

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 9 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リムパーザ錠100 mg、同錠150 mg
[一般名] オラパリブ
[申請者名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 30 日

[審議結果]

令和 2 年 12 月 4 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書の修正表

[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] 令和2年3月30日

令和2年11月24日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
4	脚注2)	BR <u>A</u> CAnalysis CDx	BRCAnalysis CDx
15	9	BR <u>A</u> CAnalysis CDx	BRCAnalysis CDx
15	12	BR <u>A</u> CAnalysis CDx	BRCAnalysis CDx
15	19	BR <u>A</u> CAnalysis CDx	BRCAnalysis CDx

(下線部変更)

以上

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] 令和2年3月30日
[剤形・含量] 1錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 465 号、令和2年3月17日付け薬生薬
審発 0317 第1号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **BRCA** 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としての有効性は示され、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。なお、骨髄抑制、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性及び腎機能障害患者への投与について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

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

BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはオラパリブとして 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23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]	令和2年3月30日
[剤形・含量]	1錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 <u>BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法</u> (下線部追加)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはオラパリブとして <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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

1.2 開発の経緯等

本薬のBRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法の臨床開発として、申請者により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む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膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（POLO試験）が2014年12月から実施された。

米国及びEUでは、POLO試験を主要な試験成績として、それぞれ2019年6月及び2019年7月に承認申請が行われ、米国では2019年12月に「Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious gBRCAm metastatic pancreatic adenocarcinoma whose disease has not progressed on at least 16 weeks of a first-line platinum-based chemotherapy regimen. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza.」を効能・効果として、EUでは2020年7月に「Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutations who have metastatic adenocarcinoma of the pancreas and have not progressed after a minimum of 16 weeks of platinum treatment within a first-line chemotherapy regimen.」を効能・効果として承認された。

なお、2020年9月時点において、本薬は、BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法に関する効能・効果にて、16の国又は地域で承認されている。

今般、POLO試験を主要な試験成績として、BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法」を予定される効能・効果として、2020年3月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R2薬）第465号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能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

「非臨床薬物動態試験に関する資料」として、UGT1A4 及び 1A9 の基質の代謝に対する本薬の阻害作用を検討した試験成績が提出された。申請者は、当該試験成績に基づき、UGT1A4 及び 1A9 の基質の代謝に対して本薬は明確な阻害作用を示さなかった旨を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す海外第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第Ⅲ相試験 1 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成績については、本一変申請と同時期に行われた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（「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

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	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肺癌患者	154 ①92 ②62	①本薬 300 mg を BID で経口投与 ②プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	SOLO3	III	白金系抗悪性腫瘍剤感受性で <i>gBRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者	266 ①178 ② 88	①本薬 300 mg を BID で経口投与 ②以下から治験担当医師が選択 <ul style="list-style-type: none"> • パクリタキセル 80 mg/m² を 1 週間間隔で静脈内投与 • ドキソルビシン塩酸塩のリポソーム製剤 50 mg/m² を 4 週間間隔で静脈内投与 • 4 週間を 1 サイクルとして、ノグテカン塩酸塩 4 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 • 4 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 	有効性 安全性

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

7.1 評価資料

7.1.1 海外試験

7.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：POLO 試験＜2014年12月16日～実施中〔データカットオフ日：2019年1月15日〕＞）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、疾患進行が認められない¹⁾ *gBRCA* 遺伝子変異陽性²⁾ の遠隔転移を有する腺癌³⁾ 患者（目標症例数：145 例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化試験が海外 59 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg 又はプラセボを BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 154 例（本薬群 92 例、プラセボ群 62 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 3 例（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）を除く 151 例⁴⁾（本薬群 91 例、プラセボ 60 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は改変 RECIST ver.1.1⁵⁾ に基づく BICR 判定による PFS とされ、PFS に関する 87 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。

有効性について、PFS の主要解析（2019 年 1 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

¹⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上投与され、副作用により白金系抗悪性腫瘍剤の投与が中止された場合には、継続された化学療法の最終投与から 4 週間以内に疾患進行が認められていない患者が対象とされた。

²⁾ ①血液検体を用いた Myriad 社の「Myriad BRCAAnalysis」若しくは「BRCAAnalysis CDx」又は②治験実施医療機関の検査により、*gBRCA* 遺伝子変異陽性（病的変異又は病的変異疑い）と判定された患者が対象とされた。

