第 2 部　CTD の概要

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 7
本概括評価内での取り決め 9
2.5.1 製品開発の根拠 11
2.5.1.1 緒言 11
2.5.1.2 早期乳癌：治療の選択肢及びメディカル・ニーズ 11
2.5.1.2.1 疾患背景 11
2.5.1.2.2 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌の治療にオラパリブを使用する根拠 15
2.5.1.2.3 HER2 陰性早期乳癌の現在の治療選択肢 15
2.5.1.2.4 その他の開発中の治療法 16
2.5.1.2.5 アンメット・メディカル・ニーズ 17
2.5.1.3 オラパリブの臨床開発プログラムの概要 18
2.5.1.3.1 申請効能・効果に関連する試験 18
2.5.1.3.1.1 OlympiA 試験のデザイン 18
2.5.1.3.1.2 試験の実施体制 19
2.5.1.3.2 乳癌を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 20
2.5.1.3.3 その他の癌種を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 20
2.5.1.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス 22
2.5.1.5 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の遵守 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態 24
2.5.3.1.1 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 24
2.5.3.1.2 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 24
2.5.3.2 薬力学 24
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 乳癌患者での有効性評価に用いた試験のデザイン 25
2.5.4.1.1 試験デザイン 25
2.5.4.1.2 OlympiA 試験の評価項目 26
2.5.4.1.3 統計解析手法 27
2.5.4.1.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子検査 28
2.5.4.2 乳癌患者での評価に用いた試験の結果 29
2.5.4.2.1 OlympiA 試験の結果の解釈に関する留意点 29
2.5.4.2.1.1 注目すべき有害事象データの報告 29
2.5.4.2.1.2 データカットオフとデータベースロックの間隔 29
2.5.4.2.1.3 新型コロナウイルス感染症が試験結果に影響を及ぼす可能性 29
2.5.4.2.2 対象集団 30
2.5.4.2.3 治験実施計画書からの逸脱 32

2.5.4.2.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性 33
2.5.4.2.4.1 主要評価項目：浸潤性疾患のない生存期間 36
2.5.4.2.4.2 副次的評価項目：遠隔無病生存期間 43
2.5.4.2.4.3 副次的評価項目：全生存期間 46
2.5.4.2.4.4 副次的評価項目：無作為割付け後に発現した悪性腫瘍 49
2.5.4.2.4.5 副次的評価項目：健康関連の生活の質 49
2.5.4.3 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の両方を適応とすることを裏付ける臨床的エビデンス 51
2.5.4.3.1 乳癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を裏付けるトランスレーショナル研究のエビデンス 51
2.5.4.3.2 体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者でのオラパリブの有効性 52
2.5.4.4 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性 60
2.5.5 安全性の概括評価 61
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 61
2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴 62
2.5.5.2.1 対象集団 62
2.5.5.2.2 臨床開発プログラムにおける曝露状況 62
2.5.5.3 有害事象の評価 62
2.5.5.3.1 有害事象の概要 62
2.5.5.3.2 有害事象 67
2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象 68
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 68
2.5.5.3.5 投与中止に至った有害事象 69
2.5.5.3.6 休薬又は減量に至った有害事象 70
2.5.5.3.7 死亡 71
2.5.5.4 主な安全性の課題 71
2.5.5.4.1 副作用 71
2.5.5.4.1.1 血液毒性 72
2.5.5.4.1.2 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 73
2.5.5.4.2 オラパリブの重要な潜在的リスク 78
2.5.5.4.2.1 二次性悪性腫瘍 78
2.5.5.4.2.2 肺臓炎 83
2.5.5.4.3 その他の安全性の課題 87
2.5.5.4.4 サブグループにおけるオラパリブの評価 87
2.5.5.4.4.1 妊娠及び授乳 87
2.5.5.5 リスク管理 87
2.5.5.6 市販後安全性報告 89
2.5.5.7 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの安全性プロファイル 89
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1 治療について 90
2.5.6.2 オラパリブのベネフィット 91

2.5.6.3 オラパリブのリスク 93
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価 94
2.5.6.5 付録 95
2.5.6.5.1 オラパリブの副作用の発現割合 95
2.5.6.5.2 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の同等性の生物学的エビデンスを裏付けるデータ 108
2.5.6.5.3 卵巣癌及び前立腺癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者のオラパリブに対する奏効が同程度であることを示す臨床データ 114
2.5.7 参考文献 118

表目次

表 1 乳癌での腫瘍（生殖細胞系列及び体細胞）*BRCA* 遺伝子変異 14
表 2 OlympiA 試験のデザイン 19
表 3 規制当局への主要な相談の概要 23
表 4 OlympiA 試験：主な有効性の結果の要約（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 34
表 5 *BRCA* 遺伝子変異陽性トリプルネガティブ乳癌患者に対する二次又は三次治療の主な有効性の結果 55
表 6 転移性乳癌患者での生殖細胞系列／体細胞 *BRCA* 遺伝子変異状態別のオラパリブ単独投与の臨床転帰 58
表 7 有害事象の発現状況（OlympiA 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 64
表 8 有害事象の発現状況（OlympiA 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、安全性解析対象集団）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 66
表 9 オラパリブの臨床プログラムにおける骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況 75
表 10 オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍の発現状況 80
表 11 オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎の発現状況 84
表 12 海外における医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約 88
表 13 OlympiA 試験：オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 96
表 14 OlympiA 試験：オラパリブの投与に伴う臨床検査値異常の発現割合 98
表 15 オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 100

表 16 オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）..... 103
表 17 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の副作用の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 106
表 18 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の副作用の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 107
表 19 オラパリブの投与に伴う臨床検査値異常の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ 108
表 20 病的又は病的変異と疑われる生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の種類の比較..... 112
表 21 原発及び転移性乳癌での生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の発現及び両アレル性の不活性化 112
表 22 The Cancer Genome Atlas 乳癌データセットにおける *BRCA* 遺伝子変異の両アレル性の不活性化の解析..... 113
表 23 白金製剤感受性再発卵巣癌患者における生殖細胞系列／体細胞 *BRCA* 遺伝子変異状態別のオラパリブ単独投与の臨床転帰..... 115
表 24 探索的解析：コホート A の生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の有効性（単一の *BRCA* 遺伝子変異を有する患者） 116

図目次

図 1 OlympiA 試験の多重検定手順..... 28
図 2 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 37
図 3 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 38
図 4 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット..... 42
図 5 OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 44
図 6 OlympiA 試験：遠隔無病生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット .. 45
図 7 OlympiA 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 47
図 8 OlympiA 試験：全生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット 48
図 9 *BRCA* 遺伝子変異の状態と相同組換え修復機能不全ヘテロ接合性の消失スコアの相関..... 109

図 10 *BRCA* 遺伝子変異の状態とゲノム相同組換え修復機能不全の相関..... 110
図 11 乳癌及び卵巣癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の相互排他性..... 111
図 12 原発及び転移性乳癌における生殖細胞系列／体細胞 *BRCA* 遺伝子変異のゲノムワイドなヘテロ接合性の消失／相同組換え修復機能不全解析 114

略語及び専門用語一覧表

本概括評価で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AML	急性骨髄性白血病
BICR	盲検下での独立中央評価
BIG	乳癌国際研究グループ
BRCA	乳癌感受性遺伝子
BRCA	乳癌感受性遺伝子
CDK	サイクリン依存性キナーゼ
CDx	コンパニオン診断薬
CHMP	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（米国における臨床検査室改善法）
CNS	中枢神経系
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPS&EG	臨床病期（CS）、エストロゲン受容体状態（E）、核グレード（G）及び治療後の病理的病期（PS）- 疾患スコア評価システム
CR	完全奏効
CRF	症例報告書
CT	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	有害事象共通用語規準
DCO1	2020 年 3 月 27 日：OlympiA 試験の主要解析のデータカットオフ
DCO2	2021 年 7 月 12 日：安全性最新報告での OlympiA 試験のデータカットオフ
DDFS	遠隔無病生存期間
DDR	DNA 損傷応答
DFS	無病生存期間
DNA	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	電子症例報告書
EDC	電子データ収集
EMA	欧州医薬品庁
EORTC QLC-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 item module
ER	エストロゲン受容体
ESMO	欧州臨床腫瘍学会
FAS	最大解析対象集団
FACIT-Fatigue	慢性疾患治療の機能評価－疲労感スケール
FDA	米国食品医薬品局
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋

略語及び専門用語	用語の説明
FIGO	国際産婦人科連合
FISH	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FMI	Foundation Medicine 社
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
gLOH	ゲノムワイドなヘテロ接合性の消失
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	ハザード比
HRD	相同組換え修復欠損
HRDetect	HRD Detect
HRQoL	健康関連の生活の質
HRR	相同組換え修復
ICH	医薬品規制調和国際会議
IDFS	浸潤性疾患のない生存期間
IDMC	独立データモニタリング委員会
IHC	免疫組織化学
ITT	Intention-to-treat
LOH	ヘテロ接合性の消失
LSMean	最小二乗平均
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MDS	骨髄異形成症候群
MRI	磁気共鳴画像診断
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立がん研究所
NRG	NCI supported National Clinical Trials Network Group
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PARP	ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
pCR	病理学的完全奏効
PD-1	programmed cell death protein-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間
PFS2	無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間
PgR	プロゲステロン受容体
PR	部分奏効
PRO	患者の自己評価による医療効果
PS	Performance status
PSR	白金製剤感受性再発

略語及び専門用語	用語の説明
QoL	生活の質
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	医薬品リスク管理計画
RMST	restricted mean survival time
rPFS	画像診断に基づく無増悪生存期間
RSI	安全性参照情報
SAP	統計解析計画書
s*BRCA*	体細胞の *BRCA* 遺伝子（腫瘍細胞のみで検出され、生殖細胞系列では検出されない *BRCA* 遺伝子バリアント）
STEEP	standardised terms for efficacy endpoints
t*BRCA*	腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
vs	対
VUS	意義不明の変異

本概括評価内での取り決め

BRCA 関連用語

本概括評価で「*BRCA* 遺伝子変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics による、シークエンスバリアントの解釈及び報告に関する基準についての提言（Richards et al 2015）に従う、機能喪失を生じる *BRCA1* 遺伝子変異又は *BRCA2* 遺伝子変異（生殖細胞系列又は腫瘍細胞のいずれかで検出）をいう。

- 生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異に特に言及する際は、g*BRCA*m という略語を使用する。
- 腫瘍細胞で *BRCA* 遺伝子変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子変異であることを示す t*BRCA*m という略語を使用する。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 遺伝子変異を有し、g*BRCA* 遺伝子変異がないことが判明している患者については、体細胞に *BRCA* 遺伝子変異があることを示す s*BRCA*m という略語を使用する。
- 機能喪失を生じる *BRCA* 遺伝子変異を有する患者は、*BRCA* 遺伝子変異陽性（*BRCA*mutated）に分類し（略称 *BRCA*m）、生殖細胞系列の場合は g*BRCA*m 又は cf*BRCA*m/ct*BRCA*m（血液／血中循環腫瘍 DNA［ctDNA］検査により検出）、腫瘍細胞の場合は g*BRCA*m 又は s*BRCA*m（組織検査により検出）で示す。
  - Myriad による検査で確認された機能喪失を生じる遺伝子変異は、「機能喪失を生じる遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）」とする。
- 意義不明の *BRCA* 遺伝子変異（VUS）を有する患者については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS、t*BRCA* VUS 又は cf*BRCA* VUS）とする。
- *BRCA* 遺伝子野生型又は *BRCA* 遺伝子多型を有する患者は、*BRCA* 遺伝子野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。血液又は腫瘍検体で検出された場合は、それぞれ g*BRCA* 遺伝子野生型（g*BRCA*wt）又は t*BRCA* 遺伝子野生型（t*BRCA*wt）に分類する。

