

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 1 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100mg、同錠150mg
[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 3 年11月30日

[審 議 結 果]

令和 4 年 7 月 29 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

令和4年7月1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3年11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: (R3 薬) 第 527 号、令和3年11月22日付け薬生審査発 1122 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** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物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
- 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** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
- 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
- BRCA** 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱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]

〈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、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、BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱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〉

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〉

~~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。

〈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 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

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。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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4年5月27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3年11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
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 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性の乳癌における術後薬物療法
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
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)

[申請時の用法・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。ただし、**BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性の乳癌における術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。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)

[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
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	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[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

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」、2020 年 12 月に「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」、「*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」及び「*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」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* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の乳癌における術後薬物療法の臨床開発として、申請者及び米国 NRG Oncology により、術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiA 試験) が 2014 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、OlympiA 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2021 年 9 月及び 10 月に承認申請が行われ、米国では 2022 年 3 月に「Lynparza is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious *gBRCA*m human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*)-negative high risk early breast cancer who have been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. 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 では審査中である。

なお、2022 年 4 月時点において、本薬は、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の乳癌における術後薬物療法に関する効能・効果にて、米国においてのみ承認されている。

本邦においては、OlympiA 試験への患者登録が 2014 年 7 月から開始された。

今般、OlympiA 試験を主要な試験成績として、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の乳癌における術後薬物療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「*BRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌における術後薬物療法」を予定される効能・効果として、2021 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R3 薬) 第 527 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るが、原薬中の [REDACTED] の評価及び管理に関する「品質に関する資料」が提出されている。機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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。

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、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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。

「臨床薬理試験に関する資料」として、OlympiA 試験等の成績に基づく、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬の曝露量と IDFS との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬の曝露量の増加に伴い、貧血、食欲減退及び疲労の発現率が増加することが示唆された旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	OlympiA 試験	Ⅲ	術前又は術後化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者	1,836 ①921 ②915	①本薬 300 mg を BID で経口投与 ②プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：Olympia 試験＜2014年4月～実施中〔データカットオフ日：2021年7月12日〕＞）

術前又は術後化学療法歴¹⁾のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性²⁾ かつ *HER2* 陰性³⁾ で再発高リスクの乳癌患者⁴⁾（目標症例数：1,800例）を対象に、本薬とプラセボの術後薬物療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む23の国又は地域、546施設で実施された。なお、切除検体の病理学的検査において、以下のいずれかに該当する患者が「再発高リスク」として対象とされた。

- 術前化学療法歴がない場合には、腋窩リンパ節転移陽性若しくは原発巣の浸潤癌の腫瘍径が2 cm 超の *HR* 陰性患者、又は腋窩リンパ節転移個数が4個以上の *HR* 陽性患者。
- 術前化学療法歴がある場合には、術前化学療法後の手術検体で浸潤癌の残存が認められる *HR* 陰性患者、又は浸潤癌の残存が認められ、かつ *CPS & EG* スコアが3以上の *HR* 陽性患者。なお、*CPS & EG* スコアは *AJCC* による臨床病期、病理病期、エストロゲン受容体の状態及び核グレード（組織グレードでも可）によって判定された。

用法・用量は、本薬 300 mg 又はプラセボを *BID* で経口投与することとされ、再発又は治験中止基準に該当するまで最長1年間継続することとされた。また、*HR* 陽性の場合には、診療ガイドラインに基づいた内分泌療法を併用することとされた。

本試験に登録され、無作為化された1,836例（本薬群 921例、プラセボ群 915例）全例が *ITT* 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 64例、プラセボ群 76例）。また、*ITT* 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 10例及びプラセボ群 11例を除く1,815例（本薬群 911例、プラセボ群 904例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 64例、プラセボ群 76例）。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による *IDFS*⁵⁾ と設定され、当初の計画では目標症例数は1,320例とされ、最初に登録された660例の患者において165件の *IDFS* イベントが認められた時点で1回の中間解析、及び全登録例において330件の *IDFS* イベントが認められた時点で最終解析を実施することとされていた。

¹⁾ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤若しくはタキサン系抗悪性腫瘍剤、又はその両剤を含む術前又は術後化学療法が少なくとも6サイクル実施された患者が対象とされた。

²⁾ 各検査機関における検査又は中央検査機関における検査（*Myriad BRCA Analysis*（*Myriad Genetics Inc.*））によって、*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⁾ 試験開始当初は *HR* 陰性患者のみが対象とされた。しかしながら、試験開始後に、3つ以上の化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬の奏効率は、*HR* 陽性及び *HR* 陰性の患者で、それぞれ 12.5%（4/32例）及び 13.3%（4/30例）と報告されたこと（*J Clin Oncol* 2015; 33: 244-50）等から、*HR* 陰性患者と同程度の本薬の有効性が *HR* 陽性患者でも期待できると考えられたため、*HR* 陽性患者も対象に含めることとされた（治験実施計画書第3版（20██年██月██日付け））。

⁴⁾ 以下に該当する患者が対象とされた。

- 乳房温存手術が施行された場合には、乳房に対する放射線療法が実施された患者。
- 腋窩のセンチネルリンパ節転移陽性の場合には、腋窩リンパ節郭清術又は腋窩への放射線療法が実施された患者。

⁵⁾ 無作為化された日から以下の①～⑥のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

- ①同側乳房における浸潤性乳癌の再発、②乳房以外の局所領域における浸潤性乳癌の再発、③遠隔転移の出現、④対側乳房の浸潤性乳癌、⑤乳癌以外の浸潤癌の出現及び⑥あらゆる理由による死亡。

しかしながら、試験開始後の対象患者の変更等に伴い、以下に示す目標症例数、解析計画に関する 2 回の治験実施計画書の改訂が実施された。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、bespoke spending function (Pharm Stat 2010; 9: 151-61) を用いることとされた。