³⁾ 組織学的又は細胞学的に腺外分泌腺癌であることが確認された患者が対象とされた。

⁴⁾ プラセボ群に割り付けられたものの、本薬が投与された 1 例は本薬群として取り扱われた。

⁵⁾ 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。

表2 PFSの主要解析結果 (BICR判定、ITT集団、2019年1月15日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	92	62
イベント数 (%)	60 (65.2)	44 (71.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.4 [4.14, 11.01]	3.8 [3.52, 4.86]
ハザード比 [95%CI] *1	0.531 [0.346, 0.815]	
p 値 (両側) *2	0.0038	

*1: 非層別 log-rank 検定のスコア統計量及びその分散に基づき算出、*2: 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

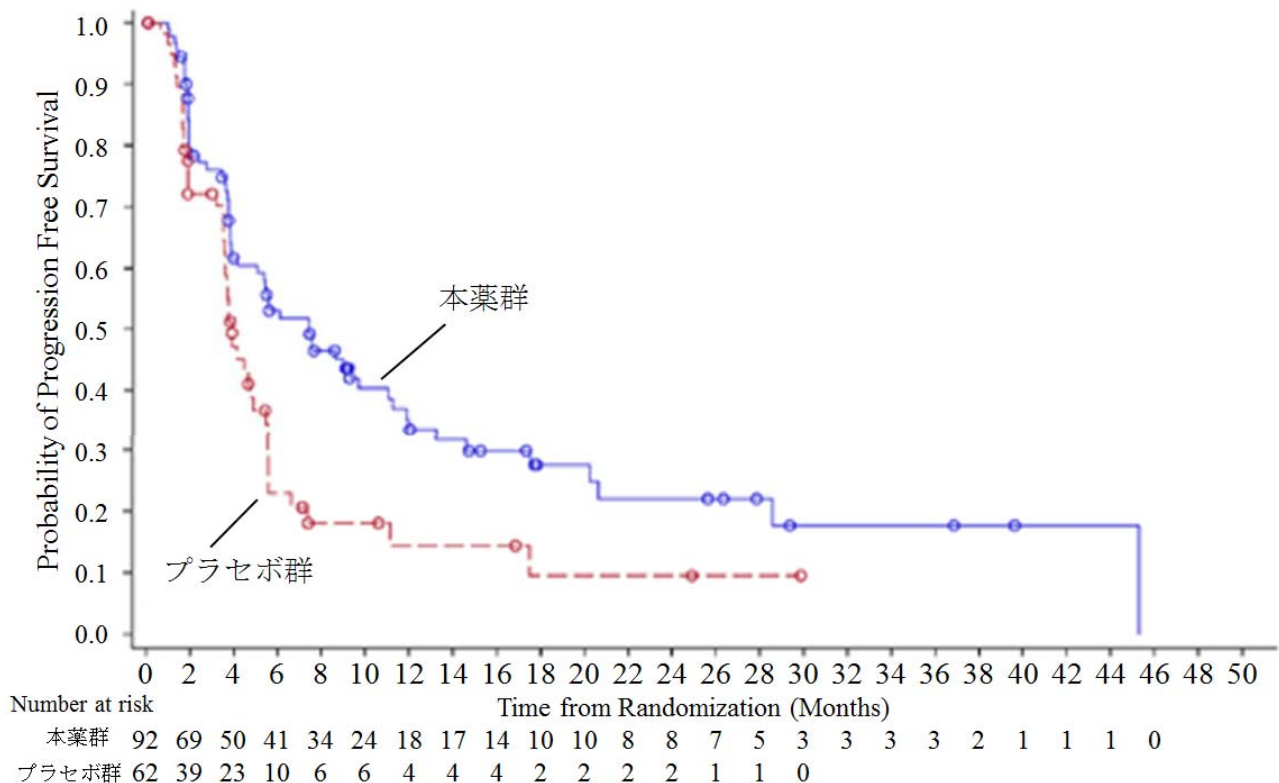


図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR判定、ITT集団、2019年1月15日データカットオフ)

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、本薬群で5/91例(5.5%)に認められ、プラセボ群では認められなかった。なお、死因はいずれも疾患進行であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が16週間以上継続された後、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膵癌患者を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験(POLO試験)が評価資料として提出されたが、日本人患者を対象とした臨床試験成績は得られていない。

機構は、日本人患者における本薬の有効性及び安全性を、POLO試験の成績に基づき評価すること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。

下記の点等を考慮すると、POLO 試験の成績に基づき、日本人患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性について評価することは可能と考える。

