%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（11 例（55.0%）、122 例（26.3%））、血小板数減少（6 例（30.0%）、42 例（9.1%））、好中球数減少（4 例（20.0%）、23 例（5.0%））、白血球数減少（2 例（10.0%）、18 例（3.9%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（2 例（10.0%）、15 例（3.2%））、血小板数減少（2 例（10.0%）、7 例（1.5%））、発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、白血球数減少（1 例（5.0%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（10 例（50.0%）、57 例（12.3%））、血小板数減少（9 例（45.0%）、59 例（12.7%））、好中球数減少（4 例（20.0%）、8 例（1.7%））、白血球数減少（2 例（10.0%）、12 例（2.6%））、発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（9 例（45.0%）、60 例（13.0%））、血小板数減少（8 例（40.0%）、36 例（7.8%））、好中球数減少（3 例（15.0%）、13 例（2.8%））、恶心（2 例（10.0%）、20 例（4.3%））、高血圧（1 例（5.0%）、0 例）、リンパ球数減少（1 例（5.0%）、0 例）であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRIMA 試験及び NOVA 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かった有害事象（骨髓抑制関連事象、高血圧等）については、本薬投与時に注意が必要であり、これらの事象の発現状況については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、PRIMA 試験の対象とされた初回化学療法による奏効が維持されている卵巣癌について、日本人患者における本薬の安全性情報は得られておらず、加えて、2001 試験及び 2002 試験において検討された日本人の患者数も限られていることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- 骨髓抑制関連の有害事象に関して、外国人患者と比較して日本人患者において発現率が高かったものの、死亡又は投与中止に至った有害事象の発現率に明確な国内外差は認められなかったこと。
- 骨髓抑制関連を除く有害事象に関して、外国人患者と比較して日本人患者において発現率が高かった事象の多くは Grade 2 以下であったこと。
- 本薬の安全性プロファイルについて、PRIMA 試験及び NOVA 試験の本薬群、並びに QUADRA 試験の間で明確な差異は認められないこと。
- 国内臨床試験（2001 試験及び 2002 試験）における開始用量は 300 mg の固定開始用量であったものの、個別化開始用量の設定により骨髓抑制関連事象等の発現リスクを軽減可能と考えること（7.R.6.1 参照）。

機構は、以下の項では、PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における安全性の結果を基に、PRIMA 試験及び NOVA 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、NOVA 試験の本薬群又は QUADRA 試験と比較して 2001 試験又は 2002 試験で発現率が高かった有害事象並びに本薬と同様の作用機序を有する薬剤（オラパリブ）で注意が必要とされている有害事象に着目して検討を行った。

7.R.2.2 骨髓抑制

申請者は、本薬投与による骨髓抑制について、以下のように説明している。

骨髓抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

表 28 及び 29 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 3%以上の骨髓抑制の発現状況（PRIMA 試験及び NOVA 試験）

PT*	例数 (%)							
	PRIMA 試験				NOVA 試験			
	本薬 484 例		プラセボ群 244 例		本薬群 367 例		プラセボ群 179 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	414 (85.5)	290 (59.9)	64 (26.2)	7 (2.9)	280 (76.3)	209 (56.9)	32 (17.9)	4 (2.2)
貧血	307 (63.4)	150 (31.0)	43 (17.6)	4 (1.6)	181 (49.3)	92 (25.1)	12 (6.7)	0
血小板減少症	222 (45.9)	139 (28.7)	9 (3.7)	1 (0.4)	170 (46.3)	106 (28.9)	6 (3.4)	1 (0.6)
血小板数減少	133 (27.5)	63 (13.0)	3 (1.2)	0	77 (21.0)	27 (7.4)	3 (1.7)	0
好中球減少症	128 (26.4)	62 (12.8)	16 (6.6)	3 (1.2)	66 (18.0)	42 (11.4)	6 (3.4)	1 (0.6)
好中球数減少	82 (16.9)	37 (7.6)	5 (2.0)	0	51 (13.9)	33 (9.0)	5 (2.8)	2 (1.1)
白血球数減少	74 (15.3)	12 (2.5)	8 (3.3)	0	37 (10.1)	8 (2.2)	5 (2.8)	0
白血球減少症	57 (11.8)	10 (2.1)	13 (5.3)	0	28 (7.6)	10 (2.7)	9 (5.0)	0
リンパ球数減少	25 (5.2)	3 (0.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	8 (2.2)	5 (1.4)	2 (1.1)	0
リンパ球減少症	12 (2.5)	0	0	0	6 (1.6)	1 (0.3)	3 (1.7)	1 (0.6)

* : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0

表 29 いずれかの群で発現率が 3%以上の骨髓抑制の発現状況（QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験）

PT*	例数 (%)					
	QUADRA 試験			2001 試験		2002 試験
	463 例		19 例	20 例	全 Grade	Grade 3 以上
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	330 (71.3)	231 (49.9)	17 (89.5)	9 (47.4)	16 (80.0)	13 (65.0)
貧血	229 (49.5)	122 (26.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	14 (70.0)	11 (55.0)
血小板減少症	159 (34.3)	95 (20.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
血小板数減少	101 (21.8)	42 (9.1)	12 (63.2)	5 (26.3)	11 (55.0)	6 (30.0)
好中球減少症	55 (11.9)	38 (8.2)	3 (15.8)	1 (5.3)	0	0
好中球数減少	41 (8.9)	23 (5.0)	9 (47.4)	4 (21.1)	6 (30.0)	4 (20.0)
白血球数減少	55 (11.9)	18 (3.9)	6 (31.6)	2 (10.5)	4 (20.0)	2 (10.0)
白血球減少症	32 (6.9)	13 (2.8)	2 (10.5)	0	0	0
リンパ球数減少	29 (6.3)	16 (3.5)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
リンパ球減少症	15 (3.2)	11 (2.4)	0	0	0	0

* : QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験では MedDRA ver.21.0

PRIMA 試験において、重篤な骨髓抑制は本薬群で 106/484 例（21.9%：血小板減少症 59 例、貧血 27 例、血小板数減少 20 例、好中球減少症 6 例、発熱性好中球減少症 3 例、骨髓異形成症候群、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び汎血球減少症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の 105 例（血小板減少症 59 例、貧血 26 例、血小板数減少 20 例、好中球減少症 6 例、発熱性好中球減少症 3 例、骨髓

異形成症候群、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び汎血球減少症各1例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ群では認められなかった）。投与中止に至った骨髓抑制は本薬群で32/484例（6.6%：血小板減少症18例、貧血9例、好中球減少症6例、好中球数減少及び血小板数減少各3例、白血球減少症及び白血球数減少各1例（重複あり））に認められた（プラセボ群では認められなかった）。休薬に至った骨髓抑制は本薬群で337/484例（69.6%：血小板減少症180例、貧血151例、血小板数減少109例、好中球減少症55例、好中球数減少36例、白血球減少症9例、白血球数減少7例、発熱性好中球減少症2例、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、単球数減少、好中球減少性敗血症、汎血球減少症及び赤血球減少各1例（重複あり））、プラセボ群で4/244例（1.6%：貧血及び好中球減少症各2例）に認められた。減量に至った骨髓抑制は本薬群で317/484例（65.5%：血小板減少症149例、貧血131例、血小板数減少90例、好中球数減少症39例、好中球数減少24例、白血球数減少5例、発熱性好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少、好中球減少性敗血症及び汎血球減少症各1例（重複あり））、プラセボ群で5/244例（2.0%：好中球減少症3例、貧血2例）に認められた。死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

NOVA試験において、重篤な骨髓抑制は本薬群で56/367例（15.3%：血小板減少症40例、貧血15例、骨髓異形成症候群3例、好中球減少症及び汎血球減少症各2例、発熱性好中球減少症、好中球数減少及び血小板数減少各1例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の56例（血小板減少症40例、貧血15例、骨髓異形成症候群3例、好中球減少症及び汎血球減少症各2例、好中球数減少及び血小板数減少各1例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ群では認められなかった）。投与中止に至った骨髓抑制は本薬群で28/367例（7.6%：血小板減少症7例、血小板数減少6例、貧血5例、好中球数減少4例、好中球減少症3例、骨髓異形成症候群2例、汎血球減少症1例）、プラセボ群で1/179例（0.6%：血小板減少症1例）に認められた。休薬に至った骨髓抑制は本薬群で194/367例（52.9%：血小板減少症115例、貧血72例、好中球減少症38例、血小板数減少33例、好中球数減少19例、白血球減少症10例、白血球数減少5例、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少各2例、骨髓異形成症候群及び汎血球減少症各1例（重複あり））、プラセボ群で2/179例（1.1%：好中球減少症2例、血小板減少症1例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髓抑制は本薬群で211/367例（57.5%：血小板減少症112例、貧血66例、血小板数減少38例、好中球減少症17例、好中球数減少15例、ヘモグロビン減少及び白血球減少症各3例、汎血球減少症及び白血球数減少各1例（重複あり））、プラセボ群で3/179例（1.7%：好中球数減少2例、血小板減少症1例）に認められた。死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