- 機能喪失を生じない *BRCA* 遺伝子変異の患者集団は、non-*BRCA*m に分類する。血液検査又は腫瘍検査を用いて機能喪失を生じないことが確認された患者集団は、それぞれ non-g*BRCA*m 又は non-t*BRCA*m に分類する。*BRCA*wt/VUS という略語も使用可能ではあるが好ましくない。
  - Myriad の CDx を用いた g*BRCA* 遺伝子検査又は同社の CLIA 認証検査施設で実施する g*BRCA* 遺伝子検査のいずれかで検査された患者集団については、Myriad g*BRCA* という略語を使用する。また、これらの検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については Myriad g*BRCA*m という略語を使用する。

本申請の取り決めに関する更なる詳細は、臨床的有効性 2.7.3 項を参照のこと。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

オラパリブは、経口投与が可能な強力な PARP 阻害剤であり、DNA 修復機構が破綻した細胞を標的とし、正常細胞には作用せずに腫瘍細胞を選択的に死滅させる薬剤である。

米国及び欧州における申請効能・効果*：Olaparib is indicated as monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with *BRCA* mutated, HER2-negative, high-risk early breast cancer who have previously been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

*詳細は海外添付文書案に記載する。

オラパリブによる治療開始前に、患者が生殖細胞系列又は体細胞に *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）を有することを確認しなければならない。米国では、*BRCA* 遺伝子変異を確認するためにオラパリブのコンパニオン診断システムとして FDA 承認の診断システムを使用する予定である。欧州連合では、バリデート済みの検査を用いて *BRCA* 遺伝子変異を確認する。

米国及び欧州における申請用法・用量：オラパリブの推奨用量は 300 mg（150 mg 錠×2 錠）1 日 2 回経口投与（1 日総投与量 600 mg）である。100 mg 錠は減量を行う場合に使用可能である。

投与期間は 1 年間又は疾患再発のいずれか早い時点までが推奨される。ホルモン受容体陽性乳癌患者は、地域のガイドラインに基づき内分泌療法を継続して併用すること。

2.5.1.2 早期乳癌：治療の選択肢及びメディカル・ニーズ

2.5.1.2.1 疾患背景

乳癌

乳癌は世界で最も罹患率が高い癌であり、2020 年の新規罹患数は 230 万人（全ての癌の新規罹患数の 11.7%）と推定される。また、乳癌による死亡者数は癌による死亡原因の第 5 位であり、2020 年の推定死亡者数は 684,000 人である。米国では、2021 年の乳癌の新規罹患数は 284,000 人、乳癌による死亡者数は 44,000 人と予測されている（Siegel et al 2021）。乳癌の診断及び治療は進歩しているものの、米国では、乳癌と診断された女性の約 6%に初回診断時に転移病変が認められるが、早期乳癌と診断された女性の最大 30%が最終的に再発・転移性進行乳癌に進展する（O'Shaughnessy 2005）。欧州共同体では、2020 年の乳癌の新規罹患数は男女合わせて 355,457 人、乳癌による死亡者数は 91,826 人と報告されている（ECIS 2020）。転移性乳癌は現在も治癒不能の疾患であり、5 年時生存割合は 25%と推定されている（Cardoso et al 2009）。

乳癌は多様な疾患であり、最適な治療は腫瘍の病理学的特性及び分子学的特性によって異なる。早期乳癌（I 期～III 期）とは、所属リンパ節転移の有無に関わらず乳房に病変が限定された癌であり、遠隔転移を認めないものと定義される。I 期～III 期の乳癌に対する治療は通常、外科手術と放射線治療からなり、再発リスクが高い患者には、これらの治療に化学療法が術前又は術後に追加される（それぞれ、術前化学療法又は術後化学療法）。また、ER 及び／又は PgR 並びに HER2 の発現状態により内分泌療法や抗 HER2 療法等の他の薬物療法も追加される。残念ながら、女性の乳房に病変が限定された早期乳癌患者の約 30%、更にリンパ節転移を認める早期乳癌患者の約 75%で最終的に再発が認められる（Rosen et al 1989）。これは、完全切除術後にも致死的な転移につながる微小転移病変の存在を示唆している。

乳癌における *BRCA* 遺伝子変異

一般集団において、g*BRCA* 遺伝子変異を有する場合、乳癌発症のリスクは高まる（Kuchenbaecker et al 2017、Antoniou et al 2003）。g*BRCA* 遺伝子変異を伴う乳癌は発症年齢が低く（Mavaddat et al 2012）、このことは、OlympiA 試験で対象患者の術前／術後化学療法後の無作為割付け時の年齢中央値が 42 歳であり（Tutt et al 2021）、OlympiAD 試験で対象患者（進行性／転移性乳癌患者）の無作為割付け時の年齢中央値が 45 歳であったことからも明らかである（Robson et al 2017）。

BRCA 遺伝子変異を有する患者が乳癌を発症した場合、HER2 陰性乳癌（IHC スコア 0、1+又は 2+/FISH 法で増幅検出されず）である場合が多く、ER 及び／又は PgR 陽性（陽性腫瘍細胞の割合が 1%以上）又は TNBC（陽性腫瘍細胞の割合が 1%未満）のいずれかとなる。HER2 陽性乳癌も認められるものの、その割合は非常に低い（Mavaddat et al 2012、Evans et al 2016、Winter et al 2016）。

乳癌患者の約 3～5%は *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性である（Dorling et al 2021、Malone et al 2006）。*BRCA1* 遺伝子変異陽性乳癌の約 70%は TNBC である。一方、*BRCA2* 遺伝子変異陽性乳癌は ER 及び／又は PgR の発現が陽性である割合が高い（Mavaddat et al 2012、Song et al 2020）。内分泌療法及び HER2 に対する標的薬は TNBC 患者の治療選択肢とならないため、これらの患者には化学療法が全身療法の主な選択肢となる。ホルモン受容体陽性の早期乳癌患者はいずれも、内分泌療法の適応となる。

BRCA 遺伝子変異陽性乳癌は高リスクの特性を示し、予後は不良である。*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性乳癌の特徴には、病理学的に悪性度が高い、腫瘍境界が圧排性である、TP-53 遺伝子変異陽性、RAD51 の機能喪失、極度のゲノム不安定性及び DNA 架橋薬に対する感受性等があり、*BRCA1* 遺伝子変異陽性乳癌では更に、basal-like サブタイプ及び ER 陰性の頻度が高い（Turner et al 2004）。TNBC は *BRCA1* 遺伝子変異陽性の割合がより高く、化学療法への高い奏効にもかかわらず、早期（診断後 1～3 年目）に再発し、内臓・脳転移を来す可能性が高く、再発から死亡までの期間が短い（Dent et al 2007）ことから、一般に予後不良である（Metzger-Filho et al 2012）。g*BRCA* 遺伝子変異陽性ホルモン受容体陽性乳癌もまた、生物学的に予後不良であり、高リスク及び中等度リスクの患者が多く低リスクの患者が少ない（Shah et al 2016）。*BRCA* 遺伝子変異陽性の腫瘍において、高リスクの特性を示す腫瘍の割合は、遺伝子変異が生殖細胞系列か体細胞かに関わらず *BRCA*1/2 各遺伝子で同程度であった（Winter et al 2016）。*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性乳癌患者（g*BRCA1* 遺伝子変異陽性 10 例、g*BRCA2* 遺伝子変異陽性 10 例、s*BRCA1* 遺伝子変異陽性 4 例、s*BRCA2* 遺伝子変異陽性 5 例）では、*BRCA* 野生型原発乳癌患者と比較して、N1-N3、グレード 3 の腫瘍、ER/PgR 陰性及び basal-like サブタイプ等の高リスクの特性を示す患者の割合が高かった（Winter et al 2016）。

BRCA 遺伝子変異陽性乳癌患者が転移性疾患に進展した場合も、予後は不良である。Song らにより、*BRCA1* 遺伝子変異を有する乳癌患者では肺及び遠隔リンパ節転移の発現割合が高く、*BRCA2* 遺伝子変異を有する乳癌患者では骨又は肝臓転移が最も多いことが報告された（Song et al 2020）。また、*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異を有する転移性乳癌患者の半数以上が CNS 転移に至ることも示された。最初の再発部位が CNS 及び CNS 以外の遠隔再発である場合、局所再発又は対側乳癌の場合と比較して死亡リスクが高い。

BRCA 遺伝子変異陽性乳癌の罹患率：生殖細胞系列及び体細胞

腫瘍の *BRCA* 遺伝子変異は生殖細胞系列又は体細胞で認められ、TNBC 及びホルモン受容体陽性乳癌で認められる。公表データ及びアストラゼネカ社内で実施した解析結果では、乳癌患者の約 6.8～9.5%で腫瘍に機能喪失を生じる *BRCA* 遺伝子変異が検知され、約 3～5%の患者では生殖

細胞系列由来、2%以上の患者では体細胞由来の *BRCA* 遺伝子変異が認められた（表 1、表 23、表 24）。

表 1　　乳癌での腫瘍（生殖細胞系列及び体細胞）*BRCA* 遺伝子変異

Number of samples		Percentage with tumour, germline, or somatic *BRCA* mutations[a] (n/N)									Data source
		All samples			TNBC			Non-TNBC			
Overall	TNBC	t*BRCA*m	g*BRCA*m	s*BRCA*m	t*BRCA*m	g*BRCA*m	s*BRCA*m	t*BRCA*m	g*BRCA*m	s*BRCA*m	
992 (100%)	145 (14.6%)	6.8% (67/992)[b]	3.9% (39/992)	2.1% (21/992)	-	-	-	-	-	-	Polak et al 2017[c]
1082 (100%)	112 (10.4%)	8.7% (94/1082)	4.6% (50/1082)	2.2% (24/1082)	18.8% (21/112)	10.7% (12/112)	4.7% (5/112)	7.5% (73/970)	3.9% (38/970)	2.0% (19/970)	Lai et al submitted[d]
5381 (100%)	Unknown	9.5% (513/5381)	>3.7% (197/5381)	>2.3% (127/5381)	TNBC status unknown			TNBC status unknown			Lai et al submitted[e]
560 (100%)	194/560 (35%)	14.6%[f] (82/560)	10.7% (60/560)	3.9% (22/560)	Mutation frequencies not broken down by TNBC status			-			Davies et al 2017
21164 (100%)	911 (TNBC status is known for a subset).	8.8% (1852/ 21164)	>3.2% (684/21164)	>2.2% (470/21164)	9.4% (86/911) t*BRCA*m			HR+: 8.3% (112/1352) t*BRCA*m			Sokol et al 2020

[a] Only loss of function mutations are counted.
[b] Includes 7 patients with unknown germline/somatic origin of *BRCA* mutations.
[c] Percentages with *BRCA* mutations were calculated based on Figure 2, Supplementary Figure 3 and Supplementary Figure 12 in Polak et al 2017.
[d] Based on TCGA data (http://www.cbioportal.org/study/summary?id=brca_tcga_pan_can_atlas_2018) and direct comparison of data from blood (germline) and tumour.
[e] Based on classification of samples analysed at Foundation Medicine [US] with computational algorithm to predict germline/somatic status according to Sun et al 2018. Not all *BRCA* mutations were evaluable for germline/somatic origin.
[f] This cohort contains 35% TNBC and analyses frozen tumour samples pre-selected for high tumour content (which may explain a higher *BRCAm* prevalence than in other datasets).

BRCA = breast cancer susceptibility gene; *BRCA*m = *BRCA* mutated; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; HR+ = hormone receptor (ER and/or PgR) positive; n = number of patients; N = total number of patients; s*BRCA*m = somatic *BRCA* mutated; t*BRCA*m = tumour *BRCA* mutated; TNBC = triple negative breast cancer.