- 以下の点等を踏まえると、PARP 阻害剤である本薬が膵癌に対して有効性を示すためには、BRCA 遺伝子変異陽性であることが重要であると考えられること。
 - BRCA 遺伝子変異により、HRR 機能を欠損した腫瘍細胞では、DNA 損傷が蓄積しやすいことが報告されている (Nat Rev Cancer 2004; 4: 665-76、Oncogene 2006; 25: 5864-74 等)。加えて、下記の点等を考慮すると、BRCA 遺伝子の両アレル性の機能喪失変異は、膵癌の発生・進展における主要な原因の一つであると考えられること。
 - ◇ Cre リコンビナーゼによって癌抑制遺伝子である p53 遺伝子と BRCA2 遺伝子をいずれも欠損するコンディショナルノックアウトマウスにおいて、PDX-1 遺伝子のプロモーター下で Cre リコンビナーゼを発現させ、両アレル性の機能喪失変異を生じさせることにより膵癌の形成が認められたこと (Gastroenterol 2011; 140: 1303-13)。
 - gBRCA 遺伝子変異陽性の場合、膵癌、乳癌、卵巣癌及び前立腺癌の発癌リスクが高いことが報告されており (J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1310-6、J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1358-65 等)、これらの腫瘍組織において BRCA 遺伝子の LOH、両アレル性の遺伝子変異等が高頻度に認められていること (Nature 2019; 571: 576-9)。
- BRCA 遺伝子変異陽性の乳癌及び卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (それぞれ OlympiAD 試験⁶⁾ 及び SOLO1 試験⁷⁾) 等において、日本人患者を含めた本薬の臨床的有用性が示されたこと (「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」等参照)。
- 本薬の既承認の効能・効果である乳癌及び卵巣癌に係る承認申請時に提出した臨床試験において、本薬の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められず (「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」等参照)、また、当該臨床試験の本薬群と POLO 試験の本薬群との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと (7.R.3.1 参照)。
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照)。
- 治癒切除不能な膵癌の診断及び治療体系に、明確な国内外差は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の膵癌患者を対象として本薬の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られておらず、POLO 試験の成績に基づき日本人患者に本薬を投与した際の評価を行うことには限界があるものの、上記の申請者の説明について一定の理解は可能であることから、POLO 試験の成績に基づき、日本人患者における膵癌の維持療法としての本薬の臨床的有用性を評価することは可能であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

⁶⁾ 化学療法歴のある gBRCA 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に、本薬と治験担当医師により選択された治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

⁷⁾ 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に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

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

POLO 試験計画時の NCCN ガイドライン (v.1.2013) において、治癒切除不能な膵癌患者に対する一次化学療法として、FOLFIRINOX が推奨されていた。当該化学療法が推奨される根拠とされた ACCORD11 試験⁸⁾ (N Engl J Med 2011; 364: 1817-25) において、奏効が得られた患者では 6 カ月間の投与が推奨されていたものの、有害事象による投与中止のために実際の投与期間の中央値は 5 カ月間であった。また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を開始後、疾患進行が認められない場合でも有害事象により一定期間の休薬又は投与中止を要する患者が多いこと (Cancer Chemother Pharmacol 2018; 81: 1017-23) を考慮すると、特に腫瘍増悪が認められない患者においては、経過観察することも選択肢であると考えた。さらに、POLO 試験が *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ 16 週以上化学療法を継続した後、疾患進行が認められない患者を対象としており、当該条件を満たす患者において化学療法を継続することの意義は明確でないと考えたことから、対照群としてプラセボを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与による有害事象により、当該投与の継続が困難となる患者が一定数存在することは理解する一方、当該患者においては発現した有害事象に応じて一部の抗悪性腫瘍剤のみを継続することも選択肢となり得ることから、POLO 試験の対象患者における対照群としてプラセボを設定することが適切であったと判断することは困難である。しかしながら、白金系抗悪性腫瘍剤は末梢神経障害等の有害事象により長期継続が困難であること等を考慮すると、当該治療によって腫瘍増悪が認められない患者において化学療法を継続することの意義は明確でなかった旨の申請者の説明について一定の理解は可能であり、POLO 試験の対照群としてプラセボを設定することは許容されると判断した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、POLO 試験における主要評価項目として BICR 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。

下記の点を考慮すると、主要評価項目に PFS を設定したことは、適切であったと考える。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に疾患進行が認められない治癒切除不能な膵癌患者において、PFS が延長することにより、疾患進行に伴う疼痛、食欲低下等の臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、また、消化管毒性、末梢神経障害等の有害事象が高頻度に認められる細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による次治療の開始までの期間を延長させることができるため、臨床的意義があると考えられること。