QUADRA試験において、重篤な骨髓抑制は58/463例（12.5%：血小板減少症34例、貧血15例、好中球減少症11例、血小板数減少7例、白血球減少症及びリンパ球減少症各3例、好中球数減少及び汎血球減少症各2例、骨髓機能不全、ヘモグロビン減少、骨髓異形成症候群及び正色素性貧血各1例（重複あり））に認められ、うち、57例（血小板減少症34例、貧血15例、好中球減少症11例、血小板数減少7例、白血球減少症3例、リンパ球減少症、好中球数減少及び汎血球減少症各2例、骨髓機能不全、ヘモグロビン減少、骨髓異形成症候群及び正色素性貧血各1例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髓抑制は28/463例（6.0%：血小板減少症16例、貧血7例、血小板数減少3例、好中球減少症及び好中球数減少各2例、骨髓機能不全、ヘモグロビン減少及び汎血球減少症各1例（重複あり））に認められた。休薬に至った骨髓抑制は192/463例（41.5%：血小板減少症109例、血小板数減少59例、貧血57例、好中球減少症19例、白血球減少症12例、好中球数減少8例、白血球減少症7例、ヘモグロビン減少4例、リンパ球減少症2例、リンパ球数減少及び汎血球減少症各1

例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髓抑制は 165/463 例（35.6%：血小板減少症 65 例、貧血 60 例、血小板数減少 36 例、好中球減少症 16 例、好中球数減少 13 例、白血球数減少 4 例、ヘモグロビン減少 2 例、白血球減少症及びリンパ球減少症各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

2001 試験において、重篤な骨髓抑制は 1/19 例（5.3%：血小板減少症 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った骨髓抑制は 13/19 例（68.4%：血小板数減少 10 例、好中球数減少 4 例、貧血、好中球減少症、血小板減少症及び白血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髓抑制は 13/19 例（68.4%：血小板数減少 9 例、好中球数減少 4 例、貧血、好中球減少症、血小板減少症及び白血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髓抑制及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2002 試験において、重篤な骨髓抑制は 4/20 例（20.0%：貧血及び血小板数減少各 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髓抑制は 1/20 例（5.0%：好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。休薬に至った骨髓抑制は 13/20 例（65.0%：貧血 10 例、血小板数減少 9 例、好中球数減少 4 例、白血球数減少 2 例、リンパ球数減少 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髓抑制は 11/20 例（55.0%：貧血 9 例、血小板数減少 8 例、好中球数減少 3 例、リンパ球数減少及び白血球数減少各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

骨髓抑制の初回発現時期の中央値（範囲）は、PRIMA 試験の本薬群、NOVA 試験の本薬群、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験において、それぞれ 21 日（1～421 日）、21.5 日（-41⁴⁶⁾～683 日）⁴⁷⁾、20.5 日（1～336 日）、15 日（8～29 日）及び 22.0 日（8～88 日）であった。

また、PRIMA 試験における開始用量別の骨髓抑制の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 いざれかの群で発現率が 3%以上の骨髓抑制の発現状況（PRIMA 試験、開始用量別）

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)					
	本薬群					
	全体 484 例		固定開始用量 315 例		個別化開始用量 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髓抑制	414 (85.5)	290 (59.9)	286 (90.8)	213 (67.6)	128 (75.7)	77 (45.6)
貧血	307 (63.4)	150 (31.0)	223 (70.8)	112 (35.6)	84 (49.7)	38 (22.5)
血小板減少症	222 (45.9)	139 (28.7)	165 (52.4)	114 (36.2)	57 (33.7)	25 (14.8)
血小板数減少	133 (27.5)	63 (13.0)	95 (30.2)	51 (16.2)	38 (22.5)	12 (7.1)
好中球減少症	128 (26.4)	62 (12.8)	87 (27.6)	46 (14.6)	41 (24.3)	16 (9.5)
好中球数減少	82 (16.9)	37 (7.6)	61 (19.4)	28 (8.9)	21 (12.4)	9 (5.3)
白血球数減少	74 (15.3)	12 (2.5)	51 (16.2)	7 (2.2)	23 (13.6)	5 (3.0)
白血球減少症	57 (11.8)	10 (2.1)	37 (11.7)	7 (2.2)	20 (11.8)	3 (1.8)
リンパ球数減少	25 (5.2)	3 (0.6)	16 (5.1)	2 (0.6)	9 (5.3)	1 (0.6)

PRIMA 試験の本薬群において、重篤な骨髓抑制は固定開始用量群で 79/315 例（25.1%：血小板減少症

⁴⁶⁾ NOVA 試験では、本薬投与開始前に発現し、治験責任医師が本薬と因果関係ありと判断した事象も収集されたため、発現時期が負の値となる事象も含まれる。

⁴⁷⁾ NOVA 試験で発現した骨髓抑制関連事象のうち、本薬投与開始後に発現した事象のみを集計した場合、22.0 日（1～683 日）であった。

52例、貧血13例、血小板数減少15例、好中球減少症4例、発熱性好中球減少症2例、骨髓異形成症候群、好中球数減少及び汎血球減少症各1例（重複あり））、個別化開始用量群で27/169例（16.0%：貧血14例、血小板減少症7例、血小板数減少5例、好中球減少症2例、発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症各1例（重複あり））に認められ、固定開始用量群の79例（血小板減少症52例、貧血13例、血小板数減少15例、好中球減少症4例、発熱性好中球減少症2例、骨髓異形成症候群、好中球数減少及び汎血球減少症各1例（重複あり））、個別化開始用量群の26例（貧血13例、血小板減少症7例、血小板数減少5例、好中球減少症2例、発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症各1例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髓抑制は固定開始用量群で21/315例（6.7%：血小板減少症14例、貧血及び好中球減少症各4例、好中球数減少及び血小板数減少各2例、白血球減少症及び白血球数減少各1例（重複あり））、個別化開始用量群で11/169例（6.5%：貧血5例、血小板減少症4例、好中球減少症2例、好中球数減少及び血小板数減少各1例（重複あり））に認められた。休薬に至った骨髓抑制は固定開始用量群で238/315例（75.6%：血小板減少症140例、貧血114例、血小板数減少80例、好中球減少症38例、好中球数減少29例、白血球減少症7例、白血球数減少5例、発熱性好中球減少症2例、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、汎血球減少及び赤血球数減少各1例（重複あり））、個別化開始用量群で99/169例（58.6%：血小板減少症40例、貧血37例、血小板数減少29例、好中球減少症17例、好中球数減少7例、白血球減少症及び白血球数減少各2例、単球数減少及び好中球減少性敗血症各1例（重複あり））に認められた。減量に至った骨髓抑制は固定開始用量群で226/315例（71.7%：血小板減少症120例、貧血98例、血小板数減少67例、好中球減少症26例、好中球数減少19例、白血球数減少3例、発熱性好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少及び汎血球減少各1例（重複あり））、個別化開始用量群で91/169例（53.8%：貧血33例、血小板減少症29例、血小板数減少23例、好中球減少症13例、好中球数減少5例、白血球数減少2例及び好中球減少性敗血症1例（重複あり））に認められた。死亡に至った骨髓抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRIMA 試験における開始用量別の骨髓抑制関連事象について、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等の発現率は、固定開始用量群と比較して個別化開始用量群で低下したものの、プラセボ群と比較して本薬群で骨髓抑制の発現率が高かったこと等から、本薬の投与に際して血小板減少症及び貧血等の骨髓抑制の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髓抑制の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3 高血压

申請者は、本薬投与による高血压について、以下のように説明している。

高血压として、MedDRA SMQ の「高血压（狭域）」に該当する事象を集計した。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における高血压の発現状況は表 31 及び 32 のとおりであった。なお、2001 試験において、高血压は認められなかった。

表 31 高血圧の発現状況 (PRIMA 試験及び NOVA 試験)

PT*	例数 (%)							
	PRIMA 試験				NOVA 試験			
	本薬 484 例		プラセボ群 244 例		本薬群 367 例		プラセボ群 179 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	86 (17.8)	30 (6.2)	17 (7.0)	3 (1.2)	79 (21.5)	34 (9.3)	10 (5.6)	4 (2.2)
高血圧	82 (16.9)	29 (6.0)	17 (7.0)	3 (1.2)	77 (21.0)	32 (8.7)	9 (5.0)	4 (2.2)
血圧上昇	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0

* : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0

表 32 高血圧の発現状況 (QUADRA 試験及び 2002 試験)

PT*	例数 (%)			
	QUADRA 試験		2002 試験	
	463 例	20 例	全 Grade	Grade 3 以上
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	63 (13.6)	24 (5.2)	3 (15.0)	1 (5.0)
高血圧	61 (13.2)	23 (5.0)	3 (15.0)	1 (5.0)
血圧上昇	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0

* : QUADRA 試験及び 2002 試験では MedDRA ver.21.0

PRIMA 試験試験において、重篤な高血圧は本薬群で 1/484 例 (0.2% : 高血圧 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定された (プラセボ群では認められなかった)。休薬に至った高血圧は本薬群で 8/484 例 (1.7% : 高血圧 8 例)、プラセボ群で 1/244 例 (0.4% : 高血圧 1 例) に認められた。減量に至った高血圧は本薬群で 4/484 例 (0.8% : 高血圧 4 例) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。死亡に至った高血圧、投与中止に至った高血圧は認められなかった。

NOVA 試験において、重篤な高血圧は本薬群で 1/367 例 (0.3% : 高血圧クリーゼ 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった (プラセボ群では認められなかった)。投与中止に至った高血圧は本薬群で 1/367 例 (0.3% : 高血圧クリーゼ 1 例) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。休薬に至った高血圧は本薬群で 5/367 例 (1.4% : 高血圧 5 例)、プラセボ群で 1/179 例 (0.6% : 高血圧 1 例) に認められた。減量に至った高血圧は本薬群で 5/367 例 (1.4% : 高血圧 5 例) に認められた (プラセボ群では認められなかった)。死亡に至った高血圧は認められなかった。

QUADRA 試験において、重篤な高血圧は 8/463 例 (1.7% : 高血圧 8 例) に認められ、うち、2 例 (高血圧 2 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った高血圧は 1/463 例 (0.2% : 高血圧 1 例) に認められた。休薬に至った高血圧は 9/463 例 (1.9% : 高血圧 8 例、血圧上昇 1 例) に認められた。減量に至った高血圧は 1/463 例 (0.2% : 血圧上昇 1 例) に認められた。死亡に至った高血圧は認められなかった。

2002 試験において、休薬に至った高血圧は 1/20 例 (5.0% : 高血圧) に認められた。減量に至った高血圧は 1/20 例 (5.0% : 高血圧 1 例) に認められた。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

高血圧の初回発現時期の中央値（範囲）は、PRIMA 試験の本薬群、NOVA 試験の本薬群、QUADRA 試験及び 2002 試験において、それぞれ 56.5 日（1～589 日）、29.0 日（-312⁴⁶⁾～947 日）⁴⁸⁾、18.0 日（1～616 日）及び 29.0 日（15～47 日）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	用量 (mg)	PT ^{*1}	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
NOVA	5	300	高血圧クリーゼ	3	51	6	非該当	回復
QUADRA	4	300	高血圧	3	10	5	非該当	回復
	5	300	高血圧	3	15	3	休薬	回復
PCR1002 ^{*2}	不明	不明	高血圧	不明	28	不明	中止	未回復
	不明	100	高血圧	3	196	不明	休薬	不明
	8	不明	高血圧	不明	223	不明	継続	不明
2017-0404 ^{*3}	6	400	高血圧	3	1	1	継続	回復
3000-02-004 ^{*4}	5	100	高血圧	3	106	18	中止	回復
	6	300	高血圧	4	20	2	中止	回復
3000-02-005 ^{*5}	6	不明	高血圧	3	8	不明	中止	未回復
	7	不明	高血圧	3	不明	約 48	中止	回復
3000-03-005 ^{*6}	8	不明	高血圧	4	3	13	中止	回復
	5	300	高血圧	4	不明	2	中止	後遺症
	7	300	高血圧	不明	不明	不明	減量	回復
3000-07-006 ^{*7}	6	300	高血圧	1	不明	不明	不明	不明
	6	300	高血圧	2	不明	不明	中止	未回復
	6	300	高血圧	1	不明	不明	中止	未回復
	7	200	高血圧	不明	20	不明	中止	不明
	6	300	高血圧	不明	不明	不明	減量	回復
3000-07-007 ^{*7}	6	不明	血圧上昇	不明	不明	不明	不明	回復
3000-07-009 ^{*7}	6	不明	高血圧	3	47	13	中止	回復
3000-07-010 ^{*7}	6	300	高血圧	3	49	4	中止	回復
3000-07-014 ^{*7}	5	300	高血圧クリーゼ	不明	3	不明	継続	回復
3000-07-017 ^{*7}	5	300	高血圧	3	2	9	中止	回復
	5	300	高血圧	2	17	15	減量	回復

*1 : NOVA 試験では MedDRA ver.18.0、QUADRA 試験では MedDRA ver.21.0、それ以外の試験では MedDRA ver.22.1、*2 : 局所進行又は転移を有する去勢抵抗性前立腺癌を対象とした海外第 I b 相試験、*3 : 再発子宮内膜癌、高悪性度漿液性の再発卵巣癌を対象とした海外第 I b 相試験、*4 : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法及び BV 投与を受けた進行卵巣癌を対象とした海外第 II 相試験、*5 : 進行固形癌を対象とした海外第 II 相試験、*6 : 進行固形癌を対象とした海外第 III 相試験、*7 : Compassionate Use Program

機構は、本薬投与による高血圧の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬はドパミントランスポーター及びノルエピネフリントランスポーター等への結合活性を有することより、血圧上昇に関連した可能性が考えられる。なお、NOVA 試験の安全性解析対象集団における部分集団解析において、Grade 3 以上の高血圧の発現率は、年齢、人種、前治療数等で明確な差異は認められなかった。

⁴⁸⁾ NOVA 試験で発現した高血圧のうち、本薬投与開始後に発現した事象のみを集計した場合、37.0 日（1～947 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で高血圧が認められること、本薬との因果関係が否定できない高血圧クリーゼ等の重篤な事象が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して高血圧の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における ILD の発現状況は表 34 のとおりであった。なお、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験において、ILD は認められなかった。

表 34 ILD の発現状況 (PRIMA 試験及び NOVA 試験)

PT*	例数 (%)							
	PRIMA 試験				NOVA 試験			
	本薬 484 例		プラセボ群 244 例		本薬群 367 例		プラセボ群 179 例	
ILD	5 (1.0)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0
肺臓炎	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0
ILD	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

* : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0

PRIMA 試験において、重篤な ILD は本薬群で 4/484 例 (0.8% : 肺臓炎 4 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ群では認められなかった）。投与中止に至った ILD は本薬群で 1/484 例 (0.2% : 肺臓炎 1 例) に認められた（プラセボ群では認められなかった）。休薬に至った ILD は本薬群で 2/484 例 (0.4% : ILD 及び肺臓炎各 1 例) に認められた（プラセボ群では認められなかった）。減量に至った ILD は本薬群で 1/484 例 (0.2% : 肺臓炎 1 例) に認められた（プラセボ群では認められなかった）。死亡に至った ILD は認められなかった。

NOVA 試験において、重篤な ILD は本薬群で 1/367 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された（プラセボ群では認められなかった）。休薬に至った ILD は本薬群で 1/367 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められた（プラセボ群では認められなかった）。死亡に至った ILD、投与中止に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

ILD の初回発現時期の中央値（範囲）は、PRIMA 試験の本薬群及び NOVA 試験の本薬群において、それぞれ 99 日 (49~589 日) 及び 49.5 日 (45~54 日) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な ILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	用量	PT ^{*1}	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
PRIMA	女	5	卵巣癌	300	肺臓炎	2	79	92	中止	回復
	女	4	卵巣癌	300	肺臓炎	2	589	27	継続	回復
	女	6	卵巣癌	200	肺臓炎	1	133	72	継続	回復
	女	5	卵巣癌	300	肺臓炎	2	99	37	減量	回復
MK-4827-001 ^{*2}	女	5	乳癌	60	肺臓炎	不明	15	不明	中止	回復
PCR2002 ^{*3}	男	6	前立腺癌	200	肺臓炎	不明	160	不明	継続	軽快
PR-30-5011-C(a) ^{*4}	女	5	卵巣癌	300	肺臓炎	3	291	7	非該当	回復
UPCC35217 ^{*5}	女	7	肺癌	300	肺臓炎	3	113	不明	中止	不明
3000-PN162-01-001 ^{*6}	女	5	乳癌	200	肺臓炎	2	173	304	非該当	回復
3000-01-002 ^{*7}	男	7	進行固形癌	300	肺臓炎	2	不明	35	継続	回復
					肺臓炎	3	不明	1	中止	回復
3000-02-001 ^{*8}	男	8	NSCLC	200	肺臓炎	4	114	3	継続	回復
3000-02-005	女	5	卵巣癌	不明	肺臓炎	2	55	約 88	中止	回復
3000-07-010	女	6	卵巣癌	300	肺浸潤	不明	26	不明	中止	軽快