乳癌における g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性

g*BRCA* 遺伝子変異及び s*BRCA* 遺伝子変異の高い両アレル性の不活性化、gLOH/HRD との関連性、相互排他性並びに g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の種類の類似性は、乳癌における g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を示している（2.5.4.3 項及び 2.5.6.5.2 項）。複数のトランスレーショナル研究のエビデンス（2.5.6.5.2 項）及び s*BRCA* 遺伝子変異を有する乳癌患者（2.5.4.3 項）、卵巣癌患者及び前立腺癌患者（2.5.6.5.3 項）でのオラパリブの活性に関する臨床的エビデンスを合わせると、g*BRCA* 遺伝子変異又は s*BRCA* 遺伝子変異は、*BRCA* 機能の不活性化、その後の HRR 経路の不全を引き起こし、PARP 阻害に対する感受性を高めることが示唆される。

2.5.1.2.2 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌の治療にオラパリブを使用する根拠

オラパリブ及び *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する治療の根拠

オラパリブ（リムパーザ®）は、経口投与が可能な強力な PARP 阻害剤（ポリ［ADP-リボース］ポリメラーゼ-1 酵素［PARP-1］、ポリ［ADP-リボース］ポリメラーゼ-2 酵素［PARP-2］及びポリ［ADP-リボース］ポリメラーゼ-3 酵素［PARP-3］阻害剤）である。

オラパリブの抗腫瘍効果は、変異遺伝子や蛋白質との直接相互作用でなく、癌細胞の DDR 機構に存在する欠陥に依存するものである。DDR 機構の欠陥は HRD をもたらす遺伝子変異により生じるが、*BRCA* 遺伝子変異はサブタイプの一つにすぎない。オラパリブは PARP を一本鎖 DNA 損傷部位で捕捉し、修復を妨げる（Murai et al 2012）。複製時には、PARP に補捉された一本鎖切断が二本鎖切断に変換される。DNA の二本鎖切断は、HRR と呼ばれる忠実度の高いプロセスにより、正常に修復される。*BRCA* 遺伝子変異陽性の HRD を有する腫瘍は DNA 損傷を正確に修復できないため、蓄積されると腫瘍細胞では致命的となる場合がある。こうした種類の腫瘍に対し、オラパリブによる治療は有効かつ毒性の低い癌治療となる可能性がある。

生殖細胞系列又は体細胞由来の *BRCA1* 遺伝子変異又は *BRCA2* 遺伝子変異を有する乳癌は、腫瘍細胞の BRCA 蛋白機能の喪失、すなわち HRD を生じ、合成致死を利用した PARP 阻害薬による治療が適切となる。

これらの患者に共通する *BRCA* 遺伝子変異に起因する HRD により、病態生理学的特性及び PARP 阻害の特定の介入への応答に関する類似性が生じると考えられている。g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象に、オラパリブ単独投与と標準療法（カペシタビン、エリブリン又はビノレルビン）を比較した第 III 相試験である OlympiAD 試験では、標準療法と比較してオラパリブ投与により病勢進行又は死亡のリスクが 42%低下した（Robson et al 2017）。また、転移性乳癌患者を対象に PARP 阻害薬 talazoparib を評価した第 III 相無作為化試験のデータは、ホルモン受容体の状態ではなく *BRCA* 遺伝子変異の状態が、PARP 阻害薬の治療ベネフィットを高める主な要因であるとする仮説を裏付けるものであった（Litton et al 2020b）。

PARP 阻害薬は、転移性乳癌を含む *BRCA* 遺伝子変異陽性の様々な適応症に対して効果が認められているものの、HER2 陰性早期乳癌に対する治療薬としては未承認である。

2.5.1.2.3 HER2 陰性早期乳癌の現在の治療選択肢

早期乳癌患者に対し、手術又は放射線治療に術前化学療法又は術後化学療法を追加するかどうかの判断は、臨床的特性、腫瘍病期及び病理学の評価に基づいて行われる。無作為割付け試験で全身化学療法を術前又は術後に実施したとき、長期的な予後に有意な差異は認められなかった（Mauri et al 2005、Rastogi et al 2008）。

TNBC 患者では、内分泌療法及び HER2 に対する標的薬は治療選択肢とならないため、術前／術後化学療法が全身療法の主な選択肢となる。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者に対する化学療法の使用は、個々の患者の再発リスク及び内分泌療法に対する奏効の予測によって決定される。根治手術時にリンパ節転移を 4 つ以上有するホルモン受容体陽性乳癌については、全ての患者に対して術後化学療法を実施し、その後内分泌療法を実施することが NCCN ガイドラインで推奨されている（NCCN Guidelines 2021a）。ホルモン受容体陽性乳癌の中でも、悪性度が高い、腫瘍径が大きい（2 cm 以上）、病理学的にリンパ節転移がみられる、再発スコアが高い（OncotypeDX 21 遺伝子検査又は他の多遺伝子検査に基づく）など、高リスクの特性を示す乳癌患者には化学療法の追加も推奨されている。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌については、全ての患者に対して術前／術後化学療法後に術後内分泌療法を実施することが推奨されている（NCCN Guidelines 2021a、ESMO 2019）。

HER2 陰性早期乳癌患者に対する標準的な術前／術後化学療法は、アントラサイクリン系アルキル化剤及びタキサン系薬剤を含むレジメンである。アントラサイクリン系／タキサン系薬剤による連続的な化学療法は、大半の患者に対する標準的な治療法として ESMO ガイドラインで推奨されている（ESMO 2019）。NCCN 及び ESMO の両ガイドラインは、TNBC 患者に対する術前薬物療法としての白金製剤の常用に関するエビデンスは不十分であるとしている。TNBC 患者全体への白金製剤の使用は推奨されていないものの、*BRCA1/2* 遺伝子に病的変異を有する高リスク TNBC 患者（ESMO 2019）及びより有効な局所制御が望まれる患者（NCCN Guidelines 2021a）に対する白金製剤の追加を検討してもよいとしている。標準的な術前化学療法後に pCR に達しなかった高リスク TNBC 患者に対しては、カペシタビンによる術後化学療法を検討してもよい（NCCN Guidelines 2021a、ESMO 2019）。

最近になり、OlympiA 試験の結果が HER2 陰性かつ g*BRCA* 遺伝子変異陽性の高リスク乳癌患者に対する推奨療法として NCCN ガイドラインに追加された。推奨用量は、300 mg を 1 日 2 回、1 年間投与である（NCCN Guidelines 2021a）。また、OlympiA 試験の適格性基準を満たす II 期～III 期の HER2 陰性乳癌を有する女性患者に対するオラパリブによる術後薬物療法が、St Gallen ガイドラインでも推奨されている。これらのガイドラインでは、ER の状態又は白金製剤による治療歴によらず、オラパリブの使用が推奨されている。g*BRCA* 遺伝子変異の確認のため、早期乳癌患者に対する遺伝子検査が推奨されている（Burstein et al 2021）。

最近では、ペムブロリズマブが米国で高リスク早期 TNBC の術前薬物療法（化学療法との併用）及び術後薬物療法（単剤）として承認され、欧州連合では審査中である（Keytruda USPI 2021）。

2.5.1.2.4 その他の開発中の治療法

試験中の術前／術後化学療法

現在、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性及び TNBC の早期乳癌患者を対象に、新規治療法を評価する第 III 相試験が数多く実施されており、その中には、TNBC 及びホルモン受容体陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者を対象とした PD-1 及び PD-L1 阻害薬等の癌免疫療法薬や、ホルモン受容体陽性高リスク乳癌患者を対象とした CDK4/6 阻害薬を評価する試験がある。

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性早期乳癌患者に対する術後化学療法としての CDK4/6 阻害薬が複数の第 III 相無作為化試験で評価されており、現在までに様々な結果が報告されている。PALLAS 試験（NCT02513394）では、術後内分泌療法にパルボシクリブの 2 年間投与を追加したが、術後内分泌療法のみと比較して、3 年時点の浸潤性疾患のない生存割合に改善は認められなかった（Mayer et al 2021）。PENELOPE-B 試験（NCT01864746）では、術後内分泌療法にパルボ

シクリブの 1 年間投与を追加した結果、プラセボ+術後内分泌療法と比較して 2 年時点の浸潤性疾患のない生存割合が改善されたものの、このベネフィットは長期追跡調査（中央値 43 カ月）では認められず、浸潤性疾患のない生存割合の主要評価項目は達成されなかった（Loibl et al 2020）。別の進行中の試験（MonarchE 試験、NCT03155997）では、事前に規定した中間解析の結果、術後内分泌療法へのアベマシクリブの 2 年間投与追加により、2 年時点の浸潤性疾患のない生存割合に有意な改善が認められたものの、長期的なベネフィットの評価には更なる追跡調査が必要である（ICH E1 Guideline 1994、Johnston et al 2020）。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性早期乳癌患者を対象とした ribociclib の第 III 相試験（NATALEE 試験、NCT03701334）は進行中であり、結果は出ていない。

g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者を対象に、術前化学療法としての talazoparib 単独投与を評価した第 II 相予備試験において、pCR 達成割合が 53%と良好な結果が示されたことから（Litton et al 2020b）、第 II 相単群試験が実施された。第 II 相試験の結果、talazoparib 単剤による術前化学療法は有効であり、アントラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の併用化学療法と同等の pCR を達成し、忍容性は概ね良好であることが示された（Litton et al 2020a）。術前化学療法後に残存病変が認められた TNBC 又は *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象に、rucaparib による術後化学療法を評価した第 II 相試験では、ITT 集団における 1 年時点の無病生存割合は、シスプラチン単独投与と比較して rucaparib とシスプラチンの併用療法で改善しなかった（Miller et al 2015）。標準的な術前化学療法への veliparib とカルボプラチンの追加を、カルボプラチンのみの追加と比較した第 III 試験（BrighTNess 試験）では、アントラサイクリン系薬剤を併用又はカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法完了後に使用した患者において、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法で pCR に改善が認められたが、TNBC 全体の集団又は *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者のサブグループでは、カルボプラチンとパクリタキセルの術前化学療法に veliparib を追加することによるベネフィットは認められなかった（Loibl et al 2018）。

2.5.1.2.5 アンメット・メディカル・ニーズ

HER2 陽性乳癌患者には多数の標的治療の選択肢がある一方、HER2 陰性乳癌患者の標的治療の選択肢は限られている。*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌は、弧発性乳癌と比較して発現時期が早く、生物学的に進行が速く、予後不良である。したがって、*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者において、再発リスクを低減し長期的な予後を改善するための分子標的薬による術後薬物療法の開発が強く望まれている。

早期 TNBC 患者は、標準的なアントラサイクリン系／タキサン系薬剤による化学療法を受けても、相当の割合（30～40%）の患者で転移が認められ、最終的に癌により死亡する（Haffty et al 2006、Nielsen et al 2004、Tan et al 2008）。術前化学療法を受けた TNBC 患者でも、手術時点で pCR が得られなかった（non-pCR）場合は再発リスクが高く、生存転帰が不良である（Cortazar et al 2014）。TNBC で術前／術後化学療法を実施後も、最初の数年以内の早期に再発するリスクがあり、ひとたび転移すると肺及び肝臓等の重要臓器や脳にまで病変が広がりやすく、他のサブタイプの乳癌よりも OS 中央値が有意に短い（Lin et al 2008、Bianchini et al 2016）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性で術前化学療法後に pCR に達しなかった患者の場合、高悪性度（グレード 3）の腫瘍の患者では non-pCR の TNBC 患者の場合と同様、長期的な予後が不良とされている（Cortazar et al 2014）。

HER2 陰性乳癌患者を対象に術後化学療法を評価した NSABP B-38 試験（NCT00093795）（Swain et al 2013）では、アントラサイクリン系及びタキサン系薬剤による術後化学療法を受けたリンパ節転移陽性患者 4,894 例（ホルモン受容体陽性患者 80%、陰性患者 20%）において、5 年時点の無病生存割合は、4 つ以上の腋窩リンパ節転移を有する患者では約 73%、腋窩リンパ節

転移が 1～3 つの患者では約 85%であり、4 つ以上の腋窩リンパ節転移を有する患者で再発リスクが高いことが示された（HR=2.03、95% CI: 1.75, 2.36、p<0.001）。

CREATE-X 試験（Masuda et al 2017）では、術前化学療法後に pCR に達しなかった HER2 陰性乳癌患者において、カペシタビンによる術後化学療法により DFS 及び OS に延長が認められたが、臨床的に意義のある治療ベネフィットは TNBC 患者のみで認められ（5 年時点の無病生存割合：カペシタビン群 69.8%、対照群 56.1%）、ホルモン受容体陽性患者では認められなかった（5 年時点の無病生存割合：カペシタビン群 76.4%、対照群 73.4%）。CREATE-X 試験における *BRCA* 遺伝子変異状態別の結果は得られていないが、g*BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性乳癌患者を対象とした OlympiAD 試験（Robson et al 2017）では、オラパリブは、単剤化学療法（うち、カペシタビンが担当医師により最も多く選択された［対照群のうち 42.3%］）よりも優れていた。