⁸⁾ 化学療法歴のない遠隔転移を有する膵癌患者を対象に、FOLFIRINOX と GEM 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。

- 下記の点等を踏まえると、当該患者を対象に、主要評価項目として OS を設定した検証的試験を実施することは困難であると考えること。
 - 一般的に、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が行われた治癒切除不能な膵癌患者における OS の中央値は 6.9～9.0 カ月（J Clin Oncol 2010; 28: 1645-51 等）と報告されている一方、当該患者のうち、gBRCA 遺伝子変異陽性の患者では OS の中央値は 15 カ月（Br J Cancer 2014; 111: 1132-8）と報告され、長い傾向が認められることから、OS を設定した場合には疾患進行後に行われる後治療の影響を受けやすいと考えられること。
 - 膵癌患者のうち、gBRCA 遺伝子変異陽性の患者の割合は 2～6%である旨が報告されており（J Clin Oncol 2015; 33: 3124-9、J Clin Oncol 2017; 35: 3382-90 等）、患者数が極めて限られること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に疾患進行が認められない遠隔転移を有する膵癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、POLO 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こと等の上記の申請者の説明は理解可能であることから、POLO 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

POLO 試験の主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。また、POLO 試験では、PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目の一つとされた OS について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、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、OS に関する 106 件のイベントが発生し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 α 消費関数を用いることとされた。OS の中間解析（2019 年 1 月 15 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の中間解析結果（ITT集団、2019年1月15日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	92	62
イベント数 (%)	41 (44.6)	30 (48.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.9 [14.85, 26.15]	18.1 [12.62, 26.12]
ハザード比 [95%CI] *1	0.906 [0.563, 1.457]	
p 値 (両側) *2	0.6833	

*1：非層別 log-rank 検定のスコア統計量及びその分散に基づき算出、*2：非層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.012