*1 : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、それ以外の試験では MedDRA ver.22.1、*2 : 進行固形癌又は造血器悪性腫瘍を対象とした海外第 I 相試験、*3 : 転移を有する去勢抵抗性前立腺癌を対象とした海外第 I b/ II 相試験、*4 : 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を対象とした海外第 III 相試験の QTc サブスタディ、*5 : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない治癒切除不能な肺癌を対象とした海外第 I b/ II 相試験、*6 : 進行固形癌を対象とした海外第 I / II 相試験、*7 : 進行固形癌を対象とした海外第 I b 相試験、*8 : NSCLC を対象とした海外第 II 相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること、及び既承認の PARP 阻害剤（オラパリブ）において ILD は既知のリスクであること（「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムバーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」）を考慮すると、本薬の投与に際して ILD の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.5 胃腸障害

申請者は、本薬投与による胃腸障害について、以下のように説明している。

胃腸障害として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における胃腸障害の発現状況は表 36 及び 37 のとおりであった。

表 36 いざれかの群で発現率が 10%以上認められた胃腸障害の発現状況（PRIMA 試験及び NOVA 試験）

PT*	例数 (%)							
	PRIMA 試験				NOVA 試験			
	本薬 484 例		プラセボ群 244 例		本薬群 367 例		プラセボ群 179 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	398 (82.2)	36 (7.4)	173 (70.9)	12 (4.9)	338 (92.1)	35 (9.5)	131 (73.2)	16 (8.9)
悪心	278 (57.4)	6 (1.2)	67 (27.5)	2 (0.8)	272 (74.1)	12 (3.3)	64 (35.8)	2 (1.1)
便秘	189 (39.0)	1 (0.2)	46 (18.9)	0	152 (41.4)	2 (0.5)	38 (21.2)	1 (0.6)
嘔吐	108 (22.3)	4 (0.8)	29 (11.9)	2 (0.8)	131 (35.7)	7 (1.9)	31 (17.3)	1 (0.6)
腹痛	106 (21.9)	7 (1.4)	75 (30.7)	1 (0.4)	90 (24.5)	4 (1.1)	56 (31.3)	3 (1.7)
下痢	91 (18.8)	3 (0.6)	55 (22.5)	1 (0.4)	76 (20.7)	1 (0.3)	38 (21.2)	2 (1.1)
上腹部痛	41 (8.5)	0	22 (9.0)	2 (0.8)	40 (10.9)	2 (0.5)	16 (8.9)	0
口内乾燥	40 (8.3)	0	6 (2.5)	0	38 (10.4)	1 (0.3)	7 (3.9)	0
消化不良	34 (7.0)	0	14 (5.7)	0	45 (12.3)	0	19 (10.6)	0
腹部膨満	32 (6.6)	0	30 (12.3)	0	30 (8.2)	0	23 (12.8)	1 (0.6)
口内炎	16 (3.3)	1 (0.2)	4 (1.6)	0	15 (4.1)	1 (0.3)	11 (6.1)	0

*: PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0

表 37 いざれかの群で発現率が 10%以上認められた胃腸障害の発現状況（QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験）

PT*	例数 (%)					
	QUADRA 試験		2001 試験		2002 試験	
	463 例	19 例	20 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	411 (88.8)	115 (24.8)	18 (94.7)	0	19 (95.0)	1 (5.0)
悪心	312 (67.4)	45 (9.7)	13 (68.4)	0	12 (60.0)	0
便秘	159 (34.3)	14 (3.0)	2 (10.5)	0	7 (35.0)	0
嘔吐	205 (44.3)	37 (8.0)	7 (36.8)	0	7 (35.0)	0
腹痛	97 (21.0)	29 (6.3)	1 (5.3)	0	0	0
下痢	77 (16.6)	1 (0.2)	1 (5.3)	0	1 (5.0)	0
上腹部痛	25 (5.4)	0	3 (15.8)	0	1 (5.0)	0
口内乾燥	23 (5.0)	0	0	0	0	0
消化不良	33 (7.1)	0	1 (5.3)	0	0	0
腹部膨満	61 (13.2)	3 (0.6)	1 (5.3)	0	0	0
口内炎	38 (8.2)	2 (0.4)	1 (5.3)	0	3 (15.0)	0

*: QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験では MedDRA ver.21.0

PRIMA 試験において、死亡に至った胃腸障害は本薬群で 1/484 例（0.2%：腸管穿孔）に認められ、本薬との因果関係は否定された（プラセボ群では認められなかった）。重篤な胃腸障害は本薬群で 24/484 例（5.0%：小腸閉塞 14 例、腸閉塞 7 例、腹痛、嘔吐、下腹部痛、下痢、小腸炎、小腸穿孔及び大腸閉塞各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 12/244 例（4.9%：小腸閉塞 5 例、腹痛及び亜イレウス各 2 例、腸閉塞、嘔吐、腹部脂肪エプロン、上腹部痛、イレウス及び悪心各 1 例（重複あり）に認められ、本薬群の 4 例（小腸閉塞 2 例、下痢、及び小腸炎各 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った胃腸障害は本薬群で 9/484 例（1.9%：悪心 6 例、腹痛及び小腸閉塞各 2 例、下痢及び消化器痛各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 1/244 例（0.4%：腹水 1 例）に認められた。休薬に至った胃腸障害は本薬群で 63/484 例（13.0%：悪心及び嘔吐各 21 例、小腸閉塞 10 例、腹痛 9 例、下痢 5 例、便秘 4 例、腸閉塞 3 例、上腹部痛 2 例、消化不良、腹部膨満、下腹部痛、小腸炎、胃腸出血、血便排泄、大腸閉塞、口唇腫脹、直腸出血及び埋伏歯各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 14/244 例（5.7%：悪心、嘔吐及び小腸閉塞各 4 例、下痢 3 例、腹痛 2 例、腸閉塞、消化不良、腹部不快感、腹部脂肪エプロン、胃

炎及びイレウス各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った胃腸障害は本薬群で 24/484 例（5.0%：悪心 14 例、嘔吐 7 例、便秘 3 例、小腸閉塞 2 例、下痢、腹痛、消化不良、小腸炎及び口唇腫脹各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 4/244 例（1.6%：下痢 3 例、小腸閉塞 1 例）に認められた。

NOVA 試験において、重篤な胃腸障害は本薬群で 26/367 例（7.1%：小腸閉塞 7 例、便秘 4 例、腹水、腹痛、腸閉塞及び亜イレウス各 2 例、悪心、肺炎、腹部ヘルニア、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、麻痺性イレウス、胃排出不全、胃閉塞及び嘔吐各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 14/179 例（7.8%：小腸閉塞 4 例、悪心 3 例、腹水及びイレウス各 2 例、便秘、腹痛、肺炎、腹部膨満及び下痢各 1 例（重複あり））に認められ、本薬群の 2 例（胃排出不全及び嘔吐各 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った胃腸障害は本薬群で 13/367 例（3.5%：悪心 6 例、嘔吐 3 例、小腸閉塞 2 例、腹水、便秘、下痢及び腸閉塞各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 1/179 例（0.6%：小腸閉塞 1 例）に認められた。休薬に至った胃腸障害は本薬群で 55/367 例（15.0%：悪心 28 例、嘔吐 22 例、便秘 6 例、下痢 5 例、腹痛 3 例、小腸閉塞及び胃腸逆流性疾患各 2 例、肺炎、腹部膨満、腹部ヘルニア、アフタ性潰瘍、十二指腸胃逆流、食中毒、腸閉塞、レッチング各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 14/179 例（7.8%：悪心及び嘔吐各 4 例、小腸閉塞 3 例、腹痛 2 例、下痢、肺炎、上腹部痛、腹水及び臍ヘルニア各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った胃腸障害は本薬群で 25/367 例（6.8%：悪心 19 例、嘔吐 8 例、下痢、便秘及び消化不良各 2 例、腹痛、上腹部痛及び胃排出不全各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 1/179 例（0.6%：下痢 1 例）に認められた。死亡に至った胃腸障害は認められなかった。