術前化学療法後に pCR に達しなかった HER2 陰性乳癌患者、及び術後化学療法を受ける患者で手術時の腫瘍量が多い患者では、再発リスク及びアンメット・メディカル・ニーズが高い。*BRCA* 遺伝子変異を有する高リスク早期乳癌患者において、オラパリブを術後薬物療法として 1 年間投与することにより再発の遅延及び防止が期待でき、治癒不能な転移性疾患への進展を減らすことが期待できる。

BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性早期乳癌患者には、TNBC 患者又は ER 及び／又は PgR 陽性患者が含まれており、*BRCA* 遺伝子変異を有する高リスク早期乳癌患者におけるアンメット・メディカル・ニーズは、上述の範囲の患者に該当するものである。

2.5.1.3 オラパリブの臨床開発プログラムの概要

2.5.1.3.1 申請効能・効果に関連する試験

2.5.1.3.1.1 OlympiA 試験のデザイン

今回の承認申請は、第 III 相試験である D081CC00006 試験（OlympiA 試験）に基づいている。治験依頼者は、米国では NRG Oncology、米国以外ではアストラゼネカ社であった。米国以外における試験の管理及び調整は、BIG が担当した。試験の設定は米国と米国以外で異なり、治験実施計画書、CRF 及びデータベースは別のものを使用したが、内容は統一されていた。患者データの収集には米国と米国以外で異なるデータベースを使用したものの、事前に規定した時期に定期的にデータを 1 つのデータベースに集約した。全ての評価項目及び IDMC の定期的レビュー報告は、Frontier Science の単一のデータベースを用いて分析及び報告された。本試験の解析は 1 つの SAP に基づき実施した。データ保有者は NRG Oncology（米国）及び BIG（米国以外）であり、全世界のデータ収集、解析及び報告は Frontier Science が担当した。

OlympiA 試験の目的は、再発リスクが高いとされる g*BRCA* 遺伝子変異陽性の TNBC 並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者において、十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法の完了後にオラパリブを術後薬物療法として 1 年間投与したとき、IDFS を指標とした臨床的に意義のあるベネフィットを示し、安全性プロファイルは許容可能であるかを評価することであった。

転移性疾患は一般的に治癒不能であることから、主要評価項目である IDFS と長期的な副次的評価項目である OS を裏付ける DDFS を副次的評価項目として設定した。

OlympiA 試験に、再発リスクが高くアンメット・メディカル・ニーズも高い患者を組み入れるため、治験実施計画書に規定した g*BRCA* 遺伝子変異陽性で、適切な術前化学療法又は術後化学

療法並びに適切な胸部及び腋窩手術（放射線治療の有無は問わない）を受けた、下記に該当する患者を適格とした。

- 術前化学療法を受けた患者は、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変があり（non-pCR）（TNBC 並びに ER 及び／又は PgR 陽性患者）、CPS&EG スコアが 3 以上である（ER 及び／又は PgR 陽性患者のみ）（Mittendorf et al 2011）。
- 術後化学療法を受けた患者は、TNBC 患者の場合、腋窩リンパ節転移陽性の原発乳癌又は腋窩リンパ節転移陰性であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが 2 cm を超える（≥pT2）、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合、病理学的に確認した腋窩リンパ節転移が 4 つ以上ある。

表 2　　OlympiA 試験のデザイン

Study number	Design	Patient population	Efficacy endpoints	Study status
D081CC00006 (OlympiA)	A Phase III randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of olaparib vs placebo as adjuvant treatment	High risk g*BRCA1/2*m HER2-ve primary breast cancer patients	Primary: IDFS Secondary: DDFS, OS, HRQoL	Ongoing for OS follow-up

DDFS = distant disease free survival; g*BRCA1/2*m = germline breast cancer susceptibility gene 1/2 mutation; HER2-ve = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HRQoL = health-related quality of life; IDFS = invasive disease free survival; OS = overall survival.

2.5.1.3.1.2　　試験の実施体制

OlympiA 試験は、BIG が世界的な調整を行い、Frontier Science、NRG Oncology 及びアストラゼネカ社と共同で実施中の試験である。治験実施計画書は、アストラゼネカ社、BIG/Frontier Science 及び NRG Oncology が共同で作成し、治験依頼者が 2 者となることを治験実施計画書に反映させることについて同意された後に、内容が統一された 2 つの治験実施計画書が使用された。1 つは米国以外の国（治験依頼者はアストラゼネカ社）で組み入れられた患者に適用される治験実施計画書、もう 1 つは米国（治験依頼者は NRG Oncology）で組み入れられた患者に適用される治験実施計画書であった。本試験の目的及び科学的な内容は 2 つの治験実施計画書で同一であり、異なる点は各国特有の内容（治験薬の配布、試験中の重篤な有害事象の報告について等）のみであった。

無作為割付けのシステムは 1 つであり、単一試験として結果を報告した。患者データの収集には RAVE EDC システムの 2 つのデータベース（NRG が管理する米国の患者用のデータベース及び Frontier Science が管理する米国以外の患者用のデータベース）を使用した。Frontier Science 及び NRG は、データ収集の一貫性を確保するため、2 つのデータベース及び eCRF が可能な限り類似するよう共同でデータベース及び eCRF を設定した。2 つのデータベースのデータは、定期的に 1 つのデータベースに集約された。全ての統計解析及び IDMC の定期的レビュー報告は、BIG の代理で Frontier Science が保有する単一のデータベースを用いて実施及び報告された。

アストラゼネカ社は、治験実施計画書及び SAP に対側乳癌に関する曖昧な記載を認めた。対側乳癌の発現が、誤って対側乳房の二次性乳癌の発現とされていた箇所がいくつか認められたが、対側乳癌の解析は、早期乳癌患者を対象とした試験に関する STEEP のガイダンスに沿って正しく実施された。また、アストラゼネカ社は、データカットオフの取扱いに関するプログラミング

エラーに起因する帳票の数値と原データセットのデータとの不整合を少数特定した。これら 2 点が及ぼす影響については、治験総括報告書、本概括評価、臨床的有効性 2.7.3 項及び臨床的安全性 2.7.4 項の本文中及び表脚注に記載した。

2.5.1.3.2 乳癌を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

OlympiA 試験に加え、乳癌を対象とした以下のオラパリブの第 III 相試験が進行中である。

- D0816C00018 試験（LUCY 試験）は、生殖細胞系列又は体細胞由来の *BRCA1/2* 遺伝子変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象に、オラパリブの単独投与を評価する第 IIIb 相単群非盲検多施設共同試験である。

2.5.1.3.3 その他の癌種を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

オラパリブの臨床開発プログラムでは、他の癌種を対象とした多くの第 III 相及び第 IV 相試験も進行中である。

卵巣癌

- D0818C00001 試験（SOLO1 試験）は、白金製剤を含む初回化学療法後に CR 又は PR を示している *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行（FIGO 進行期分類 III 期又は IV 期）卵巣癌患者を対象に、オラパリブ錠を維持療法として単独投与したときの有効性を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。SOLO1 試験は現在、OS の追跡調査が進行中である。
- D0816C00010 試験（SOLO3 試験）は、最後の白金製剤を含む化学療法後 6 カ月以降に病勢進行が認められた g*BRCA* 遺伝子変異を有する PSR 卵巣癌患者を対象に、オラパリブ（錠剤）単剤による治療の有効性及び安全性を治験担当医師が選択した単剤化学療法（パクリタキセル、トポテカン、ペグ化リポソーム塩酸ドキソルビシン又はゲムシタビンの週 1 回投与）による標準治療と比較評価する第 III 相無作為化非盲検対照比較多施設共同試験である。SOLO3 試験は現在、OS の追跡調査が進行中である。
- D0816C00014 試験（OReO 試験）は、PARP 阻害薬による治療歴を有し白金製剤を含む複数回の化学療法に奏効を示している上皮性卵巣癌患者を対象に、維持療法としてのオラパリブを評価する第 IIIb 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。
- D0816C00020 試験（OPINION 試験）は、白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している g*BRCA* 遺伝子変異陰性の PSR 卵巣癌患者を対象に、オラパリブ錠を維持療法として単独投与したときの有効性及び安全性を評価する第 IIIb 相単群非盲検多施設共同試験である。この試験は、上述の患者集団においてオラパリブの有効性を更に評価し、予後バイオマーカーを検討するための EU Annex IID condition の Post Authorisation Efficacy Study であり、FDA の post marketing commitment 試験（Ref 3238-1）でもある。OPINION 試験は現在、OS の追跡調査が進行中である。
- D0816C00012 試験（ORZORA 試験）は、白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している g*BRCA* 遺伝子変異又は s*BRCA* 遺伝子変異を有する PSR 卵巣癌患者を対象に、維持療法としてのオラパリブカプセルの単独投与の臨床効果及び安全性を評価する単群非盲検多施設共同試験である。この試験は、s*BRCA* 遺伝子変異陽性卵巣癌患者においてオラパリブによる維持療法のベネフィットを更に評価するための EU Annex IID condition

の Post-Authorisation Efficacy Study である。ORZORA 試験は現在、OS の追跡調査が進行中である。

アストラゼネカ社の臨床開発プログラムのほかに、アストラゼネカ社以外が治験依頼者の卵巣癌患者を対象としたオラパリブの第 III 相試験が進行中である。

- D0817C00003 試験（PAOLA-1 試験）（NCT02477644）は、進行期（FIGO 進行期分類 IIIb 期～IV 期）の高異型度漿液性、高異型度類内膜若しくはその他の上皮性非粘液性卵巣癌、卵管癌又は腹膜癌と新たに診断され、白金製剤／タキサン製剤化学療法及びベバシズマブによる初回化学療法後に奏効が得られている患者を対象に、維持療法としてベバシズマブにオラパリブを追加したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験であり、治験依頼者は ARCAGY Research である。PAOLA-1 試験は現在、OS の追跡調査が進行中である。
- GY-004 試験（NCT02446600）は、PSR 卵巣癌、卵管癌又は原発腹膜癌を有する女性患者を対象に、オラパリブ単独投与又はオラパリブと cediranib の併用療法を標準的な白金製剤を含む化学療法と比較する第 III 相無作為化非盲検試験であり、治験依頼者は NCI である。GY-004 試験の主要な終了日は 2020 年 2 月 23 日であり、現在 OS の追跡調査が進行中である。
- GY-005 試験（NCT02502266）は、白金製剤抵抗性又は難治性の再発卵巣癌、卵管癌又は原発腹膜癌を有する女性患者を対象に、オラパリブと cediranib の併用療法を cediranib 単独、オラパリブ単独又は標準的な化学療法と比較する第 II/III 相無作為化非盲検試験であり、治験依頼者は NCI である。GY-005 試験の推定終了時期は 2023 年 6 月である。
- ICON9 試験（NCT03278717）は、初回化学療法後 6 カ月以降に病勢進行が認められた再発卵巣癌患者を対象に、オラパリブと cediranib の併用投与又はオラパリブ単独投与による維持療法を評価する第 III 相無作為化多施設国際共同試験であり、治験依頼者はロンドンの University College である。ICON9 試験の推定終了時期は 2023 年 12 月である。
- EPIK-O 試験（NCT04729387）は、g*BRCA* 遺伝子変異陰性の白金製剤抵抗性又は難治性高異型度漿液性卵巣癌患者を対象に、alpelisib（BYL719）とオラパリブの併用療法の有効性及び安全性を細胞毒性化学療法単剤と比較する第 III 相無作為化非盲検実薬対照多施設共同試験であり、治験依頼者は Novartis Pharmaceuticals である。EPIK-O 試験の推定終了時期は 2025 年 1 月である。
- DUO-O 試験（NCT03737643）は、新たに診断された進行期の卵巣癌患者を対象に、デュルバルマブ、化学療法及びベバシズマブの併用療法並びにその後のデュルバルマブ、ベバシズマブ及びオラパリブによる維持療法を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。DUO-O 試験の推定終了時期は 2027 年 12 月である。
- MONO-OLA1 試験（NCT04884360）は、白金製剤を含む標準的な初回化学療法に奏効を示した *BRCA* 野生型進行期（FIGO 進行期分類 III 期～IV 期）高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌患者を対象に、オラパリブ単独投与による維持療法を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。MONO-OLA1 試験の推定終了時期は 2025 年 7 月である。