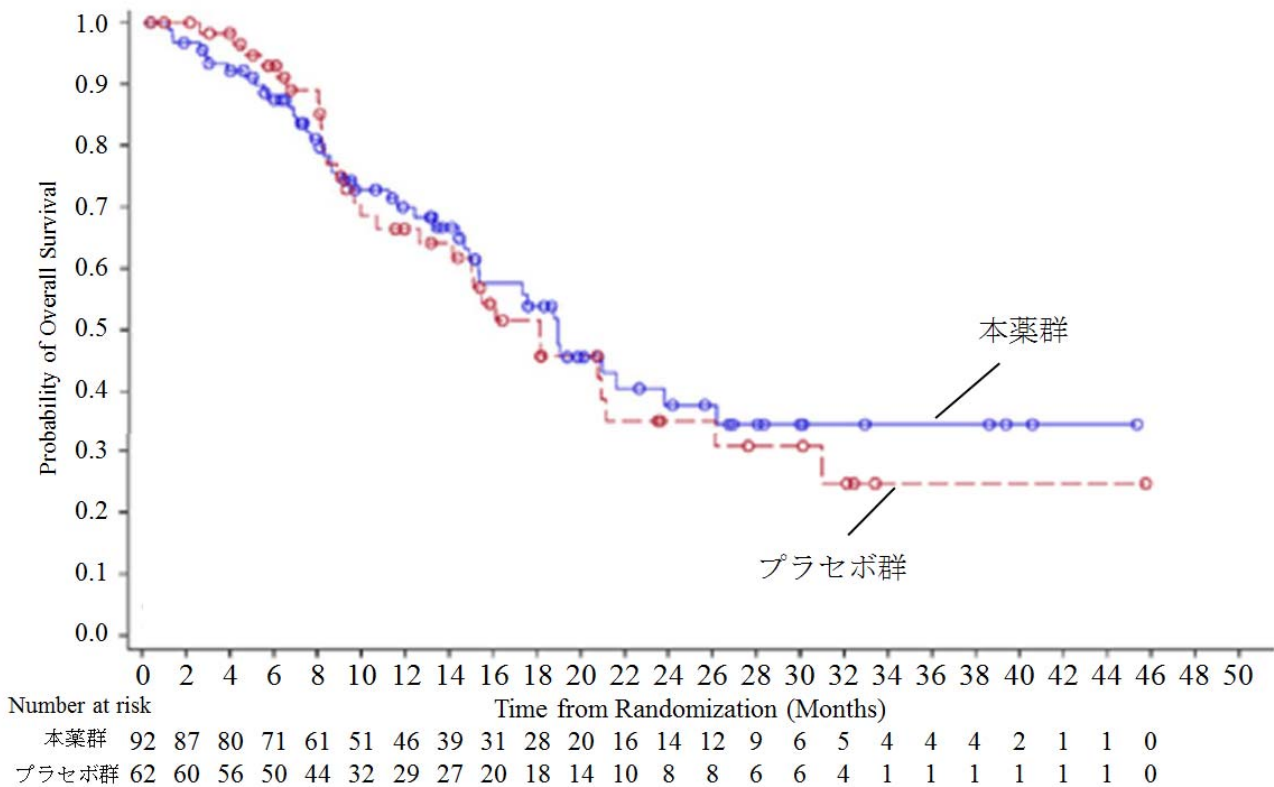


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2019年1月15日データカットオフ)

なお、POLO 試験の本薬群及びプラセボ群において、①後治療を受けた患者の割合及び②後治療として PARP 阻害剤が投与された患者の割合は、それぞれ①45/92 例 (48.9%) 及び 46/62 例 (74.2%)、並びに②1/92 例 (1.1%) 及び 9/62 例 (14.5%) であり、投与群間で異なる傾向が認められたものの、後治療の不均衡による OS への影響は不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、POLO 試験の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- POLO 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- POLO 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍) (「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同

錠 150 mg」参照) であり、本薬の使用にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考
える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法
に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適
切な対応がなされるのであれば、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、
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膵癌患者においても本薬は忍容可
能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、POLO 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。

POLO 試験における安全性の概要は表 4 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	プラセボ群 60 例
全有害事象	87 (95.6)	56 (93.3)
Grade 3 以上の有害事象	36 (39.6)	14 (23.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	22 (24.2)	9 (15.0)
投与中止に至った有害事象	5 (5.5)	1 (1.7)
休薬に至った有害事象	32 (35.2)	3 (5.0)
減量に至った有害事象	15 (16.5)	2 (3.3)

POLO 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象
は、疲労 (本薬群: 41 例 (45.1%)、プラセボ群: 16 例 (26.7%)、以下、同順)、悪心 (41 例 (45.1%)、14
例 (23.3%))、下痢 (26 例 (28.6%)、9 例 (15.0%))、貧血 (25 例 (27.5%)、10 例 (16.7%))、
食欲減退 (23 例 (25.3%)、4 例 (6.7%)) 及び便秘 (21 例 (23.1%)、6 例 (10.0%)) であった。同様に、
本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (10 例 (11.0%)、2 例 (3.3%))、
疲労 (4 例 (4.4%)、0 例)、食欲減退 (3 例 (3.3%)、0 例)、ALT 増加 (3 例 (3.3%)、0 例) 及び
GGT 増加 (3 例 (3.3%)、0 例)、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (6 例 (6.6%)、
0 例)、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血 (9 例 (9.9%)、0 例)、腹痛 (4 例
(4.4%)、0 例) 及び ALT 増加 (3 例 (3.3%)、0 例)、発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事
象は、貧血 (4 例 (4.4%)、0 例) であり、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中
止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌と既承認の効能・効果との間での本薬の安
全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

POLO 試験の本薬群において認められた有害事象について、以下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 5 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 5 一次化学療法後の膵癌、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 (%)			
	一次化学療法後の膵癌 91 例	再発卵巣癌 195 例	手術不能又は再発乳癌 205 例	初回化学療法後の卵巣癌 260 例
全有害事象	87 (95.6)	192 (98.5)	199 (97.1)	256 (98.5)
Grade 3 以上の有害事象	36 (39.6)	72 (36.9)	75 (36.6)	102 (39.2)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
重篤な有害事象	22 (24.2)	35 (17.9)	32 (15.6)	54 (20.8)
投与中止に至った有害事象	5 (5.5)	21 (10.8)	10 (4.9)	30 (11.5)
休薬に至った有害事象	32 (35.2)	88 (45.1)	72 (35.1)	135 (51.9)
減量に至った有害事象	15 (16.5)	49 (25.1)	52 (25.4)	74 (28.5)