QUADRA 試験において、死亡に至った胃腸障害は 1/463 例（0.2%：胃出血）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な胃腸障害は 105/463 例（22.7%：小腸閉塞 34 例、嘔吐 27 例、悪心 21 例、腹痛 17 例、便秘 10 例、腸閉塞 8 例、腹水 4 例、嚥下障害、イレウス、大腸閉塞及び直腸出血各 2 例、腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、大腸炎、下痢、小腸炎、びらん性食道炎、胃出血、胃炎、胃腸管瘻、腸穿孔、胃閉塞、食道静脈瘤出血、食道炎、口内炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち、28 例（嘔吐 13 例、悪心 10 例、腹痛 4 例、便秘 3 例、小腸閉塞、腸閉塞、嚥下障害、直腸出血、大腸炎、下痢、胃出血、胃炎、胃腸管瘻及び食道炎各 1 例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った胃腸障害は 43/463 例（9.3%：嘔吐 18 例、悪心 14 例、小腸閉塞 12 例、腹部膨満、腹痛及び腸閉塞各 3 例、大腸炎、下痢、びまん性食道炎、消化管瘻、食道炎及び口内炎各 1 例（重複あり））に認められた。休薬に至った胃腸障害は 105/463 例（22.7%：悪心 46 例、嘔吐 41 例、小腸閉塞 18 例、腹痛及び便秘 16 例、下痢 6 例、嚥下障害、腸閉塞及び口内炎各 3 例、消化不良及び直腸出血各 2 例、腹部膨満、下腹部痛、上腹部痛、腹水、鼓腸、胃食道逆流性疾患、イレウス、大腸閉塞、食道静脈瘤出血及びレッチング各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った胃腸障害は 34/463 例（7.3%：悪心 20 例、嘔吐 10 例、腹痛 4 例、便秘及び口内炎各 2 例、腹部膨満、下痢、鼓腸及び嚥下痛各 1 例（重複あり））に認められた。

2001 試験において、休薬に至った胃腸障害は 3/19 例（15.8%：悪心 3 例、嘔吐 2 例（重複あり））に認められた。減量に至った胃腸障害は 3/19 例（15.8%：悪心 3 例、嘔吐 2 例（重複あり））に認められた。死亡に至った胃腸障害、重篤な胃腸障害及び投与中止に至った胃腸障害は認められなかった。

2002 試験において、重篤な胃腸障害は 1/20 例（5.0%：腹水 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った胃腸障害は 1/20 例（5.0%：悪心及び嘔吐各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った胃腸障害は 2/20 例（10.0%：悪心 2 例、嘔吐 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った胃腸障害、投与中止に至った胃腸障害は認められなかった。

胃腸障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、PRIMA 試験の本薬群、NOVA 試験の本薬群、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験において、それぞれ 8 日（1～479 日）、3 日（-29⁴⁶⁾～614 日）⁴⁹⁾、5 日（1～756 日）、3.5 日（1～28 日）及び 4 日（1～85 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、本薬との因果関係が否定できない死亡例（胃出血 1 例）が認められているものの、認められた胃腸障害の多くは Grade 2 以下であること等を考慮すると、本薬の休薬や減量、対症療法等により概ね管理可能であると判断した。ただし、臨床試験において、胃腸障害の発現率が高かったことを考慮すると、本薬の投与に際して胃腸障害の発現に注意が必要であり、臨床試験における胃腸障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.6 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「塞栓及び血栓（広域）」に該当する事象を集計した。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における血栓塞栓症の発現状況は表 38 及び 39 のとおりであった。なお、2002 試験において、血栓塞栓症は認められなかった。

表 38 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた血栓塞栓症の発現状況（PRIMA 試験及び NOVA 試験）

PT*	例数 (%)							
	PRIMA 試験				NOVA 試験			
	本薬 484 例	プラセボ群 244 例	本薬群 367 例	プラセボ群 179 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.4)	0	11 (3.0)	4 (1.1)	1 (0.6)	0
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0

* : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0

表 39 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた血栓塞栓症の発現状況（QUADRA 試験及び 2001 試験）

PT*	例数 (%)			
	QUADRA 試験		2001 試験	
	463 例	全 Grade	19 例	Grade 3 以上
血栓塞栓症	21 (4.5)	9 (1.9)	1 (5.3)	0
肺塞栓症	4 (0.9)	3 (0.6)	0	0
塞栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
血栓症	2 (0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	7 (1.5)	1 (0.2)	0	0
心筋梗塞	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0

* : QUADRA 試験及び 2001 試験では MedDRA ver.21.0

⁴⁹⁾ NOVA 試験で発現した胃腸障害のうち、本薬投与開始後に発現した事象のみを集計した場合、3.5 日（1～614 日）であった。

PRIMA 試験において、重篤な血栓塞栓症は本薬群で 2/484 例（0.4%：医療機器閉塞及び肺塞栓症各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（肺塞栓症 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ群では認められなかった）。休薬に至った血栓塞栓症は本薬群で 1/484 例（0.2%：不全片麻痺 1 例）に認められた（プラセボ群では認められなかった）。減量に至った血栓塞栓症は本薬群で 1/484 例（0.2%：不全片麻痺 1 例）に認められた（プラセボ群では認められなかった）。死亡に至った血栓塞栓症及び投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。

NOVA 試験において、重篤な血栓塞栓症は本薬群で 4/367 例（1.1%：肺塞栓症 2 例、末梢動脈血栓症及び一過性脳虚血発作各 1 例）に認められ、本薬群の 1 例（一過性脳虚血発作 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ群では認められなかった）。休薬に至った血栓塞栓症は本薬群で 2/367 例（0.5%：塞栓症及び上大静脈症候群各 1 例）に認められた（プラセボ群では認められなかった）。死亡に至った血栓塞栓症、投与中止に至った血栓塞栓症及び減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

QUADRA 試験において、重篤な血栓塞栓症は 8/463 例（1.7%：深部静脈血栓症 4 例、塞栓症、心筋梗塞、肺塞栓症及び一過性脳虚血発作各 1 例）に認められ、うち、1 例（心筋梗塞 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った血栓塞栓症は 2/463 例（0.4%：深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例）に認められた。死亡に至った血栓塞栓症、投与中止に至った血栓塞栓症及び減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

2001 試験において、死亡に至った血栓塞栓症、重篤な血栓塞栓症、投与中止に至った血栓塞栓症、休薬に至った血栓塞栓症及び減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（範囲）は、PRIMA 試験の本薬群、NOVA 試験の本薬群、QUADRA 試験及び 2001 試験において、それぞれ 62.5 日（15～168 日）、214 日（19～477 日）、58 日（1～635 日）及び 57 日（57～57 日）であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者は表 40 のとおりであった。

表 40 重篤な血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用量 (mg)	癌腫	PT*	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
PRIMA	5	女	300	卵巣癌	肺塞栓症	3	81	31	継続	回復
NOVA	6	女	300	卵巣癌	一過性脳虚血発作	2	156	2	継続	回復
QUADRA	6	女	300	卵巣癌	心筋梗塞	3	40	1	非該当	回復

* : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0、QUADRA 試験では MedDRA ver.21.0

機構は、本薬投与による血栓塞栓症の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

卵巣癌における血栓塞栓症の発現率は 10～22% であり、固形癌の中で最も高い旨が報告されている（Gynecologic Oncology 2005; 99: 119-25）。卵巣癌患者は悪性腫瘍に関連する血栓塞栓症のリスクが高くなっていると考えられ、本薬と血栓塞栓症との関連及び本薬による血栓塞栓症の発現機序は不明であり、リスク因子も特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群において血栓塞栓症の発現率が高かったことに加え、重篤例も認められていることから、本薬の投与に際して血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与と血栓塞栓症の発現リスクとの関係については、現時点では不明であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.7 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍として、MedDRA SOC の「二次性悪性腫瘍」に該当する事象を集計した。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 41 及び 42 のとおりであった。なお、2001 試験及び 2002 試験において、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

表 41 二次性悪性腫瘍の発現状況 (PRIMA 試験及び NOVA 試験)

PT*	例数 (%)							
	PRIMA 試験				NOVA 試験			
	本薬 484 例	プラセボ群 244 例	本薬群 367 例	プラセボ群 179 例	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	5 (1.0)	2 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	5 (1.4)	4 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)
乳癌/浸潤性乳癌	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
MDS/AML	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	5 (1.4)	4 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)
基底細胞癌	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺癌	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

* : PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0

表 42 二次性悪性腫瘍の発現状況 (QUADRA 試験)

PT*	例数 (%)	
	QUADRA 試験	
	463 例	全 Grade
二次性悪性腫瘍	2 (0.4)	2 (0.4)
乳癌/浸潤性乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)
MDS/AML	1 (0.2)	1 (0.2)
基底細胞癌	0	0
甲状腺癌	0	0
扁平上皮癌	0	0

