

## 審査報告書

令和 2 年 11 月 24 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] ①令和 2 年 1 月 31 日、②令和 2 年 2 月 28 日<sup>1)</sup>  
[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、(6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の①相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法としての一定の有効性、及び②BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する一定の有効性は示され、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

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む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

BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

(下線部追加)

<sup>1)</sup> ①卵巣癌に係る効能又は効果の変更及び②前立腺癌に係る効能又は効果の追加に関する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①令和 2 年 1 月 31 日及び②令和 2 年 2 月 28 日に行われた。

[用法及び用量]

通常、成人にはオラパリブとして 1回 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。

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法の場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。

（下線部追加）

[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)

令和 2 年 10 月 26 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]     | ①令和 2 年 1 月 31 日、②令和 2 年 2 月 28 日 <sup>1)</sup>                                                                                                                                     |
| [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] | <del>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</del><br><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><br>がん化学療法歴のある <b>BRCA</b> 遺伝子変異陽性かつ <b>HER2</b> 陰性の手術不能又は再発乳癌<br><u>相同組換え修復関連遺伝子変異陽性の去勢抵抗性前立腺癌</u> |

(下線部追加、取消線部削除)

|             |                                                                       |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| [申請時の用法・用量] | 通常、成人にはオラパリブとして <u>1 回</u> 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。 |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------|

(下線部追加)

## [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 .....                | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 4  |
| 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 .....                  | 4  |
| 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 .....                | 4  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 4  |
| 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 ..... | 4  |
| 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 .....          | 4  |
| 7.1 卵巣癌に係る資料及び機構における審査の概略 .....                      | 4  |
| 7.2 前立腺癌に係る資料及び機構における審査の概略 .....                     | 24 |
| 7.3 臨床試験において認められた有害事象等 .....                         | 49 |
| 7.3.1 卵巣癌に係る臨床試験において認められた有害事象等 .....                 | 50 |
| 7.3.2 前立腺癌に係る臨床試験において認められた有害事象等 .....                | 51 |

<sup>1)</sup> ①卵巣癌に係る効能・効果の変更及び②前立腺癌に係る効能・効果の追加に関する一変申請が、それぞれ①令和 2 年 1 月 31 日及び②令和 2 年 2 月 28 日に行われた。

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| 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 ..... | 53 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                  | 54 |

[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) 等の相同組換え修復関連因子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。BRCA 遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では、上記により生じた DSB が修復されず (Cell 2002; 108: 171-82)、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されること (Sci Transl Med 2016; 8: 362ps17) で腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。

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」、2019 年 6 月に「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」を効能・効果として承認されている。

なお、(i) 卵巣癌に係る効能・効果の変更及び (ii) 前立腺癌に係る効能・効果の追加に関する一変申請が、申請日 (それぞれ (i) 令和 2 年 1 月 31 日及び (ii) 令和 2 年 2 月 28 日) は異なるものの同時期になされたことから、本報告書に纏めて記載した。

### 1.2 開発の経緯等

#### 1.2.1 卵巣癌について (上記 1.1 の (i)); 審査の概略は 7.1 参照)

本薬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、フランス ARCAGY Research により、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PAOLA-1 試験) が 2015 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、PAOLA-1 試験を主要な試験成績として、2019 年 11 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 5 月に「Lynparza is indicated in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD)-positive status defined by either a deleterious or suspected deleterious BRCA mutation, and/or genomic instability. Select patients 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、2020 年 9 月時点において、本薬は、卵巣癌における白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法後の維持療法に関する効能・効果にて、11 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、PAOLA-1 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、PAOLA-1 試験を主要な試験成績として、卵巣癌における維持療法に係る効能・効果を変更する本薬の一変申請が行われた。

### 1.2.2 前立腺癌について（上記 1.1 の（ii）； 審査の概略は 7.2 参照）

本薬の前立腺癌の臨床開発として、申請者により、アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PROfound 試験）が 2017 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、PROfound 試験を主要な試験成績として、2019 年 11 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 5 月に「Lynparza is indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. Select patients 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、2020 年 9 月時点において、本薬は、前立腺癌に関する効能・効果にて、11 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、PROfound 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、PROfound 試験を主要な試験成績として、前立腺癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量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

本申請は新効能及び新用量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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量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。

## 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

### 7.1 卵巣癌に係る資料及び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。また、参考資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 4 試験が提出された。なお、参考資料として提出された臨床試験のうち、PROfound 試験及

び POLO 試験の成績については、本一変申請と同時期に行われたそれぞれ①前立腺癌及び②膀胱癌に係る  
 効能・効果の追加に関する本薬の一変申請において提出され、評価されていることから、記載は省略す  
 る（7.2 及び「令和 2 年 11 月 24 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料<br>区分 | 実施<br>地域 | 試験名      | 相   | 対象患者                                                                          | 例数                  | 用法・用量の概略                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 主な<br>評価項目 |
|----------|----------|----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 評価<br>資料 | 国際<br>共同 | PAOLA-1  | III | 白金系抗悪性腫瘍剤及び BV<br>を含む初回化学療法による<br>奏効が維持されている卵巣<br>癌患者                         | 806<br>①537<br>②269 | BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与との併<br>用で、①本薬 300 mg 又は②プラセボ<br>を BID で経口投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 有効性<br>安全性 |
| 参考       | 国際<br>共同 | PROfound | III | アビラテロン若しくはエン<br>ザルタミド又はその両剤の<br>治療歴のある HRR 関連遺伝<br>子変異陽性の遠隔転移を有<br>する CRPC 患者 | 387<br>①256<br>②131 | ADT との併用で<br>①本薬 300 mg を BID で経口投与<br>②アビラテロン 1,000 mg 又はエンザルタ<br>ミド 160 mg を QD で経口投与                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 有効性<br>安全性 |
|          | 海外       | 022      | I   | 進行固形癌患者                                                                       | ①4<br>②4<br>③4      | BV 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与との併<br>用で、①本薬 100 mg、②本薬 200 mg 又は<br>③本薬 400 mg を BID で経口投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 安全性<br>忍容性 |
|          |          | SOLO3    | III | 白金系抗悪性腫瘍剤感受性<br>で gBRCA 遺伝子変異陽性の<br>卵巣癌患者                                     | 266<br>①178<br>② 88 | ①本薬 300 mg を BID で経口投与<br>②以下から治験担当医師が選択<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• PTX 80 mg/m<sup>2</sup> を QW で静脈内投与</li> <li>• ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム<br/>製剤 50 mg/m<sup>2</sup> を Q4W で静脈内投与</li> <li>• 4 週間を 1 サイクルとして、ノギテカ<br/>ン塩酸塩 4 mg/m<sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日<br/>目に静脈内投与</li> <li>• 4 週間を 1 サイクルとして、<br/>GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日<br/>目に静脈内投与</li> </ul> | 有効性<br>安全性 |
|          |          | POLO     | III | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む<br>一次化学療法後に疾患進行<br>が認められない gBRCA 遺伝<br>子変異陽性の遠隔転移を有<br>する膀胱癌患者   | 154<br>①92<br>②62   | ①本薬 300 mg を BID で経口投与<br>②プラセボを BID で経口投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 有効性<br>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、  
 「7.3.1 卵巣癌に係る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。

## 7.1.1 評価資料

### 7.1.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : PAOLA-1 試験<2015 年 7 月 ■ 日～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 3 月 22 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法<sup>2)</sup> による奏効が維持されている<sup>3)</sup> 高異型度漿液性又は類内膜卵巢癌 (原発性腹膜癌及び卵管癌を含む) 患者<sup>4)</sup> (目標症例数 : 762 例) を対象に、BV との併用で、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 11 カ国、137 施設で実施された。

用法・用量は、BV 15 mg/kg を Q3W で静脈内投与との併用で、本薬 300 mg 又はプラセボを BID で経口投与し、2 年間又は疾患進行若しく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<sup>5)</sup>。

本試験に登録され無作為化された 806 例 (本薬/BV 群 537 例、プラセボ/BV 群 269 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/BV 群 15 例、プラセボ/BV 群 9 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例 (本薬/BV 群 2 例、プラセボ/BV 群 2 例) を除く 802 例 (本薬/BV 群 535 例、プラセボ/BV 群 267 例) が安全性の解析対象とされた (日本人患者は全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象と同一の集団が安全性の解析対象とされた)。

本試験の主要評価項目は、改変 RECIST ver.1.1<sup>6)</sup> に基づく治験責任医師判定による PFS とされた。有効性評価を目的とした中間解析が計画され、中間解析及び最終解析はそれぞれ 187 件及び 372 件の PFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、NOVA 試験<sup>7)</sup> の結果から、相同組換え修復欠損の指標である HRD<sup>8)</sup> の有無によって PARP 阻害剤の有効性が異なる傾向が示唆され、本試験でも HRD の有無により一定の有効性の差異が生じると想定された。そのため、ITT 集団を対象とした有効性の主要解析において適切な検出力を確保するには更なるイベント数が必要と考えられたことから、中間解析及び最終解析はそれぞれ 229 件及び 458 件の PFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた (治験実施計画書第 ■ 版 (20■ 年 ■ 月 ■ 日付け))。その後、当初の想定より患者の登録速度が速く、中間解析の実施時期と最終解析の実施時期との間隔が短くなったことから、中間解析を実施する意義は乏しいと判断され、中間解析は実施しないこととされた (治験実施計画書第 ■ 版 (20■ 年 ■ 月 ■ 日付け))。

有効性について、PFS の主要解析 (2019 年 3 月 22 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/BV 群に対する本薬/BV 群の優越性が検証された。

<sup>2)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与が 6～9 サイクル行われ、少なくとも最後の 3 サイクルは BV も併用投与された患者が対象とされた。なお、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法によるものと考えられる非血液毒性により当該化学療法が中止された場合には、当該化学療法が 4 サイクル以上投与されていれば組入れ可能とされた。

<sup>3)</sup> NED、CR 又は PR が得られている患者が対象とされた。

<sup>4)</sup> FIGO 進行期分類 (1998 年版) IIIB 期、IIIC 期又は IV 期の患者が対象とされた。また、gBRCA 遺伝子変異陽性の非粘性上皮性卵巢癌患者も対象とされた。

<sup>5)</sup> ただし、投与継続により更なるベネフィットが得られる可能性があるとは判断された場合には継続可能とされた。BV は無作為化前と無作為化後の合計で 15 カ月間まで投与可能とされた。

<sup>6)</sup> RECIST ver.1.1 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患者は想定されていないことから、当該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改変された。

<sup>7)</sup> 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巢癌患者を対象に、ニラパリプトシル酸塩水和物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海外第Ⅲ相試験。

<sup>8)</sup> Myriad 社の「Myriad myChoice HRD CDx」による腫瘍組織を用いた検査にて、LOH、TAI 及び LST を基に算出したゲノム不安定性スコア (GIS) が 42 以上、又は tBRCA 遺伝子変異陽性の場合に、HRD 陽性と定義された。

表2 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2019年3月22日データカットオフ）

|                  | 本薬/BV 群           | プラセボ/BV 群         |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 例数               | 537               | 269               |
| イベント数 (%)        | 280 (52.1)        | 194 (72.1)        |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 22.1 [21.8, 24.1] | 16.6 [15.4, 18.6] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.59 [0.49, 0.72] |                   |
| p 値 (両側) *2      | <0.0001           |                   |

\*1：初回治療の効果（初回の完全腫瘍減量術後に NED、中間の完全腫瘍減量術後に NED 又は CR、不完全腫瘍減量術後又は腫瘍減量術未施行の状態での NED 又は CR、PR）及び tBRCA 遺伝子変異（陽性、陰性）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：初回治療の効果（初回の完全腫瘍減量術後に NED、中間の完全腫瘍減量術後に NED 又は CR、不完全腫瘍減量術後又は腫瘍減量術未施行の状態での NED 又は CR、PR）及び tBRCA 遺伝子変異（陽性、陰性）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

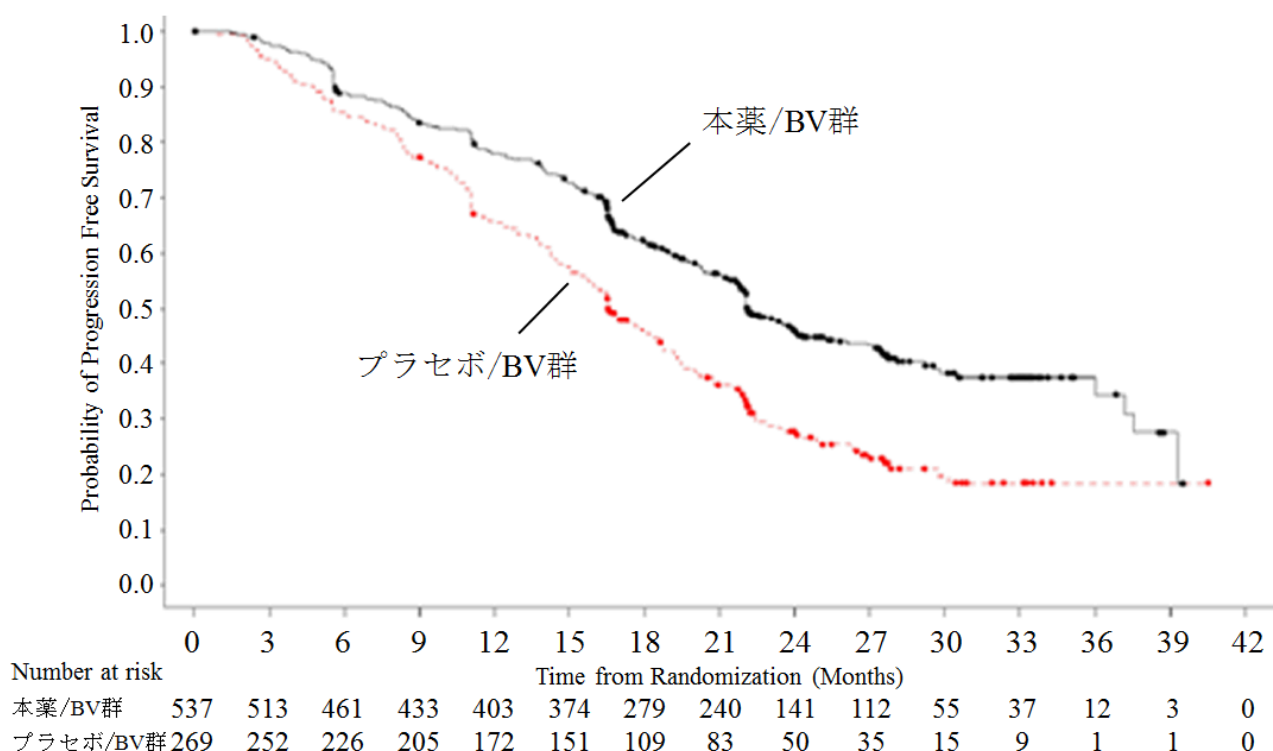


図1 PFSのKaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2019年3月22日データカットオフ）

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/BV 群 1/535 例 (0.2%)、プラセボ/BV 群 4/267 例 (1.5%) に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。死因は、本薬/BV 群で再生不良性貧血/肺炎 1 例、プラセボ/BV 群で心筋梗塞 2 例、腸管穿孔及び呼吸困難各 1 例であった。このうち、本薬/BV 群の再生不良性貧血/肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されず、プラセボ/BV 群の心筋梗塞 1 例は、プラセボとの因果関係が否定されなかった。

## 7.1.2 参考資料

### 7.1.2.1 海外試験

#### 7.1.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1 : 022 試験<2008 年 6 月 ■ 日～2009 年 3 月 ■ 日>）

進行固形癌患者（目標症例数：18 例）を対象に、本薬/BV 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、BV 10mg/kg を Q2W で静脈内投与<sup>9)</sup> との併用で、本薬 100、200 又は 400 mg を BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 12 例（100 mg コホート 4 例、200 mg コホート 4 例、400 mg コホート 4 例）全例に本薬/BV が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬の初回投与から 21 日目までが DLT 評価期間とされた。いずれのコホートにおいても DLT は認められなかった。

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。

#### 7.1.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.3：SOLO3 試験＜2015 年 2 月 ■ 日～実施中〔データカットオフ日：2018 年 10 月 10 日〕＞）

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で gBRCA 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者（目標症例数：250 例）を対象に、本薬と IC の有効性、安全性等を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 78 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 300 mg を BID で経口投与、IC 群では PTX（80 mg/m<sup>2</sup> を QW）、ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム製剤（50 mg/m<sup>2</sup> を Q4W）、ノグテカン塩酸塩（4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 4 mg/m<sup>2</sup>）又は GEM（4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 1,000 mg/m<sup>2</sup>）を静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 266 例（本薬群 178 例、IC 群 88 例）のうち、治験薬が投与されなかった IC 群の 12 例を除く 254 例（本薬群 178 例、IC 群 76 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、本薬群 4/178 例（2.2%）、IC 群 1/76 例（1.3%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 1 例）を除く死因は、本薬群で敗血症、心肺不全及び急性骨髄性白血病/くも膜下出血各 1 例、IC 群で腸間膜静脈血栓症 1 例であった。このうち、本薬群の急性骨髄性白血病 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.1.R 機構における審査の概略

#### 7.1.R.1 有効性について

機構は、提出された PAOLA-1 試験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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、PAOLA-1 試験等に基づき体系的に検討した。

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者に対して、本薬/BV の一定の有効性は示されたと判断した。

<sup>9)</sup> BV の初回投与は本薬投与開始後第 8 日目とされた。

#### 7.1.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、PAOLA-1 試験の対照群としてプラセボ/BV 投与を設定した理由について、以下のように説明している。

BV について、PAOLA-1 試験計画時において、PAOLA-1 試験と同様の患者を対象とした GOG-0218 試験<sup>10)</sup> 等の成績に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用及びその後の維持療法としての単独投与が本邦及び EU で承認されていた。なお、BV の当該投与は ESMO ガイドライン（2013 年版）においても、高リスク<sup>11)</sup> の患者に対して推奨されていた。以上を踏まえ、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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ける維持療法としての BV 投与は標準的治療であると考えたことから、PAOLA-1 試験の対照群としてプラセボ/BV 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.1.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、PAOLA-1 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。

PAOLA-1 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、主要評価項目として PFS を設定したことは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。

PAOLA-1 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、PAOLA-1 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、PAOLA-1 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。

#### 7.1.R.1.3 有効性の評価結果について

PAOLA-1 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/BV 群に対する本薬/BV 群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。

また、PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、治験責任医師判定による PFS<sup>2</sup><sup>12)</sup>、OS の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。PFS<sup>2</sup> については、PFS の主要解析時点において有効性評価を目的とした 1 回の中間解析を実施することとされ、約 411 件の PFS<sup>2</sup> に関するイベントが観察された時点又は PFS の主要解析時点から 1 年後のいずれか早い時点で最終解析を実施することとされた。OS については、PFS<sup>2</sup> において統計学的な有意差が認められた時点において有効性評価を目的とした 1 回の中間解析を実施することとされ、約 60% の患者で OS に関するイベントが観察された時点又は PFS の主要解析時点から 3 年後のいずれか早い時点で最終解析を実施することとされた。なお、PFS<sup>2</sup> の

<sup>10)</sup> 化学療法歴のない卵巢癌患者を対象に、CBDCA と PTX との併用投与下で BV 又はプラセボを投与し、維持療法としてそれぞれ BV 又はプラセボを単独投与した際の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験。

<sup>11)</sup> FIGO 進行期分類Ⅳ期の患者、腫瘍減量術後の最大残存腫瘍径が 1 cm 以上（suboptimal debulking surgery）の患者等。

<sup>12)</sup> 画像上の増悪、CA-125 の上昇又は症状の増悪がイベントとされた。

中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。OS の中間解析及び最終解析における有意水準 (片側) は、それぞれ 0.0001 及び 0.025 とされた。

治験責任医師判定による PFS2 の中間解析の結果、プラセボ/BV 群に対する本薬/BV 群のハザード比 [95%CI] は、0.86 [0.69, 1.09] (層別 log-rank 検定、p 値 (両側) = 0.2097、有意水準 (両側) 0.02092) であり、統計学的な有意差は認められなかったため、OS の解析は記述的に行われた。当該 OS の解析 (2019 年 3 月 22 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。

表 3 OS の解析結果 (ITT 集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ)

|                  | 本薬/BV 群           | プラセボ/BV 群 |
|------------------|-------------------|-----------|
| 例数               | 537               | 269       |
| イベント数 (%)        | 139 (25.9)        | 70 (26.0) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 39.4 [38.4, -]    | - [-, -]  |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 1.01 [0.76, 1.36] |           |
| p 値 (両側) *2      | 0.9270            |           |