- 試験開始後に HR 陰性の患者に加えて HR 陽性の患者も組入れ可能と試験計画を変更したこと³⁾に伴い、HR 陽性の患者についても十分な評価観察期間を確保することを目的として、目標症例数が 1,500 例に変更され、最終解析時点を規定する基準の一つとして、最後の患者が登録されてから 24 カ月以上経過した時点であることが追加された。併せて、中間解析の実施時期について最初に登録された 750 例の患者において 165 件の IDFS イベントが認められた時点において実施することと変更された (治験実施計画書第 3 版 (20■年■月■日付け))。
- 本試験における IDFS のイベント発生が事前の想定よりも少なかったことから、目標症例数が 1,800 例に変更された。また、目標症例数の増加により HR 陽性の患者集団においても十分なイベント数が得られると考えたことから、最終解析実施時点を規定する基準の一つとして追加していた、最後の患者が登録されてから 24 カ月以上経過した時点であることは削除し、中間解析は最初に登録された 900 例において 165 件の IDFS イベントが認められた時点において実施することとされた (治験実施計画書第 5 版 (20■年■月■日付け))。

有効性について、IDFS の中間解析 (2020 年 3 月 27 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。

表 2 IDFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	921	915
イベント数 (%)	106 (11.5)	178 (19.5)
2 年 IDFS 率 [95%CI] (%)	89.2 [86.8, 91.3]	81.5 [78.6, 84.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.581 [0.455, 0.737]	
p 値 (両側) *2	0.0000073	

*1: 前治療 (術前化学療法、術後化学療法)、HR (陽性、陰性) 及び乳癌に対する白金系抗悪性腫瘍剤の前治療歴 (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: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.005

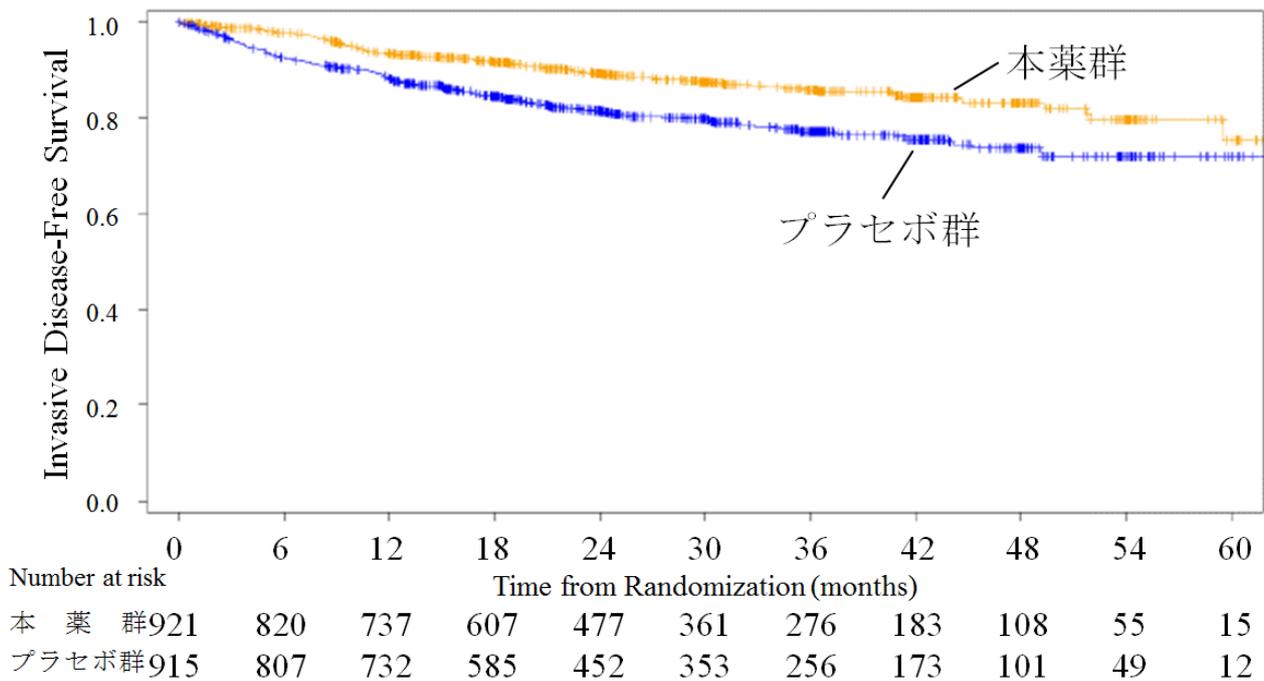


図1 IDFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2020年3月27日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日間以内の死亡は、本薬群5/911例(0.5%)、プラセボ群4/904例(0.4%)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)。疾患進行による死亡(本薬群4例、プラセボ群4例)を除く患者の死因は、本薬群の心停止1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、OlympiA試験の結果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)」の一部改正について(令和3年12月10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、OlympiA試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、術前又は術後化学療法歴のあるgBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌患者に対して、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、OlympiA試験の対照群としてHR陰性の患者ではプラセボを設定し、HR陽性の患者では内分泌療法との併用で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。

OlympiA 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2013年版）等において、OlympiA 試験の対象患者のうち、HR 陰性の患者に対して推奨される治療法はなく経過観察されていたこと、及び HR 陽性の患者に対しては内分泌療法が推奨されていたことから、OlympiA 試験における対照群として HR 陰性の患者ではプラセボを、HR 陽性の患者については診療ガイドラインに基づく内分泌療法との併用でプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、OlympiA 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

OlympiA 試験における主要評価項目とされた治験責任医師判定による IDFS のイベントの定義として、①同側乳房における浸潤性乳癌の再発、②乳房以外の局所領域における浸潤性乳癌の再発、③遠隔転移の出現、④対側乳房の浸潤性乳癌、⑤乳癌以外の浸潤癌の出現及び⑥あらゆる理由による死亡とすることを規定した。

術後の乳癌患者において、癌が再発すると追加の治療が必要となり、特に遠隔再発すると根治することはなく、上記の①～⑥をイベントとして定義した IDFS が延長することは、再発までの期間の延長が期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、OlympiA 試験の主要評価項目として IDFS 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。

癌に対する薬物治療は延命を期待して施行されるものであるが、術後の乳癌患者に対する治療は再発の回避を主な目的として行われるものであることから、OlympiA 試験の対象患者における IDFS の延長は臨床的意義がある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。したがって、本薬の有効性については、OlympiA 試験において主要評価項目とされた IDFS の結果に加えて、OS 等の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