* : QUADRA 試験では MedDRA ver.21.0

二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値（範囲）は、PRIMA 試験の本薬群、NOVA 試験の本薬群及び QUADRA 試験において、それぞれ 267 日（135～664 日）、427 日（307～666 日）、65 日（65～391 日）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により二次性悪性腫瘍（本薬との因果関係あり）を発現した患者は表 43 のとおりであった。

表 43 重篤な二次性悪性腫瘍（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	用量 (mg)	PT ^{*1}	Grade	発現 時期 (日目)	本薬の 処置	転帰
PRIMA	■	300	MDS	4	284	非該当	未回復
	■	300	MDS	5	490	非該当	死亡
	■	300	MDS	4	312	中止	未回復
	■	300	AML	5	666	非該当	死亡
	■	300	MDS	2	427	非該当	未回復
	■	300	MDS	5	408	非該当	死亡
NOVA	■	300	AML	4	65	非該当	未回復
	■	300	MDS	4	65	非該当	未回復
QUADRA	■	300	AML	4	65	非該当	未回復
ENGOT-OV24-NSGO ^{*2}	■	100	AML	不明	631	非該当	未回復
3000-07-010 ^{*3}	■	300	AML	5	253	非該当	死亡

*1: PRIMA 試験では MedDRA ver.20.0、NOVA 試験では MedDRA ver.18.0、QUADRA 試験では MedDRA ver.21.0、それ以外の試験では MedDRA ver.22.1、*2: 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の卵巣癌を対象とした海外第 I / II 相試験、*3: Compassionate Use Program

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRIMA 試験及び NOVA 試験において、本薬群とプラセボ群における二次性悪性腫瘍の発現率に明確な差異は認められなかったものの、当該試験以外の海外臨床試験を含めた本薬の臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍による死亡例が認められたことを考慮すると、二次性悪性腫瘍の発現には注意が必要である。特に MDS 及び AML については、当該事象以外の二次性悪性腫瘍と比較して報告が多いことから、MDS、AML 等の血液疾患の発現には注意が必要である。

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

7.R.2.8 可逆性後白質脳症症候群

申請者は、本薬投与による可逆性後白質脳症症候群について、以下のように説明している。

可逆性後白質脳症症候群として、MedDRA PT の「可逆性後白質脳症症候群」、「毛細血管漏出症候群」、「脳症」、「高血圧性脳症」、「白質脳症」及び「血管原性脳浮腫」に該当する事象を集計した。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験における可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、重篤な可逆性後白質脳症症候群は 9 例（可逆性後白質脳症症候群及び脳症各 4 例、血管原性脳浮腫 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った可逆性後白質脳症症候群は 2 例（脳症 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRIMA 試験、NOVA 試験、QUADRA 試験、2001 試験及び 2002 試験において、可逆性後白質脳症症候群は認められていないものの、本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係

が否定できない重篤な可逆性後白質脳症症候群が認められていること等から、臨床試験における発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える

7.R.3 維持療法に関する有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、①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巣癌患者、及び②白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者に対する維持療法として、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.3.1 PRIMA 試験及び NOVA 試験における対照群の設定について

申請者は、①PRIMA 試験及び②NOVA 試験における対照群として、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。

- ① PRIMA 試験の計画時点では、NCCN ガイドライン（v.2.2015）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維持療法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。
- ② NOVA 試験の計画時点では、NCCN ガイドライン（v.3.2012）において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に奏効した再発卵巣癌患者は、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維持療法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.3.2 PRIMA 試験及び NOVA 試験における有効性の評価項目について

申請者は、①PRIMA 試験及び②NOVA 試験における主要評価項目として、それぞれ①RECIST ver.1.1に基づく PFS 及び②RECIST ver.1.1 又は臨床徵候・症状及び CA-125 上昇に基づく 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。

- ① PRIMA 試験の対象患者において PFS が延長することは、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、臨床的な意義があることから、適切であったと考える。
- ② NOVA 試験の対象患者における疾患進行の評価においては、画像による評価が困難な症例が一定数存在することが見込まれたことを考慮すると（7.1.2.3 参照）、下記の点等から NOVA 試験における主要評価項目として、RECIST ver.1.1 又は臨床徵候・症状及び CA-125 上昇に基づく PFS を設定したことは適切であったと考える。
 - NOVA 試験の対象患者において PFS が延長することは、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、臨床的な意義があると考えること。
 - NOVA 試験の対象患者では腹膜播種病変を伴うことが多く、疾患進行の評価において、RECIST ver.1.1 に基づく画像による評価が困難な症例が存在すること。
 - RECIST ver.1.1 において、治療前の腫瘍マーカーの値が基準値を超える場合、CR の判定には同マーカーの値が正常値となる必要があるとされていることを踏まえると、再発卵巣癌において

臨床徵候・症状の増悪より早期に認められることが報告されている CA-125 の上昇 (Lancet 2010; 376: 1155-63 等) 及び臨床徵候・症状等に基づき、疾患進行の判定を行うことは適切であると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRIMA 試験及び NOVA 試験の対象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、PRIMA 試験及び NOVA 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、PRIMA 試験及び NOVA 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.3.3 PRIMA 試験及び NOVA 試験における有効性の評価結果について

申請者は、①PRIMA 試験及び②NOVA 試験における有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

① PRIMA 試験：

PRIMA 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、主要解析対象とされた HRD 陽性集団及び全体集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.2.4 参照)。なお、HRD 隆性集団における PFS のハザード比 [95%CI] の結果は 0.68 [0.49, 0.94] であった。

また、PRIMA 試験では、PFS の主要解析において HRD 陽性集団及び全体集団ともに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 OS について、全体集団及び HRD 陽性集団の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。OS について、有効性の評価を目的とした中間解析を PFS の主要解析時点で実施することとされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

副次評価項目とされた OS の中間解析 (2019 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 44、図 6 及び 7 のとおりであった。

表 44 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ)

	HRD 陽性集団		全体集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	247	126	487	246
イベント数 (%)	16 (6.5)	10 (7.9)	48 (9.9)	31 (12.6)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	30.3 [30.3, -]	- [25.0, -]	30.3 [30.3, -]	- [25.0, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.265, 1.388]		0.70 [0.442, 1.106]	
p 値 (両側) *2	0.2323		0.1238	

– : 推定不可、*1 : 術前化学療法（あり、なし）、白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果（CR、PR）及び HRD の状況（陽性、陰性又は不明）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 術前化学療法（あり、なし）、白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果（CR、PR）及び HRD の状況（陽性、陰性又は不明）を層別因子とした層別 log-rank 検定

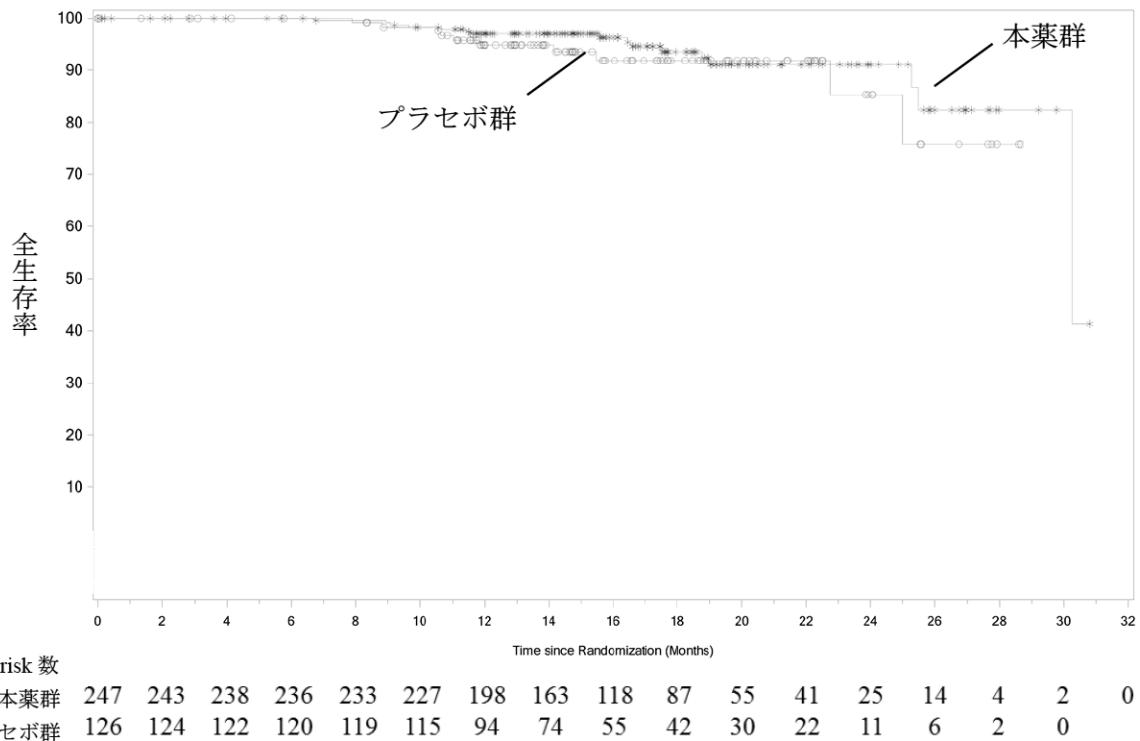


図 6 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(HRD 陽性集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ)