子宮内膜癌

- DUO-E 試験（NCT04269200）は、新たに診断された進行期又は再発子宮内膜癌患者を対象に、カルボプラチン、パクリタキセル及びデュルバルマブの併用による初回化学療

法並びにその後のデュルバルマブとオラパリブの併用又はデュルバルマブ単独投与による維持療法を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。DUO-E 試験の推定終了時期は 2025 年 3 月である。

前立腺癌

- D081SC00001 試験（PROpel 試験）は、mCRPC を有する男性患者を対象に、一次治療としてオラパリブとアビラテロンの併用療法をプラセボとアビラテロンの併用療法と比較する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。

膵癌

- D081FC00001 試験（POLO 試験）は、白金製剤を含む一次化学療法後に病勢進行を認めない g*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性膵癌患者を対象に、オラパリブ単独投与による維持療法の有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。POLO 試験は現在、OS の追跡調査が進行中である。

2.5.1.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス

FDA 及び EMA への相談の概要を表 3 に示す。

表 3　　規制当局への主要な相談の概要

Date	Consultation	Excerpted results
FDA		
[redacted] 20[redacted]	[redacted] meeting	Written responses provided to sponsor proposal to [redacted].
[redacted] 20[redacted]	[redacted] meeting	To discuss [redacted].
[redacted] 20[redacted]	[redacted] meeting	Written responses provided to sponsor proposal to [redacted].
[redacted] 20[redacted]	[redacted] Meeting	Preliminary comments [redacted]
EMA		
[redacted] 20[redacted]	Scientific advice	CHMP scientific advice provided on [redacted].
[redacted] 20[redacted]	CHMP Rapporteur (FR), CHMP Co-Rapporteur (BE) and PRAC Rapporteur (IT) [redacted] meeting.	The meeting addressed questions pertaining to [redacted]

BE = Belgium; [redacted]; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; [redacted]; FR = France; [redacted]; IT = Italy; [redacted]; PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; [redacted]; [redacted].

2.5.1.5　　「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の遵守

申請者であるアストラゼネカ社は、治験総括報告書（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、9.6 項参照）に記載された活動／措置を実施することにより、GCP の要件及び規範に従って臨床試験が実施されたことを保証する。

アストラゼネカ社の手順書、社内品質管理方法及び監査プログラムにより、臨床試験プログラムが ICH 及び FDA によって策定された GCP に従って実施されたことを保証する。OlympiA 試験に関して、BIG 及び NRG の手順書により、臨床試験が GCP 原則に従って実施されたことを保証する（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、9.6 項参照）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請で新たに提出する生物薬剤学的試験成績はない。

OlympiA 試験で使用した製剤は、市販用製剤と同等の第 III 相試験用製剤（150 mg 錠及び減量用として 100 mg 錠）である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

OlympiA 試験で認められた乳癌患者でのオラパリブの体内動態は、オラパリブ錠 300 mg を 1 日 2 回投与した過去の試験で認められたオラパリブの体内動態と類似していた（臨床薬理試験 2.7.2 項、図 1 参照）。

2.5.3.1.1 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

本申請において、本項に記載すべき新たな成績はない。

2.5.3.1.2 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

最新の母集団薬物動態解析の結果、人種、年齢、性別、体重、癌種のいずれも有意な共変量ではないことが確認された。また、*BRCA1/2* の状態も有意な共変量ではないことが確認された（Olaparib-MS-09［第 5 部 3.3.5.1 項］参照）。

2.5.3.2 薬力学

乳癌患者を対象とした有効性に関する曝露－反応解析の結果、オラパリブの曝露量と IDFS の間に統計学的に有意な相関は認められなかった（OlympiA 試験：Olaparib-MS-09［第 5 部 3.3.5.1 項］参照）。

オラパリブ錠を単独投与した試験の併合データを用いた最新の安全性に関する曝露－反応解析の結果、有害事象発現時の投与間隔における最高血漿中濃度（dC_{max}）及び平均血漿中濃度－時間曲線下面積（dAUC）は、いずれも安全性の評価項目の最良の予測子として、同様の傾向を示した（Olaparib-MS-09［第 5 部 3.3.5.1 項］参照）。過去の解析結果と同様に、オラパリブの曝露量の 1 つ以上の指標と貧血、食欲減退、疲労、悪心、嘔吐及び下痢の間に比較的弱い相関が認められた。貧血については、全ての曝露量の指標と統計学的に有意な相関が認められた。一方、味覚異常、頭痛及び好中球減少症の発現割合に、曝露量の増加に関連する増加は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

アストラゼネカ社は、術前化学療法又は術後化学療法を受けた *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法として、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回投与、錠剤）の承認申請を行う。本項では、開発プログラムのうち、海外添付文書（案）の効能・効果と関連する有効性に焦点を当て、各項目内にデータの制限に関する重要な解析結果を提示する。

2.5.4.1 乳癌患者での有効性評価に用いた試験のデザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

OlympiA 試験は、標準的な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法として、プラセボとの比較によりオラパリブの有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照多施設共同試験である。本試験には、再発リスクが高いとされる g*BRCA* 遺伝子変異陽性の TNBC 並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者が組み入れられた。なお、本試験は当初 ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者を対象としていなかったが、20[redacted] 年に治験実施計画書を改訂し（米国以外：3.0 版［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂］、米国：改訂 2.0 版［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂］）、これらの患者も本試験の対象とした。この治験実施計画書の改訂前には、本試験に TNBC 患者 408 例が無作為割付けされていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.3 参照）。[1]

再発リスクが高く、アンメット・メディカル・ニーズも高い患者を組み入れるため、治験実施計画書に規定した適切な術前化学療法又は術後化学療法並びに適切な胸部及び腋窩手術（放射線治療の有無は問わない）を完了した、下記の基準に該当する患者を適格とした。

- 術前化学療法を受けた患者は、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変があり（non-pCR）（TNBC 並びに ER 及び／又は PgR 陽性患者）、CPS&EG スコアが 3 以上である（ER 及び／又は PgR 陽性患者のみ）（Mittendorf et al 2011）。
- 術後化学療法を受けた患者は、TNBC 患者の場合、腋窩リンパ節転移陽性の原発乳癌又は腋窩リンパ節転移陰性であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが 2 cm を超える（≥pT2）、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合、病理学的に確認した腋窩リンパ節転移が 4 つ以上ある。

適格性基準を満たす患者は、最後の治療（化学療法、手術又は放射線治療）を完了してから原則として 8 週間以内、遅くとも 12 週間以内に本試験に無作為割付けされた。

無作為割付けされた患者は最長 1 年間、治験薬の投与を受けた。全患者を対象に、安全性評価が最初の 1 カ月間は 2 週毎、次の 5 カ月間（投与 24 週目まで）は 4 週毎、その後 6 カ月間は 3 カ月毎、更に投与終了 30 日後に実施された。

本試験開始時、アントラサイクリン系／タキサン系薬剤による術前／術後化学療法を完了した ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する標準治療は内分泌療法のみであった。したがって、ER 及び／又は PgR 陽性の患者に対しては治験実施地域のガイドラインに基づく内分泌療法の併用を許容した。本試験の開始から 3 年後、TNBC non-pCR 患者に対する術前化学療法後のカペシタビンによる術後化学療法を支持するデータが報告されたが（Masuda et al 2017）、OlympiA 試験では、無作為割付けされた治療を受けた後の追加の術後薬物療法の使用は禁止された。

無作為割付けと盲検化

患者はオラパリブ群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。患者は、ホルモン受容体の状態（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性 vs TNBC）、術前化学療法 vs 術後化学療法、乳癌に対する白金製剤による前治療（あり vs なし）により層別割付けされた。

[1] 第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.3、米国以外の治験実施計画書：3.0 版=米国以外 Version 2 及び米国の治験実施計画書：改訂 2.0 版=米国 Version 2

全患者は、無作為割付けから約 10 年後、又は乳癌関連の遠隔再発により IDFS 評価項目に達した時点のいずれか早い時点まで、臨床的評価のため来院することとした。その後は生存調査期に移行し、最後の患者の割付け後 10 年間、1 年毎に生存確認を実施することとした。生存確認のための来院は不要とし、電話、診療記録又は死亡登録による確認を可能とした。

対照薬の選択

g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象に、術後薬物療法としてオラパリブを最長 1 年間投与したときの有効性は優れているとする本試験の仮説を客観的に検証する目的で、対照薬としてプラセボを設定したことは妥当であると考える。OlympiA 試験開始時点では、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者にとって、アントラサイクリン系／タキサン系薬剤による術前／術後化学療法完了後の治療選択肢は内分泌療法のみであった。OlympiA 試験では、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者は、地域のガイドラインに従って、オラパリブ／プラセボと内分泌療法の併用を可能とした。TNBC non-pCR 患者に対する術前化学療法後のカペシタビンによる術後薬物療法を支持するデータが、OlympiA 試験の開始から 3 年後に発表されたが（Masuda et al 2017）、OlympiA 試験では、無作為割付けされた治療を受けた後の追加の術後薬物療法の使用は禁止された。

患者及び治験担当医師を盲検化し、プラセボを対照とし、事前に定めた間隔で再発を評価することにより、IDFS の判定に影響を及ぼす可能性のあるバイアスのリスクを最小限に抑えた。

2.5.4.1.2 OlympiA 試験の評価項目

OlympiA 試験の有効性の評価項目は、FDA の Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics のガイダンスの推奨事項（FDA Guidance 2018）及び CHMP の Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products の Appendix 1 の推奨事項（EMA Guidance 2021）に沿うものであり、また、OlympiA 試験に関連する過去の FDA の [redacted] ミーティング及び CHMP の Scientific Advice（EMA/H/SA/[redacted]/20[redacted]）に基づくものである。

特定可能な全ての腫瘍が切除され、疾患再発による死亡までの時間がより長いと予測される早期乳癌患者に対する術後薬物療法を評価するため、OlympiA 試験では、OS と共に IDFS 及び DDFS を評価した。本試験の主要目的は、オラパリブによる術後薬物療法の IDFS への影響を評価することであった。IDFS は複合評価項目であり、標準化された STEEP の定義（Hudis et al 2007）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、9.8.1.6 項参照）に基づき、無作為割付け日から浸潤性局所又は遠隔再発、対側浸潤性乳癌、乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍又は死亡（原因を問わない）を最初に認めた日までの期間と定義した。

遠隔再発が認められると治癒不能となる疾患の性質から、主要評価項目の IDFS を裏付け、早期乳癌患者を対象とした生存の追跡調査期間の中央値が比較的短い早期の解析時点における OS（副次的評価項目）の特性の評価を助けるため、DDFS を主要な副次的評価項目に設定した。遠隔再発には、再発浸潤性乳癌であると生検で確認又は放射線学的に診断された転移性乳癌、原因を問わない死亡（乳癌による死亡、乳癌以外の癌による死亡又は原因不明の死亡を含む）及び乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍のイベントが含まれた。主要な副次的評価項目である DDFS 及び OS は、事前に規定した階層的多重検定に含めた。

g*BRCA* 遺伝子変異陽性の場合、生涯において他の悪性腫瘍を発現する可能性が高いことや、二次性悪性腫瘍はオラパリブの注目すべき有害事象であることから、対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、二次性腹膜癌及びその他の乳癌以外の二次性悪性腫瘍の発現状況も評価した。