- : 推定不可、\*1 : 初回治療の効果 (初回の完全腫瘍減量術後に NED、中間の完全腫瘍減量術後に NED 又は CR、不完全腫瘍減量術後又は腫瘍減量術未施行の状態での NED 又は CR、PR) 及び tBRCA 遺伝子変異 (陽性、陰性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 初回治療の効果 (初回の完全腫瘍減量術後に NED、中間の完全腫瘍減量術後に NED 又は CR、不完全腫瘍減量術後又は腫瘍減量術未施行の状態での NED 又は CR、PR) 及び tBRCA 遺伝子変異 (陽性、陰性) を層別因子とした層別 log-rank 検定

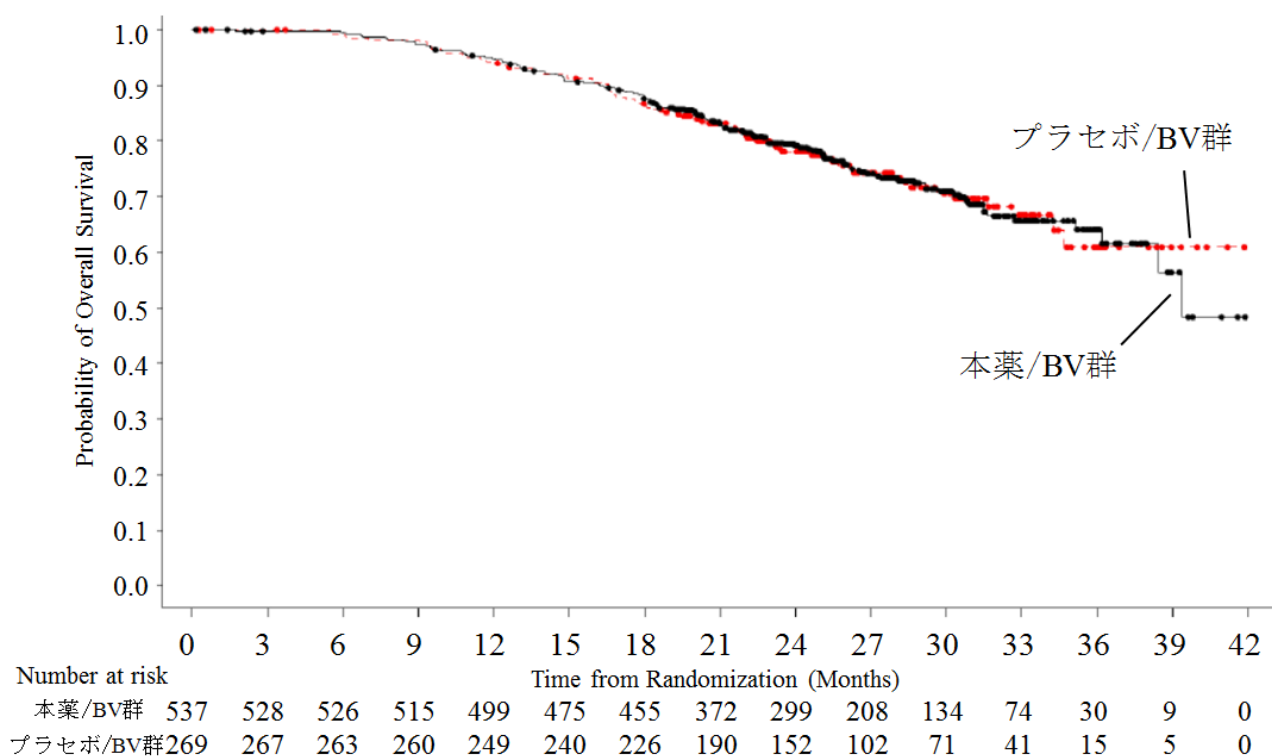


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ)

PAOLA-1 試験の日本人患者における PFS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 3 のとおりであった。

表4 日本人患者における PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ）

|                  | 本薬/BV 群           | プラセボ/BV 群        |
|------------------|-------------------|------------------|
| 例数               | 15                | 9                |
| イベント数 (%)        | 8 (53.3)          | 8 (88.9)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 27.4 [11.1, -]    | 19.4 [3.1, 24.0] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.34 [0.11, 1.00] |                  |
| p 値 (両側) *2      | 0.0424            |                  |

—：推定不可、\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：非層別 log-rank 検定

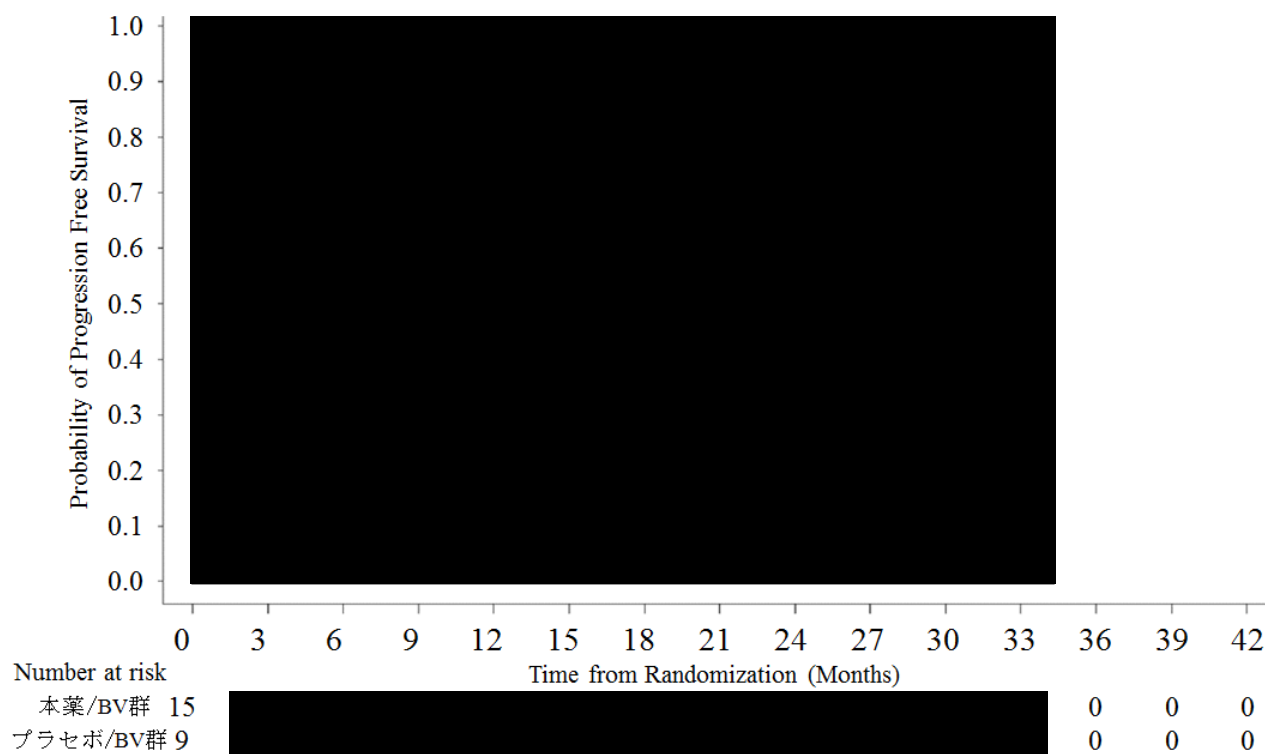


図3 日本人患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線  
（治験責任医師判定、ITT 集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ）

さらに、PARP阻害剤について、相同組換え修復欠損の状態により、BRCA遺伝子変異陰性かつ白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者における治療効果が異なる可能性がある旨が報告されていたことを踏まえ（N Engl J Med 2016; 375: 2154-64、Br J Cancer 2018; 119: 1401-9）、PAOLA-1試験では、相同組換え修復欠損の指標としてMyriad社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査によりHRD<sup>8)</sup>が評価されており、HRD陽性・陰性別の本薬の有効性が探索的に検討された。なお、当該検査において、LOH、TAI<sup>13)</sup> 及びLST<sup>14)</sup> を指標としたゲノム不安定性スコア（GIS）が42以上、又はtBRCA遺伝子変異陽性的場合に、HRD陽性と判定された（7.1.R.3.2参照）。

PAOLA-1試験において無作為割付けされた806例中、解析用の腫瘍検体が入手可能であった755例のうち664例<sup>15)</sup> において上記検査の結果が得られた。当該検査に基づくHRD陽性・陰性別のPFS及びOSの解析（2019年3月22日データカットオフ）の結果は、それぞれ表5及び図4並びに表6及び図5のとおりであっ

<sup>13)</sup> テロメア領域を含む染色体末端領域における対立遺伝子に不均衡が認められること（Cancer Discov 2012; 2: 366-75）。

<sup>14)</sup> 染色体上において、転座等により対立遺伝子と配列等が異なる  $1 \times 10^7$  塩基以上の領域が認められること（Cancer Res 2012; 72: 5454-6）。

<sup>15)</sup> 腫瘍検体が得られた 755 例のうち、91 例では腫瘍含有量が少ないこと等により HRD 陽性・陰性の検査結果が得られなかった。

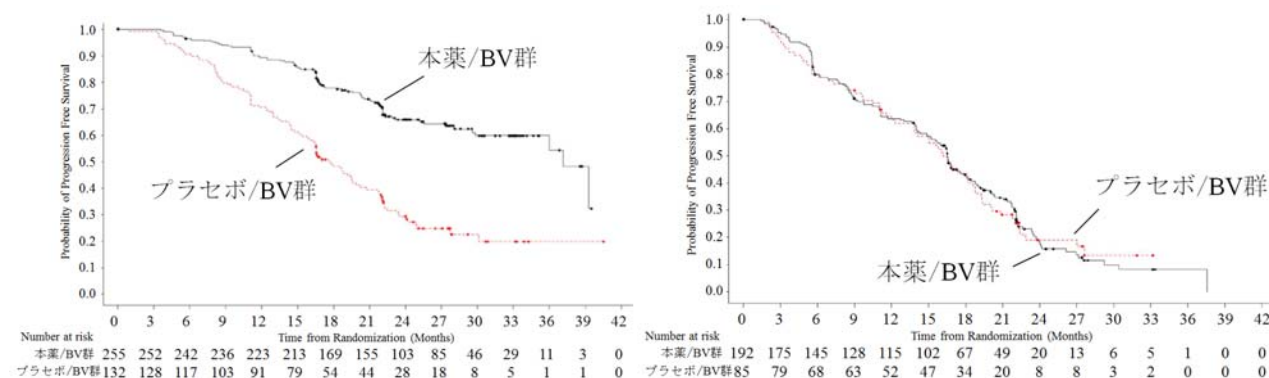
た。また、HRD陽性の日本人患者におけるPFSについて、プラセボ/BV群に対する本薬/BV群のハザード比 [95%CI] は0.57 [0.16, 2.09] であった。

なお、HRD陽性集団及び陰性集団において、それぞれ本薬/BV群とプラセボ/BV群との間で、ECOG PS、FIGO進行期分類、組織型、初回化学療法及び減量切除後の残存病変の有無等の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子の分布に明確な偏りは認められなかった。

**表 5 HRD 陽性・陰性別の PFS の解析結果**  
(治験責任医師判定、HRD に関する検査結果が得られている集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ)

| HRD | 投与群       | 例数  | イベント数 (%)  | 中央値 (カ月)<br>[95%CI] | ハザード比*<br>[95%CI] | 交互作用の p 値 |
|-----|-----------|-----|------------|---------------------|-------------------|-----------|
| 陽性  | 本薬/BV 群   | 255 | 87 (34.1)  | 37.2 [36.0, —]      | 0.33 [0.25, 0.45] | <0.0001   |
|     | プラセボ/BV 群 | 132 | 92 (69.7)  | 17.7 [15.8, 19.9]   |                   |           |
| 陰性  | 本薬/BV 群   | 192 | 145 (75.5) | 16.6 [14.9, 18.0]   | 1.00 [0.75, 1.35] |           |
|     | プラセボ/BV 群 | 85  | 66 (77.6)  | 16.2 [13.8, 18.6]   |                   |           |

—: 推定不可、\*: 投与群、HRD (陽性、陰性)、投与群とHRDの交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル



**図 4 HRD 陽性・陰性別の PFS の Kaplan-Meier 曲線**  
(治験責任医師判定、HRD に関する検査結果が得られている集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ)  
(左図: HRD 陽性、右図: HRD 陰性)

**表 6 HRD 陽性・陰性別の OS の解析結果**  
(HRD に関する検査結果が得られている集団、2019 年 3 月 22 日データカットオフ)

| HRD | 投与群       | 例数  | イベント数 (%) | 中央値 (カ月)<br>[95%CI] | ハザード比*<br>[95%CI] | 交互作用の p 値 |
|-----|-----------|-----|-----------|---------------------|-------------------|-----------|
| 陽性  | 本薬/BV 群   | 255 | 35 (13.7) | — [—, —]            | 0.60 [0.37, 0.99] | 0.0253    |
|     | プラセボ/BV 群 | 132 | 28 (21.2) | — [—, —]            |                   |           |
| 陰性  | 本薬/BV 群   | 192 | 76 (39.6) | 31.6 [28.7, 39.4]   | 1.26 [0.84, 1.96] |           |
|     | プラセボ/BV 群 | 85  | 30 (35.3) | 34.7 [28.2, —]      |                   |           |

—: 推定不可、\*: 投与群、HRD (陽性、陰性)、投与群とHRDの交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル

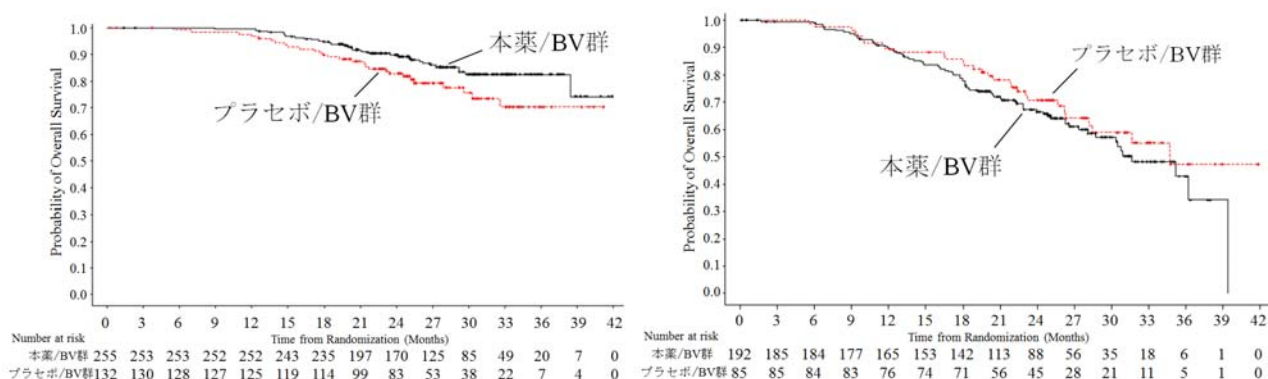


図5 HRD陽性・陰性別のOSのKaplan-Meier曲線  
(HRDに関する検査結果が得られている集団、2019年3月22日データカットオフ)  
(左図：HRD陽性、右図：HRD陰性)

なお、上記のHRD陽性集団のうち、tBRCA遺伝子変異陽性及び陰性集団<sup>16)</sup>におけるPFSについて、プラセボ/BV群に対する本薬/BV群のハザード比[95%CI]はそれぞれ0.28[0.19, 0.42]及び0.43[0.28, 0.66]、OSについてのハザード比はそれぞれ0.49[0.24, 1.00]及び0.75[0.37, 1.55]であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAOLA-1試験の全体集団において、プラセボ/BV群と比較して本薬/BV群で統計学的に有意なPFSの延長が示された。また、日本人の患者数及びイベント数は限られており、本薬/BV投与の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向が認められた(7.1.1.1.1参照)。

しかしながら、PAOLA-1試験におけるHRD陽性・陰性別の解析は探索的な検討であり、当該解析の結果解釈については慎重に行う必要があるものの、白金系抗悪性腫瘍剤及びBV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のうち、HRD陰性集団ではプラセボ/BV群と比較して本薬/BV群でPFSの延長効果は認められておらず、OSについては下回る傾向が認められたことを踏まえると、当該集団に対してはBVへの本薬の上乗せ効果が期待できると判断することは困難である。一方、上記の卵巢癌患者のうち、HRD陽性集団においては、下記の点等から、本薬/BV投与について一定の有効性が示されたと判断した。

- PAOLA-1試験のHRD陽性集団において、プラセボ/BV群と比較して本薬/BV群で臨床的意義のあるPFSの延長傾向が認められたこと。なお、当該集団において、OSについてもプラセボ/BV群と比較して本薬/BV群で延長傾向が認められたこと。
- 「Myriad myChoice HRD CDx」によるゲノム不安定性スコア(GIS)と本薬の治療効果との関連について明確に結論付けることは困難であるものの、PAOLA-1試験の結果に加え、本薬単独投与について、相同組換え修復関連遺伝子の一つであるBRCA遺伝子に変異を有する卵巢癌患者において初回化学療法後の維持療法としての有効性が検証されていること(「令和元年5月13日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照)等から、相同組換え修復欠損の状態が、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性のある重要な因子であると考えられること。

<sup>16)</sup> Myriad社の「Myriad myChoice HRD plus」による腫瘍組織を用いた検査に基づく判定。

### 7.1.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3.1 卵巣癌に係る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及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者に対する本薬/BV 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注意が必要とされた事象（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、既承認の効能・効果と同様に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及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者に対する BV との併用時においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.1.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、PAOLA-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

PAOLA-1 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

|                 | 例数 (%)           |                    |
|-----------------|------------------|--------------------|
|                 | 本薬/BV 群<br>535 例 | プラセボ/BV 群<br>267 例 |
| 全有害事象           | 531 (99.3)       | 256 (95.9)         |
| Grade 3 以上の有害事象 | 308 (57.6)       | 136 (50.9)         |
| 死亡に至った有害事象      | 1 (0.2)          | 4 (1.5)            |
| 重篤な有害事象         | 167 (31.2)       | 83 (31.1)          |
| 投与中止に至った有害事象    | 109 (20.4)       | 15 (5.6)           |
| 休薬に至った有害事象      | 291 (54.4)       | 65 (24.3)          |
| 減量に至った有害事象      | 220 (41.1)       | 20 (7.5)           |

PAOLA-1試験において、プラセボ/BV群と比較して本薬/BV群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、悪心（本薬/BV群：285例（53.3%）、プラセボ/BV群：58例（21.7%）、以下、同順）、疲労（283例（52.9%）、86例（32.2%））、貧血（219例（40.9%）、27例（10.1%））、リンパ球減少症（120例（22.4%）、24例（9.0%））、嘔吐（117例（21.9%）、29例（10.9%））、白血球減少症（87例（16.3%）、26例（9.7%））及び味覚異常（42例（7.9%）、3例（1.1%））であった。同様に、本薬/BV群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血（93例（17.4%）、1例（0.4%））、リンパ球減少症（37例（6.9%）、3例（1.1%））及び疲労（28例（5.2%）、4例（1.5%））、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（34例（6.4%）、1例（0.4%））、発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血（                    ）及び悪心（18例（3.4%）、1例（0.4%））、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（110例（20.6%）、1例（0.4%））、悪心（39例（7.3%）、4例（1.5%））、嘔吐（18例（3.4%）、3例（1.1%））及び疲労（17例（3.2%）、2例（0.7%））、発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（                    ）、悪心（40例（7.5%）、2例（0.7%））及び疲

労（21例（3.9%）、2例（0.7%））であった。本薬/BV群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、PAOLA-1 試験の本薬/BV において、HRD の有無別の全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 100 及び 97.9%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 56.5 及び 55.8%、重篤な有害事象はそれぞれ 28.2 及び 33.7%であり、HRD の有無と本薬の安全性との間に明確な差異は認められていないと考える。

また、申請者は、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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と卵巣癌に係る既承認の効能・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。

PAOLA-1 試験の本薬/BV 群において認められた有害事象について、下記の臨床試験の本薬群における発現状況と比較した結果は、表 8 のとおりであった。

- 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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO1 試験）
- 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国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）

表 8 初回化学療法後の卵巣癌（本薬/BV）、初回化学療法後の卵巣癌（本薬単独）及び再発卵巣癌（本薬単独）の安全性の概要

|                 | 例数（%）                                         |                                            |                                  |
|-----------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
|                 | 初回化学療法後の<br>卵巣癌（本薬/BV）<br>PAOLA-1 試験<br>535 例 | 初回化学療法後の<br>卵巣癌（本薬単独）<br>SOLO1 試験<br>260 例 | 再発卵巣癌（本薬単独）<br>SOLO2 試験<br>195 例 |
|                 |                                               |                                            |                                  |
| 全有害事象           | 531 (99.3)                                    | 256 (98.5)                                 | 192 (98.5)                       |
| Grade 3 以上の有害事象 | 308 (57.6)                                    | 102 (39.2)                                 | 72 (36.9)                        |
| 死亡に至った有害事象      | 1 (0.2)                                       | 0                                          | 1 (0.5)                          |
| 重篤な有害事象         | 167 (31.2)                                    | 54 (20.8)                                  | 35 (17.9)                        |
| 投与中止に至った有害事象    | 109 (20.4)                                    | 30 (11.5)                                  | 21 (10.8)                        |
| 休薬に至った有害事象      | 291 (54.4)                                    | 135 (51.9)                                 | 88 (45.1)                        |
| 減量に至った有害事象      | 220 (41.1)                                    | 74 (28.5)                                  | 49 (25.1)                        |