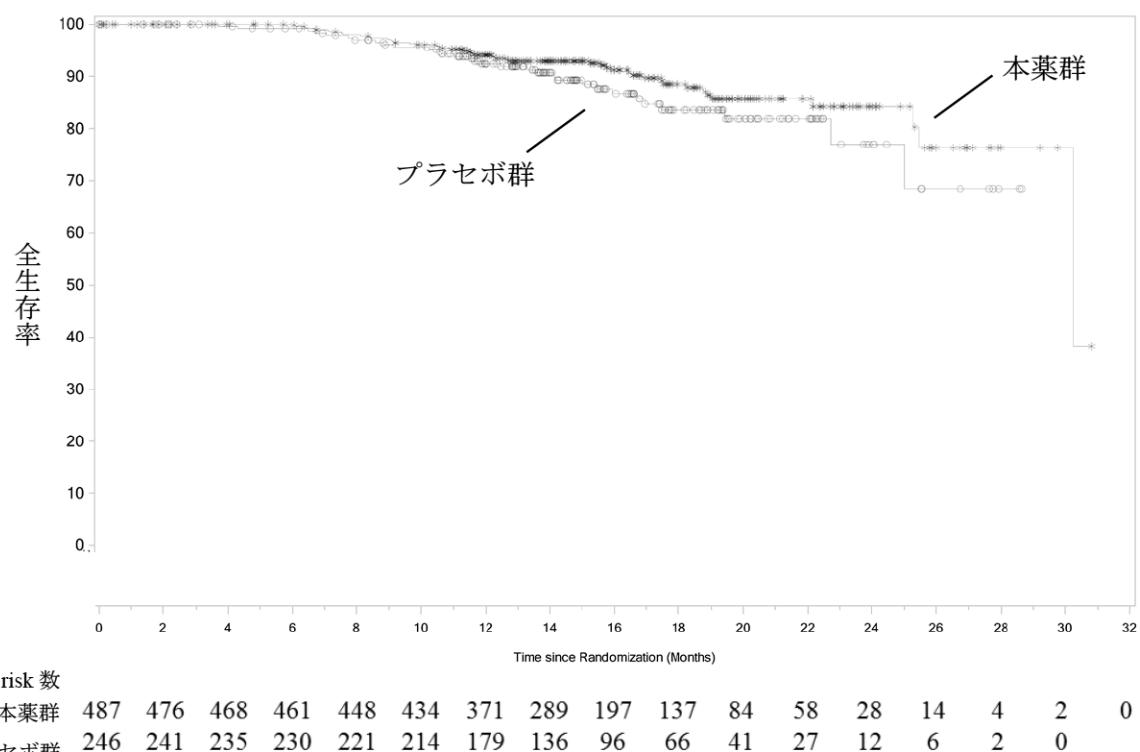


図 7 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(全体集団、2019 年 5 月 17 日データカットオフ)

さらに、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日本人卵巣癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

PRIMA 試験に日本人患者は含まれていないものの、QUADRA 試験と 2002 試験の有効性の結果について明確に異なる傾向は認められていないこと（7.1.1.3、7.1.2.2 及び 7.R.5.2 参照）、及び本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないこと（6.2.7 参照）を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

② NOVA 試験：

NOVA 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 又は臨床徵候・症状及び CA-125 上昇に基づく BICR 判定による PFS について、主要解析対象とされた（i）*gBRCA* 遺伝子変異陽性コホート、（ii）*gBRCA* 遺伝子変異陰性コホート及び（iii）*gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.3 参照）。なお、HRD 陰性集団における BICR 判定による PFS のハザード比 [95%CI] の結果は 0.58 [0.36, 0.92] であった。

また、感度解析として実施された RECIST ver.1.1 のみに基づく BICR 判定による PFS の結果、（i）*gBRCA* 遺伝子変異陽性コホート、（ii）*gBRCA* 遺伝子変異陰性コホート及び（iii）*gBRCA* 遺伝子変異コホートの HRD 陽性集団のいずれにおいても、プラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比は、主要解析と同様の結果であった（上記（i）～（iii）の集団におけるハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.26 [0.17, 0.41]、0.46 [0.34, 0.62] 及び 0.39 [0.25, 0.60]）。

NOVA 試験において、副次評価項目とされた OS の、PFS の主要解析時における解析結果（2016 年 5 月 30 日データカットオフ）及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 45、図 8、9 及び 10 のとおりであった。

表45 OSの解析結果（ITT集団、2016年5月30日データカットオフ）

	<i>gBRCA</i> 遺伝子変異陽性コホート		<i>gBRCA</i> 遺伝子変異陰性コホート		全体集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	138	65	106	56	234	116
イベント数 (%)	16 (11.6)	8 (12.3)	23 (21.7)	7 (12.5)	44 (18.8)	27 (23.3)
中央値	—	—	—	—	—	—
[95%CI] (カ月)	[24.5, −]	[−, −]	[28.3, −]	[−, −]	[28.3, −]	[20.2, −]
ハザード比 [95%CI] *1	0.91 [0.36, 2.28]		1.39 [0.57, 3.42]		0.74 [0.45, 1.20]	
p 値 (片側) *2	0.8346		0.4665		0.2181	

– : 推定不可、*1 : 再発前の PFI (6~12 カ月未満、12 カ月以上)、再発前又は再発時の BV 併用投与 (あり、なし) 及び直近の白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果 (CR、PR) を層別因子とした層別 Cox 回帰モデル、*2 : 再発前の PFI (6~12 カ月未満、12 カ月以上)、再発前又は再発時の BV 併用投与 (あり、なし) 及び直近の白金系抗悪性腫瘍剤による最良効果 (CR、PR) を層別因子とした層別 log-rank 検定

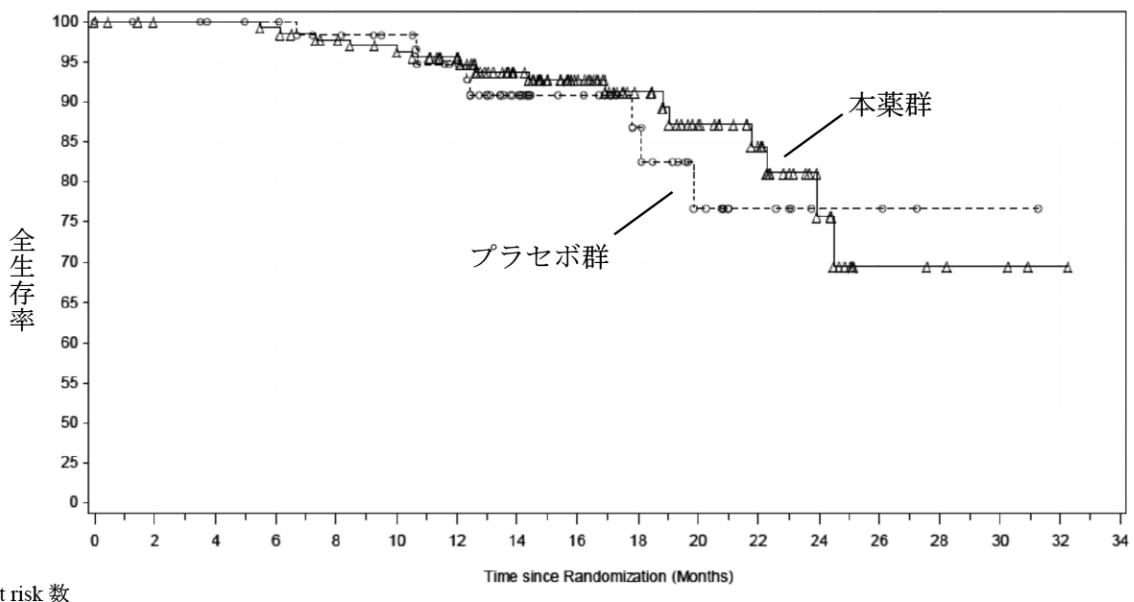


図 8 OS の解析時の Kaplan-Meier 曲線
(gBRCA 遺伝子変異陽性コホート、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