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一次化学療法後の膵癌患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退（初回化学療法後の膵癌：3 例 (3.3%)、再発卵巣癌：0 例、手術不能又は再発乳癌：0 例、初回化学療法後の卵巣癌：0 例、以下、同順）、多発ニューロパチー（2 例 (2.2%)、0 例、0 例、0 例）及び胆管炎（2 例 (2.2%)、0 例、0 例、0 例）であった。同様に、膵癌患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、胆管炎（2 例 (2.2%)、0 例、0 例、0 例）であった。膵癌患者で発現率が 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、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

再発卵巣癌患者、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では認められず、一次化学療法後の膵癌患者で 3 例以上に新たに認められた全 Grade の有害事象、並びに 2 例以上に新たに認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、休薬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。

POLO 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高い Grade 3 以上の有害事象、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、膵癌患者で発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれも原疾患又は前治療に関連した事象であったことを考慮すると、膵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、膵癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法」と設定され、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法で病勢進行がみられていない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、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。

また、本一変申請後に申請者より、効能・効果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。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤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、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む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。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 承認された体外診断薬用医薬品又は医療機器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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法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、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者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 (v.1.2020) :
白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法開始後に 4~6 カ月間疾患進行が認められていない *gBRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する膵外分泌腺癌患者における維持療法として、本薬は治療選択肢の一つである。

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。

POLO 試験の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢になると考える。

ただし、POLO 試験の対象とされなかった、①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に疾患進行が認められた患者、②白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間が 16 週間未満の患者、③遠隔転移を有しない局所進行の膵癌患者及び④膵外分泌腺癌以外の膵癌患者については、それぞれ下記の①~④のように考える。

- ① 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に疾患進行が認められた患者について：

POLO 試験においては、以下の点等を考慮し、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に疾患進行が認められない *gBRCA* 遺伝子変異陽性の膵癌患者が対象として設定されており、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に疾患進行が認められた患者を対象として、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と考える。

- 白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性は、腫瘍細胞における相同組換え修復機能の欠損を反映する指標であると考えられており、ヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いた非臨床試験において白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性と本薬の細胞増殖抑制作用との関連が示唆されたこと（「平成 29 年 11 月 13 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。
- *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者を対象とした海外第 II 相試験（D0810C00042 試験）において、*gBRCA* 遺伝子変異陽性の局所進行又は遠隔転移を有する膵癌患者のうち、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に疾患進行が認められた患者及び当該化学療法後に疾患進行が認められない患者における本薬の奏効率は、それぞれ 0%（0/8 例）及び 43%（3/7 例）であったこと。

② 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間が 16 週間未満の患者について：

POLO 試験においては、以下の点等を考慮し、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が 16 週間以上継続された後、疾患進行が認められない患者を対象とした。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間が 16 週間未満の患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、有害事象により当該化学療法の中絶を要する患者が一定数存在し、当該患者においても疾患進行が認められない場合には本薬の有効性が期待されること等を考慮すると、当該患者に対する本薬の投与は許容されないと考える。

- POLO 試験計画時の NCCN ガイドライン（v.1.2013）等において、治癒切除不能な膵癌患者に対する一次化学療法として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が推奨される根拠となった FOLFIRINOX の海外第 III 相試験⁸⁾において、当該化学療法は 6 カ月投与する設定とされていたものの、実際の投与期間の中央値は 5 カ月であったこと（N Engl J Med 2011; 364: 1817-25）。
- FOLFIRINOX 等の白金系抗悪性腫瘍剤を含む治療は末梢神経障害等の蓄積毒性のために長期投与が困難であること。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な膵癌に対する一次化学療法として推奨されている薬剤（GEM、FOLFIRINOX 等）について、当該推奨の根拠とされた臨床試験では投与開始後 4 カ月時点で約 25～30%の患者に疾患進行が認められ、OS の Kaplan-Meier 曲線も当該時点から対照群と分岐していたこと（J Clin Oncol 2007; 25: 1960-6、N Engl J Med 2011; 364: 1817-25、N Engl J Med 2013; 369: 1691-703）。

③ 遠隔転移を有しない局所進行の膵癌患者について：

遠隔転移を有しない局所進行の膵癌患者を対象として、本薬投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、国内外の診療ガイドラインにおいて、局所進行膵癌と遠隔転移を有する膵癌との間で治療体系に明確な差異がなく、局所進行に対しては遠隔転移を有する膵癌に準じた治療が行われていること等から、本薬が治療選択肢になると考える。