SOLO1 試験及び SOLO2 試験のいずれと比較しても PAOLA-1 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（PAOLA-1 試験：283 例（52.9%）、SOLO1 試験：106 例（40.8%）、SOLO2：74 例（37.9%）、以下、同順）、高血圧（245 例（45.8%）、9 例（3.5%）、5 例（2.6%））及びリンパ球減少症（120 例（22.4%）、12 例（4.6%）、2 例（1.0%））であった。同様に、PAOLA-1 試験で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（100 例（18.7%）、1 例（0.4%）、0 例）、リンパ球減少症（37 例（6.9%）、2 例（0.8%）、1 例（0.5%））及び疲労（28 例（5.2%）、5 例（1.9%）、2 例（1.0%））、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、高血圧（48 例（9.0%）、0 例、0 例）、発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、悪心（40 例（7.5%）、10 例（3.8%）、2 例（1.0%））であった。同様に、PAOLA-1 試験で発現率が 2%以上高かっ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休薬に至った有害事象は認められなかった。

SOLO1 試験及び SOLO2 試験では認められず、PAOLA-1 試験で 5 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象は、タンパク尿 31 例、感染 13 例、急性腎障害 7 例、リンパ嚢腫、全身健康状態悪化及び抜歯各 6 例、爪囲炎、腎盂腎炎、静脈血栓症、リンパ球数増加及び白血球数各 5 例であった。同様に、PAOLA-1 試験で 2 例以上に新たに認められた Grade 3 以上の有害事象は、タンパク尿 5 例、リンパ嚢腫及び全身健康状態悪化各 3 例、プラストシス感染及び乳房切除各 2 例、2 例以上に新たに認めら

れた重篤な有害事象は、全身健康状態悪化 3 例、感染、サイトメガロウイルス感染、リンパ嚢腫及び創部内臓脱出各 2 例、2 例以上に新たに認められた投与中止に至った有害事象は、サイトメガロウイルス感染及び急性腎障害各 2 例、2 例以上に新たに認められた休薬に至った有害事象は、抜歯 5 例、急性腎障害 4 例、腎盂腎炎、ブラストシスティス感染、精神障害、リンパ嚢腫及び創部内臓脱出各 2 例であった。同様に、PAOLA-1 試験で 2 例以上に新たに認められた死亡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、卵巣癌に係る既承認の効能・効果と比較して、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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、ほとんどは本薬と併用される BV において既知の事象であり、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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と卵巣癌に係る既承認の効能・効果との間で本薬の安全性に明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、PAOLA-1 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。

PAOLA-1 試験の本薬/BV 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 9 のとおりであった。

|                 | 例数 (%)        |                |
|-----------------|---------------|----------------|
|                 | 日本人集団<br>15 例 | 外国人患者<br>520 例 |
| 全有害事象           | 15 (100)      | 516 (99.2)     |
| Grade 3 以上の有害事象 | 11 (73.3)     | 297 (57.1)     |
| 死亡に至った有害事象      | 0             | 1 (0.2)        |
| 重篤な有害事象         | 4 (26.7)      | 163 (31.3)     |
| 投与中止に至った有害事象    | 4 (26.7)      | 105 (20.2)     |
| 休薬に至った有害事象      | 11 (73.3)     | 280 (53.8)     |
| 減量に至った有害事象      | 9 (60.0)      | 211 (40.6)     |

PAOLA-1 試験の本薬/BV 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 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（日本人患者：11 例（73.3%）、外国人患者：208 例（40.0%）、以下、同順）、白血球減少症（11 例（73.3%）、76 例（14.6%））、好中球数減少（9 例（60.0%）、25 例（4.8%））及びリンパ球減少症（8 例（53.3%）、112 例（21.5%））であった。同様に、日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（5 例（33.3%）、88 例（16.9%））、白血球減少症（4 例（26.7%）、5 例（1.0%））、好中球数減少（2 例（13.3%）、8 例（1.5%））及び体重増加（2 例（13.3%）、2 例（0.4%））、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（3 例（20.0%）、31 例（6.0%））、発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血（2 例（13.3%）、17 例（3.3%））、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（8 例（53.3%）、102 例（19.6%））、発現率が 10%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（7 例（46.7%）、92 例（17.7%））であった。同様に、日本人患者で発現率が 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。

PAOLA-1 試験において、プラセボ/BV 群と比較して本薬/BV 群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等が認められたものの、いずれも本薬又は BV の既知の有害事象であった。また、

卵巣癌に係る既承認の効能・効果と比較して、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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、ほとんどは本薬若しくは BV の既知の有害事象又は Grade 2 以下の有害事象であったこと等を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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、当該患者に対する BV との併用時においても本薬は忍容可能と判断した。

また、日本人の白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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本薬/BV 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。

### 7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の卵巣癌に係る申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定されていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

| 効能・効果                            | 効能・効果に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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       | <ul style="list-style-type: none"> <li>白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における化学療法後の維持療法 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における化学療法後の維持療法 <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>  |
| 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 | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 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 <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2) 本薬を単独で投与する場合には、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。</li> <li>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。</li> </ol> </li> </ul> |

機構は、「7.1.R.1 有効性について」及び「7.1.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、本薬の卵巣癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定・変更することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

| 効能・効果                                                                                                                                  | 効能・効果に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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</p> <p><b>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</b></p> <p><u>相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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。</li> <li>➢ 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul> </li> <li>• <b>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</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 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。</li> <li>➢ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器等を用いた検査により、<b>BRCA 遺伝子変異</b>を有することが確認された患者に投与すること。</li> <li>➢ 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。</li> </ul> </li> <li>• <u>相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>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及び BV 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。</u></li> <li>➢ <u>承認された体外診断用医薬品又は医療機器等を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。</u></li> </ul> </li> </ul> |

### 7.1.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、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法としての本薬/BV 投与の記載内容は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（卵巣癌）（v.1.2020）：
  - 本薬/BV 投与は、BV を含む初回化学療法後に奏効が維持されている **BRCA1** 又は **BRCA2** 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者に対する維持療法として強く推奨される。
  - 本薬/BV 投与は、BV を含む初回化学療法後に奏効が維持されている **BRCA1** 又は **BRCA2** 遺伝子変異陰性の卵巣癌患者に対する維持療法として推奨される。
- ASCO ガイドライン（卵巣癌）（2020 年版）：

本薬/BV 投与は、BV を含む初回化学療法後に奏効が維持されている HRD 陽性の卵巣癌患者に対する維持療法の選択肢の一つである。

申請者は、本薬/BV 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。

白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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対象とした PAOLA-1 試験の主要評価項目とされた PFS について、統計学的に有意な延長が認められた（7.1.1.1.1 参照）こと等から、当該患者に対しては本薬/BV 投与が治療選択肢になる。特に、**BRCA 遺伝子変異陽性**の患者を含む HRD 陽性患者においては臨床的に意義のある PFS の延長が認められたことから、当該患者に対しては本薬/BV 投与が推奨される。また、HRD 陰性患者においても、PAOLA-1 試験における当該患者の部分集団解析では結果解釈に限界があり（7.1.R.1.3 参照）、本薬/BV 投与による有効性が得られる可能性は否定できないと考える。したがって、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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しては、相同組換え修復欠損の有無にかかわらず本薬/BV 投与が治療選択肢となると考える。

ただし、PAOLA-1 試験の対象とされなかった、①BV による治療歴のない患者、②（i）高異型度漿液性卵巣癌、（ii）高異型度類内膜卵巣癌又は（iii）**gBRCA 遺伝子変異陽性の非粘液性上皮性卵巣癌**以

外の組織型及び異型度の患者、③FIGO 進行期分類（1998 年版）ⅢB、ⅢC 又はⅣ期<sup>17)</sup> 以外の患者に対しては、本薬/BV 投与の臨床的有用性が示され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/BV 投与は推奨されない。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、PAOLA-1 試験の対象とされた患者の詳細を情報提供するとともに、**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承認時に効能・効果に関連する注意の項に設定された下記の内容を本薬/BV 投与時も含めて、引き続き注意喚起した上で、本薬の卵巣癌に係る効能・効果を「卵巣癌における化学療法後の維持療法」と変更することとした。

- 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。
- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAOLA-1 試験において、PFS についてプラセボ/BV 群と比較して本薬/BV 群で統計学的に有意な延長が認められたものの、「7.1.R.1.3 有効性の評価結果について」の項における検討のとおり、相同組換え修復欠損を有しない患者に対しては BV への本薬の上乗せ効果が期待できると判断することは困難であることから、本薬/BV の投与対象が相同組換え修復欠損を有する患者である旨を効能・効果において明確にする必要があると判断した。また、BV による治療歴のない患者における本薬/BV 投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、本薬/BV 投与の対象が BV を含む治療歴のある患者である旨は、効能・効果において明確にする必要があると判断した。

加えて、本一変申請に係る本薬の投与対象と既承認の効能・効果に係る本薬の投与対象では、①患者選択がそれぞれ相同組換え修復欠損及び **BRCA** 遺伝子変異の有無に基づき行われること、並びに②BV による治療歴の有無が異なることから、投与対象が明確となるように、本一変申請に係る効能・効果は既承認の効能・効果と分けて設定することが適切であると判断した。

以上より、本一変申請に係る内容については、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む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。

- 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及び BV 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。

#### 7.1.R.3.2 相同組換え修復欠損に係る検査及び本薬の投与対象について

PAOLA-1 試験では、腫瘍組織を用いた「Myriad myChoice HRD CDx」等による検査が用いられ、**tBRCA** 遺伝子変異陽性又は GIS が 42 以上であることが相同組換え修復欠損を有するかを判定する上での基準として用いられたことから、当該判定基準の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

「Myriad myChoice HRD CDx」の GIS を構成する LOH、TAI<sup>13)</sup> 及び LST<sup>14)</sup> は、それぞれ **BRCA** 遺伝子等の相同組換え修復関連遺伝子変異により相同組換え修復欠損を有する腫瘍細胞において認められることが報告されている（Br J Cancer 2012; 107: 1776-82、Cancer Discov 2012; 2: 366-75 等）。また、LOH、TAI

<sup>17)</sup> FIGO 進行期分類（2004 年版）病期Ⅲ期又はⅣ期に相当する。

及び LST に基づくスコアと BRCA タンパクの機能欠損の有無に関連が認められること等が報告されていることから（Breast Cancer Res 2014; 14 : 475-83、Clin Cancer Res 2016; 22: 3764-73 等）、BRCA 遺伝子検査の結果と GIS を組み合わせることにより、高い精度で相同組換え修復欠損を有する患者を特定可能であると考えられる。なお、GIS のカットオフ値について、卵巣癌及び乳癌患者のうち BRCA 遺伝子異常を有する患者の 95% を選択できる値として 42 が設定されており（Mol Cancer Res 2018; 16: 1103）、PAOLA-1 試験においても当該カットオフ値とした HRD 陽性集団で本薬/BV 投与の一定の臨床的意義が認められたこと等から、GIS のカットオフを 42 とすることは適切であると考ええる。

また、申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する相同組換え修復欠損に係る検査について、以下のように説明している。

PAOLA-1 試験では、HRD の有無にかかわらず患者の組入れが行われたものの、①盲検の解除前及び②データ固定後に、それぞれ腫瘍組織を用いた Myriad Genetic Laboratories 社の①「Myriad myChoice HRD CDx plus 研究用検査」及び②「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査が行われた。その上で、「Myriad myChoice HRD CDx plus 研究用検査」と「Myriad myChoice HRD CDx」の同等性が示されており、PAOLA-1 試験において「Myriad myChoice HRD CDx」で HRD 陽性と判定された患者集団で本薬/BV 投与について一定の有効性が示されたことから、本薬/BV 投与にあたっては、Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いて患者を選択することが適切と考える。

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た上で、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

#### 7.1.R.4 用法・用量について

本一変申請において、本薬の卵巣癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

＜用法・用量＞（既承認の内容に下線部追加）

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

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

【効能共通】

- 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

| 副作用      | 程度*                       | 処置                                        | 再開時の投与量                                                                                                                                                   |
|----------|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 貧血       | ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合 | ヘモグロビン値 $\geq 9$ g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。</li> <li>2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。</li> <li>3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。</li> </ul> |
| 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。                    | 減量せずに投与する。                                                                                                                                                |

\* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

#### 【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】

- 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。

#### 【卵巣癌における初回化学療法後の維持療法】

- BV 以外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。
- 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。

機構は、「7.1.R.1 有効性について」及び「7.1.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、本薬の卵巣癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

#### <用法・用量>

- 通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。
- 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法の場合、BV との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

##### 【効能共通】

- 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

| 副作用      | 程度*                       | 処置                                        | 再開時の投与量                                                                                                                                                   |
|----------|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 貧血       | ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合 | ヘモグロビン値 $\geq$ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。</li> <li>2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。</li> <li>3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。</li> </ul> |
| 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。                    | 減量せずに投与する。                                                                                                                                                |

\* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

#### 【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】

- 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。

#### 【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】

- 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。
- 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。

#### 【相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法】

- 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。
- BV の投与期間等について、「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投与すること。

#### 7.1.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及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する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。

既承認の内容と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された PAOLA-1 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと等から、既承認の内容と同様の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定した。

また、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法において、本薬を BV 以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該内容について用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると考ええる。

加えて、PAOLA-1 試験における BV の投与期間は、無作為化前と無作為化後の合計で最大 15 カ月間と設定されていたことから、15 カ月間を超えて BV を投与することは推奨されない。したがって、PAOLA-1 試験における BV の投与期間について、添付文書の臨床成績の項で情報提供することが適切であると考ええる。

なお、用法・用量に記載されている本薬の用量が 1 回用量であることを明確にするための記載整備も併せて行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAOLA-1 試験において臨床的有用性が示されたのは本薬/BV 投与のみであることから、BV との併用において本薬を投与する旨については、用法・用量で明確にする必要があると考える。また、PAOLA-1 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、BV が漫然と投与されることを回避する必要があると考えることから、PAOLA-1 試験における BV の投与期間について添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する必要があると考える。

以上より、PAOLA-1 試験における BV の投与期間について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する卵巢癌患者に対する本薬の用法・用量を「相同組換え修復欠損を有する卵巢癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法の場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。

- 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。
- BV の投与期間等について、「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投与すること。

#### 7.1.R.5 製造販売後の検討事項について

製造販売後の検討事項については、前立腺癌に係る内容と併せて 7.2.R.6 に記載する。

## 7.2 前立腺癌に係る資料及び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 10 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 10 に示す海外第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 2 試験の計 3 試験が提出された。なお、参考資料として提出された臨床試験のうち、POLO 試験及び SOLO3 試験の成績については、本一変申請と同時期に行われたそれぞれ①膀胱癌に係る効能・効果の追加及び②卵巣癌に係る効能・効果の変更に関する本薬の一変申請において提出され、評価されていることから、記載は省略する（7.1 及び「令和 2 年 11 月 24 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。

表 10 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                                                          | 例数                                                                                                           | 用法・用量の概略*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 主な評価項目     |
|------|------|----------|---|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 評価   | 国際共同 | PROfound | Ⅲ | アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者 | 387<br>①256<br>②131                                                                                          | ADT との併用で<br>①本薬 300 mg を BID で経口投与<br>②アビラテロン 1,000 mg 又はエンザルタミド 160 mg を QD で経口投与                                                                                                                                                                                                                                                                      | 有効性<br>安全性 |
| 参考   | 海外   | 008      | Ⅱ | DTX を含む化学療法歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者                               | <パート A><br>コホート 1 :<br>①3<br>コホート 2<br>のグループ 1 :<br>②7<br>コホート 2<br>のグループ 2 :<br>③6<br><パート B><br>①71<br>②71 | <パート A><br>①アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 200 mg を BID で経口投与<br>②本薬 300 mg を BID で 3～7 日間経口投与した後、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg を BID で経口投与<br>③アビラテロン 1,000 mg を QD で 5～7 日間経口投与後、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg を BID で経口投与<br><パート B><br>アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、①本薬 300 mg 又は②プラセボを BID で経口投与                     | 有効性<br>安全性 |
|      |      | POLO     | Ⅲ | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に疾患進行が認められない gBRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する膀胱癌患者   | 154<br>①92<br>②62                                                                                            | ①本薬 300 mg を BID で経口投与<br>②プラセボを BID で経口投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 有効性<br>安全性 |
|      |      | SOLO3    | Ⅲ | 白金系抗悪性腫瘍剤感受性で gBRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者                             | 266<br>①178<br>② 88                                                                                          | ①本薬 300 mg を BID で経口投与<br>②以下から治験担当医師が選択 <ul style="list-style-type: none"> <li>• PTX 80 mg/m<sup>2</sup> を QW で静脈内投与</li> <li>• ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム製剤 50 mg/m<sup>2</sup> を Q4W で静脈内投与</li> <li>• 4 週間を 1 サイクルとして、ノギテカン塩酸塩 4 mg/m<sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与</li> <li>• 4 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与</li> </ul> | 有効性<br>安全性 |

\*：アビラテロンについては、プレドニゾロン 5 mg を BID 又は prednisone（本邦未承認）5 mg を BID で経口投与と併用された。

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、「7.3.2 前立腺癌に係る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。

## 7.2.1 評価資料

### 7.2.1.1 国際共同試験

#### 7.2.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：PROfound 試験＜2017年2月6日～実施中〔データカットオフ日：2019年6月4日〕＞）

アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子<sup>18)</sup> 変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者<sup>19)</sup>（目標症例数：コホート A 240 例、コホート B 100 例）を対象に、ADT の併用下で、本薬と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 20 カ国、139 施設で実施された。なお、各コホートでは以下の患者が対象とされた<sup>20)</sup>。

コホート A：BRCA1、BRCA2 又は ATM 遺伝子に変異を有する患者。

コホート B：BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D 又は RAD54L 遺伝子に変異を有する患者。

用法・用量は、本薬群では本薬 300 mg を BID で経口投与、IC 群ではアビラテロン 1,000 mg 又はエンザルタミド 160 mg を QD で経口投与<sup>21)</sup> 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<sup>22)</sup>。

本試験に登録され無作為化された 387 例（コホート A：本薬群 162 例、IC 群 83 例、コホート B：本薬群 94 例、IC 群 48 例）が ITT 集団とされ有効性の解析対象<sup>23)</sup> とされた（うち、日本人患者はコホート A：本薬群 19 例、IC 群 13 例、コホート B：本薬群 15 例、IC 群 10 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかったコホート B の IC 群の 1 例を除く 386 例（コホート A：本薬群 162 例、IC 群 83 例、コホート B：本薬群 94 例、IC 群 47 例）が安全性の解析対象とされた（日本人患者は全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象と同一の集団が安全性の解析対象とされた）。

本試験の主要評価項目は、コホート A における BICR 判定による rPFS<sup>24)</sup> とされ、コホート A において rPFS に関する 143 件のイベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。

18) CLIA 認証検査施設で実施された Foundation Medicine 社の「Lynparza HRR Assay」による腫瘍組織検体を用いた検査において、BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D 又は RAD54L 遺伝子のいずれかに変異が認められた患者が対象とされた。

19) DTX、カバジタキセル、塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）等による治療歴の有無にかかわらず対象とされた。

20) コホート A の対象とされた遺伝子変異とコホート B の対象とされた遺伝子変異の両方が陽性の場合には、コホート A に登録された。

21) アビラテロンが投与される場合には、プレドニゾロン 5 mg を BID 又は prednisone（本邦未承認）5 mg を BID の経口投与が併用された。

22) IC 群に割り付けられた患者では、BICR により疾患進行と判定された後に、本薬を投与することが可能とされた。

23) BRCA1、BRCA2 又は ATM の遺伝子変異を有する患者 4 例が誤ってコホート B に登録された。当該 4 例の内訳は、BRCA2 遺伝子変異陽性の患者 1 例（本薬群）、BRCA2 及び CDK12 の両方の遺伝子変異陽性の患者 1 例（IC 群）、並びに ATM 遺伝子変異陽性の患者 2 例（本薬群）であった。

24) 無作為化された日から、以下の①～③の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 骨シンチグラフィーにより確認された骨病変の増悪（下記（i）又は（ii）のいずれかの場合）

（i）無作為化の 8 週後の骨シンチグラフィーで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週後以降の骨シンチグラフィーで、無作為化の 8 週後と比較してさらに 2 カ所以上の新規病変が認められた場合（ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められた時点をイベント発生日とした）

（ii）無作為化の 8 週後の骨シンチグラフィーで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められなかった場合には、無作為化の 8 週後の骨シンチグラフィーを新たなベースラインとする。無作為化の 8 週以降の骨シンチグラフィーで、新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週後以降の骨シンチグラフィーで、新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が継続して認められた場合（新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められた時点をイベント発生日とした）

② CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪

③ 死亡（治験薬の投与中止後 24 週間以内のすべての死亡）

有効性について、コホートAにおけるrPFSの主要解析（2019年6月4日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表11及び図6のとおりであり、IC群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 11 rPFS の主要解析結果（BICR 判定、コホート A、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ）

|                  | 本薬群               | IC 群              |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 例数               | 162               | 83                |
| イベント数 (%)        | 106 (65.4)        | 68 (81.9)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 7.39 [6.24, 9.33] | 3.55 [1.91, 3.71] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.34 [0.25, 0.47] |                   |
| p 値 (両側) *2      | <0.0001           |                   |

\*1：タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療（あり、なし）及び測定可能病変（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療（あり、なし）及び測定可能病変（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

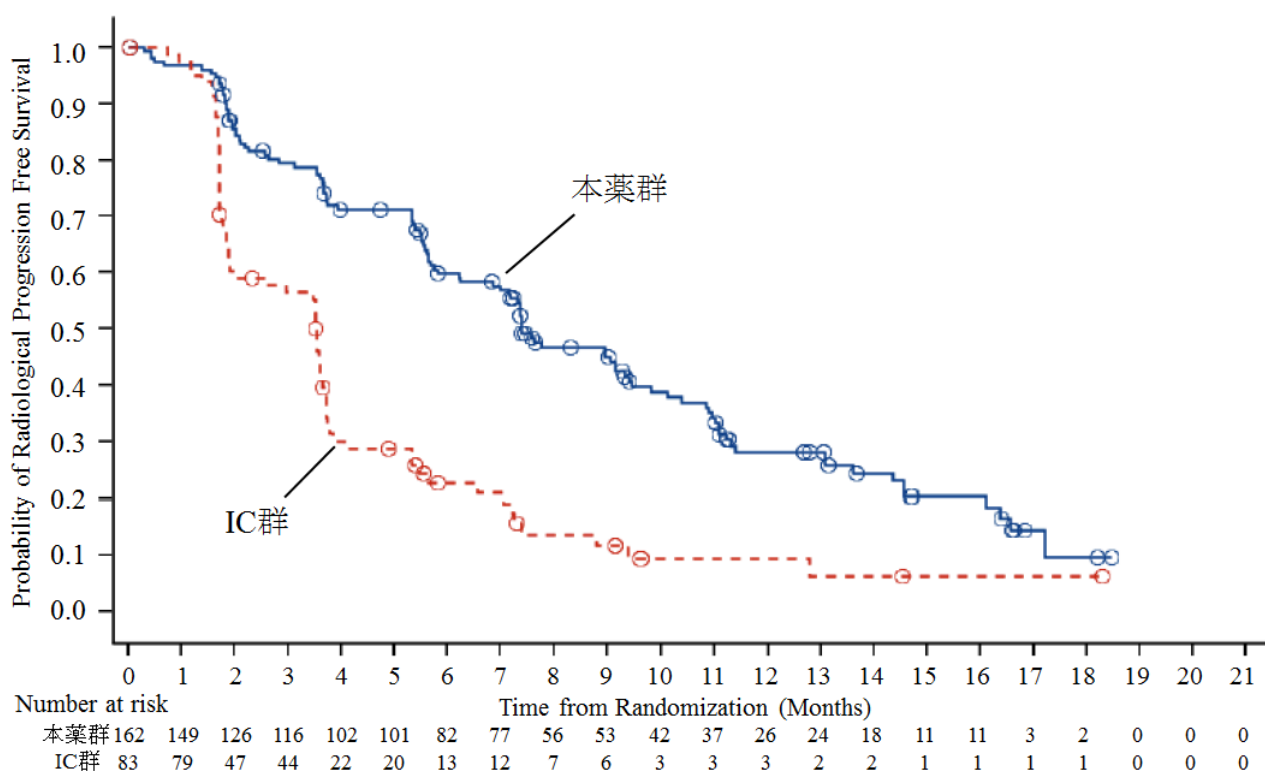


図 6 rPFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 判定、コホート A、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ）

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 22/256 例（8.6%）、IC 群 11/130 例（8.5%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群 5/34 例、IC 群 1/23 例）。疾患進行による死亡（本薬群 14 例、IC 群 6 例）を除く死因は、本薬群で心肺不全、脊柱管狭窄症/尿閉/心肺不全、敗血症性ショック、突然死、バッドキアリ症候群、急性心不全、肺感染/好中球減少症及び肺感染各 1 例、IC 群で動脈血栓症、肺炎、心不全、胸水及び死亡各 1 例であった。このうち、本薬群の肺感染/好中球減少症 1 例、IC 群の胸水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡例の死因は、本薬群でバッドキアリ症候群及び急性心不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された）。

## 7.2.2 参考資料

### 7.2.2.1 海外試験

#### 7.2.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2.1：008 試験＜2014 年 4 月 1 日～実施中〔データカットオフ日：2017 年 9 月 22 日〕＞）

DTX を含む化学療法歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者（目標症例数：パート A の①コホート 1、②コホート 2 のグループ 1 及び③コホート 2 のグループ 2 各 6 例、④パート B 140 例）を対象に、本薬とアビラテロンとの併用投与の有効性及び安全性を検討すること等を目的とした、非盲検非対照試験であるパート A 及び非盲検無作為化比較試験であるパート B から構成される海外第Ⅱ相試験が、海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、上記①～④でそれぞれ以下のとおりとされ、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。

- ① アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 200 mg を BID で経口投与する。
- ② 本薬 300 mg を BID で 3～7 日間経口投与後、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg を BID で経口投与する。
- ③ アビラテロン 1,000 mg を QD で 5～7 日間経口投与後、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg を BID で経口投与する。
- ④ アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg 又はプラセボを BID で経口投与する。

本試験に登録された 158 例（①：3 例、②：7 例、③：6 例、④の本薬群：71 例、④のプラセボ群：71 例）全例がアビラテロンとの併用で治験薬を投与され、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、②1/7 例（14.3%）、④の本薬群 7/71 例（9.9%）、④のプラセボ群 9/71 例（12.7%）に認められた。疾患進行による死亡（②1 例、④の本薬群 3 例、④のプラセボ群 7 例）を除く死因は、④の本薬群で肺臓炎、心不全、虚血性脳卒中及び縦隔炎各 1 例、④のプラセボ群で慢性腎盂腎炎及び原因不明の死亡各 1 例であった。このうち、④の本薬群の肺臓炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2.R 機構における審査の概略

### 7.2.R.1 審査方針について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の有効性及び安全性については、提出された PROfound 試験を中心に評価するものの、全体集団における結果に加え、15 の各遺伝子変異陽性集団における本薬の有効性の結果等についても確認した上で、総合的に評価することとした。

#### 7.2.R.1.1 PROfound 試験の対象患者を一つの集団として評価することの適切性について

申請者は、PROfound 試験の対象患者として、15 の遺伝子変異を有する患者を一つの集団として纏めて評価することの適切性について、以下のように説明している。

相同組換え修復を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では、PARP 阻害剤によって生じた DSB が修復されず DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。PROfound 試験の対象とされた 15 の遺伝子は、下記に示すように相同組換え修復に関与することが報告されていたこと等を考慮して選択した。

まず、DNA に DSB が生じると、DSB 部位に結合した MRE11-RAD50-NBS1 複合体との相互作用を介して ATM がリクルートされ、リン酸化により活性化される。DSB 部位では MRE11 のヌクレアーゼ活性により ssDNA が形成されると同時に、活性化された ATM により DSB 領域近傍のヒストン H2AX がリン酸化され、BRCA1 などの因子の DSB 部位への集積が促進される。また ATM はチェックポイントキナーゼである CHK2 をリン酸化し、細胞周期を G1-S 期に停止させる (Nature 2009; 461: 1071-8、Genes Dev 2011; 25: 409-33)。BRCA1 は BARD1 や BRIP1 との相互作用を介して DSB 部位にリクルートされ、さらに BRCA1 と複合体を形成した PALB2 との相互作用を介して BRCA2-RAD51 複合体が DSB 部位にリクルートされ、DSB 部位の DNA 末端の消化により生じた ssDNA に RAD51 が結合することにより RAD51 フィラメントが形成される (Genes Dev 2006; 20: 34-46)。RAD51 フィラメントは相同配列を検索し、dsDNA を乖離させ当該領域に侵入すること (strand invasion) により D ループを形成する。D ループ構造は RAD54 により安定化され (Cancer Res 2012; 72: 6414-24)、その後、相同領域に侵入した ssDNA の 3'末端をプライマー、相同配列を鋳型として DNA 合成が行われ、DNA の損傷部位の修復が行われる。

PPP2R2A はフォスファターゼであり、ATM 等の脱リン酸化を介して、相同組換え修復を負に制御していると考えられている。CHK1 は、相同組換え修復の過程で DSB 部位にリクルートされた ATR によりリン酸化されるチェックポイントキナーゼであり、リン酸化により活性化され、細胞周期を停止させる。その他、FANCL は PARP 阻害剤により生じた DSB 部位に BRCA1 を介してリクルートされることが知られており、相同組換え修復に関与していると考えられている (PLoS Genet 2015; 11: e1005563)。また、CDK12 は転写因子であり、BRCA1 や ATM などの複数の HRR 関連遺伝子の転写を促進すると考えられている (Nature 2018; 564: 141-5)。

相同組換え修復関連遺伝子の変異と前立腺癌の発生・進展について、BRCA1、BRCA2、ATM 又は CHEK2 の生殖細胞系列の遺伝子変異が認められる場合には前立腺癌の発癌リスクが上昇することが、それぞれ複数の文献において報告されている (Prostate 2019; 79: 880-95、J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1365-72、N Engl J Med 2016; 375: 443-53、J Med Genet 2006; 43: 863-6 等) ことから、当該遺伝子変異は前立腺癌の発生に関与していると考ええる。また、生殖細胞系列の BRCA2 又は CHEK2 の遺伝子変異は、より進行した前立腺癌において高頻度に認められることが報告されている (Eur Urol 2017; 71: 740-7、N Engl J Med 2016; 375: 443-53) ことから、これらの遺伝子変異は前立腺癌の進展に関与していると考ええる。

加えて、相同組換え修復欠損を有する腫瘍細胞では、gLOH が生じること (Br J Cancer 2012; 107: 1776-82、Cancer Discov 2012; 2: 366-75 等)、BRCA1 又は BRCA2 の機能を欠損した腫瘍細胞では gLOH が高値<sup>25)</sup> となること (Breast Cancer Res 2014; 16: 475) 等が報告されている。前立腺癌においても①BRCA1 又は BRCA2 遺伝子変異例では gLOH 高値が認められること、及び②ATM 遺伝子変異例全体では gLOH 低値となる傾向が認められるものの、両アレルの ATM 遺伝子の欠失が認められる場合には gLOH 高値となる傾向が認められたことが報告されている (JCO Precis Oncol 2019; 3: 00283)。したがって、前立腺癌においても BRCA 遺伝子変異例及び ATM 遺伝子変異例の一部では相同組換え修復機能が欠損していると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROfound 試験において対象とされた 15 の相同組換え修復関連因子について、相同組換え修復に一定の関与をしていることは理解可能であるものの、相同修復組換え過程に関与する因子、関連因子の機能

<sup>25)</sup> gLOH スコアが 14%以上の場合に高値と定義した (Lancet Oncol 2017; 18: 75-87)。

調節又は関連遺伝子の転写など、相同組換え修復機構に直接的又は間接的に関わる種々の因子が含まれており、個々の遺伝子変異による相同組換え修復機構への影響の差異、また、当該差異と本薬の有効性との関連については不明であると考ええる。したがって、これらの 15 の遺伝子変異を有する患者を一つの集団とみなし、本薬の有効性評価を行うことの適切性は不明であると考えることから、PROfound 試験において得られた有効性の成績については、全体集団における結果に加えて、遺伝子変異別の患者集団での結果（7.2.R.2.3 参照）についても確認した上で慎重に検討する必要があると判断した。

なお、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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、PROfound 試験等に基づき体系的に検討した。

## 7.2.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤による治療歴のある BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.2.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、PROfound 試験の対照群としてアビラテロン及びエンザルタミドを設定した理由について、以下のように説明している。

下記の点等から、PROfound 試験の対照群としてアビラテロン及びエンザルタミドを設定した。

- PROfound 試験計画時の NCCN ガイドライン（v.3.2016）等において、化学療法歴のない遠隔転移を有する CRPC 患者に対しては、アビラテロン及びエンザルタミド並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤である DTX 投与について、高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2013; 368: 138-48、N Engl J Med 2014; 371: 424-33、N Engl J Med 2004; 351: 1502-12）に基づき、強く推奨されていたこと。また、DTX による治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者に対しては、カバジタキセル投与について、高い有効性が認められた旨の報告（Lancet 2010; 376: 1147-54）に基づき、強く推奨されていたこと。
- 一方、アビラテロン又はエンザルタミドによる治療歴のある CRPC 患者に対して臨床的有用性が示された治療はないものの、以下の点等を考慮して、当該患者に対して、実臨床では一般的にアビラテロン又はエンザルタミドのうち未投与の薬剤の投与が行われていると考えたこと。
  - PROfound 試験計画時の NCCN ガイドライン（v.3.2016）等において、上記の患者に対してアビラテロン又はエンザルタミドのうち未投与の薬剤の投与が推奨されていたこと。
  - 前向きに実施された臨床試験に基づく検討ではないものの、アビラテロン又はエンザルタミドによる治療歴のある CRPC 患者においては、化学療法歴のない CRPC 患者と比較して、タキサン系抗悪性腫瘍剤の有効性が低下する可能性がある旨（Eur J Cancer 2013; 49: 3821-30）、アビラテロンによる治療歴のある患者に対するエンザルタミドの有効性は DTX と同程度であった旨（The Prostate 2014; 74: 1278-85）が報告されていたこと。
  - タキサン系抗悪性腫瘍剤は、血液毒性等の有害事象を考慮すると慎重な患者選択が求められ、CRPC 患者に対する二次治療以降において、タキサン系抗悪性腫瘍剤と比較してアビラテロン

又はエンザルタミドが投与される患者が増加している旨が報告されていたこと（Cancer Med 2016; 5: 182-91）。

- また、PROfound 試験では、以下の点等を考慮して、アビラテロン及びエンザルタミドの両方の治療歴のある CRPC 患者も組入れ可能とされ、当該患者にこれらの薬剤を再投与した際の臨床成績は確認できなかったものの、当該患者に対しても上記の対照群の設定は適切であったと考えること。
  - 当該患者に対する治療選択肢は極めて限られていることから、治験担当医師等による適切な判断に基づき組入れの可否が慎重に検討されることを前提に、当該試験への組入れから除外はせずに新たな治療の機会を提供すべきと考えたこと。
  - 当該患者は試験への組入れ直前にタキサン系抗悪性腫瘍剤等の化学療法が投与されていると想定され、アビラテロン及びエンザルタミドに対する抵抗性を誘発するとされているアンドロゲン受容体スプライスバリエントが、当該化学療法後には消失する旨が報告されていること（Ann Oncol 2015; 26: 1859-65）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

アビラテロン及びエンザルタミドの両剤による治療歴のある患者に対して、これらの薬剤を再投与することは国内外の診療ガイドラインにおいて推奨されていないこと等を考慮すると、PROfound 試験の対照群としてアビラテロン及びエンザルタミドを設定するのであれば、対象患者はアビラテロン又はエンザルタミドのいずれかのみによる治療歴のある患者を設定すべきであったと考える。しかしながら、アビラテロン及びエンザルタミドの両剤による治療歴のある患者に対して推奨される治療選択肢はないこと等を考慮して当該患者を組み入れた旨の上記の申請者の説明については一定の理解が可能であることから、アビラテロン又はエンザルタミドのいずれかのみによる治療歴のある患者における成績についても確認した上で、PROfound 試験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。

#### 7.2.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、PROfound 試験における主要評価項目として rPFS 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。

PROfound 試験の対象患者において rPFS が延長することは、骨転移に伴う骨関連事象の抑制等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、PROfound 試験における主要評価項目として rPFS を設定したことは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。

PROfound 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、PROfound 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 rPFS 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、PROfound 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 rPFS 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。

#### 7.2.R.2.3 有効性の評価結果について

PROfound試験のコホートAにおいて、主要評価項目とされたBICR判定によるrPFSについて、IC群に対する本薬群の優越性が示された（7.2.1.1.1参照）。

また、コホート A の rPFS において統計学的な有意差が認められた場合には、コホート A の奏効率、コホート A+B の rPFS、コホート A の疼痛増悪までの期間及びコホート A の OS の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。OS については、rPFS の主要解析時点において有効性評価を目的とした 1 回の中間解析を実施することとされ、OS に関する 146 件のイベントが観察された時点で最終解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

コホート A の BICR 判定による奏効率<sup>26)</sup> は本薬群及び IC 群でそれぞれ 33.3% (28/84 例) 及び 2.3% (1/43 例)、IC 群に対する本薬群のオッズ比 [95%CI] は 20.86 [4.18, 379.18] (p 値 (両側) < 0.0001、有意水準 (両側) 0.05)<sup>27)</sup> であり、統計学的な有意差が認められたことから、コホート A+B の rPFS についても検定することとされた。コホート A+B の rPFS の主要解析 (2019 年 6 月 4 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 7 のとおりであった。

表 12 rPFS の主要解析結果 (BICR 判定、コホート A+B、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

|                  | 本薬群               | IC 群              |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 例数               | 256               | 131               |
| イベント数 (%)        | 180 (70.3)        | 99 (75.6)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 5.82 [5.52, 7.36] | 3.52 [2.20, 3.65] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.49 [0.38, 0.63] |                   |
| p 値 (両側) *2      | < 0.0001          |                   |

\*1: タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし) 及び測定可能病変 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし) 及び測定可能病変 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

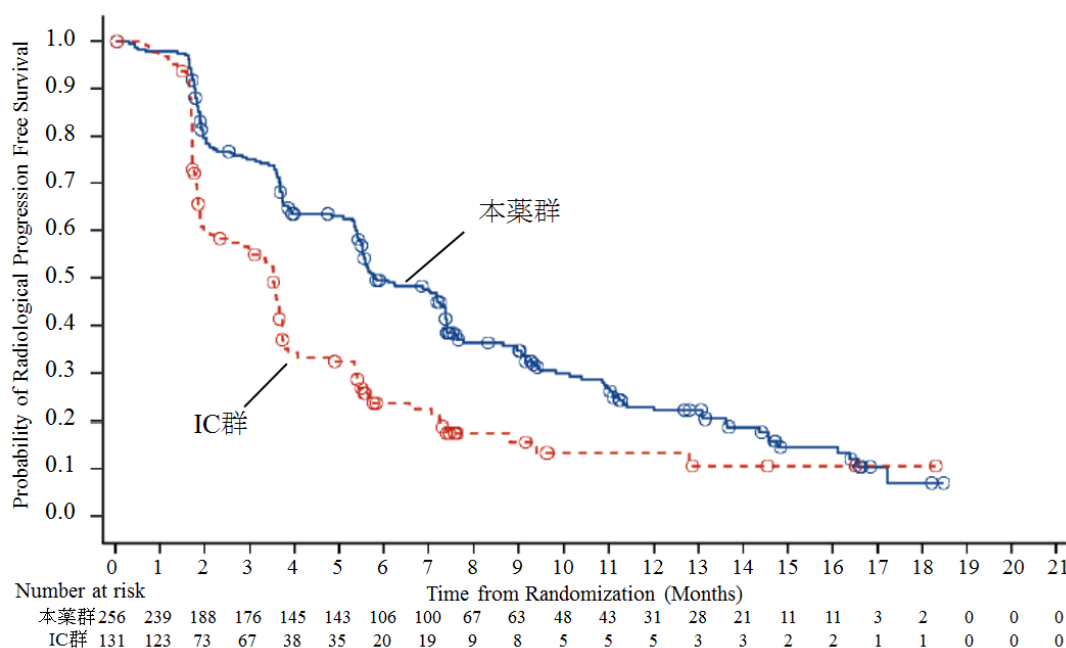


図 7 rPFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(BICR 判定、コホート A+B、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

<sup>26)</sup> ITT 集団のうち、測定可能病変を有する患者が対象とされ、軟部組織病変は RECIST ver.1.1、骨病変は骨シンチグラフィの結果について PCWG3 基準に基づいて評価された。なお、軟部組織病変について奏効と判定され、かつ骨病変について非 PD 又は NE と判定された場合には、総合判定として奏効と判定された。

<sup>27)</sup> タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし) を共変量としたロジスティック回帰モデルに基づく。

さらに、コホートAの疼痛増悪までの期間<sup>28)</sup>について、IC群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は0.44 [0.22, 0.91] (層別log-rank検定、p値(両側) = 0.0192、有意水準(両側) 0.05) であり、統計学的な有意差が認められたことから、コホートAのOSについても検定することとされた。コホートAのOSの中間解析(2019年6月4日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表13及び図8のとおりであった。