OlympiA 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 IDFS 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、前治療歴の種類及び HR の状態に加えて、gBRCA 遺伝子変異陽性乳癌においては乳癌及び卵巣癌の再発・出現の予防を目的とした乳房及び卵巣の切除が行われることがあり、当該切除術の施行の有無が本薬の有効性に影響する可能性を考慮し、周術期の化学療法歴別、HR の状態別、乳房切除術式別及び両側卵巣摘出術の有無の部分集団解析を行ったところ、結果は表 3 のとおりであり、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できる結果であった⁶⁾。

⁶⁾ ①両側乳房全切除術又は②両側卵巣若しくは卵管卵巣摘出術を受けた患者の割合は、本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ①46.7 及び 46.4%、並びに②40.5 及び 41.5%であった。

表 3 各部分集団における IDFS (治験責任医師判定、2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数 (%)	ハザード比* [95%CI]	
周術期の化学療法	術前化学療法歴あり	本薬	461	70 (15.2)	0.555 [0.411, 0.745]
		プラセボ	445	117 (25.4)	
	術後化学療法歴あり	本薬	460	36 (7.8)	0.601 [0.394, 0.901]
		プラセボ	460	61 (13.4)	
HR の状態	HR 陽性	本薬	168	19 (11.3)	0.701 [0.381, 1.268]
		プラセボ	157	25 (15.9)	
	HR 陰性	本薬	751	87 (11.6)	0.563 [0.431, 0.730]
		プラセボ	758	153 (20.2)	
乳房切除術式	乳房温存手術	本薬	223	20 (9.0)	0.458 [0.265, 0.763]
		プラセボ	240	46 (19.2)	
	片側乳房全切除術	本薬	366	52 (14.2)	0.723 [0.503, 1.033]
		プラセボ	356	70 (19.7)	
	両側乳房全切除術	本薬	332	34 (10.2)	0.511 [0.333, 0.773]
		プラセボ	317	61 (19.2)	
両側卵巣切除術	あり	本薬	189	14 (7.4)	0.344 [0.180, 0.619]
		プラセボ	176	38 (21.6)	
	なし	本薬	732	92 (12.6)	0.648 [0.497, 0.841]
		プラセボ	739	140 (18.9)	

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

さらに、主要解析対象とされた ITT 集団の IDFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた DDFS⁷⁾ 及び OS にそれぞれ有意水準 2.0% 及び 0.5% を割り当てた上で⁸⁾、階層的に仮説検定を実施し、DDFS については以下の①～③の時点において有効性の評価を目的とした 2 回の中間解析及び最終解析を、OS については以下の①～④の時点において有効性の評価を目的とした 3 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。なお、DDFS 及び OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、bespoke spending function を用いることとされた。

- ① 最初に登録された 900 例において 165 件の IDFS イベントが確認された時点
- ② 全登録例において 330 件の IDFS イベントが確認された時点
- ③ IDFS の最終解析時点 (②) と OS の最終解析時点 (④) の中間の時点
- ④ 最後の患者が登録されてから 10 年が経過した時点

IDFS の中間解析において統計学的な有意差が認められたため、IDFS の中間解析と同じ 2020 年 3 月 27 日をデータカットオフ日として DDFS 及び OS についても検定することとされた。1 回目の中間解析時点におけるプラセボ群に対する本薬群の DDFS のハザード比 [95%CI] は、0.574 [0.441, 0.744] (p 値 (両側) = 0.0000257、有意水準 (両側) 0.005; 層別 log-rank 検定) であり、統計学的な有意差が認められた。また、1 回目の中間解析時点におけるプラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は、0.683 [0.488, 0.950] (p 値 (両側) = 0.0236、有意水準 (両側) 0.01; 層別 log-rank 検定) であり、統計学的な有意差は認められなかった。

OS の 2 回目の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、プラセボ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。

⁷⁾ 無作為化された日から以下の①～③のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

①遠隔転移の出現、②乳癌以外の浸潤癌の出現及び③あらゆる理由による死亡。

⁸⁾ DDFS 及び OS について有意差が認められた場合には、それぞれ OS 及び DDFS の解析に有意水準を再利用することとされた。

表4 OSの2回目の中間解析結果 (ITT 集団、2021年7月12日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	921	915
イベント数 (%)	75 (8.1)	109 (11.9)
2年 OS 率 [95%CI] (%)	95.0 [93.3, 96.2]	92.8 [90.9, 94.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.678 [0.503, 0.907]	
p 値 (両側) *2	0.0091	

*1: 前治療 (術前化学療法、術後化学療法)、HR (陽性、陰性) 及び乳癌に対する白金系抗悪性腫瘍剤の前治療歴 (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: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.015