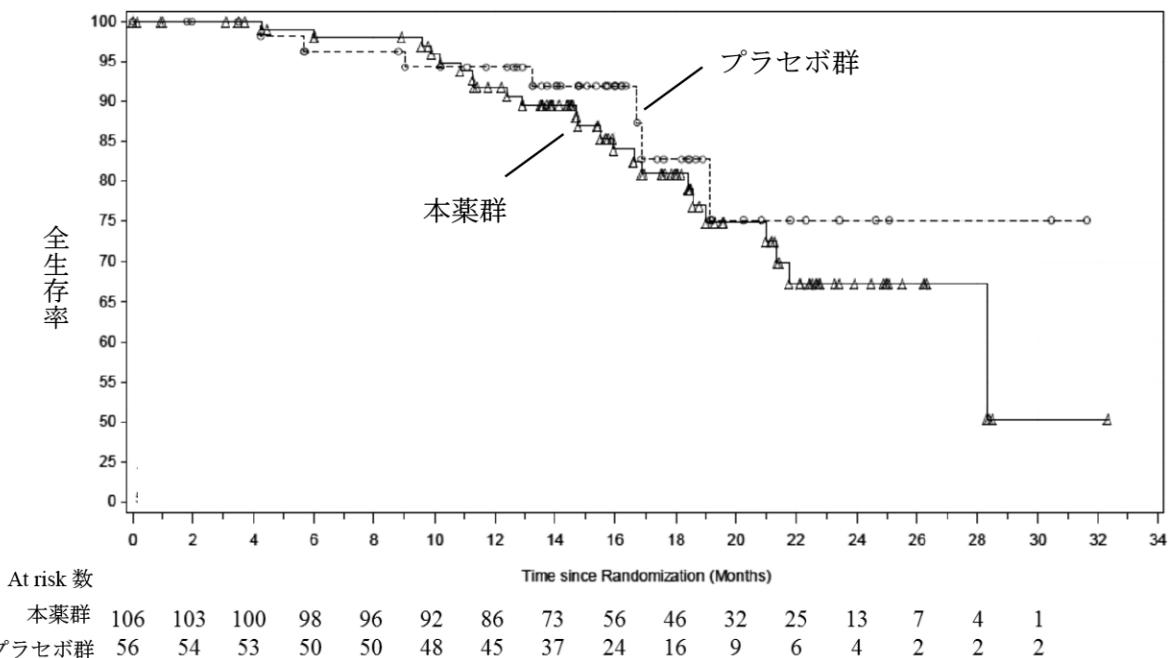


図 9 OS の解析時の Kaplan-Meier 曲線
(gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

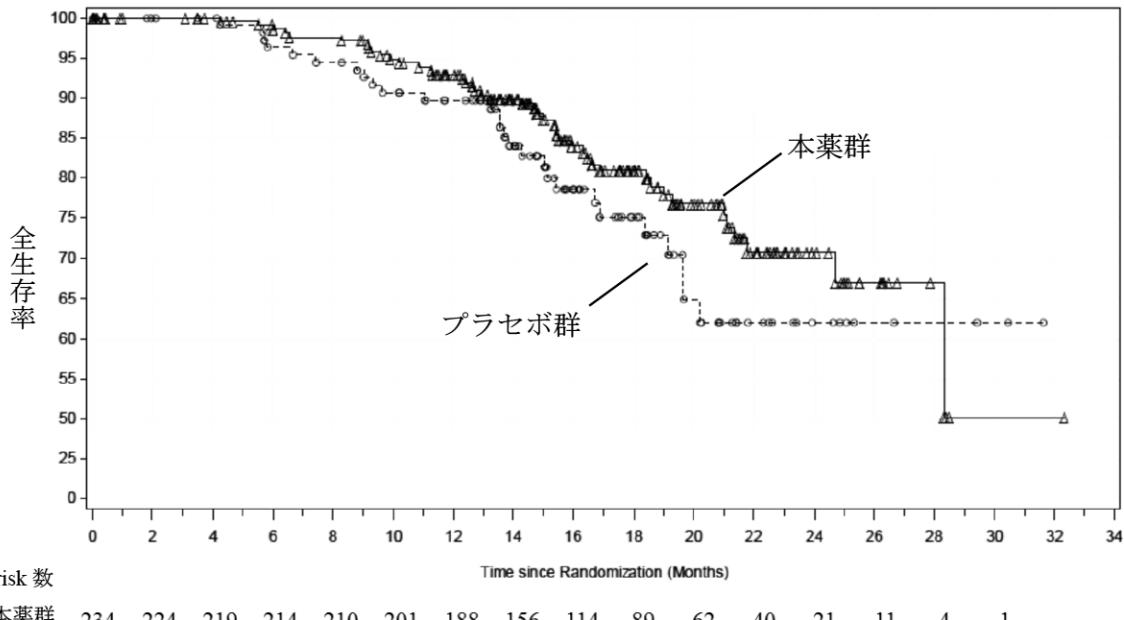


図 10 OS の解析時の Kaplan-Meier 曲線
(gBRCA 遺伝子変異陰性コホート、2016 年 5 月 30 日データカットオフ)

なお、感度解析として実施された非層別解析による OS の結果、(i) gBRCA 遺伝子変異陽性コホート、(ii) gBRCA 遺伝子変異陰性コホート及び (iii) gBRCA 遺伝子変異コホートの HRD 陽性集団のいずれにおいても、プラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比は、層別解析と同様の結果であった（上記 (i) ~ (iii) の集団におけるハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.77 [0.33, 1.81]、0.73 [0.45, 1.19] 及び 1.42 [0.61, 3.33]）。

申請者は、NOVA 試験の gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団における OS のハザード比の点推定値が 1 を上回った理由について、以下のように説明している。

当該集団における OS のイベント数は少なく、明確に結論付けることは困難であるが、投与群間での下記の患者背景因子の差異等が影響したと考える。

- gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団における治験薬投与終了後の後治療を受けた患者の割合：

本薬群 45.3% (48/106 例)、プラセボ群 73.2% (41/56 例)

なお、後治療を受けていない患者集団においては、プラセボ群と比較して本薬群で明らかに短縮する傾向は認められなかった（ハザード比 [95%CI] : 1.03 [0.094, 11.30]）。

さらに、申請者は、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日本人再発卵巣癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

2001 試験及び NOVA 試験 (gBRCA 遺伝子変異陽性及び gBRCA 遺伝子変異陰性コホートの統合解析) の本薬群における 6 カ月 PFS 率 [95%CI] (%) の結果は、それぞれ 71.1 [43.7, 86.8] 及び 68.9 [63.5, 73.6] であり、明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRIMA 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卵巣癌患者に対する維持療法としての投与について、上記の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、本薬の有効性は示されたと判断した。

- PRIMA 試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、HRD 陽性集団及び全体集団のいずれにおいても、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。
- PRIMA 試験の副次評価項目とされた OS について、HRD 陽性集団及び全体集団のいずれにおいても、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つたこと。
- 本薬の薬物動態並びに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巣癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.7 参照）等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考えること。

また、NOVA 試験の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者に対する維持療法としての投与について、投与群間での後治療の不均衡が *gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団の OS の結果に影響を及ぼした可能性があると考える旨の申請者の説明については一定の理解が可能である一方で、当該集団の OS のイベント数は限られていること等を考慮すると、申請者の説明のみに基づいて、*gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団における OS の結果が *gBRCA* 遺伝子変異陽性コホート及び *gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートにおける結果と一貫していると結論付けることは困難である。しかしながら、下記の理由等から、NOVA 試験の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による 2 つ以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者に対する維持療法としての投与について、日本人患者を含め、本薬の有効性は示されたと判断した。

- NOVA 試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 又は臨床徵候・症状及び CA-125 上昇に基づく BICR 判定による PFS について、*gBRCA* 遺伝子変異陽性コホート、並びに *gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートの HRD 陽性集団及び全体集団のいずれにおいても、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。
- NOVA 試験の副次評価項目とされた OS について、*gBRCA* 遺伝子変異陽性コホート及び *gBRCA* 遺伝子変異陰性コホートにおいて、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つたこと。
- 2001 試験の成績から日本人患者に対する有効性について考察することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬の有効性が期待できると考えること。
 - QUADRA 試験と 2002 試験の有効性の結果に明確に異なる傾向は認められていないこと（7.1.1.3、7.1.2.2 及び 7.R.5.2 参照）。
 - 本薬の薬物動態並びに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の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められないこと（6.2.7 参照）。