表 13 OS の中間解析結果 (コホート A、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

|                  | 本薬群               | プラセボ群                |
|------------------|-------------------|----------------------|
| 例数               | 162               | 83                   |
| イベント数 (%)        | 54 (33.3)         | 39 (47.0)            |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 18.50 [17.22 -]   | 15.11 [11.33, 19.09] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.64 [0.43, 0.97] |                      |
| p 値 (両側) *2      | 0.0173            |                      |

—: 推定不可、\*1: タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療(あり、なし)及び測定可能病変(あり、なし)を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療(あり、なし)及び測定可能病変(あり、なし)を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準(両側) 0.01

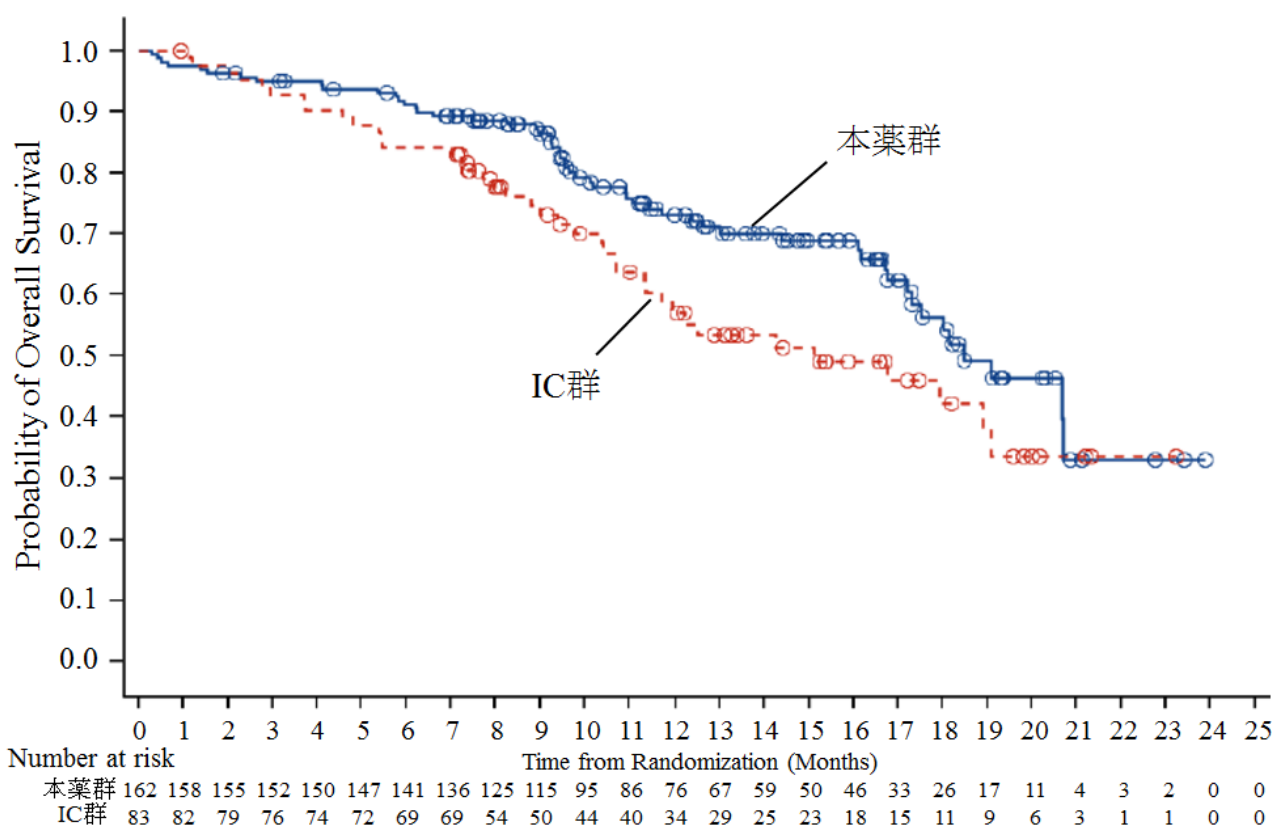


図 8 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (コホート A、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

加えて、PROfound 試験の日本人患者における rPFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 14 及び図 9 のとおりであった。

<sup>28)</sup> 無作為化された日から、BPI-SF 等に基づく以下のいずれかが認められた時点までの期間と定義された。

- ベースラインで無症候性の患者については①最も強い痛みがベースラインに比較し 2 点以上の上昇が認められた時点、又は②オピオイドの使用を開始した時点
- ベースラインで症候性の患者については、①最も強い痛みがベースラインに比較し 2 点以上の上昇が認められて 4 点以上となり、かつオピオイド使用の減少がない時点、又は②オピオイド使用が増加した時点

表 14 日本人患者における rPFS の主要解析結果  
(BICR 判定、コホート A、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

|                              | 本薬群               | IC 群              |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| 例数                           | 19                | 13                |
| イベント数 (%)                    | 14 (73.7)         | 10 (76.9)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月)             | 5.57 [1.84, 7.36] | 5.32 [1.84, 7.39] |
| ハザード比 [95%CI] * <sup>1</sup> | 0.96 [0.43, 2.22] |                   |
| p 値 (両側) * <sup>2</sup>      | 0.9262            |                   |

\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 非層別 log-rank 検定

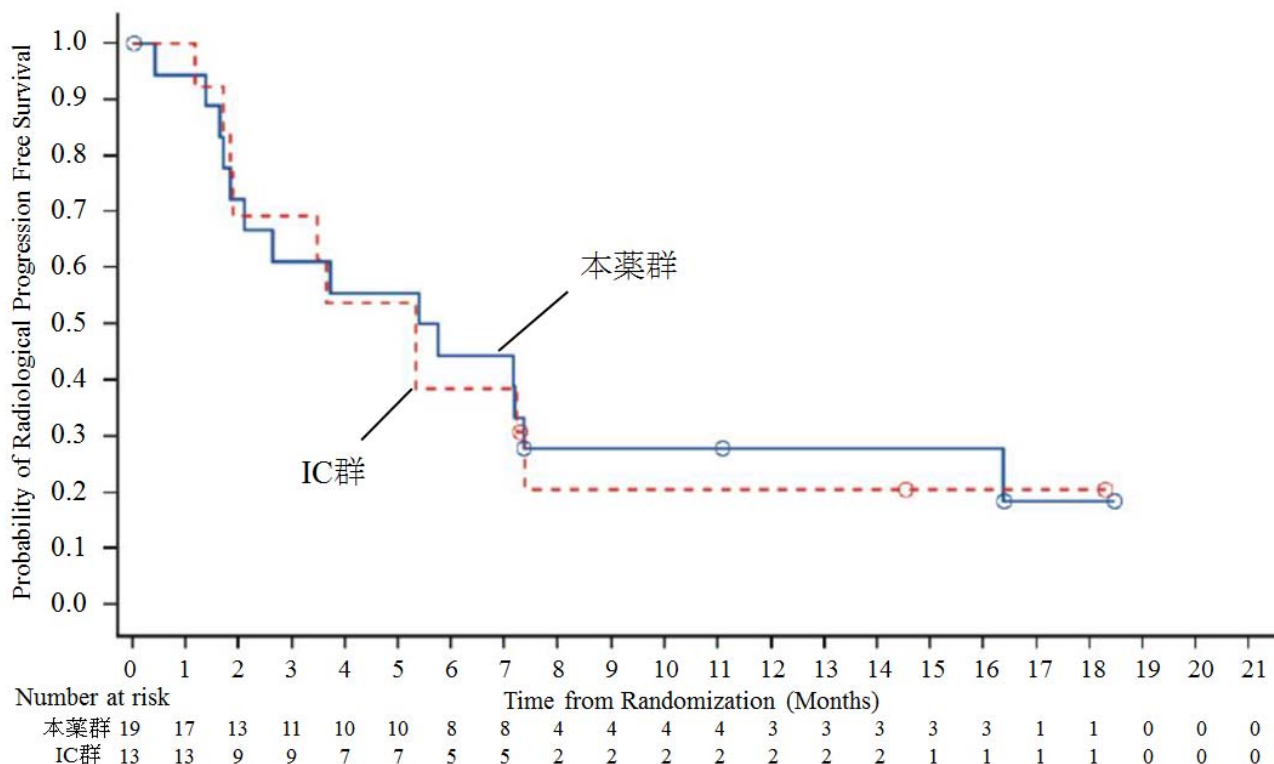


図 9 日本人患者における rPFS の Kaplan-Meier 曲線  
(BICR 判定、コホート A、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

機構は、「7.2.R.1 審査方針について」の項における検討を踏まえ、①コホート別及び②遺伝子変異別の本薬の有効性について検討を行った。また、①及び②に関する下記の検討結果を踏まえ、BRCA遺伝子変異陽性の患者とBRCA以外の遺伝子変異陽性の患者で本薬の有効性が異なる傾向が認められたことから、③BRCA遺伝子変異陽性集団<sup>29)</sup>における本薬の有効性について確認した。

① コホート別の本薬の有効性について：

PROfound試験におけるコホート別のrPFSの結果は表15及び図10のとおりであった。

<sup>29)</sup> BRCA1 若しくは BRCA2 遺伝子のいずれか又は両遺伝子に変異を有する患者。なお、他の相同組換え修復関連遺伝子変異が併存する患者も含む。

表 15 コホート別の rPFS の結果 (BICR 判定、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

|        | 投与群  | 例数  | イベント数 (%)  | 中央値 [95%CI]<br>(カ月) | ハザード比*1<br>[95%CI] | 交互作用の p 値<br>*2 |
|--------|------|-----|------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| コホート A | 本薬群  | 162 | 106 (65.4) | 7.39 [6.24, 9.33]   | 0.34 [0.25, 0.47]  | 0.0004          |
|        | IC 群 | 83  | 68 (81.9)  | 3.55 [1.91, 3.71]   |                    |                 |
| コホート B | 本薬群  | 94  | 74 (78.7)  | 4.83 [3.68, 5.52]   | 0.88 [0.58, 1.36]  |                 |
|        | IC 群 | 48  | 31 (64.6)  | 3.32 [1.87, 5.39]   |                    |                 |

\*1: タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし) 及び測定可能病変 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: 投与群 (本薬群、IC群)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし)、測定可能病変 (あり、なし)、コホート (A、B) 及び投与群とコホートの交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル

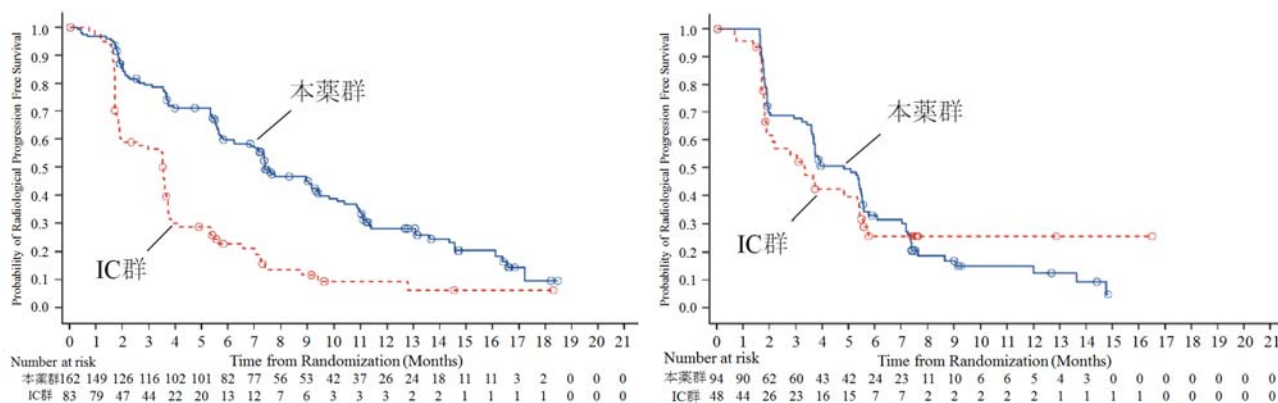


図 10 コホート別の rPFS の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)  
(左図: コホート A、右図: コホート B)

なお、「7.2.R.2.1 対照群の設定について」の項における検討を踏まえ、アビラテロン及びエンザルタミドのいずれか一方のみの治療歴を有する患者における有効性について確認した結果、当該患者におけるコホート別の rPFS の結果は表 16 及び図 11 のとおりであった。

表 16 コホート別の rPFS の結果  
(アビラテロン及びエンザルタミドのいずれか一方のみの治療歴を有する患者集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

|        | 投与群  | 例数  | イベント数 (%) | 中央値 [95%CI]<br>(カ月) | ハザード比*1<br>[95%CI]   | 交互作用の p 値*2 |
|--------|------|-----|-----------|---------------------|----------------------|-------------|
| コホート A | 本薬群  | 130 | 86 (66.2) | 7.36 [5.68, 9.17]   | 0.373 [0.262, 0.534] | 0.0005      |
|        | IC 群 | 69  | 56 (81.2) | 3.55 [2.56, 3.71]   |                      |             |
| コホート B | 本薬群  | 75  | 60 (80.0) | 3.91 [3.58, 5.45]   | 1.024 [0.649, 1.664] |             |
|        | IC 群 | 39  | 25 (64.1) | 3.65 [1.84, 5.55]   |                      |             |

\*1: タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし) 及び測定可能病変 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: 投与群 (本薬群、IC群)、タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療 (あり、なし)、測定可能病変 (あり、なし)、コホート (A、B) 及び投与群とコホートの交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル

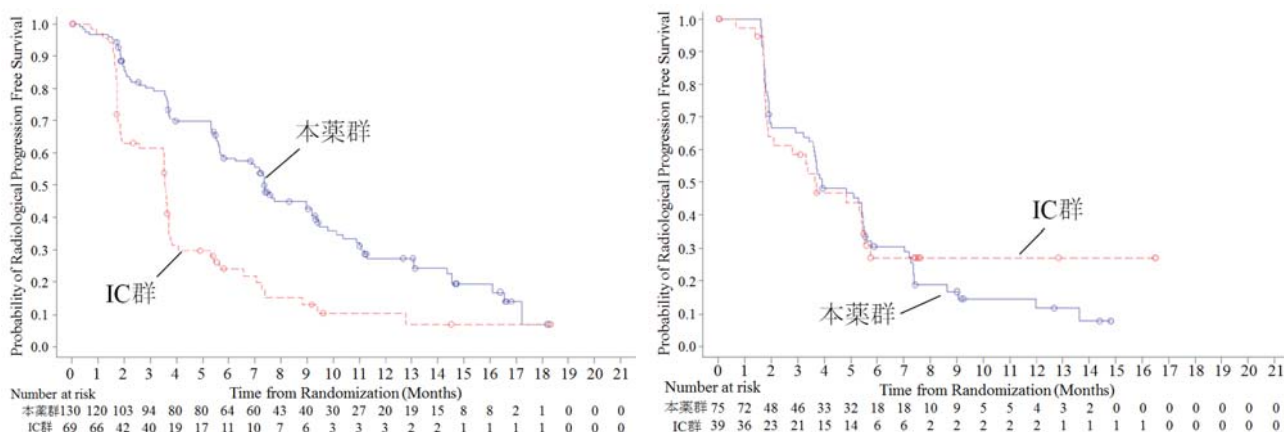


図 11 コホート別の rPFS の Kaplan-Meier 曲線  
(アビラテロン及びエンザルタミドのいずれか一方のみの治療歴を有する患者集団、  
2019 年 6 月 4 日データカットオフ)  
(左図：コホート A、右図：コホート B)

また、本一変申請後にPROfound試験におけるOSの最終解析（2020年3月20日データカットオフ）が行われ、コホート別の結果は表17及び図12のとおりであった。

表 17 コホート別の OS の最終解析結果（ITT 集団、2020 年 3 月 20 日データカットオフ）

|        | 投与群  | 例数  | イベント数 (%) | 中央値 [95%CI]<br>(カ月)  | ハザード比*1<br>[95%CI] | 交互作用の p 値*2 |
|--------|------|-----|-----------|----------------------|--------------------|-------------|
| コホート A | 本薬群  | 162 | 91 (56.2) | 19.09 [17.35, 23.43] | 0.69 [0.50, 0.97]  | 0.2334      |
|        | IC 群 | 83  | 57 (68.7) | 14.69 [11.93, 18.79] |                    |             |
| コホート B | 本薬群  | 94  | 69 (73.4) | 14.06 [11.14, 15.87] | 0.96 [0.63, 1.49]  |             |
|        | IC 群 | 48  | 31 (64.6) | 11.47 [8.15, 17.08]  |                    |             |

\*1：タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療（あり、なし）及び測定可能病変（あり、なし）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2：投与群（本薬群、IC群）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による前治療（あり、なし）、測定可能病変（あり、なし）、コホート（A、B）及び投与群とコホートの交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル

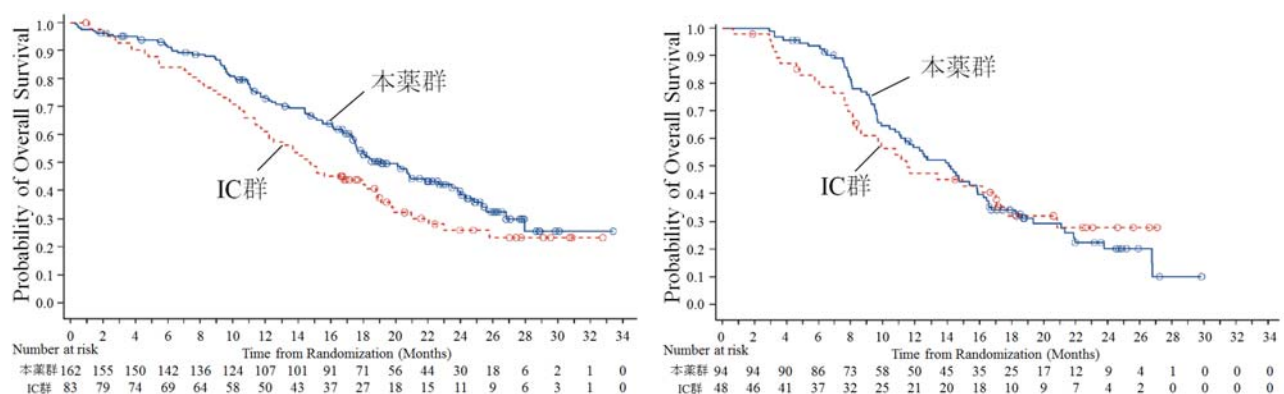


図 12 コホート別の OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2020 年 3 月 20 日データカットオフ）  
(左図：コホート A、右図：コホート B)

## ② 遺伝子変異別の本薬の有効性について：

PROfound試験における遺伝子変異別のrPFSの結果は表18のとおりであった。

表 18 遺伝子変異別の rPFS の結果 (BICR 判定、コホート A+B、ITT 集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

| コホート | 遺伝子変異*  | 本薬群 |              |                     | IC 群 |              |                     | ハザード比*2<br>[95%CI] |
|------|---------|-----|--------------|---------------------|------|--------------|---------------------|--------------------|
|      |         | 例数  | イベント数<br>(%) | 中央値 (カ月)<br>[95%CI] | 例数   | イベント数<br>(%) | 中央値 (カ月)<br>[95%CI] |                    |
| A    | BRCA1   | 8   | 7 (87.5)     | 2.07 [1.38, 5.52]   | 5    | 5 (100)      | 1.84 [1.71, 3.71]   | 0.41 [0.13, 1.39]  |
|      | BRCA2   | 81  | 47 (58.0)    | 10.84 [9.17, 13.08] | 47   | 40 (85.1)    | 3.48 [1.74, 3.65]   | 0.21 [0.13, 0.32]  |
|      | ATM     | 62  | 46 (74.2)    | 5.36 [3.61, 6.21]   | 24   | 17 (70.8)    | 4.70 [1.84, 7.26]   | 1.04 [0.61, 1.87]  |
| B    | BARD1   | 0   | —            | —                   | 1    | 1 (100)      | 5.75 [—, —]         | —                  |
|      | BRIP1   | 2   | 2 (100)      | 3.56 [1.71, 5.42]   | 1    | 1 (100)      | 1.68 [—, —]         | —                  |
|      | CDK12   | 61  | 47 (77.0)    | 5.09 [3.61, 5.52]   | 28   | 18 (64.3)    | 2.20 [1.71, 4.83]   | 0.74 [0.44, 1.31]  |
|      | CHEK1   | 1   | 1 (100)      | 1.84 [—, —]         | 1    | 1 (100)      | 3.71 [—, —]         | —                  |
|      | CHEK2   | 7   | 6 (85.7)     | 5.59 [1.64, 11.99]  | 5    | 3 (60.0)     | 3.35 [1.38, —]      | 0.87 [0.23, 4.1]   |
|      | FANCL   | 0   | —            | —                   | 0    | —            | —                   | —                  |
|      | PALB2   | 3   | 1 (33.3)     | —                   | 1    | 0            | —                   | —                  |
|      | PPP2R2A | 6   | 5 (83.3)     | 2.69 [1.77, 3.91]   | 4    | 2 (50.0)     | —                   | 6.61 [1.41, 46.41] |
|      | RAD51B  | 4   | 3 (75.0)     | 10.89 [1.61, 14.75] | 1    | 1 (100)      | 1.77 [—, —]         | —                  |
|      | RAD51C  | 0   | —            | —                   | 0    | —            | —                   | —                  |
|      | RAD51D  | 1   | 1 (100)      | 1.91 [—, —]         | 0    | —            | —                   | —                  |
|      | RAD54L  | 3   | 3 (100)      | 7.20 [3.71, 7.39]   | 2    | 2 (100)      | 2.41 [1.81, 3.02]   | 0.33 [0.05, 2.54]  |