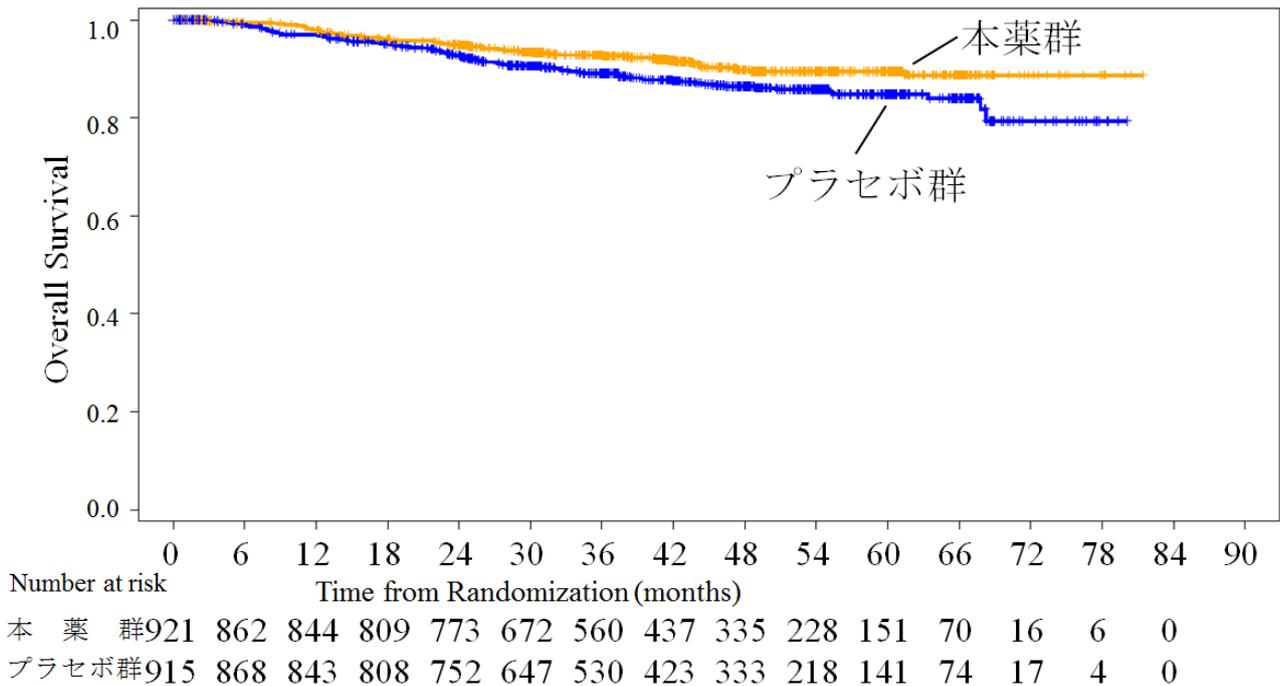


図2 OSの2回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2021年7月12日データカットオフ)

また、OlympiA 試験の日本人集団における IDFS の中間解析 (2020年3月27日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表5及び図3のとおりであった。

表5 日本人集団における IDFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、2020年3月27日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	64	76
イベント数 (%)	6 (9.4)	15 (19.7)
2年 IDFS 率 [95%CI] (%)	93.1 [82.6, 97.4]	84.4 [73.5, 91.1]
ハザード比 [95%CI] *	0.502 [0.179, 1.239]	

*: 前治療 (術前化学療法、術後化学療法)、HR (陽性、陰性) 及び乳癌に対する白金系抗悪性腫瘍剤の前治療歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

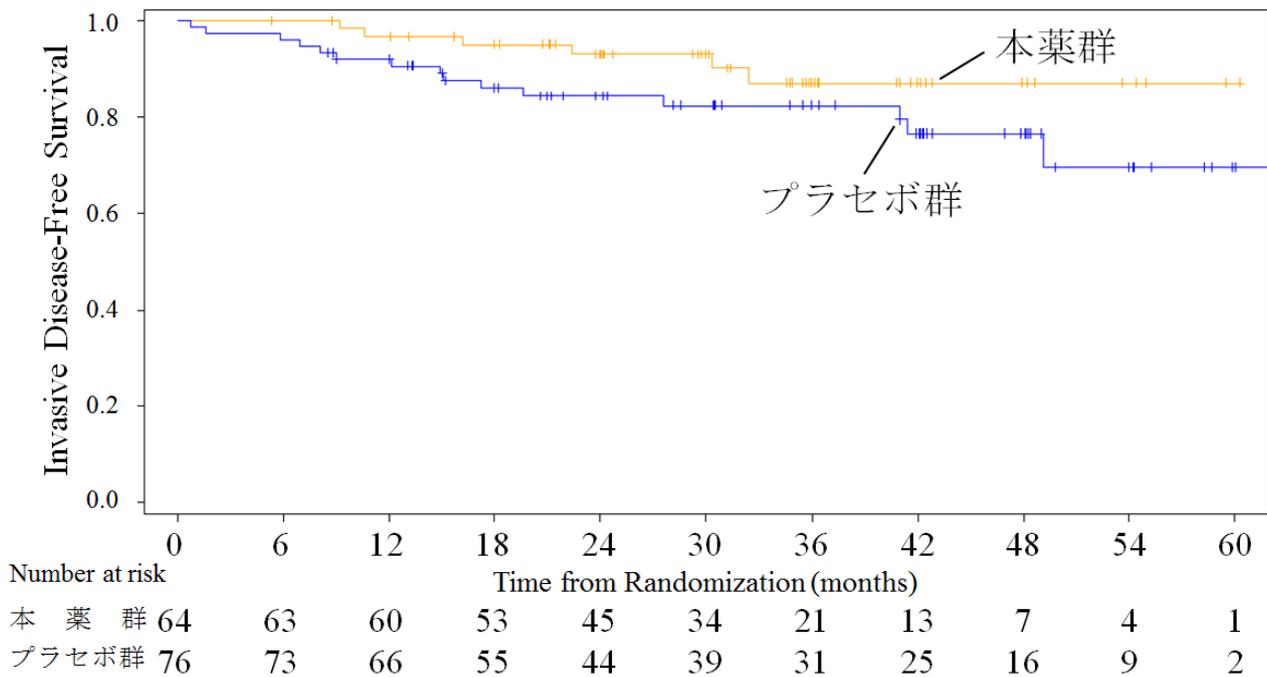


図3 日本人集団における IDFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、2020年3月27日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた IDFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたこと。
- 日本人の患者数は限られており、日本人集団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ものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団と明確に異な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、術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等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) (「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) であると判断した。

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、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対し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、OlympiA 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。

OlympiA 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (OlympiA 試験、2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 911 例	プラセボ群 904 例
全有害事象	836 (91.8)	756 (83.6)
Grade 3 以上の有害事象	223 (24.5)	102 (11.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.1)	2 (0.2)
重篤な有害事象	79 (8.7)	78 (8.6)
投与中止に至った有害事象	97 (10.6)	42 (4.6)
休薬に至った有害事象	284 (31.2)	99 (11.0)
減量に至った有害事象	213 (23.4)	33 (3.7)