OlympiA 試験では、患者の QoL は術前／術後化学療法、放射線治療及び手術により既に影響を受けている可能性があったため、オラパリブによる術後薬物療法を 1 年間追加することによる QoL への影響を評価するため、PRO 及び HRQoL も評価した。FACIT-Fatigue を治療関連の疲労の測定に用い、EORTC QLQ-C30 を、一次治療後の 1 年間における HRQoL の主要領域の回復を追跡し、特にオラパリブ投与時に報告されている疲労及び消化器症状（悪心、嘔吐、下痢）に焦点をあてて症状を測定する目的で使用した。本試験は様々な国で実施され、多数の患者を組み入れる必要があったことから、信頼できる正確な翻訳が多言語でなされているこれらの患者の自己評価用ツールを選択した。

2.5.4.1.3 統計解析手法

IDFS の主要解析は、330 例の IDFS イベントが報告された時点で行う計画であった。OS 及び DDFS の解析も同時に同じ検定モデルを用いて行う予定であった。

優越性に関する IDFS の中間解析は、主要解析に必要なイベントの半数（165 例のイベント）が最初に無作為割付けされた 50%の患者（すなわち、最初に無作為割付けされた 900 例）に認められた時点で行うこととした。Mature cohort（最初の割付け患者 900 例における 165 例のイベントが含まれる）における IDFS の解析を中間解析で実施する目的は、中間解析の FAS で認められた治療効果が、より長い追跡調査期間でも維持されることを確認するためであった。IDFS の中間解析は、本試験に組み入れられた 1,836 例全例を対象に実施する予定であり、更に IDFS の主要解析と同程度のイベント発現割合を有する 900 例を対象とした解析も実施する計画であった。中間解析の結果、事前に規定したプラセボに対するオラパリブの優越性の統計学的閾値を満たしたため、本中間解析の結果を本試験の IDFS の主要解析とした。中間解析では、IDFS 及び副次的評価項目である OS 及び DDFS に対して異なる α 消費関数を用いた。

階層的検定の戦略が用いられ、まず全ての第 1 種の過誤率（片側有意水準 2.5%）を用いて IDFS の検定を行い、IDFS が有意であった場合、階層検定において棄却されていない評価項目に対する検定統計量に基づき、DDFS（両側有意水準 4%）及び OS（両側有意水準 1%）の検定を行うこととした。検定統計量が棄却されなかった評価項目に対して全て割り当てられた時点で、検定は終了することとした（図 1）。

各評価項目の複合解析のため、各評価項目に対して異なる α 消費関数を用いた（Glimm et al 2010、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、9.8.1.5 項参照）。

今回の中間解析のデータカットオフ時点で、IDFS 及び DDFS の解析には両側有意水準 0.5%、OS の解析には両側有意水準 1%が割り当てられた。

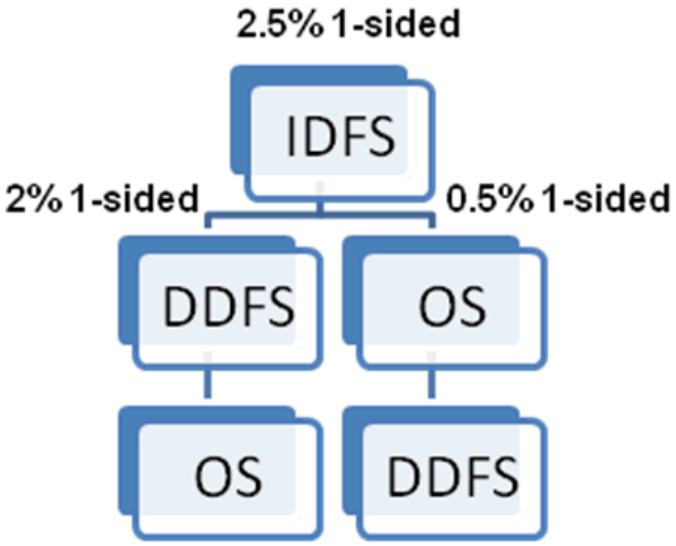


図 1　　OlympiA 試験の多重検定手順

DDFS = distant disease free survival; IDFS = invasive disease free survival; OS = overall survival.

潜在的又は予測される予後因子間での治療効果の一貫性を評価するため、ベースラインの層別因子も含めたサブグループ解析を行った（臨床的有効性 2.7.3.3.1.7 項参照）。

特定のサブグループにおいて、観測されたイベント数が少なく意義ある解析を実施できない場合（いずれかの投与群でイベントを認めた患者数が 5 例未満の場合、解析の実施は適当でないとみなした）、当該サブグループ内では治療と IDFS の関係について解析を行わず、記述統計量のみを示すこととした。

中間解析にて IDFS 及び DDFS について事前に規定したプラセボに対するオラパリブの優越性の統計学的閾値を満たしたため、次の解析では 330 例の IDFS イベントが報告された時点で OS のみについて検定を用いた解析を実施する予定である。その時点では、IDFS 及び DDFS について記述統計を用いた解析を実施する可能性がある。

統計解析の詳細は SAP に記載した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の SAP 参照）。

2.5.4.1.4　　生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子検査

本試験の g*BRCA* 遺伝子変異の状態に関するデータは、診療記録及び CRF から得た治験実施医療機関のデータ及び／又は Myriad Genetic Labotatories Inc.による中央検査結果から入手した。治験実施医療機関の検査結果に基づき本試験に組み入れられた患者は、Myriad の g*BRCA* 検査を用いて再検査を受けた。中国で組み入れられた患者については、現地の規程でヒトの生体サンプルの輸出が許可されず、検体を直接 Myriad に送ることができなかったため、深圳にある Beijing Genomics Institute Clinical Laboratory にて g*BRCA* 遺伝子変異の状態をプロスペクティブに検査した。その結果、中国で組み入れられた患者 247 例が Myriad g*BRCA*m 集団（Myriad により g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団）から除外された。

OlympiA 試験における患者の g*BRCA* 遺伝子変異の状態の分類は頑健であり、実臨床に沿ったものであると考えられる。OlympiA 試験で行った g*BRCA* 検査及び分類方法の詳細は、「BRCA diagnostic testing in D081CC00006 (OlympiA)」に記載した（第 5 部 3.5.3 項参照）。

2.5.4.2 乳癌患者での評価に用いた試験の結果

2.5.4.2.1 OlympiA 試験の結果の解釈に関する留意点

2.5.4.2.1.1 注目すべき有害事象データの報告

本試験実施中、2 つの治験実施計画書の間で注目すべき有害事象のデータの収集方法に違いが生じた。米国以外の治験実施医療機関では、アストラゼネカ社のオラパリブの試験の治験実施計画書に関する標準的な必須事項に従い、治験薬の最終投与から 31 日後以降に発現した二次性悪性腫瘍は注目すべき有害事象として報告されていた。米国以外では、二次性悪性腫瘍は有効性の CRF（二次性悪性腫瘍及び IDFS イベントでない二次性悪性腫瘍）及び安全性の CRF（重篤な有害事象／有害事象）の両方に記録され、有効性のイベント（該当する場合）及び注目すべき有害事象として本試験の帳票に出力された。20[redacted] 年に実施された NRG の治験実施計画書の文言の改訂の結果、2 つの治験実施計画書の間に不一致が生じた。米国の治験実施医療機関では、治験薬との関連性ありと判断された二次性悪性腫瘍（MDS/AML 等）についてのみ、重篤な有害事象として報告する必要があるとしたため、全ての二次性悪性腫瘍（治験薬との関連性ありと判断された MDS/AML を除く）は「二次性悪性腫瘍」及び「IDFS イベントでない二次性悪性腫瘍」として有効性の CRF のみに記録され、有害事象又は重篤な有害事象として報告されなかった。治験担当医師が有効性イベントを再発（同側乳癌、対側乳癌又は非浸潤性乳管癌）と判断した場合、注目すべき有害事象として報告されなかった。NRG の治験実施計画書を米国以外の治験実施計画書に合わせる改訂を FDA に提出済み（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、改訂 6）であり、注目すべき有害事象の包括的な表（事象名は基本語を用いてプログラムによりコード化）は、米国での 90/120 日の安全性報告時点及び欧州連合での RSI に対する初回の回答時点で提供された。本概括評価には、米国での 90 日の安全性報告（安全性最新報告）の際に用いた DCO2 のデータとして 2.5.5.4.2.1 項にその結果を示す。また、有効性及び安全性にわたって報告された全ての潜在的な二次性悪性腫瘍イベントに対して詳細な検討と裁定を行い、治験総括報告書の安全性に関する項（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、12.2.3.2 項参照）及び臨床的安全性 2.7.4 項で全事象を投与群毎に示す。

2.5.4.2.1.2 データカットオフとデータベースロックの間隔

OlympiA 試験のデータカットオフは 2020 年 3 月 27 日（DCO1）、データベースロックは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。[redacted]原因は、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] について、[redacted] [redacted] [redacted] に関し、[redacted] [redacted] [redacted] ためである。[redacted] するため、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータベースロックを実施した。なお、安全性最新報告での OlympiA 試験のデータカットオフは 2021 年 7 月 12 日（DCO2）に実施した。

2.5.4.2.1.3 新型コロナウイルス感染症が試験結果に影響を及ぼす可能性

本概括評価には、2014 年 4 月 22 日（本試験への最初の患者の組入れ日）から 2020 年 3 月 27 日（DCO1）、一部データについては 2021 年 7 月 12 日（DCO2）までのデータが含まれる。DCO1 までの期間に COVID-19 の世界的流行が始まったが、この時点で治験薬投与継続中の患者は 39 例（2.1%）のみであった。世界保健機関が COVID-19 の世界的流行を宣言したのは 2020 年 3 月 11 日であった。今回の中間解析のために、2020 年 3 月 27 日（データカットオフ日）までにアストラゼネカ社により米国以外で取られた措置は、COVID-19 関連の治験実施計画書からの逸脱の収集のみであった。米国では、NCI が 2020 年 3 月 13 日及び 2020 年 3 月 23 日に、患者への

直接的な危険性を軽減するため、並びに患者の安全性の維持及び治療継続のために実施可能な代替的手法を示す目的でガイダンスを発表した（US Department of Health and Human Services 2020a、US Department of Health and Human Services 2020b）。2020 年 3 月には、FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency が発行された（FDA Guidance 2020）。これら及び COVID-19 関連の治験実施計画書からの逸脱の収集の他に、米国の治験実施医療機関で 2020 年 3 月 27 日（データカットオフ日）までに取られた措置はなかった。

2.5.4.2.2 対象集団

OlympiA 試験の対象患者は、十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法（アントラサイクリン系若しくはタキサン系薬剤のいずれか又は両方を含む）を完了した病的又は病的変異と疑われる g*BRCA* 遺伝子変異陽性（治験実施医療機関又は中央の Myriad による検査で確認）HER2 陰性高リスク早期乳癌患者とした。本試験開始当初（2014 年）、プロスペクティブ検査を補助し、本試験の登録患者の選択に使用できる生殖細胞系列及び体細胞の両方の遺伝子変異を検出する t*BRCA* 遺伝子変異検査がなかったため、g*BRCA* 遺伝子変異を有する乳癌患者のみを組み入れていた。HER2 陰性高リスク患者の定義は次のとおりとした。

1 術前化学療法後に手術を受けた患者

- TNBC 患者の場合、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変がある（non-pCR）。
- ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変があり（non-pCR）、かつ CPS&EG スコアが 3 以上である。

2 初回の手術後に術後化学療法を受けた患者

- TNBC 患者の場合、腋窩リンパ節転移陽性の原発乳癌（≥pN1、腫瘍径は問わない）又は腋窩リンパ節転移陰性（pN0）であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが 2 cm を超える（≥pT2）。
- ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合、病理学的に確認した腋窩リンパ節転移が 4 つ以上ある。

患者の適格性の確認には、治験実施医療機関の g*BRCA* 検査結果を使用可能とした。治験実施医療機関の g*BRCA* 検査結果がない患者については、その他の適格性基準を満たす場合に中央検査を実施した。

全体として、本概括評価に示す患者集団は、再発リスクが高く、申請効能・効果のとおり術前化学療法又は術後化学療法後のオラパリブ投与によりベネフィットを得られると考えられる患者集団を代表するものであった。本項には DCO1 のデータを示す。