—: 推定不可 (両群のイベント数の合計が 5 未満の部分集団はハザード比が算出されなかった)、\*1: PROfound 試験の対象とされた 15 の HRR 関連遺伝子のうち、いずれか 1 つの遺伝子の変異が認められた患者、\*2: 投与群、各遺伝子変異 (あり、なし) 及び投与群と各遺伝子変異の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデルにより算出

なお、PROfound 試験における遺伝子変異別の奏効率の結果は表 19 のとおりであった。

表 19 遺伝子変異別の奏効率の結果 (BICR 判定、コホート A+B、測定可能病変を有する患者集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

| 遺伝子変異*  | 本薬群 |                         | IC 群 |                         |
|---------|-----|-------------------------|------|-------------------------|
|         | 例数  | 奏効 (CR+PR)<br>(奏効率 (%)) | 例数   | 奏効 (CR+PR)<br>(奏効率 (%)) |
| BRCA1   | 6   | 0                       | 1    | 0                       |
| BRCA2   | 43  | 24 (55.8)               | 27   | 0                       |
| ATM     | 30  | 3 (10.0)                | 10   | 1 (10.0)                |
| BARD1   | 0   | —                       | 0    | —                       |
| BRIP1   | 2   | 0                       | 1    | 0                       |
| CDK12   | 34  | 2 (5.9)                 | 12   | 0                       |
| CHEK1   | 1   | 0                       | 0    | —                       |
| CHEK2   | 4   | 0                       | 1    | 0                       |
| FNACL   | 0   | —                       | 0    | —                       |
| PALB2   | 2   | 0                       | 1    | 0                       |
| PPP2R2A | 3   | 0                       | 2    | 0                       |
| RAD51B  | 1   | 0                       | 1    | 0                       |
| RAD51C  | 0   | —                       | 0    | —                       |
| RAD51D  | 1   | 0                       | 0    | —                       |
| RAD54L  | 1   | 0                       | 2    | 0                       |

—: 推定不可、\*: PROfound 試験の対象とされた 15 の HRR 関連遺伝子のうち、いずれか 1 つの遺伝子の変異が認められた患者

また、PROfound 試験における遺伝子変異別の OS の最終解析結果は表 20 及び図 13 のとおりであった。

表 20 遺伝子変異別の OS の最終解析結果（コホート A+B、ITT 集団、2020 年 3 月 20 日データカットオフ）

| コホート | 遺伝子変異*1        | 本薬群    |              |                      | IC 群   |              |                      | ハザード比*2<br>[95%CI] |
|------|----------------|--------|--------------|----------------------|--------|--------------|----------------------|--------------------|
|      |                | 例<br>数 | イベント数<br>(%) | 中央値（カ月）<br>[95%CI]   | 例<br>数 | イベント数<br>(%) | 中央値（カ月）<br>[95%CI]   |                    |
| A    | <i>BRCA1</i>   | 8      | 5 (62.5)     | 11.70 [1.38, —]      | 5      | 5 (100)      | 9.40 [5.45, 14.62]   | 0.42 [0.12, 1.53]  |
|      | <i>BRCA2</i>   | 81     | 39 (48.1)    | 24.84 [17.35, —]     | 47     | 32 (68.1)    | 15.15 [10.71, 19.75] | 0.59 [0.37, 0.95]  |
|      | <i>ATM</i>     | 62     | 39 (62.9)    | 18.00 [14.42, 23.43] | 24     | 15 (62.5)    | 15.57 [12.12, 22.01] | 0.93 [0.53, 1.75]  |
| B    | <i>BARD1</i>   | 0      | —            | —                    | 1      | 1 (100)      | 5.75 [—, —]          | —                  |
|      | <i>BRIP1</i>   | 2      | 1 (50.0)     | — [—, —]             | 1      | 1 (100)      | 9.69 [—, —]          | —                  |
|      | <i>CDK12</i>   | 61     | 47 (77.0)    | 14.06 [11.14, 15.87] | 28     | 18 (64.3)    | 11.47 [7.82, 17.74]  | 0.97 [0.57, 1.71]  |
|      | <i>CHEK1</i>   | 1      | 1 (100)      | 10.41 [—, —]         | 1      | 0            | —                    | —                  |
|      | <i>CHEK2</i>   | 7      | 4 (57.1)     | 16.56 [6.47, —]      | 5      | 3 (60.0)     | 17.08 [3.35, —]      | 0.87 [0.19, 4.44]  |
|      | <i>FANCL</i>   | 0      | —            | —                    | 0      | —            | —                    | —                  |
|      | <i>PALB2</i>   | 3      | 2 (66.7)     | 16.43 [14.36, —]     | 1      | 1 (100)      | 6.93 [—, —]          | —                  |
|      | <i>PPP2R2A</i> | 6      | 5 (83.3)     | 8.08 [3.78, —]       | 4      | 2 (50.0)     | —                    | 5.11 [1.10, 35.73] |
|      | <i>RAD51B</i>  | 4      | 2 (50.0)     | —                    | 1      | 1 (100)      | 3.58 [—, —]          | —                  |
|      | <i>RAD51C</i>  | 0      | —            | —                    | 0      | —            | —                    | —                  |
|      | <i>RAD51D</i>  | 1      | 1 (100)      | 16.72 [—, —]         | 0      | —            | —                    | —                  |
|      | <i>RAD54L</i>  | 3      | 2 (66.7)     | 19.32 [9.00, 19.32]  | 2      | 2 (100)      | 5.70 [3.02, 8.38]    | —                  |

—：推定不可（両群のイベント数の合計が 5 未満の部分集団はハザード比が算出されなかった）、\*1：PROfound 試験の対象とされた 15 の HRR 関連遺伝子のうち、いずれか 1 つの遺伝子の変異が認められた患者、\*2：投与群、各遺伝子変異（あり、なし）及び投与群と各遺伝子変異の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデルにより算出

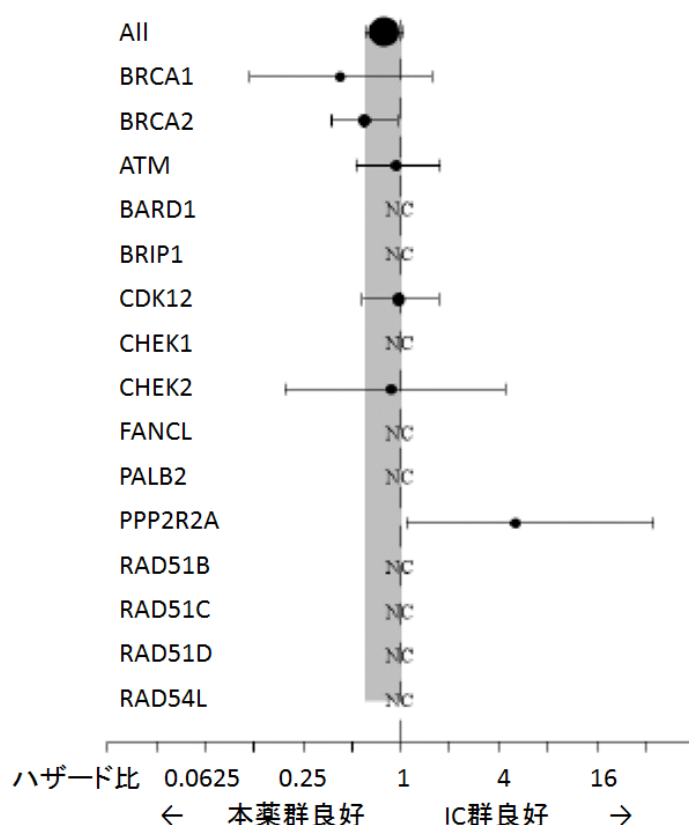


図 13 遺伝子変異別の OS の最終解析結果（コホート A+B、ITT 集団、2020 年 3 月 20 日データカットオフ）

③ *BRCA* 遺伝子変異陽性集団の本薬の有効性について：

PROfound 試験の *BRCA* 遺伝子変異陽性集団<sup>29)</sup>における rPFS の結果は表 21 及び図 14 のとおりであった。なお、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団において、本薬群と IC 群との間で、ECOG PS、ベースライン時の PSA、内臓転移の有無等の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子に明確な偏りは認められなかった。

表 21 rPFS の結果（BICR 判定、*BRCA* 遺伝子変異陽性集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ）

|                  | 本薬群                | IC 群              |
|------------------|--------------------|-------------------|
| 例数               | 102                | 58                |
| イベント数 (%)        | 62 (60.8)          | 51 (87.9)         |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 9.79 [7.62, 11.30] | 2.96 [1.81, 3.55] |
| ハザード比 [95%CI] *  | 0.22 [0.15, 0.32]  |                   |

\*：投与群、*BRCA* 遺伝子変異（あり、なし）及び投与群と *BRCA* 遺伝子変異の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデル

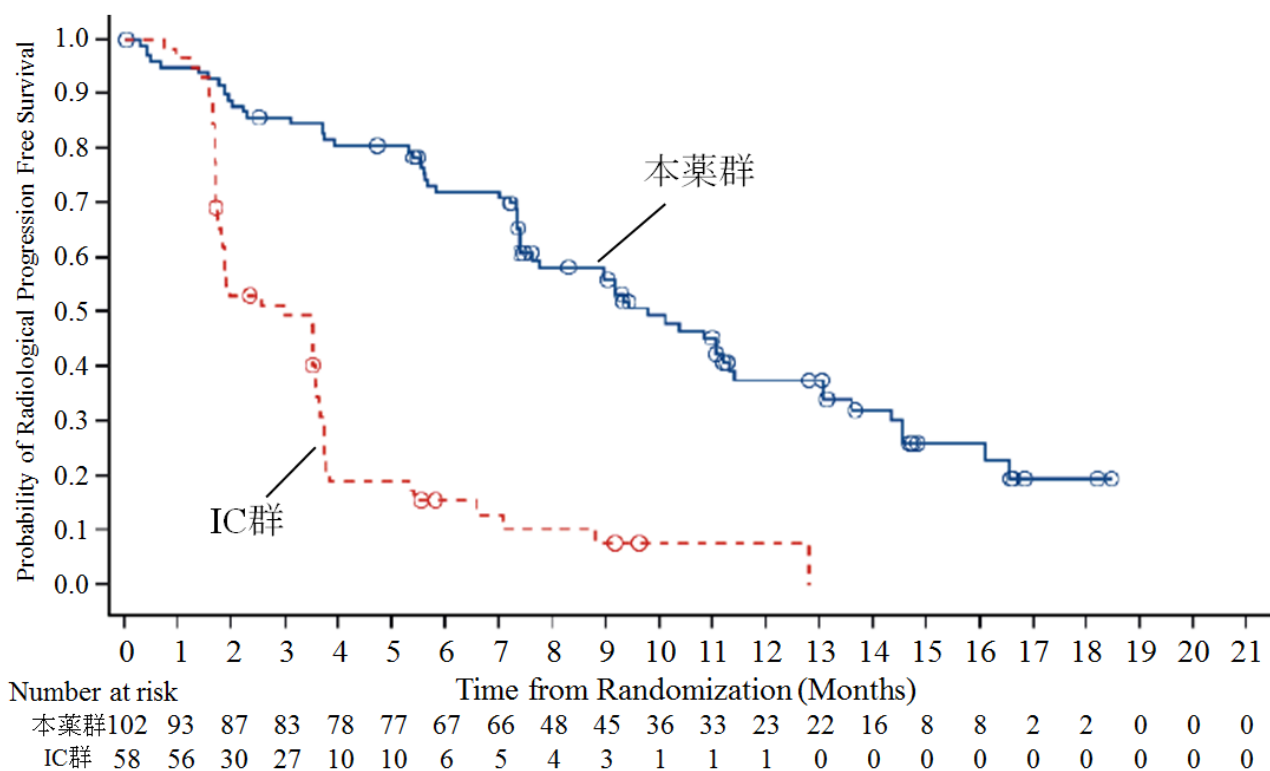


図 14 rPFS の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、BRCA 遺伝子変異陽性集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

また、PROfound 試験の BRCA 遺伝子変異陽性集団<sup>29)</sup>における OS の最終解析結果は表 22 及び図 15 のとおりであった。

表 22 OS の最終解析結果 (BRCA 遺伝子変異陽性集団、2020 年 3 月 20 日データカットオフ)

|                  | 本薬群                  | IC 群                 |
|------------------|----------------------|----------------------|
| 例数               | 102                  | 58                   |
| イベント数 (%)        | 53 (52.0)            | 41 (70.7)            |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 20.11 [17.35, 26.81] | 14.44 [10.71, 18.89] |
| ハザード比 [95%CI] *  | 0.63 [0.42, 0.95]    |                      |

\*: 投与群、BRCA 遺伝子変異 (あり、なし) 及び投与群と BRCA 遺伝子変異の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデル

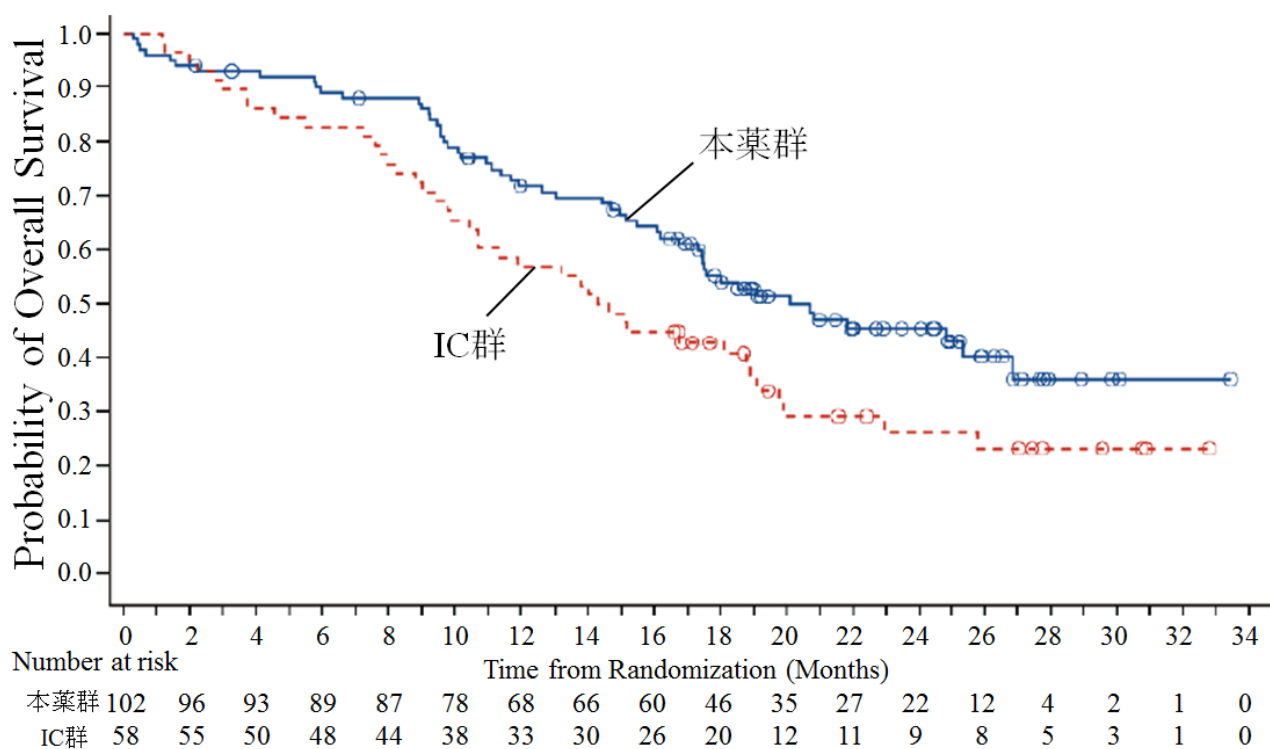


図 15 OS の最終解析結果 (BRCA 遺伝子変異陽性集団、2020 年 3 月 20 日データカットオフ)

なお、PROfound 試験の BRCA 遺伝子変異陽性<sup>29)</sup> 集団のうち、日本人患者での rPFS の主要解析時点における部分集団解析の結果は表 23 及び図 16 のとおりであった。

表 23 rPFS の結果 (BICR 判定、日本人の BRCA 遺伝子変異陽性集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

|                  | 本薬群                  | IC 群              |
|------------------|----------------------|-------------------|
| 例数               | 9                    | 6                 |
| イベント数 (%)        | 5 (55.6)             | 6 (100)           |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 7.28 [0.43, -]       | 2.68 [1.71, 5.32] |
| ハザード比 [95%CI] *  | 0.237 [0.065, 0.827] |                   |

—: 推定不可、\*: 投与群、BRCA 遺伝子変異 (あり、なし) 及び投与群と BRCA 遺伝子変異の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデル

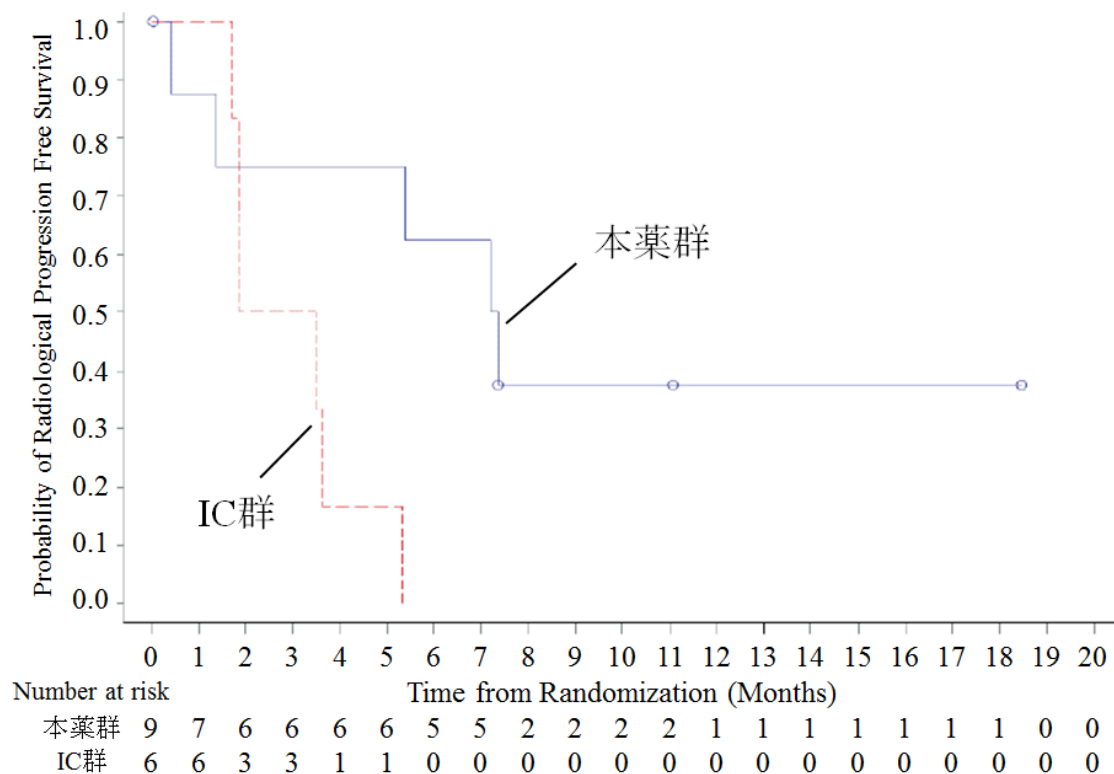


図 16 rPFS の Kaplan-Meier 曲線  
(BICR 判定、日本人の *BRCA* 遺伝子変異陽性集団、2019 年 6 月 4 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.2.R.1 審査方針について」の項における検討を踏まえ、PROfound 試験におけるコホート別及び遺伝子変異別の本薬の有効性について検討した。当該検討は、PROfound 試験における部分集団解析の結果に基づいた検討であり、慎重に結果解釈を行う必要があるものの、上記①に示すとおり、コホート A では IC 群と比較して本薬群で PFS 及び OS の延長傾向が認められた一方、コホート B では IC 群と比較して本薬群で PFS の延長傾向は認められなかった。また、上記②に示す遺伝子変異別の解析において、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者と *BRCA* 以外の遺伝子変異陽性の患者で本薬の有効性が異なる傾向が認められ、*BRCA* 遺伝子変異陽性以外では本薬の有効性が示唆される集団は認められなかった。