OlympiA 試験において、プラセボ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、悪心（本薬群：519 例（57.0%）、プラセボ群：212 例（23.5%）、以下、同順）、疲労（366 例（40.2%）、248 例（27.4%））、貧血（215 例（23.6%）、35 例（3.9%））、嘔吐（206 例（22.6%）、74 例（8.2%））、好中球数減少（147 例（16.1%）、59 例（6.5%））、白血球数減少（144 例（15.8%）、52 例（5.8%））、食欲減退（119 例（13.1%）、53 例（5.9%））、味覚不全（107 例（11.7%）、38 例（4.2%））及びリンパ球数減少（62 例（6.8%）、15 例（1.7%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（79 例（8.7%）、3 例（0.3%））、好中球数減少（45 例（4.9%）、7 例（0.8%））及び白血球数減少（27 例（3.0%）、3 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、貧血（104 例（11.4%）、2 例（0.2%））、好中球数減少（54 例（5.9%）、6 例（0.7%））、悪心（49 例（5.4%）、6 例（0.7%））及び白血球数減少（33 例（3.6%）、3 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、貧血（77 例（8.5%）、2 例（0.2%））、悪心（43 例（4.7%）、2 例（0.2%））、好中球数減少（41 例（4.5%）、6 例（0.7%））及び疲労（30 例（3.3%）、6 例（0.7%））であった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の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、術後の乳癌患者と本薬単独投与を用いた既承認の効能・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。

下記の①～⑥の本薬群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 7 のとおりであった。

- ① 術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiA 試験）
- ② がん化学療法歴のある *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とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD 試験）
- ③ 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）
- ④ 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）

- ⑤ 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）
- ⑥ 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去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PROfound 試験）

表 7 上記の①～⑥のがん種別の安全性の概要

	例数 (%)					
	① 911 例	② 205 例	③ 260 例	④ 195 例	⑤ 90 例	⑥ 256 例
全有害事象	836 (91.8)	200 (97.6)	256 (98.5)	194 (99.5)	89 (98.9)	246 (96.1)
Grade 3 以上の有害事象	223 (24.5)	78 (38.0)	103 (39.6)	90 (46.2)	44 (48.9)	133 (52.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.5)	0	8 (4.1)	1 (1.1)	10 (3.9)
重篤な有害事象	79 (8.7)	34 (16.6)	55 (21.2)	50 (25.6)	28 (31.1)	94 (36.7)
投与中止に至った有害事象	97 (10.6)	10 (4.9)	30 (11.5)	34 (17.4)	8 (8.9)	51 (19.9)
休薬に至った有害事象	284 (31.2)	74 (36.1)	136 (52.3)	97 (49.7)	37 (41.1)	119 (46.5)
減量に至った有害事象	213 (23.4)	52 (25.4)	75 (28.8)	54 (27.7)	16 (17.8)	60 (23.4)

既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても術後の乳癌患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は好中球数減少（①54 例（5.9%）、②7 例（3.4%）、③8 例（3.1%）、④5 例（2.6%）、⑤2 例（2.2%）、⑥4 例（1.6%））、発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は好中球数減少（①41 例（4.5%）、②4 例（2.0%）、③1 例（0.4%）、④2 例（1.0%）、⑤1 例（1.1%）、⑥1 例（0.4%））であった。既承認の効能・効果のいずれのがん種と比較しても術後の乳癌患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止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。

OlympiA 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、好中球数減少について、既承認の効能・効果と比較して術後の乳癌患者で発現率が高い傾向が認められたものの、Grade 3 以上の好中球数減少は、既承認の効能・効果と術後の乳癌患者で発現率に差異はないこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、OlympiA 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。

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

表 8 国内外の安全性の概要 (OlympiA 試験の本薬群、2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 64 例	外国人患者 847 例
全有害事象	64 (100)	772 (91.1)
Grade 3 以上の有害事象	22 (34.4)	201 (23.7)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.1)
重篤な有害事象	4 (6.3)	75 (8.9)
投与中止に至った有害事象	7 (10.9)	90 (10.6)
休薬に至った有害事象	26 (40.6)	258 (30.5)
減量に至った有害事象	18 (28.1)	195 (23.0)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（日本人患者：29 例（45.3%）、外国人患者：186 例（22.0%）、以下、同順）、嘔吐（23 例（35.9%）、183 例（21.6%））、白血球数減少（23 例（35.9%）、121 例（14.3%））、好中球数減少（21 例（32.8%）、126 例（14.9%））、味覚不全（14 例（21.9%）、93 例（11.0%））、口内炎（14 例（21.9%）、67 例（7.9%））及び上咽頭炎（11 例（17.2%）、20 例（2.4%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（9 例（14.1%）、70 例（8.3%））、好中球数減少（7 例（10.9%）、38 例（4.5%））及び白血球数減少（5 例（7.8%）、22 例（2.6%））、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は好中球数減少（7 例（10.9%）、47 例（5.5%））であった。外国人患者と比較して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、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OlympiA 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.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、乳癌に係る効能・効果は下表のように設定されていた。また、術後の乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項については、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旨が設定されていたが、本一変申請後に、下表のように効能・効果に関連する注意の項を設定する旨が申請者より説明された。

効能・効果（下線部追記）	効能・効果に関連する注意（下線部追記、取消線部削除）
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	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の術前・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。 本薬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。 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 <i>BRCA</i> 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。
<u><i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の乳癌における術後薬物療法</u>	<ul style="list-style-type: none"> <u>本薬の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</u> <u>再発リスクが高い患者を対象とすること。</u> 本薬の投与を行う場合には、術前又は術後化学療法歴のある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、<i>BRCA</i> 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

機構は、「7.R.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、乳癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

効能・効果（下線部追記）	効能・効果に関連する注意（下線部追記、取消線部削除）
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	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の術前・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。 本薬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。 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 <i>BRCA</i> 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。
<u><i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</u>	<ul style="list-style-type: none"> <u>本薬の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</u> <u>臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、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。</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、<i>BRCA</i> 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.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、本薬の乳癌の術後薬物療法に関する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（v.3.2022）
 - 術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対して、本薬の投与が推奨される。
- St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021（Ann Oncol 2021; 32: 1216-35）
 - 術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対して、本薬の投与が推奨される。