OlympiA 試験は 23 カ国で実施された。1,836 例の g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性乳癌患者が無作為割付けされ、そのうち 50.8%は欧州、13.8%は北米、33.8%はアジア、1.5%はその他の地域（南米）の患者であった。FAS では、年齢、性別、人種及び民族に、投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。人種は大半が白人、性別は大半が女性であった。年齢の中央値は、オラパリブ群 42.0 歳、プラセボ群 43.0 歳であり、約 40%の患者が 40 歳未満であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.1 参照）。FAS の 1,836 例のうち、61.3%（オラパリブ群 62.1%、プラセボ群 60.4%）は閉経前の患者であった。閉経後の女性の約半数（38.4%）は予防的な両側卵巣摘出術による閉経（全体の 19%）であり、投与群間でバランスがとれていた。ECOG PS は 0 の患者が多く（88.7%）（オラパリブ群 89.5%、プラセボ群 87.9%）、残りの患者

は 1（11.3%）（オラパリブ群 10.5%、プラセボ群 12.1%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.5.1 参照）。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でバランスがとれており、本試験の対象集団を代表するものであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.1、表 14.1.5.1、表 14.1.17.1 及び表 14.1.18.1 参照）。Myriad g*BRCA*m 集団の人口統計学的特性は FAS と類似していたが、白人（FAS 66.7%、Myriad g*BRCA*m 集団 76.8%）及びアジア人（FAS 28.9%、Myriad g*BRCA*m 集団 18.3%）の割合には FAS との差がみられた。これは、中国人患者の Myriad による検査結果がないことから予測されていた結果であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.8 参照）。

FAS において、TNBC 患者は 1,509 例（82.2%）、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は 325 例（17.7%）であった。本試験において ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者が少なかったことは、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の早期乳癌患者で *BRCA* 遺伝子変異陽性の割合が低いことを反映している（Kurian et al 2019）。また、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は試験の後半で組入れ可能となり、患者が再発に対して高リスクであることを担保するため、より厳しい基準を満たすことが求められた。具体的には、術前化学療法を受けた患者は、乳房及び／又は切除リンパ節の残存浸潤性病変があり（non-pCR）、かつ、CPS&EG スコア≥3、術後化学療法を受けた患者は、病理学的に確認された腋窩リンパ節転移を 4 つ以上有する必要があった。

無作為割付け時点で 1,325 例（72.2%）が *BRCA1* 遺伝子変異、498 例（27.1%）が *BRCA2* 遺伝子変異、7 例（0.4%）が *BRCA1* 遺伝子及び *BRCA2* 遺伝子変異の両方を有し、5 例（0.3%）には *gBRCA* 遺伝子変異が認められず、1 例（0.1%）は g*BRCA* 遺伝子変異状態が不明であった（治験実施医療機関又は中央測定機関の検査結果に基づく）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2838.1 参照）。全体として、*BRCA* 遺伝子変異の状態は投与群間でバランスがとれていた。

TNBC 患者では、*BRCA1* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する患者が多く、投与群間ではバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.10.2 参照）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者では、*BRCA2* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する患者が多く、投与群間ではバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.10.3 参照）。

試験参加時に g*BRCA* 遺伝子変異検査結果を有していた 1,836 例のうち、治験実施医療機関の検査結果を有していた患者は 1,359 例（74.0%）であった。このうち、998 例（54.4%）は *BRCA1* 遺伝子変異、356 例（19.4%）は *BRCA2* 遺伝子変異、5 例（0.3%）は *BRCA1* 遺伝子及び *BRCA2* 遺伝子変異の両方を有していた。1,836 例の患者のうち、1,539 例（83.8%）については Myriad にて g*BRCA* 遺伝子変異が確認され、272 例（14.8%）は Myriad の検査結果がなかった。Myriad 検査結果のない 272 例のうち、247 例は中国で組み入れられた患者であり、これらの患者についてはヒトの生体サンプルの輸出制限により Myriad g*BRCA* 検査データが得られなかった。残りの 25 例のうち、治験実施医療機関の検査結果を有していた 21 例及び Myriad によりプロスペクティブ検査を受けた 4 例は、Myriad の検査で g*BRCA* 遺伝子変異が認められなかった。中国を除く地域で治験実施医療機関の検査結果に基づき本試験に組み入れられた 1,114 例のうち、1,091 例は Myriad で再検査を受け、そのうち 1,068 例（98.0%）で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された。遺伝子変異状態は投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.10.1 参照）。バイオマーカー検査の詳細は、第 5 部 3.5.3 項「*BRCA* Diagnostic Testing in D081CC00006（OlympiA）」を参照のこと。

全例が、無作為割付け前に十分な局所治療及び全身療法を受けていた。乳癌に対する前治療は投与群間でバランスがとれており、患者は適格性基準を満たす前治療を受けていた。ほとんどの患者（93.7%）が前治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系両方の化学療法を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2838.1 及び表 2842.2 参照）。

乳癌に対する白金製剤による前治療を受けた患者の割合は、全ての層別因子において投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.15.1、表 14.1.15.3 及び表 14.1.15.4 参照）。白金製剤による前治療を受けた患者は 486 例（26.5%）（オラパリブ群 247 例［26.8%］、プラセボ群 239 例［26.1%］）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.15.1 参照）。乳癌に対する白金製剤による前治療を受けた患者の割合は、術後化学療法を受けた患者と比較して術前化学療法を受けた患者で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.15.3 及び表 14.1.15.4 参照）が、術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者それぞれでは、白金製剤による前治療を受けた患者の割合は投与群間でバランスがとれていた。白金製剤による前治療を受けた患者の割合は、術前化学療法を受けた患者で 36.7%（オラパリブ群 36.7%、プラセボ群 36.7%）、術後化学療法を受けた患者で 16.0%（オラパリブ群 16.9%、プラセボ群 15.2%）であった。

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者のうち 291 例（89.5%）（オラパリブ群 146 例［86.9%］、プラセボ群 145 例［92.4%］）が内分泌療法による前治療及び／又は併用療法を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.16.2 参照）。

本試験では、全例で乳癌手術歴が必須とされた。全体で、大半（74.7%）の患者は非温存手術を受けており、無作為割付け前に両側乳房切除術を受けていた患者は 649 例（35.3%）であった。これは、*BRCA* 遺伝子変異陽性患者に対するリスク軽減のための外科的推奨事項と一致していた（NCCN Guidelines 2021a、NCCN Guidelines 2021b、NCCN Guidelines 2021c）。乳房温存手術を受けた患者は 25.2%のみであった。その割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2842.2 参照）。無作為割付け前に乳房温存手術又は乳房切除術（両側又は片側）を受けた患者の割合は、全患者、術前化学療法を受けた患者、術後化学療法を受けた患者のいずれにおいても両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.19.1、表 14.1.19.2 及び表 14.1.19.3 参照）。

2.5.4.2.3 治験実施計画書からの逸脱

DCO1 において、治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 つ以上認められた患者の割合は全体で 13.7%であり、投与群間でバランスがとれていた（オラパリブ群 130 例［14.1%］、プラセボ群 122 例［13.3%］）。両投与群で最も多く認められた重要な逸脱は、除外基準 4 で無作為割付け前に必須とされた検査のいずれかを受けておらず、「病期評価なし又は病期評価不十分」とされた逸脱であった（オラパリブ群 67 例［7.3%］、プラセボ群 66 例［7.2%］）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.2 参照）。この逸脱を含む適格性基準に関連する逸脱が試験結果に与える影響を評価するため、適格性基準に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた患者を除外した事後解析を実施した。

治験実施計画書からの重要な逸脱又は GCP 違反のいずれも、本試験の結論に明らかな影響を及ぼさないと判断された。本試験の結論は頑健であり、試験全体のデータを代表するものと考えられた。有効性データは FAS を対象に評価したが、治験実施計画書からの重要な逸脱により FAS から除外された患者はいなかった。

FAS のうち、有効性に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重要な逸脱（本試験の対象疾患が認められない又は治験薬投与を受けなかった）が認められた患者が 10%を超えた場合、有効性の主要評価項目に対して感度解析を実施することとしていたが、これに該当する治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 つ以上認められた患者は 30 例（1.6%）のみであった。IDFS に関し、適格性基準に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた 223 例を除外した探索的な事後解析を実施した結果、対象患者において治療効果は FAS と概ね一致していた（HR=0.519、95% CI: 0.396, 0.675、p<0.001）（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2844.1 参照）。

本試験の無作為割付けされた治療終了後から IDFS イベントが確認されるまでの間、追加の抗腫瘍療法は禁止されていたが、IDFS イベント発現前に追加の抗腫瘍療法又は他の治験薬投与を受けたという逸脱は報告されなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.2 参照）。

試験の方法又は評価に関連する治験実施計画書からの逸脱が 1 つ以上認められた患者は 106 例（5.8%）であり、いずれの患者も来院時期の混乱に関連しており、COVID-19 の世界的流行による治療の中断に関する逸脱はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 16.2.2.2 参照）。COVID-19 に関連した来院の延期、評価の一部実施、評価未実施、遠隔での評価実施、治験実施医療機関閉鎖、隔離又は患者の意思による自宅での評価実施等を記録するため、これらを治験実施計画書からの逸脱とした。

DCO2 において、当該データはアップデートされなかった。

2.5.4.2.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性

本項のデータは、DCO1 におけるデータであり、DCO2 におけるデータは報告されていない。以降の有効性データは DCO1 のデータに基づくものである。

OlympiA 試験の主な有効性の結果を表 4 に示す。

表 4　　OlympiA 試験：主な有効性の結果の要約（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	FAS		Myriad g*BRCA*m[a]		Mature Cohort	
	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)	Olaparib (N=777)	Placebo (N=762)	Olaparib (N=449)	Placebo (N=451)
IDFS (15.5% maturity in FAS)						
Number of events/total number of patients (%)	106/921 (11.5)	178/915 (19.5)	89/777 (11.5)	163/762 (21.4)	65/449 (14.5)	104/451 (23.1)
HR[b] (99.5% CI)[c]	0.581 (0.409, 0.816)[d]		0.509		0.614 (0.390, 0.951)[e]	
95% CI[c,e]	(0.455, 0.737)		(0.392, 0.657)		(0.448, 0.834)	
p-value (2-sided)[f]	0.0000073		-		0.0018	
Patients invasive disease free at 12 months (%)[g]	93.3	88.4	93.4	87.6	93.7	88.0
Patients invasive disease free at 24 months (%)[g]	89.2	81.5	89.8	79.7	89.6	81.9
Patients invasive disease free at 36 months (%)[g]	85.9	77.1	86.3	74.6	86.1	77.5
DDFS (13% maturity in FAS)						
Number of events/total number of patients (%)	89/921 (9.7)	152/915 (16.6)	74/777 (9.5)	138/762 (18.1)	-	-
HR[b] (99.5% CI)[c,d]	0.574 (0.392, 0.831)		0.504		-	-
95% CI[c,e]	(0.441, 0.744)		(0.379, 0.667)		-	-
p-value (2-sided)[f]	0.0000257		-		-	-
OS (7.9% maturity in FAS)						
Number of events/total number of patients (%)	59/921 (6.4)	86/915 (9.4)	47/777 (6.0)	79/762 (10.4)	-	-
HR[b] (99% CI)[c,d]	0.683 (0.438, 1.053)		0.576		-	
95%CI[c,e]	(0.488, 0.950)		(0.398, 0.823)		-	
p-value (2-sided)[f]	0.0236		-		-	

[a] Excludes patients with only a local or BGI result. Myriad data were not available for China. Percentages are of the number of patients in the population subgroup in question.

[b] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm. Stratification factors were the same as those used in the stratified log-rank test.

[c] The CI for the HR was estimated using the profile likelihood approach.

[d] Inferential, according to the alpha spending rules for the interim analysis.

[e] Exploratory, not inferential

[f] P-value from a stratified log-rank test. Stratification was by chemotherapy type (2 levels: adjuvant vs neoadjuvant), hormone receptor status (2 levels: ER and/or PgR positive, HER2 negative vs TNBC), and prior platinum therapy (2 levels: yes vs no). Stratification factors were based upon the categories used in the randomisation system and were chosen by the pooling strategy. Once the pooling strategy was applied, only the hormone receptor status stratification factor was selected.