④ 膵外分泌腺癌以外の膵癌患者について：

膵外分泌腺癌以外の膵癌患者に対する本薬の投与経験はないこと、膵内分泌腫瘍（膵神経内分泌腫瘍）では膵外分泌腺癌と異なる治療体系が確立されていること等から、膵外分泌腺癌以外の膵癌患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、POLO 試験の対象とされた患者の詳細（白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法での投与期間等）について情報提供し、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、本薬の申請効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法」と設定した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法で病勢進行がみられていない患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤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、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、最新の NCCN ガイドライン (v.1.2020) においては、一次化学療法開始後に 4~6 カ月間疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵癌患者における、gBRCA 遺伝子変異の有無にかかわらず維持療法として FOLFIRI、FOLFOX 等の治療選択肢が記載されていることを踏まえ、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者における、本薬と上記の治療法との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点では本薬、FOLFIRI 及び FOLFOX の使い分けは不明であるものの、一次化学療法で発現した有害事象、並びにそれぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者に応じて選択されるものとする。

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概ね了承した。ただし、PARP 阻害剤である本薬は BRCA 遺伝子変異等により相同組換え修復機能が欠損した腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を示すと考えられ、また、白金系抗悪性腫瘍剤に対する感受性が当該欠損を反映する指標の一つとされていることを考慮すると、本薬の投与対象の選択にあたっては、「BRCA 遺伝子変異陽性」であることに加えて、「白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後」の患者であることも重要な情報であるとする。したがって、効能・効果において「白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」とすることを明確にする必要があると判断した。

一方、本薬の推奨投与対象は POLO 試験において対象とされた患者であるものの、本薬の投与対象の選択にあたっては、上記のとおり、BRCA 遺伝子変異陽性かつ白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の患者であることが特に重要であることを踏まえると、一次化学療法後の患者に限定する必要性は乏しいと考える。したがって、POLO 試験において対象とされた患者の治療歴の詳細（白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された患者が対象とされた旨）については、添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切であると判断した。

以上より、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 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む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。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法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、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.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。

POLO 試験では、①Myriad 社の「Myriad BRCAAnalysis」若しくは「BRCAAnalysis CDx」又は②実施医療施設の検査により、gBRCA 遺伝子変異陽性（病的変異又は病的変異疑い）と判定された患者が対象とされた。実施医療施設の検査により組み入れられた患者については、組入れ後に「Myriad BRCAAnalysis」又は「BRCAAnalysis CDx」を用いた中央判定検査により gBRCA 遺伝子変異の有無が確認されており（7.1.1.1 参照）、①及び②の判定一致率は 100%であった。なお、上記②の検査により組み入れられた患者のうち、検体が得られず①の検査が実施できなかった 4 例（本薬群 3 例、プラセボ群 1 例）を除く 150 例（本薬群 89 例、プラセボ群 61 例）における PFS の感度解析の結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.550 [0.358, 0.842] であり、全体集団の結果と同様であった。

その上で、本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として一変申請された「BRCAAnalysis 診断システム」については、血液検体を用いた同等性試験の結果、「Myriad BRCAAnalysis」及び「BRCAAnalysis CDx」との良好な判定一致率が確認されていることから、本薬の有効性及び安全性が期待される患者を適切に特定可能であると考えられる。

以上より、本薬の使用にあたっては「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薬用医薬品又は医療機器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。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、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。	減量せずに投与する。 <ul style="list-style-type: none"> 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。 3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。
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。

- 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.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、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.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、gBRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としての本薬の用法・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 POLO 試験において、gBRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としての本薬の臨床的有用性が認められた。なお、本薬の投与期間については、POLO 試験において、当該期間の制限は設けられていなかったこと、本薬の投与が 2 年以上継続された患者は本薬群の 92 例中 10 例であり、当該患者のうち CR/NED は 2 例のみであったこと等から、特段の注意喚起を設定する必要はないと考える。

以上より、本一変申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を既承認の内容から変更する必要はないと考える。なお、用法・用量に記載されている本薬の用量が 1 回量であることを明確にするための記載整備を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

POLO 試験において日本人の BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌患者に対する本薬の投与経験がないこと等から、当該患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、当該患者における副作用の発現状況を広く確認するために、本薬の医薬品リスク管理計画書において安全性検討事項として設定されている骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性及び腎機能障害患者への投与を設定した。

調査予定症例数については、POLO 試験等における、本調査の安全性検討事項として設定する事象の発現状況を考慮し、110 例と設定した。

観察期間については、POLO 試験等において、本調査の安全性検討事項として設定する事象の大部分は本薬投与開始後 1 年以内に初回発現が認められていることから、本薬投与開始後 1 年間と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 海外第Ⅲ相試験（POLO 試験）