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。

OlympiA 試験の結果、術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

また、OlympiA 試験で設定された再発高リスクに係る組入れ基準（7.1.1.1 参照）に該当しない患者に対して本薬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ものの、添付文書の臨床成績の項において、OlympiA 試験における再発高リスクの定義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再発リスクの高い患者を対象とする旨を注意喚起した上で、個々の患者の再発リスクを考慮して投与対象を選択することが適切であると考えます。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、OlympiA 試験の対象とされた患者の詳細（再発高リスクの定義等）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、本薬の効能・効果を「BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法」と設定した。

- 本薬の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 再発リスクが高い患者を対象とすること。
- 本薬の投与を行う場合には、術前又は術後化学療法歴のある患者を対象とすること。

なお、既承認の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、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旨の注意喚起は削除する。

また、①アベマシクリブ及び②ペムブロリズマブについて、それぞれ下記の結果が得られているが、いずれの薬剤も本薬と有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないことから、本薬との使い分けについては、現時点では不明である。OlympiA 試験の対象患者に対して、プラセボ群と比較して本薬群で OS の統計学的に有意な延長が認められていること、BRCA 遺伝子変異陽性の患者に対するアベマシクリブ及びペムブロリズマブの有効性は明確にされていないことを踏まえ、それぞれの薬剤の有効性、安全性等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択され则认为する。

- ① HR 陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの術後の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（monarchE 試験）において、主要評価項目とされた IDFS について、内分泌療法単独投与に対する、内分泌療法とアベマシクリブとの併用投与の優越性が検証された（「令和3年11月12日付け審査報告書 ページニオ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。
- ② HR 陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）において、プラセボ群に対するペムブロリズマブ群の統計学的に有意な EFS の延長が認められた（N Engl J Med 2020; 382: 810-21）。

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、OlympiA 試験の再発高リスクに係る組入れ基準に該当しない患者に対して本薬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、本薬の対象患者が再発高リスクの患者であることは効能・効果において明確にする必要があると考える。また、術後の乳癌患者における「再発高リスク」について、国内外の診療ガイドライン等で統一された定義はないことから、OlympiA 試験における再発高リスクの基準を理解した上で、本薬の対象患者を選択することが重要と考える。一方、OlympiA 試験で本薬投与前に実施された術前又は術後化学療法は再発高リスクの乳癌患者における標準的な治療であること（J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9 等）から、本一変申請に係る本薬の投与を行う場合、術前又は術後化学療法後の患者を対象とする旨については、効能・効果に関

連する注意の項において注意喚起する必要性は高くなく、臨床成績の項において情報提供することが適切であると考えられる。

以上より、術後の乳癌患者に係る効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を「*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術前薬物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再発高リスクの定義、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。

なお、既承認の手術不能又は再発乳癌に係る効能・効果に関連する注意の項における、術前薬物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について、本一変申請に係る上記の注意喚起と重複することから削除することが適切と判断した。

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* 遺伝子変異検査及び投与対象について、以下のように説明している。

OlympiA 試験においては、①各検査機関における検査又は②中央検査機関における検査（Myriad Genetics Laboratories Inc.による「Myriad BRCAAnalysis」又は「BRCAAnalysis CDx」）において *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。また、①の検査において *gBRCA* 遺伝子変異陽性と判定された患者についても、試験登録後に②の検査を実施することとされ、ITT 集団（1,836 例）のうち②の検査において *gBRCA* 遺伝子変異陽性が確認された集団⁹⁾（1,539 例）における、プラセボ群に対する本薬群の IDFS のハザード比 [95%CI] は 0.509 [0.392, 0.657] であった。

その上で、乳癌患者における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既承認の「BRCAAnalysis 診断システム」は、血液検体を用いた同等性試験の結果、「Myriad BRCAAnalysis」又は「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。

OlympiA 試験の開始時点では、*tBRCA* 遺伝子変異を有する患者を特定する検査を利用できなかったことから、*gBRCA* 遺伝子変異を有する患者を対象としたが、OlympiA 試験の結果に加え、下記の点を考慮すると、本薬は *BRCA* 遺伝子変異陽性の患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

- *gBRCA* 遺伝子変異陽性の進行乳癌患者を対象とした OlympiAD 試験において、血液検体を用いた「BRCAAnalysis CDx」と腫瘍組織検体を用いた「myChoice 診断システム」との間に良好な判定一致率が確認されていること（Ann Oncol 2021; 32: 1582-9）。
- *sBRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌患者は *gBRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌患者と同程度の *BRCA* の機能喪失及びそれに起因する HRR 機構の破綻が生じていると報告されており（JCO Precis Oncol 2020; 4: 442-65、Nat Med 2017; 23: 517-25 等）、本薬の作用機序を考慮すると、*gBRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌と *sBRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌で本薬の同程度の有効性が期待できると考えること。
- 手術不能又は再発乳癌患者において、*sBRCA* 遺伝子変異陽性患者と *gBRCA* 遺伝子変異陽性患者に

⁹⁾ ITT 集団から、検体の輸出制限のために②の検査が行われなかった中国で登録された 247 例、その他の理由で②の検査が行われなかった 25 例、②の検査で *gBRCA* 遺伝子変異が認められなかった 25 例が除外された。

対する PARP 阻害薬の奏効率は同様であることが報告¹⁰⁾ されていること。

以上より、本薬の使用にあたっては、乳癌患者における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既承認の「BRACAnalysis 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。

なお、XXXXXXXXXXについては、XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXである。

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申請どおり下記のとおり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、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.R.5 用法・用量について

本一変申請において、乳癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量（下線部追記）	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、 <u>BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 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。 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について。 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、既承認の効能・効果に対する用法・用量に関して、共通の用法・用量ごとに書き分ける記載整備を行った上で、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量を下表のとおり設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意の項については、ILDに係る中止基準及び本一変申請に係る注意喚起を追加し、下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量（下線部追記、取消線部削除）	用法・用量に関連する注意（下線部追記）
<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、<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、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、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</u>〉</p> <p>通常、成人にはオラパリブとして1回300mg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。</p> <p>〈<u>相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベパシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法</u>〉</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 副作用発現時における本薬の休薬・減量・<u>中止</u>の目安について。 <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、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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>〈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〉</p>