*ATM* 遺伝子変異を始めとした他の相同組換え修復関連遺伝子の変異については、PROfound 試験において有効性を示唆する結果が示されていないことに加え、*ATM* 遺伝子変異陽性の前立腺癌に対し、本薬投与による治療効果について一貫した報告がなされていないこと (N Engl J Med 2015; 373: 1697-1708、Lancet Oncol 2020; 21: 162-74)、他の PARP 阻害剤である rucaparib について、海外第 II 相試験 (TRITON2 試験) において *BRCA* 遺伝子変異陽性の前立腺癌患者で一定の奏効率 (44% (11/25 例)) が示されている (J Clin Oncol 2020; 38: 01035) 一方、*BRCA* 遺伝子変異以外の相同組換え修復関連遺伝子の変異に対する有効性は示されていないこと (Clin Cancer Res 2020; 26: 2487-96) 等も考慮すると、現時点でこれらの遺伝子変異による相同組換え修復機構への影響と PARP 阻害剤の有効性との関連は不明であり、前立腺癌において、本薬による治療効果が期待できると判断することは困難であると考ええる。

以上を踏まえた上で、下記の理由等から、本薬について、アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤による治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者のうち、BRCA 遺伝子変異陽性の患者に対し、一定の有効性は示されたと判断した。

- BRCA 遺伝子変異陽性の患者で BICR 判定による rPFS について、IC 群と比較して本薬群で延長する傾向が認められ、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- BRCA 遺伝子変異陽性の患者で IC 群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の rPFS の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考ええるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと。

### 7.2.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3.2 前立腺癌に係る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、アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 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注意が必要とされた事象（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 リンパーマザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様に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、CRPC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.2.R.3.1 安全性プロファイル及び国内外差について

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

PROfound 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

| 表 24 安全性の概要（PROfound 試験のコホート A+B） |              |               |
|-----------------------------------|--------------|---------------|
|                                   | 例数（％）        |               |
|                                   | 本薬群<br>256 例 | IC 群<br>130 例 |
| 全有害事象                             | 244 (95.3)   | 114 (87.7)    |
| Grade 3 以上の有害事象                   | 130 (50.8)   | 49 (37.7)     |
| 死亡に至った有害事象                        | 10 (3.9)     | 5 (3.8)       |
| 重篤な有害事象                           | 91 (35.5)    | 36 (27.7)     |
| 投与中止に至った有害事象                      | 46 (18.0)    | 11 (8.5)      |
| 休薬に至った有害事象                        | 115 (44.9)   | 24 (18.5)     |
| 減量に至った有害事象                        | 57 (22.3)    | 5 (3.8)       |

PROfound試験において、IC群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、貧血（本薬群：118例（46.1%）、IC群：20例（15.4%）、以下、同順）、悪心（106例（41.4%）、25例（19.2%））、食欲減退（77例（30.1%）、23例（17.7%））、疲労（67例（26.2%）、27例（20.8%））、下痢（54例（21.1%）、9例（6.9%））、嘔吐（47例（18.4%）、16例（12.3%））、咳嗽（28例（10.9%）、3例（2.3%））、呼吸困難（26例（10.2%）、4例（3.1%））、血小板減少症（22例（8.6%）、2例（1.5%））、味覚異常（17例

(6.6%)、2例(1.5%) ) 及び好中球減少症(16例(6.3%)、0例)であった。同様に、本薬群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血(55例(21.5%)、7例(5.4%) )、好中球減少症(10例(3.9%)、0例)、血小板減少症(9例(3.5%)、0例)及び呼吸困難(6例(2.3%)、0例)、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血(22例(8.6%)、0例)及び肺炎(8例(3.1%)、1例(0.8%) )、発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血(18例(7.0%)、1例(0.8%) ) 及び血小板減少症(5例(2.0%)、0例)、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血(64例(25.0%)、2例(1.5%) )、血小板減少症(14例(5.5%)、0例)、好中球減少症(9例(3.5%)、0例)及び下痢(5例(2.0%)、0例)、発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血(40例(15.6%)、0例)及び嘔吐(5例(2.0%)、0例)であった。本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、PROfound 試験の本薬群において、BRCA 遺伝子変異の有無別の全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 96.1 及び 94.8%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 53.9 及び 48.7%、重篤な有害事象はそれぞれ 37.3 及び 34.4%であり、BRCA 遺伝子変異の有無と本薬の安全性との間に明確な差異は認められていないと考える。

また、申請者は、遠隔転移を有する CRPC 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。

PROfound 試験の本薬群において認められた有害事象について、下記の臨床試験の本薬群における発現状況と比較した結果は、表 25 のとおりであった。

- 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国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO2 試験)
- 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)
- 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)

表 25 CRPC、再発卵巣癌、手術不能又は再発乳癌及び初回化学療法後の卵巣癌の安全性の概要

|                 | 例数 (%)                       |                            |                                        |                                      |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
|                 | CRPC<br>PROfound 試験<br>256 例 | 再発卵巣癌<br>SOLO2 試験<br>195 例 | 手術不能又は再発<br>乳癌<br>OlympiAD 試験<br>205 例 | 初回化学療法後の<br>卵巣癌<br>SOLO1 試験<br>260 例 |
| 全有害事象           | 244 (95.3)                   | 192 (98.5)                 | 199 (97.1)                             | 256 (98.5)                           |
| Grade 3 以上の有害事象 | 130 (50.8)                   | 72 (36.9)                  | 75 (36.6)                              | 102 (39.2)                           |
| 死亡に至った有害事象*     | 10 (3.9)                     | 1 (0.5)                    | 1 (0.5)                                | 0                                    |
| 重篤な有害事象         | 91 (35.5)                    | 35 (17.9)                  | 32 (15.6)                              | 54 (20.8)                            |
| 投与中止に至った有害事象    | 46 (18.0)                    | 21 (10.8)                  | 10 (4.9)                               | 30 (11.5)                            |
| 休薬に至った有害事象      | 115 (44.9)                   | 88 (45.1)                  | 72 (35.1)                              | 135 (51.9)                           |
| 減量に至った有害事象      | 57 (22.3)                    | 49 (25.1)                  | 52 (25.4)                              | 74 (28.5)                            |

\*：治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現した事象のうち、データカットオフ日までに転帰が死亡に至った有害事象

再発卵巣癌患者、手術不能又は再発乳癌患者及び初回化学療法後の卵巣癌患者のいずれと比較しても CRPC 患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (CRPC: 9 例 (3.5%)、再発卵巣癌: 0 例、手術不能又は再発乳癌: 3 例 (1.5%)、初回化学療法後の卵巣癌: 1 例 (0.4%)、以下、同順) であった。同様に、CRPC 患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (8 例 (3.1%)、1 例 (0.5%)、1 例 (0.5%)、0 例) 及び貧血 (22 例 (8.6%)、7 例 (3.6%)、5 例 (2.4%)、17

例 (6.5%) )、発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、貧血 (18 例 (7.0%)、6 例 (3.1%)、4 例 (2.0%)、6 例 (2.3%) )、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血 (64 例 (25.0%)、41 例 (21.0%)、30 例 (14.6%)、57 例 (21.9%) ) 及び血小板減少症 (14 例 (5.5%)、4 例 (2.1%)、4 例 (2.0%)、5 例 (1.9%) ) であった。CRPC 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった死亡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。

再発卵巢癌患者、手術不能又は再発乳癌患者及び初回化学療法後の卵巢癌患者では認められず、CRPC 患者で 3 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象は、副腎機能不全及び顎骨壊死各 4 例、脳血管発作、しゃっくり、腎機能障害及び全身健康状態悪化各 3 例であった。同様に、CRPC 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、脳血管発作及び誤嚥性肺炎各 3 例、敗血症性ショック、脊髄圧迫及び心肺不全各 2 例、CRPC 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は、心肺不全 2 例、CRPC 患者で 2 例以上に新たに認められた重篤な有害事象は、脳血管発作及び誤嚥性肺炎各 3 例、心肺不全及び気胸各 2 例、CRPC 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、副腎機能不全、脳血管発作、脊髄圧迫及び腎機能障害各 2 例、CRPC 患者で 2 例以上に新たに認められた減量に至った有害事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少 2 例であった。CRPC 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及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、再発卵巢癌患者、乳癌患者及び初回化学療法後の卵巢癌患者と比較して、CRPC 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、多くは本薬や併用される ADT<sup>30)</sup> や骨吸収抑制剤<sup>31)</sup> において既知の有害事象であること等も考慮すると、CRPC 患者と再発卵巢癌患者、手術不能又は再発乳癌患者及び初回化学療法後の卵巢癌患者との間で、本薬の安全性に明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、PROfound 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。

PROfound 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 26 のとおりであった。

| 表 26 安全性の概要 (PROfound 試験のコホート A+B) |               |                |
|------------------------------------|---------------|----------------|
|                                    | 例数 (%)        |                |
|                                    | 日本人集団<br>34 例 | 外国人患者<br>222 例 |
| 全有害事象                              | 32 (94.1)     | 212 (95.5)     |
| Grade 3 以上の有害事象                    | 16 (47.1)     | 114 (51.4)     |
| 死亡に至った有害事象                         | 2 (5.9)       | 8 (3.6)        |
| 重篤な有害事象                            | 12 (35.3)     | 79 (35.6)      |
| 投与中止に至った有害事象                       | 4 (11.8)      | 42 (18.9)      |
| 休薬に至った有害事象                         | 15 (44.1)     | 100 (45.0)     |
| 減量に至った有害事象                         | 6 (17.6)      | 51 (23.0)      |

PROfound 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 (日本人患者 : 4 例 (11.8%)、外国人患者 : 2 例 (0.9%)、以下、同順) であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、食欲減退 (2 例 (5.9%)、0 例)、日本人患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、倦怠感 (2 例 (5.9%)、0 例)

<sup>30)</sup> PROfound 試験において貧血が認められた患者 118 例中 98 例、血小板減少が認められた患者 22 例中 19 例、及び脊髄圧迫が認められた 3 例全例が性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アナログを併用していた。

<sup>31)</sup> PROfound 試験において顎骨壊死が認められた患者 7 例中 5 例が骨吸収抑制剤を併用していた。

であった。同様に、日本人患者で発現率が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、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROfound 試験において、IC 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、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、CRPC 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、ほとんどは本薬若しくは ADT の既知の有害事象又は Grade 2 以下の有害事象であったこと等を考慮すると、CRPC 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、CRPC 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 CRPC 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。

#### 7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の前立腺癌に係る申請効能・効果は「相同組換え修復関連遺伝子変異陽性の去勢抵抗性前立腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の投与を行う場合には、新規ホルモン製剤による治療が無効となった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、相同組換え修復関連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背景について、「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。

機構は、「7.2.R.1 審査方針について」、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器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の内分泌療法歴等について、「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。

##### 7.2.R.4.1 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、CRPC に対する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（前立腺癌）（v.2.2020）：

アビラテロン又はエンザルタミドによる治療歴のある、相同組換え修復関連遺伝子<sup>32)</sup> 変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者に対する二次治療として、本薬投与が強く推奨される。ただし、PPP2R2A 遺伝子変異を有する患者に対する本薬投与は推奨されない。

- ESMO ガイドライン（前立腺癌）（2020 年版）：

アビラテロン、エンザルタミド等の内分泌療法による治療歴のある、BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者に対する二次治療として、本薬投与が推奨される。

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。

アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした PROfound 試験の主要評価項目とされた rPFS について、コホート A 及びコホート A+B において統計学的に有意な延長が認められた（7.2.R.2.3 参照）こと等から、当該患者に対しては本薬の投与が推奨される。

ただし、PROfound 試験の対象とされなかった、①アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミド及びダロルタミドによる治療歴のない CRPC 患者並びに②遠隔転移のない CRPC 患者に対しては、本薬の臨床的有用性が示され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投与は推奨されない。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、PROfound 試験の対象とされた患者の詳細を情報提供するとともに、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の前立腺癌に係る効能・効果を「相同組換え修復関連遺伝子変異陽性の去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。

- 本薬の投与を行う場合には、新規ホルモン製剤による治療が無効となった患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者背景について、「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。

なお、①アビラテロン又はエンザルタミドによる治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者に対する標準的治療である DTX 及び②アビラテロン又はエンザルタミドに加えて DTX による治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者に対する標準治療であるカバジタキセルについては、いずれも本薬と比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかは不明であるものの、それぞれの薬剤の有効性、安全性等を踏まえて、個々の患者の状態に応じて治療が選択され则认为る。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROfound 試験において、コホート A 及びコホート A+B における rPFS について、IC 群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたものの、「7.2.R.1 審査方針について」及び「7.2.R.2.3 有効性の評価結果について」の項における検討のとおり、HRR 関連遺伝子のうち、BRCA 遺伝子変異陽性の患者に対して、本薬の一定の有効性が示されたと考えることから、本薬の投与対象が BRCA 遺伝子変異陽性の患者である旨を効能・効果において明確にする必要があると判断した。

また、本一変申請における効能・効果に関連する注意の項に設定されていた「新規ホルモン製剤」について、具体的に指す薬剤が不明確であること等を考慮すると、効能・効果に関連する注意の項に設定することは適切でないと判断した。

<sup>32)</sup> BRCA1、BRCA2、ATM、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PABL2、RAD51B、RAD51C、RAD51D 及び RAD54L 遺伝子。

さらに、術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性が示された臨床試験成績は得られていないことから、術後の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上より、PROfound 試験の対象となった患者の内分泌療法歴について添付文書の臨床成績の項において具体的に情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「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。

#### 7.2.R.4.2 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。

PROfound 試験では、CLIA 認証検査機関において Foundation Medicine 社の「HRR Clinical Trial Assay」で実施された腫瘍組織検体を用いた検査により、HRR 関連遺伝子変異陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた（7.2.1.1.1 参照）。

今般、①「FoundationOne CDx ガンゲノムプロファイル」、②「FoundationOne Liquid CDx」及び③Myriad 社の「BRCAAnalysis 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 CDx として一変申請（①及び③）又は承認申請（②）が行われ、それぞれ下記の理由から、本薬の有効性及び安全性が期待される BRCA 遺伝子変異陽性の患者を適切に特定可能であると考えられる。

- ① 「FoundationOne CDx ガンゲノムプロファイル」は、「HRR Clinical Trial Assay」と検体量及び病的と判定される変異のリストが異なる以外の点では同一の検査システムであり、PROfound 試験における腫瘍組織検体に基づく検討において「HRR Clinical Trial Assay」との良好な判定一致率が確認されていること。
- ② 「FoundationOne Liquid CDx」は、血液検体を用いて腫瘍由来の DNA における遺伝子変異を検出する検査システムであり、同等性試験の結果、腫瘍組織検体を用いた「HRR Clinical Trial Assay」との良好な判定一致率が確認されていること。
- ③ 「BRCAAnalysis 診断システム」は、血液検体を用いて生殖細胞系列の遺伝子変異を検出する検査システムであり、「HRR Clinical Trial Assay」により検出される BRCA 遺伝子変異のうち体細胞変異は検出しないことから、判定一致率の評価は困難である。一方で、PROfound 試験の対象患者のうち、当該検査を用いて gBRCA 遺伝子変異が検出された 62 例において、IC 群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.08 [0.03, 0.18] であり、全体集団と同様の傾向が認められたこと。

以上より、本薬の使用にあたっては「FoundationOne CDx ガンゲノムプロファイル」、「FoundationOne Liquid CDx」又は「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り、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

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、効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。

## 7.2.R.5 用法・用量について

本一変申請において、本薬の前立腺癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

＜用法・用量＞（既承認の内容に下線部追加）

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

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容と同一）

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

副作用発現時の用量調節基準

| 副作用      | 程度*                       | 処置                                        | 再開時の投与量                                                                                                                                                   |
|----------|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 貧血       | ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合 | ヘモグロビン値 $\geq 9$ g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。</li> <li>2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。</li> <li>3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。</li> </ul> |
| 好中球減少    | Grade 3 又は 4 の場合          | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。                    |                                                                                                                                                           |
| 血小板減少    | Grade 3 又は 4 の場合          | Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。             |                                                                                                                                                           |
| 上記以外の副作用 | Grade 3 又は 4 の場合          | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。                    |                                                                                                                                                           |

\*：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

- 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。

なお、本一変申請後に申請者より、本薬の用法・用量に関連する注意の項に以下の内容を追加する旨が説明された。

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の前立腺癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

### 7.2.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある **BRCA** 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 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。

既承認の内容と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された PROfound 試験において、アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤による治療歴のある BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、既承認の内容と同様の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定した。また、外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していないことから、用法・用量に関連する注意の項で当該内容を注意喚起することが適切であると考え。なお、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項の記載されている本薬の用量が 1 回用量であることを明確にするための記載整備も併せて行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.2.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の①卵巢癌に係る効能・効果の変更及び②前立腺癌に係る効能・効果の追加の一変申請に伴う製造販売後調査について、以下の検討等を踏まえ、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。

- 上記①について、PAOLA-1 試験における本薬/BV 投与時と、卵巢癌に係る既承認の効能・効果における本薬投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（7.1.R.2.1 参照）。また、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（7.1.R.2.1 参照）。
- 上記②について、PROfound 試験における本薬投与時と、既承認の効能・効果における本薬投与時との間で、安全性プロファイルに明確な差異はないと考えること（7.2.R.3.1 参照）。また、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（7.2.R.3.1 参照）。
- 既承認の効能・効果に関して実施中の製造販売後調査において、日本人における本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。また、現時点では、新たな安全性上の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①及び②に係る製造販売後調査について、「7.1.R.2 安全性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討の結果、既承認の効能・効果における本薬投与時と比較して、安全性プロファイルに明確な差異はない等、新たに特定された安全性の検討課題はなく、また、既承認の効能・効果に関して実施中の製造販売後調査において日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度集積されており、新たな安全性上の懸念は認められていないことも考慮し、現時点では承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

#### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「評価資料」（7.1.1 及び 7.2.1）の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.3.1 卵巣癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

#### 7.3.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（PAOLA-1 試験）

有害事象は本薬/BV 群で 531/535 例（99.3%）、プラセボ/BV 群で 256/267 例（95.9%）に認められ、本薬、プラセボ又は BV との因果関係が否定できない有害事象は本薬/BV 群で 495/535 例（92.5%）、プラセボ/BV 群で 225/267 例（84.3%）に認められた。

いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA ver.22.0) | 例数 (%)           |            |                    |            |
|--------------------------------|------------------|------------|--------------------|------------|
|                                | 本薬/BV 群<br>535 例 |            | プラセボ/BV 群<br>267 例 |            |
|                                | 全 Grade          | Grade 3 以上 | 全 Grade            | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                          | 531 (99.3)       | 308 (57.6) | 256 (95.9)         | 136 (50.9) |
| 血液及びリンパ系障害                     |                  |            |                    |            |
| 貧血                             | 219 (40.9)       | 93 (17.4)  | 27 (10.1)          | 1 (0.4)    |
| リンパ球減少症                        | 120 (22.4)       | 37 (6.9)   | 24 (9.0)           | 3 (1.1)    |
| 白血球減少症                         | 87 (16.3)        | 9 (1.7)    | 26 (9.7)           | 3 (1.1)    |
| 血管障害                           |                  |            |                    |            |
| 高血圧                            | 245 (45.8)       | 100 (18.7) | 160 (59.9)         | 81 (30.3)  |
| 胃腸障害                           |                  |            |                    |            |
| 悪心                             | 285 (53.3)       | 13 (2.4)   | 58 (21.7)          | 2 (0.7)    |
| 嘔吐                             | 117 (21.9)       | 9 (1.7)    | 29 (10.9)          | 5 (1.9)    |
| 腹痛                             | 103 (19.3)       | 8 (1.5)    | 53 (19.9)          | 5 (1.9)    |
| 下痢                             | 98 (18.3)        | 12 (2.2)   | 45 (16.9)          | 5 (1.9)    |
| 筋骨格系及び結合組織障害                   |                  |            |                    |            |
| 関節痛                            | 116 (21.7)       | 3 (0.6)    | 64 (24.0)          | 4 (1.5)    |
| 腎及び尿路障害                        |                  |            |                    |            |
| タンパク尿                          | 31 (5.8)         | 5 (0.9)    | 40 (15.0)          | 1 (0.4)    |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態               |                  |            |                    |            |
| 疲労                             | 283 (52.9)       | 28 (5.2)   | 86 (32.2)          | 4 (1.5)    |