有害事象は本薬群で 87/91 例（95.6%）、プラセボ群で 56/60 例（93.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 73/91 例（80.2%）、プラセボ群で 36/60 例（60.0%）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 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 91 例		プラセボ群 60 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	87 (95.6)	36 (39.6)	56 (93.3)	14 (23.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	25 (27.5)	10 (11.0)	10 (16.7)	2 (3.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	23 (25.3)	3 (3.3)	4 (6.7)	0
胃腸障害				
悪心	41 (45.1)	0	14 (23.3)	1 (1.7)
腹痛	26 (28.6)	2 (2.2)	15 (25.0)	1 (1.7)
下痢	26 (28.6)	0	9 (15.0)	0
便秘	21 (23.1)	0	6 (10.0)	0
嘔吐	18 (19.8)	1 (1.1)	9 (15.0)	1 (1.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	17 (18.7)	0	10 (16.7)	1 (1.7)
関節痛	14 (15.4)	1 (1.1)	6 (10.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	41 (45.1)	4 (4.4)	16 (26.7)	0
無力症	15 (16.5)	1 (1.1)	5 (8.3)	1 (1.7)

重篤な有害事象は本薬群で 22/91 例（24.2%）、プラセボ群で 9/60 例（15.0%）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 6 例（6.6%）、腹痛 3 例（3.3%）、プラセボ群で嘔吐 3 例であり、うち、本薬群の貧血 5 例、プラセボ群の嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 5/91 例（5.5%）、プラセボ群で 1/60 例（1.7%）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、本薬群で疲労 2 例（2.2%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としての有効性は示され、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、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としての治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果等については、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] 令和 2 年 3 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (POLO 試験) において、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍) であり、本薬の使用にあたっては、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、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 16 週間以上継続された後、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膵癌患者においても、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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、POLO 試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 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、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。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法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、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法における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「手術の補助療法における」を「手術の補助療法としての」と整備した上で、上記の指示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.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはオラパリブとして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。

<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"> 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。 3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。
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。	減量せずに投与する。
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。

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

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌患者を対象に、安全性検討事項を骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性及び腎機能障害患者への投与、調査予定症例数を 110 例、観察期間を 1 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.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、使用実態下における本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、機構は、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容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 7 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 8 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7 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"> 骨髄抑制 ILD 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍 胚・胎児毒性 腎機能障害患者への投与 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表8 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"> 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査 <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（<i>SOLO2</i> 試験の継続試験） 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（<i>SOLO1</i> 試験の継続試験） <u><i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法の患者を対象とした一般使用成績調査</u> 	該当なし	該当なし

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表9 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	本薬が投与された <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法の患者
観察期間	1年間
調査予定症例数	110例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性及び腎機能障害患者への投与 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、ECOG performance status、原疾患に対する前治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、併用療法等

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、本薬は「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

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

BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

[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。

[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。

<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>

6. 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。
7. 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。
8. 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 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法>

9. 本剤の手術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。
10. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
11. 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法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、適応患者の選択を行うこと。
12. 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、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

<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 ^{注)}	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	ヘモグロビン値 \geq 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	<ul style="list-style-type: none"> • 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 • 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。 • 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。
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。

<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. 本剤の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下での独立中央評価
BID	bis in die	1日2回
<i>BRCA</i> 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CR/NED	complete response / no evidence of disease	完全奏効又は無病状態
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EU	European Union	欧州連合
FOLFIRI		5-FU、(<i>l</i> -)LV 及び CPT-11 の併用投与
FOLFOX		5-FU、(<i>l</i> -)LV 及びオキサリプラチンの併用投与
FOLFIRINOX		5-FU、(<i>l</i> -)LV、CPT-11 及びオキサリプラチンの併用投与
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
<i>gBRCA</i> 遺伝子変異		生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺伝子変異
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
LOH	loss of heterozygosity	ヘテロ接合性の消失
LV		ホリナート
<i>l</i> -LV		レボホリナート
(<i>l</i> -)LV		<i>l</i> -LV 又は LV
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PAR	poly (ADP-ribose)	ポリ (ADP-リボース)
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PDX-1	pancreatic and duodenal homeobox gene-1	
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SOC	system organ class	器官別大分類
SSB	single strand break	一本鎖切断
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
OlympiAD 試験		D0819C00003 試験
POLO 試験		D081FC00001 試験
SOLO1 試験		D0818C00001 試験
SOLO2 試験		D0816C00002 試験
本薬		オラパリブ