¹⁰⁾ sBRCA 遺伝子変異陽性乳癌及び gBRCA 遺伝子変異陽性乳癌に対する本薬の奏効率はそれぞれ 50 及び 59.9%であった (J Clin Oncol 2020; 38: 4274-82、N Engl J Med 2017; 377: 523-33)。

用法・用量（下線部追記、取消線部削除）	用法・用量に関連する注意（下線部追記）
<p>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300mg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。</p> <p>〈がん化学療法歴のある <u>BRCA</u> 遺伝子変異陽性かつ <u>HER2</u> 陰性の手術不能又は再発乳癌、<u>BRCA</u> 遺伝子変異陽性かつ <u>HER2</u> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉</p> <p>通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>• 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。</p> <p>• 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。</p> <p>〈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〉</p> <p>• 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。</p> <p>• 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。</p> <p>〈<u>BRCA</u> 遺伝子変異陽性かつ <u>HER2</u> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉</p> <p>• <u>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。</u></p> <p>• <u>内分泌療法剤との併用の必要性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。</u></p> <p>〈<u>BRCA</u> 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〉</p> <p>• 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。</p> <p>• 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。</p>

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

術後の乳癌患者を対象とした OlympiA 試験において、本薬 300 mg を BID で投与（最長 1 年間）の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

OlympiA 試験の対象患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について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、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。また、OlympiA 試験の対象患者のうち、HR 陽性患者においては診療ガイドラインに基づいた本薬を内分泌療法と併用することとされていたことから、HR 陽性患者に対する本薬の単独投与は推奨されない。ただし、HR の陽性率が低い（1～9%）患者に対する内分泌療法の臨床的有用性についてのデータは限られていると報告されていること（J Clin Oncol 2020; 38: 1346-66）を考慮すると、個々の患者の状態を考慮して内分泌療法の必要性が判断されるため、特段の注意喚起は不要と考える。なお、OlympiA 試験においては乳癌に対する周術期治療として放射線療法が適応となる場合には当該治療が完了した患者を対象としており、術後の乳癌患者を対象として本薬と放射線療法を併用した場合の臨床試験成績は得られていないことから、OlympiA 試験においては放射線療法等の局所療法を完了した患者を対象としていた旨を添付文書の臨床成績の項において情報提供する。

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、OlympiA 試験において、HR 陽性の患者に対しては診療ガイドラインに基づいた内分泌療法との併用で本薬を投与することとされていたことを踏まえると、内分泌療法の併用に係る OlympiA 試験における設定を添付文書の臨床成績の項において情報提供した

上で、内分泌療法の併用の可否については、臨床成績の項の内容を熟知し、HRの発現状態等を踏まえて判断する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、本一変申請に係る用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、乳癌に係る用法・用量を下記のとおり記載整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には本薬として1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。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>

- 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。
- 内分泌療法剤との併用の必要性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

OlympiA試験では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことに加えて、下記の内容を考慮し、副作用発現時の用量調節基準を既承認の内容から変更する必要はないと判断した。

- 貧血、好中球減少及び血小板減少について、OlympiA試験における用量調節基準は、添付文書において既承認の効能・効果に対して設定されている基準と同様であった。
- 下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐及び感染について、OlympiA試験においてはGrade3以上の有害事象が認められた場合には減量・中止等することが設定されていたものの、投与中止に至った有害事象等の発現割合は既承認の効能・効果と同様であり、これまで添付文書において、血液毒性以外の事象についてGrade3以上が認められた場合には休薬し、回復した場合には減量せずに再開可能としており管理可能であった。
- ILDについて、OlympiA試験においてはGrade2のILDが認められた場合には休薬し、Grade3以上のILDが認められた場合には中止することが設定されていた。実際に、本薬投与中にGrade2のILDを発現した5例中のうち1例は中止、3例は休薬したものの¹¹⁾、1例は休薬・減量することなく本薬を継続可能であった。さらに、Grade3以上のILD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。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、OlympiA試験においてILDに係る用量調節基準が設定され、当該設定に基づいて本薬の安全性が確認されていること、ILDは本薬投与時に特に注意が必要な有害事象であること(7.R.3参照)等を踏まえると、用法・用量に関連する注意の項に設定された副作用発現時の本薬の休薬等の目安について、下表のように設定することが適切であると判断した。

¹¹⁾ 休薬した3例はいずれも減量せずに再開し、ILDの再発はなく投与継続が可能であった。

副作用発現時の用量調節基準（既承認の内容に下線部追加）

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、1 回 250 mg を 1 日 2 回で投与する。 • 3 回目の再開の場合、1 回 200 mg を 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。
ILD	Grade 2 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 3 又は 4 の場合	中止する。	再開しない。
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。

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。

日本人の *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの術後の乳癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等を踏まえ、当該患者を対象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、*OlympiA* 試験の日本人患者において、外国人患者と比較し、貧血及び白血球数減少の発現率が高かったことを考慮し、骨髄抑制を設定した。

調査予定症例数については、貧血、白血球数減少等の *OlympiA* 試験における発現率を考慮し、104 例と設定した。

観察期間については、*OlympiA* 試験において、骨髄抑制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等から、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

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（*OlympiA* 試験）

有害事象は本薬群で 836/911 例（91.8%）、プラセボ群で 756/904 例（83.6%）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 736/911 例（80.8%）、プラセボ群で 480/904 例（53.1%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表9 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 911 例		プラセボ群 904 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	836 (91.8)	223 (24.5)	756 (83.6)	102 (11.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	215 (23.6)	79 (8.7)	35 (3.9)	3 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	119 (13.1)	2 (0.2)	53 (5.9)	0
神経系障害				
浮動性めまい	104 (11.4)	1 (0.1)	66 (7.3)	1 (0.1)
味覚不全	107 (11.7)	0	38 (4.2)	0
頭痛	179 (19.6)	2 (0.2)	152 (16.8)	1 (0.1)
胃腸障害				
下痢	160 (17.6)	3 (0.3)	124 (13.7)	3 (0.3)
悪心	519 (57.0)	7 (0.8)	212 (23.5)	0
嘔吐	206 (22.6)	6 (0.7)	74 (8.2)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	89 (9.8)	2 (0.2)	115 (12.7)	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	366 (40.2)	16 (1.8)	248 (27.4)	6 (0.7)
臨床検査				
好中球数減少	147 (16.1)	45 (4.9)	59 (6.5)	7 (0.8)
白血球数減少	144 (15.8)	27 (3.0)	52 (5.8)	3 (0.3)