重篤な有害事象は本薬/BV 群で 167/535 例（31.2%）、プラセボ/BV 群で 83/267 例（31.1%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/BV 群で高血圧 48 例（9.0%）、貧血 34 例（6.4%）、亜イレウス及び腸閉塞各 8 例（1.5%）、肺塞栓症 5 例（0.9%）、プラセボ/BV 群で高血圧 35 例（13.1%）であり、うち、本薬/BV 群の高血圧 40 例、貧血 32 例、肺塞栓症 4 例、亜イレウス 2 例、腸閉塞 1 例、プラセボ/BV 群の高血圧 27 例は、本薬、プラセボ又は BV との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は本薬/BV 群で 109/535 例（20.4%）、プラセボ/BV 群で 15/267 例（5.6%）に認められた。各群で 5 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/BV 群で貧血 19 例（3.6%）、悪心 18 例（3.4%）、疲労 8 例（1.5%）、嘔吐 5 例（0.9%）であり、うち、貧血及び悪心各 18 例、疲労 7 例、嘔吐 5 例は、本薬又は BV との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.1.2 海外第Ⅰ相試験（022 試験）

有害事象は本薬①100 mg BID 群、②200 mg BID 群、③400 mg BID 群のいずれにおいても全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ①2/4 例（50.0%）、②3/4 例（75.0%）、③4/4 例（100%）に認められた。

各群で発現率が 50%以上の有害事象は①で認められず、②で悪心 4 例（100%）、便秘、嘔吐、鼻出血及び口腔咽頭痛各 3 例（75.0%）、下痢、疲労、関節痛、背部痛、側腹部痛及び頭痛各 2 例（50.0%）、③で悪心及び疲労各 3 例（75.0%）、下腹部痛、下痢、浮動性めまい及び頭痛各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は①で 1/4 例（25.0%）、②で 1/4 例（25.0%）、③で 2/4 例（50.0%）に認められた。各群で認められた重篤な有害事象は、①で腸閉塞、腸管穿孔及び小腸閉塞各 1 例（25.0%）、②で病的骨折及び転移部痛各 1 例（25.0%）、③で発熱、下気道感染及び鎖骨下静脈血栓症各 1 例（25.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 1/4 例（25.0%）、②で 1/4 例（25.0%）、③で 1/4 例（25.0%）に認められた。各群で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で小腸閉塞 1 例（25.0%）、②で転移部痛 1 例（25.0%）、③で下痢、悪心及び疲労各 1 例（25.0%）であり、うち、③の下痢、悪心及び疲労各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.1.3 海外第Ⅲ相試験（SOLO3 試験）

有害事象は本薬群で 174/178 例（97.8%）、IC 群で 73/76 例（96.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 159/178 例（89.3%）、IC 群で 72/76 例（94.7%）に認められた。

各群で発現率が 30%以上の有害事象は、本薬群で悪心 115 例（64.6%）、貧血 89 例（50.0%）、嘔吐 68 例（38.2%）、疲労 65 例（36.5%）、IC 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 27 例（35.5%）、悪心 26 例（34.2%）であった。

重篤な有害事象は本薬群で 42/178 例（23.6%）、IC 群で 14/76 例（18.4%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 5 例（2.8%）、深部静脈血栓症、胸水及び嘔吐各 3 例（1.7%）、IC 群で嘔吐 3 例（3.9%）であり、うち、本薬群の貧血 4 例、胸水及び嘔吐各 1 例、IC 群の嘔吐 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 13/178 例（7.3%）、IC 群で 15/76 例（19.7%）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、血小板減少症及び嘔吐各 2 例（1.1%）、IC 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 7 例（9.2%）、好中球減少症、末梢性ニューロパチー及び粘膜の炎症各 2 例（2.6%）であり、うち、本薬群の貧血 2 例、血小板減少症 1 例、IC 群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 6 例、好中球減少症及び粘膜の炎症各 2 例、末梢性ニューロパチー 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.3.2 前立腺癌に係る臨床試験において認められた有害事象等

### 7.3.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（PROfound 試験）

有害事象は本薬群で 244/256 例（95.3%）、IC 群で 114/130 例（87.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 206/256 例（80.5%）、IC 群で 61/130 例（46.9%）に認められた。

いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA ver.22.0) | 例数 (%)       |            |               |            |
|--------------------------------|--------------|------------|---------------|------------|
|                                | 本薬群<br>256 例 |            | IC 群<br>130 例 |            |
|                                | 全 Grade      | Grade 3 以上 | 全 Grade       | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                          | 244 (95.3)   | 130 (50.8) | 114 (87.7)    | 49 (37.7)  |
| 血液及びリンパ系障害                     |              |            |               |            |
| 貧血                             | 118 (46.1)   | 55 (21.5)  | 20 (15.4)     | 7 (5.4)    |
| 代謝及び栄養障害                       |              |            |               |            |
| 食欲減退                           | 77 (30.1)    | 3 (1.2)    | 23 (17.7)     | 1 (0.8)    |
| 胃腸障害                           |              |            |               |            |
| 悪心                             | 106 (41.4)   | 3 (1.2)    | 25 (19.2)     | 0          |
| 下痢                             | 54 (21.1)    | 2 (0.8)    | 9 (6.9)       | 0          |
| 嘔吐                             | 47 (18.4)    | 6 (2.3)    | 16 (12.3)     | 1 (0.8)    |
| 便秘                             | 45 (17.6)    | 0          | 19 (14.6)     | 0          |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態               |              |            |               |            |
| 疲労                             | 67 (26.2)    | 3 (1.2)    | 27 (20.8)     | 3 (2.3)    |
| 無力症                            | 40 (15.6)    | 4 (1.6)    | 18 (13.8)     | 4 (3.1)    |

重篤な有害事象は本薬群で 91/256 例 (35.5%)、IC 群で 36/130 例 (27.7%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 22 例 (8.6%)、肺炎 8 例 (3.1%)、尿路感染及び肺塞栓症各 5 例 (2.0%) であり、うち、貧血 16 例、肺塞栓症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 46/256 例 (18.0%)、IC 群で 11/130 例 (8.5%) に認められた。各群で 5 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 18 例 (7.0%)、血小板減少症 5 例 (2.0%) であり、うち、貧血 16 例、血小板減少症 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2.2 海外第Ⅱ相試験 (008 試験)

#### 7.3.2.4.1 パート A

有害事象はコホート 1 及び 2 のいずれにおいても全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3/3 例 (100%) 及び 7/13 例 (53.8%) に認められた。

各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、コホート 1 で背部痛 3 例 (100%)、下気道感染、下痢、悪心、直腸出血、筋骨格系胸痛、転倒及び上腕骨骨折各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 及び 2 でそれぞれ 2/3 例 (66.7%) 及び 3/13 例 (23.1%) に認められた。各コホートで認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で肺炎、尿路感染、発熱及び上腕骨骨折各 1 例 (33.3%)、コホート 2 で蜂巣炎、眼出血及び腸閉塞各 1 例 (7.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で認められず、コホート 2 で 1/13 例 (7.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は感染性関節炎 1 例 (7.7%) であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.3.2.4.2 パート B

有害事象は本薬群で 66/71 例 (93.0%)、プラセボ群で 57/71 例 (80.3%) に認められ、本薬又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 45/71 例 (63.4%)、プラセボ群で 16/71 例 (22.5%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は本薬群で悪心 27 例 (38.0%)、貧血 22 例 (31.0%) であり、プラセボ群では認められなかった。

重篤な有害事象は本薬群で 25/71 例 (35.2%)、プラセボ群で 14/71 例 (19.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 5 例 (7.0%)、肺炎 4 例 (5.6%)、プラセボ群で肺炎 3 例 (4.2%) であり、うち、本薬群の貧血 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は本薬群で 21/71 例 (29.6%)、プラセボ群で 7/71 例 (9.9%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血 4 例 (5.6%)、悪心 3 例 (4.2%)、プラセボ群で嘔吐 3 例 (4.2%) であり、うち、本薬群の貧血 4 例、悪心 1 例、プラセボ群の嘔吐 3 例は本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

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適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1.1 (前立腺癌) において以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで把握していなかった
- 総括報告書に有害事象 14 件が記載されていないことを承認申請前に把握していたにもかかわらず、総括報告書を修正していなかった

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1 (卵巣癌)、CTD 5.3.5.1.1 (前立腺癌)) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで把握していなかった

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の①相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法としての一定の有効性、及び②BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC に対する一定の有効性は示され、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、相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者及び BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、効能・効果等については、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 2 年 11 月 20 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] ①令和 2 年 1 月 31 日、②令和 2 年 2 月 28 日<sup>33)</sup>

[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「7.1.R.1 有効性について」及び「7.2.R.2 有効性について」の項における検討の結果、①白金系抗悪性腫瘍剤及び BV 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、及び②アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤による治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 患者に対する本薬の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

- ① 白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている高異型度漿液性又は類内膜卵巢癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PAOLA-1 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/BV 群に対する本薬/BV 群の優越性等が示された。その上で、PAOLA-1 試験における HRD 陽性・陰性別の有効性の解析結果等を踏まえ、当該患者のうち、HRD 陽性の患者に対する本薬/BV 投与の一定の有効性は示された。
- ② アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する CRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PROfound 試験)において、主要評価項目とされたコホート A における BICR 判定による rPFS について、IC 群に対する本薬群の優越性等が示された。その上で、PROfound 試験における遺伝子変異別の有効性の解析結果等を踏まえ、当該患者のうち、BRCA 遺伝子変異陽性の患者に対する本薬の一定の有効性は示された。

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。

<sup>33)</sup> ①卵巢癌に係る効能・効果の変更及び②前立腺癌に係る効能・効果の追加に関する一変申請が、それぞれ①令和 2 年 1 月 31 日及び②令和 2 年 2 月 28 日に行われた。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.1.R.2 安全性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討の結果、①白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている相同組換え修復欠損を有する卵巣癌患者に対する本薬/BV 投与時、及び②アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある遠隔転移を有する CRPC 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注意が必要とされた事象（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、既承認の効能・効果と同様に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、上記の①及び②の投与時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「7.1.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、①卵巣癌及び②前立腺癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

|   | 効能・効果                                                                                                                    | 効能・効果に関連する注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br><br>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<br><br><u>相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法</u> | <ul style="list-style-type: none"><li>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<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 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。</li><li>➢ 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li></ul></li><li>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<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 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。</li><li>➢ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。</li><li>➢ 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。</li></ul></li><li><u>相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法</u><ul style="list-style-type: none"><li>➢ 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及び BV 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。</li><li>➢ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器等を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。</li></ul></li></ul> |
| ② | <u>BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</u>                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li><u>本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</u></li><li><u>承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。</u></li><li><u>臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「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。</u></li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.1.R.4 用法・用量について」及び「7.2.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、①卵巣癌及び②前立腺癌に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

### <用法・用量>

- 通常、成人にはオラパリブとして 1回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。
- 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法の場合、BV との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1回300 mg を1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### <用法・用量に関連する注意>

#### 【効能共通】

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

副作用発現時の用量調節基準

| 副作用      | 程度*                       | 処置                                        | 再開時の投与量    |
|----------|---------------------------|-------------------------------------------|------------|
| 貧血       | ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合 | ヘモグロビン値 $\geq$ 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。                    |            |

\*：Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

#### 【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】

- 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。

#### 【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】

- 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。
- 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。

#### 【相同組換え修復欠損を有する卵巣癌における BV を含む初回化学療法後の維持療法】

- 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。
- BV の投与期間等について、「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投与すること。

#### 【BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌】

- 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。
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は「250 mg 1 日 2 回」及び「200 mg 1 日 2 回」をそれぞれ「1 回 250 mg を 1 日 2 回」及び「1 回 200 mg を 1 日 2 回」と整備した上で、上記の指示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「7.2.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、今般の①卵巣癌に係る効能・効果の変更及び②前立腺癌に係る効能・効果の追加の一変申請に伴う製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動において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 29 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 30 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 29 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 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>ILD</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>二次性悪性腫瘍</li> <li>胚・胎児毒性</li> <li>腎機能障害患者への投与</li> </ul> | 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 30 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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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使用成績調査</li> <li>BRCA 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）</li> <li>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臨床試験（SOLO1 試験の継続試験）</li> </ul> | 該当なし         | 該当なし        |

今般の一変申請において変更なし

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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**

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む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

**BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌**

### [用法・用量]（下線部追加）

通常、成人にはオラパリブとして 1回 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。

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法の場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜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＞

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。

＜**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**

3. 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。
4. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。
5. 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。

＜相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法＞

6. 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及びベバシズマブ（遺伝子組換え）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。
7. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器等を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

＜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＞

8. 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。
9. 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。
10. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。

＜BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌＞

11. 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
12. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。
13. 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜効能共通＞

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 <sup>注)</sup>          | 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。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。</li> <li>• 2 回目の再開の場合、<u>1 回 250 mg を 1 日 2 回</u>で投与する。</li> <li>• 3 回目の再開の場合、<u>1 回 200 mg を 1 日 2 回</u>で投与する。</li> </ul> |
| 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. 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。

＜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、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＞

3. 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。

＜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＞

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. 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。

＜相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法＞

6. 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。

7. ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、「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投与すること。

＜BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌＞

8. 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。

9. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                 | 英語                                                                                        | 日本語                |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| ADT                | androgen deprivation therapy                                                              | アンドロゲン除去療法         |
| ASCO ガイドライン (卵巣癌)  | PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer                                       |                    |
| ATM                | ATM serine/threonine kinase                                                               |                    |
| ATR                | ataxia telangiectasia and RAD3-related                                                    |                    |
| BARD1              | BRCA1 associated RING domain 1                                                            |                    |
| BICR               | blinded independent central review                                                        | 盲検下での独立中央評価        |
| BID                | bis in die                                                                                | 1 日 2 回            |
| BPI-SF             | Brief Pain Inventory-Short Form                                                           |                    |
| BRCA1              | BRCA1 DNA repair associated                                                               |                    |
| BRCA2              | BRCA2 DNA repair associated                                                               |                    |
| BRCA 遺伝子           | breast cancer susceptibility gene                                                         | 乳癌感受性遺伝子           |
| BRIP1              | BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1                                           |                    |
| BV                 | bevacizumab (genetical recombination)                                                     | ベバシズマブ (遺伝子組換え)    |
| CA-125             | cancer antigen-125                                                                        | 腫瘍抗原-125           |
| CBDCA              | carboplatin                                                                               | カルボプラチン            |
| CDK12              | cyclin dependent kinase 12                                                                |                    |
| CDx                | companion diagnostics                                                                     | コンパニオン診断薬等         |
| CHEK1              | checkpoint kinase 1                                                                       |                    |
| CHEK2              | checkpoint kinase 2                                                                       |                    |
| CHK1               | serine/threonine-protein kinase Chk1                                                      |                    |
| CHK2               | serine/threonine-protein kinase Chk2                                                      |                    |
| CI                 | confidence interval                                                                       | 信頼区間               |
| CLIA               | Clinical Laboratory Improvement Amendments                                                |                    |
| CR                 | complete response                                                                         | 完全奏効               |
| CRPC               | castration-resistance prostate cancer                                                     | 去勢抵抗性前立腺癌          |
| CT                 | computed tomography                                                                       | コンピュータ断層撮影         |
| DLT                | dose-limiting toxicity                                                                    | 用量制限毒性             |
| DNA                | deoxyribonucleic acid                                                                     | デオキシリボ核酸           |
| DSB                | double strand break                                                                       | 二本鎖切断              |
| dsDNA              | double-stranded DNA                                                                       | 二本鎖 DNA            |
| DTX                | docetaxel hydrate                                                                         | ドセタキセル水和物          |
| ECOG               | Eastern Cooperative Oncology Group                                                        | 米国東海岸がん臨床試験グループ    |
| ESMO ガイドライン (前立腺癌) | Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up |                    |
| EU                 | European Union                                                                            | 欧州連合               |
| FANCL              | FA complementation group L                                                                |                    |
| 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 |
| GEM                | gemcitabine hydrochloride                                                                 | ゲムシタビン塩酸塩          |
| GIS                | genomic instability score                                                                 | ゲノム不安定性スコア         |
| gLOH               | genome-wide loss of heterozygosity                                                        | ゲノムにおける LOH        |
| HER2               | human epidermal growth factor receptor 2                                                  | ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2    |

| 略語                 | 英語                                                                                              | 日本語                                                                   |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| HRD                | homologous recombination deficiency/deficient                                                   | Myriad Genetic Laboratories 社の「Myriad myChoice HRD CDx」にて判定された HRR 欠損 |
| HRR                | homologous recombination repair                                                                 | 相同組換え修復                                                               |
| IC                 | investigator's choice                                                                           | 治験担当医師により選択された治療薬                                                     |
| ILD                | interstitial lung disease                                                                       | 間質性肺疾患                                                                |
| ITT                | intention-to-treat                                                                              |                                                                       |
| LOH                | loss of heterozygosity                                                                          | ヘテロ接合性の消失                                                             |
| LST                | large-scale state transitions                                                                   | 大規模な状態遷移                                                              |
| MedDRA             | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                    | ICH 国際医薬用語集                                                           |
| MRE11              | meiotic recombination 11                                                                        |                                                                       |
| MRI                | magnetic resonance imaging                                                                      | 磁気共鳴画像法                                                               |
| NCCN ガイドライン (前立腺癌) | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer |                                                                       |
| NCCN ガイドライン (卵巣癌)  | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer  |                                                                       |
| NCI-CTCAE          | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events                        |                                                                       |
| NE                 | not evaluable                                                                                   | 評価不能                                                                  |
| NED                | no evidence of disease                                                                          | 無病状態                                                                  |
| OS                 | overall survival                                                                                | 全生存期間                                                                 |
| PALB2              | partner and localizer of BRCA2                                                                  |                                                                       |
| 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                                                  |
| PCWG3              | Prostate Cancer Working Group Criteria 3                                                        |                                                                       |
| PD                 | progressive disease                                                                             | 進行                                                                    |
| PFS                | progression free survival                                                                       | 無増悪生存期間                                                               |
| PFS2               | time to second progression or death                                                             | 二次進行又は死亡までの期間                                                         |
| PPP2R2A            | protein phosphatase 2 regulatory subunit Balpha                                                 |                                                                       |
| PR                 | partial response                                                                                | 部分奏効                                                                  |
| PS                 | performance status                                                                              | 全身状態                                                                  |
| PSA                | prostate-specific antigen                                                                       | 前立腺特異抗原                                                               |
| PT                 | preferred term                                                                                  | 基本語                                                                   |
| PTX                | paclitaxel                                                                                      | パクリタキセル                                                               |
| QD                 | quaque die                                                                                      | 1 日 1 回                                                               |
| QOL                | quality of life                                                                                 | 生活の質                                                                  |
| QW                 | quaque a week                                                                                   | 1 週間間隔                                                                |
| Q2W                | quaque 2 weeks                                                                                  | 2 週間間隔                                                                |
| Q3W                | quaque 3 weeks                                                                                  | 3 週間間隔                                                                |
| Q4W                | quaque 4 weeks                                                                                  | 4 週間間隔                                                                |
| RAD51B             | RAD51 paralog B                                                                                 |                                                                       |
| RAD51C             | RAD51 paralog C                                                                                 |                                                                       |
| RAD51D             | RAD51 paralog D                                                                                 |                                                                       |
| RAD54L             | RAD54 like                                                                                      |                                                                       |
| RECIST             | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                                                    | 固形がんの治療効果判定                                                           |
| rPFS               | radiographic progression-free survival                                                          | 画像判定に基づく無増悪生存期間                                                       |

| 略語               | 英語                          | 日本語                               |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| SOC              | system organ class          | 器官別大分類                            |
| SSB              | single strand break         | 一本鎖切断                             |
| ssDNA            | single stranded DNA         | 一本鎖 DNA                           |
| TAI              | telomeric allelic imbalance | テロメアアレルの不均衡                       |
| tBRCA 遺伝子変異      |                             | 腫瘍組織検体において検出された <i>BRCA</i> 遺伝子変異 |
| アビラテロン           |                             | アビラテロン酢酸エステル                      |
| 一変申請             |                             | 製造販売承認事項一部変更承認申請                  |
| カバジタキセル          |                             | カバジタキセル アセトン付加物                   |
| 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（前立腺癌） |                             | 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版<br>日本泌尿器科学会編 |
| 国内診療ガイドライン（卵巣癌）  |                             | 卵巣癌診療ガイドライン 2015 年版<br>日本婦人科腫瘍学会編 |
| コホート A+B         |                             | コホート A 及びコホート B の統合解析             |
| 008 試験           |                             | D081DC00008 試験                    |
| 022 試験           |                             | D0810C00022 試験                    |
| OlympiAD 試験      |                             | D0819C00003 試験                    |
| PAOLA-1 試験       |                             | D0817C00003 試験                    |
| PROfound 試験      |                             | D081DC00007 試験                    |
| SOLO1 試験         |                             | D0818C00001 試験                    |
| SOLO2 試験         |                             | D0816C00002 試験                    |
| SOLO3 試験         |                             | D0816C00010 試験                    |
| プラセボ/BV          |                             | プラセボと BV との併用                     |
| 本薬               |                             | オラパリブ                             |
| 本薬/BV            |                             | 本薬と BV との併用                       |