重篤な有害事象は本薬群で 79/911 例 (8.7%)、プラセボ群で 78/904 例 (8.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 15 例 (1.6%)、発熱性好中球減少症、医療機器関連感染及び乳腺炎各 3 例 (0.3%)、嘔吐、胃腸炎、創傷感染、背部痛、頭痛、呼吸困難、肺臓炎及び塞栓症各 2 例 (0.2%)、プラセボ群で乳腺炎 6 例 (0.7%)、創離開、悪性黒色腫及び卵巣癌各 4 例 (0.4%)、腹痛、発熱及び乳癌各 3 例 (0.3%)、蜂巣炎、医療機器関連感染、女性乳癌、卵管癌及びうつ病各 2 例 (0.2%) であり、このうち、本薬群の貧血 14 例、発熱性好中球減少症、嘔吐、背部痛及び塞栓症各 2 例、胃腸炎、呼吸困難及び肺臓炎各 1 例、プラセボ群の医療機器関連感染 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 97/911 例 (10.6%)、プラセボ群で 42/904 例 (4.6%) に認められた。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、本薬群で悪心 19 例 (2.1%)、貧血 16 例 (1.8%)、疲労 14 例 (1.5%)、好中球数減少 9 例 (1.0%)、嘔吐、白血球数減少及び頭痛各 7 例 (0.8%)、下痢 4 例 (0.4%)、薬物過敏症及び食欲減退各 3 例 (0.3%)、心不全、腹痛、便秘、消化不良、無力症、過敏症、血小板数減少、関節痛、浮動性めまい、味覚不全、末梢性運動ニューロパチー、呼吸困難及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (0.2%)、プラセボ群で疲労 4 例 (0.4%)、悪心、卵巣癌及び浮動性めまい各 3 例 (0.3%)、創合併症、食欲減退、乳癌、卵管癌、悪性黒色腫及び頭痛各 2 例 (0.2%) であり、このうち、本薬群の悪心 19 例、貧血 16 例、疲労 12 例、好中球数減少 9 例、嘔吐 7 例、白血球数減少 6 例、頭痛 5 例、下痢、薬物過敏症及び食欲減退各 3 例、腹痛、便秘、消化不良、無力症、過敏症、血小板数減少、浮動性めまい、味覚不全及び呼吸困難各 2 例、関節痛、末梢性運動ニューロパチー及び斑状丘疹状皮疹各 1 例、プラセボ群の悪心及び浮動性めまい各 3 例、疲労、食欲減退及び頭痛各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物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* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法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、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年7月1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3年11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、術前又は術後化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiA 試験) において、主要評価項目とされた IDFS 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、術前又は術後化学療法歴のある gBRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等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る必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬の術前薬物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再発高リスクの定義、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。
- 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。

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.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切であると判断した（副作用発現時における本薬の休薬等の目安の詳細については、審査報告(1)の「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項参照）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<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、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、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、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）</p> <p>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。</p> <p>〈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）</p> <p>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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。 <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、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）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>〈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）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈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、<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉</p> <p>通常、成人にはオラパリブとして1回 300mg を1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>〈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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 <p>〈<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 内分泌療法剤との併用の必要性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。 <p>〈<i>BRCA</i> 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〉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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を検討することを目的として、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の患者を対象に、安全性検討事項を骨髄抑制、調査予定症例数を104例、観察期間を本薬投与開始後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、使用実態下での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する必要があると判断した。また、本調査の安全性検討事項、目標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10に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表11及び表12に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 10 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 11 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> 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な腺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使用成績調査 <u><i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の患者を対象とした使用成績調査</u> 製造販売後臨床試験（<i>SOLO1</i> 試験及び <i>OlympiA</i> 試験の継続試験） 	該当なし	該当なし

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 12 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬投与時の骨髄抑制の発現状況等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬を初めて投与された <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の患者
観察期間	本薬投与開始日より 1 年間
調査予定症例数	104 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、ECOG performance status、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、機構は、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と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、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* 遺伝子変異陽性の乳癌における術後薬物療法」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 年間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
- 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 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
- 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
- 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、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、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、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、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〉

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〉

~~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。~~

〈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 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

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。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。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。~~
98. 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。
409. 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。

〈BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

- ~~10. 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。~~
11. 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、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。
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、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。

〈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〉

- ~~413. 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。~~
- ~~4214. 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。~~
- ~~4315. 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。~~

〈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〉

- 1416. 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。
- 14517. 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。
- 14618. 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。
- 14719. 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、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・中止すること。

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 ≥ 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、1 回 250 mg を 1 日 2 回で投与する。 • 3 回目の再開の場合、1 回 200 mg を 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。	
間質性肺疾患	Grade 2 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 3 又は 4 の場合	中止する。	再開しない。
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、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〉

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 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

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. 内分泌療法剤との併用の必要性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。

〈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〉

810. 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。

911. 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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
BID	bis in die	1日2回
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
CPS & EG	clinical stage (CS), estrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post treatment pathologic stage (PS) – a disease scoring system	
DDFS	distant disease free survival	遠隔無病生存期間
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
EFS	event free survival	無イベント生存期間
gBRCA 遺伝子変異		生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
HR	hormone receptor	ホルモン受容体 (エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体)
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
IDFS	invasive disease-free survival	浸潤性疾患のない生存期間
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast 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
PT	preferred term	基本語
sBRCA 遺伝子変異		体細胞の BRCA 遺伝子変異
tBRCA 遺伝子変異		腫瘍組織検体において検出された BRCA 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
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		乳癌診療ガイドライン 日本乳癌学会編
OlympiA 試験		D081CC00006 試験
OlympiAD 試験		D0819C00003 試験
POLO 試験		D081FC00001 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

略語	英語	日本語
承認申請		製造販売承認申請
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		オラパリブ