[g] Percentages of patients were from the Kaplan-Meier estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

CI = confidence interval; DDFS = distant disease free survival; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; g*BRCA*m = germline breast cancer susceptibility gene mutation; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients; OS = overall survival; PgR = progesterone receptor; STEEP = standardised terms for efficacy endpoints; TNBC = triple negative breast cancer; vs = versus.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.3、表 14.2.6.1、表 14.2.6.4、表 14.2.7、表 14.2.9.1、表 14.2.10 及び表 14.2.12.1 から改変

2.5.4.2.4.1 主要評価項目：浸潤性疾患のない生存期間

表 4 及び図 2 に示したとおり、事前に規定した中間解析時点で、OlympiA 試験の主要評価項目の基準を満たし、プラセボ群と比較してオラパリブ群で IDFS の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ、標準的な術前／術後化学療法を受けた g*BRCA* 遺伝子変異陽性の高リスク早期乳癌患者における浸潤性疾患の再発リスクを減少させた。

DCO1 時点で、FAS（1,836 例）において 284 例に IDFS イベントが発現した（イベント発現割合 15.5%、主要解析に必要なイベント発現例数 330 例中 284 例にイベント発現［情報割合〔目標イベント数に対する実イベント数の割合〕86%］）。追跡調査期間の中央値は、オラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であり（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.3 参照）、IDFS イベントを発現した患者は、オラパリブ群 106 例（11.5%）、プラセボ群 178 例（19.5%）であった（表 4）。なお、IDFS イベントの 67.6%（オラパリブ群 67.9%、プラセボ群 67.4%）は DDFS イベントでもあった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.1）。オラパリブを最長で 12 カ月間投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクの低下（41.9%）が認められた（HR=0.581、99.5% CI: 0.409, 0.816、p=0.0000073）（表 4）。中間解析における IDFS の両側有意水準は 0.5%であった。

いずれの IDFS イベント（浸潤性乳癌の領域／局所再発、遠隔再発、対側浸潤性乳癌、乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍及び原因を問わない死亡）も、発現割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で低い又は両投与群で同程度であった。IDFS イベントが発現した 284 例は、オラパリブ群の 11.5%（浸潤性乳癌の領域／局所再発 1.4%、遠隔再発 7.8%、対側浸潤性乳癌 0.9%、乳癌以外の二次性悪性腫瘍 1.2%、死亡 0.2%）、プラセボ群の 19.5%（浸潤性乳癌の領域／局所再発 2.7%、遠隔再発 13.1%、対側浸潤性乳癌 1.3%、乳癌以外の二次性悪性腫瘍 2.3%、死亡 0%）の患者であった。最も発現割合の高かったイベントは遠隔再発（CNS 又は非 CNS）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.1 参照）。

いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患のない生存患者の割合は高く、1 年時点でオラパリブ群 93.3%、プラセボ群 88.4%（以下同順）、2 年時点で 89.2%、81.5%、3 年時点で 85.9%、77.1%であった（表 4）。

Mature cohort における IDFS の解析結果（最初の割付け患者 900 例における 169 例のイベントが含まれる）から、プラセボ群と比較してオラパリブ群で臨床的に意義のある浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクの低下（38.6%）が認められた（HR=0.614、99.5% CI: 0.390, 0.951、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.4）。Mature cohort において、3 年時点で浸潤性疾患のない生存患者の割合は、プラセボ群（77.5%）と比較してオラパリブ群（86.1%）で高かった。Mature cohort における結果は FAS の結果と一貫しており、有効性がより長い追跡調査期間でも維持されることが確認された。Mature cohort における両投与群の追跡調査期間の中央値は 3.5 年であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.4 参照）。

TNBC 患者並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者における IDFS の Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ臨床的有効性 2.7.3 項、図 10 及び図 11 に示した。

IDFS の有効性データは、FAS と Myriad g*BRCA*m 集団で類似していた（表 4）。

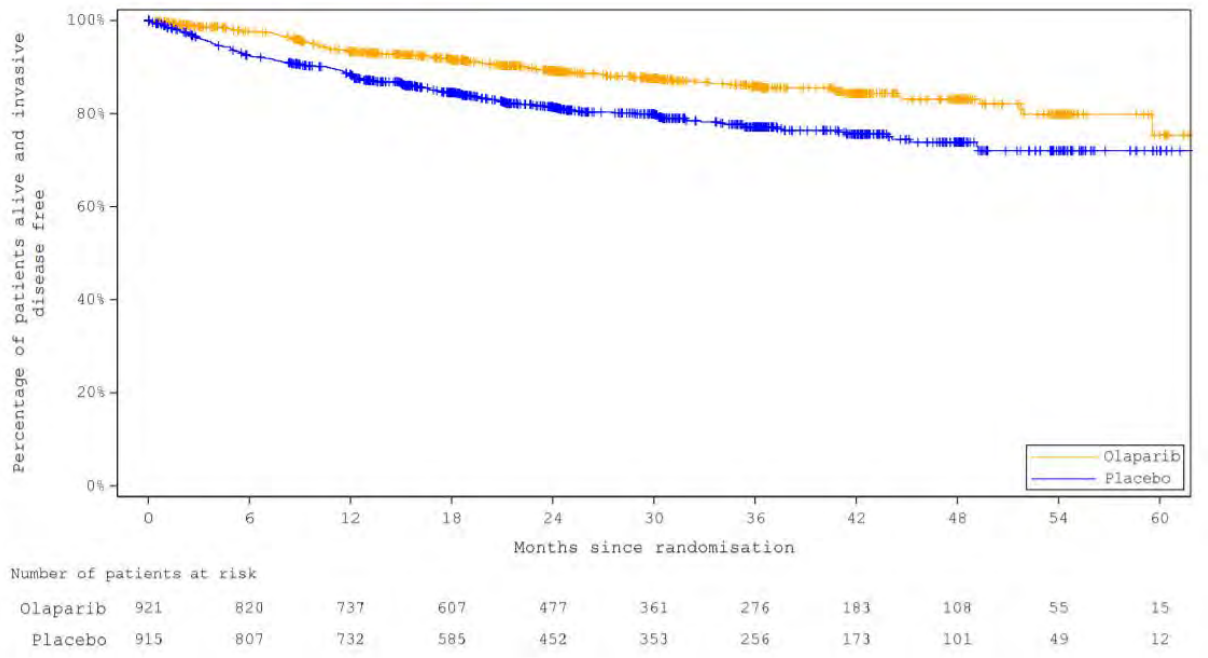


図 2　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = Full Analysis Set.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.1 から引用

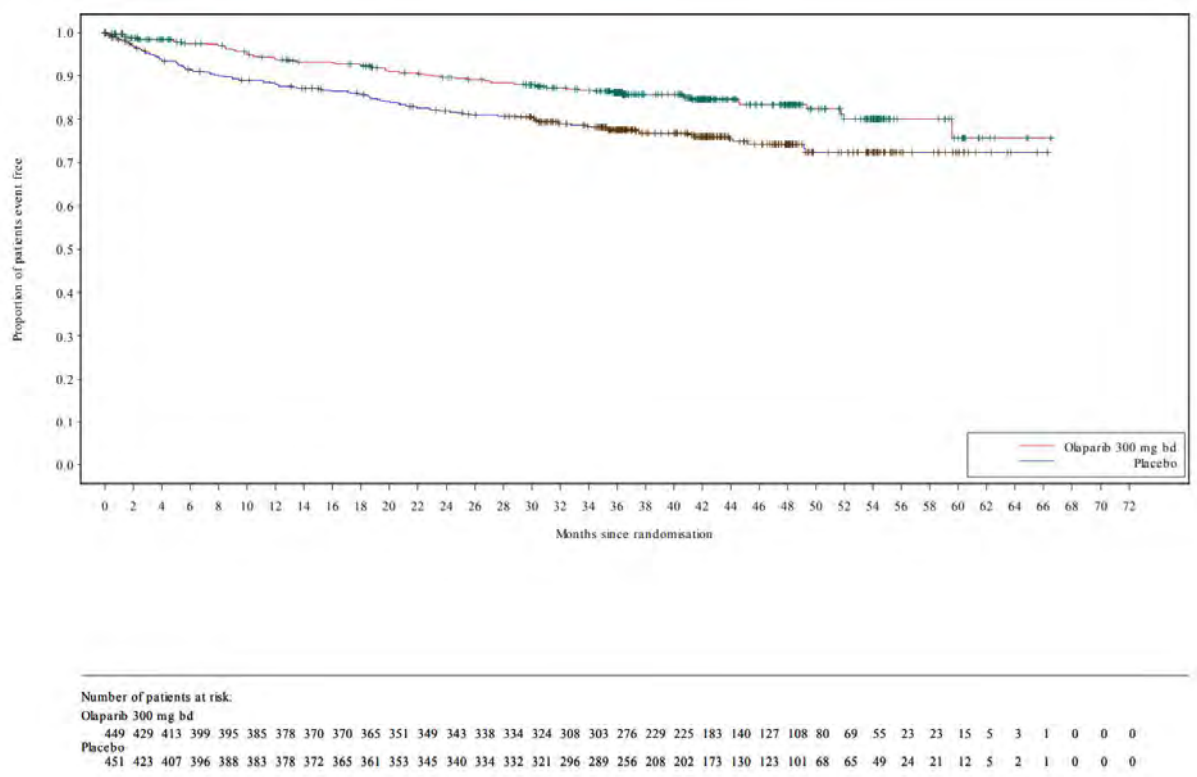


図 3　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13 図 2835.1 から引用

IDFS の感度解析

IDFS の感度解析（中央の病理学的評価に基づくホルモン受容体の状態を用いた解析、未調整の解析、区間打ち切りを用いた解析及び RMST 法を用いた解析）の結果は、主要解析の結果と一貫していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.2 及び表 4 参照）。

RMST 法を用いた解析の結果、RMST 比は 1 より大きく、プラセボ群と比較してオラパリブ群の患者でイベントのない期間が長かったことが示され、この結果は IDFS の主要解析の結果と一貫していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.3 及び表 4 参照）。

IDFS のサブグループ解析

重要な臨床特性、予後特性、人口統計学的特性及びベースライン特性の間での治療効果の一貫性を評価するため、サブグループ解析を実施した。

サブグループ解析の結果（図 4）は、FAS における IDFS の主要解析の結果と一貫しており、事前に規定した大半のサブグループにおいて、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与での治療ベネフィットが確認された。

層別因子のサブグループにおける IDFS

層別因子のサブグループは、eCRF に記録された治験実施医療機関の評価に基づく TNBC 又は ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の状態、術前化学療法又は術後化学療法、及び白金製剤による前治療の有無に基づいた。全ての層別因子のサブグループにおいて、IDFS による治療効果の HR はプラセボ群と比較してオラパリブ群で良好な結果を示し、3 年時点で浸潤性疾患のない患者の割合は、全ての層別因子のサブグループにおいてプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった：

- TNBC 患者（オラパリブ群 86.1%、プラセボ群 76.9%）、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者（オラパリブ群 83.5%、プラセボ群 77.2%）
- 術後化学療法を受けた患者（オラパリブ群 89.3%、プラセボ群 85.4%）、術前化学療法を受けた患者（オラパリブ群 82.5%、プラセボ群 68.0%）
- 白金製剤による前治療あり（オラパリブ群 82.0%、プラセボ群 77.0%）、白金製剤による前治療なし（オラパリブ群 87.3%、プラセボ群 77.1%）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.2 参照）。

層別因子別の IDFS の Kaplan-Meier 曲線は、臨床的有効性 2.7.3 項、図 10～図 15 を参照のこと。

OlympiA 試験の投与と層別因子（ホルモン受容体の状態、術前化学療法 vs 術後化学療法、白金製剤による前治療の有無）を交互作用とした包括的な交互作用の検定の結果、層別因子のサブグループの間で、治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった（p=0.3314）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.5 参照）。事前に規定した各サブグループの交互作用効果の p 値については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1 を参照のこと。評価を行った多数のサブグループの間で、治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった。

ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせた臨床サブグループにおける IDFS データ

ホルモン受容体の状態（治験実施医療機関の評価に基づく ER、PgR 及び HER2 の状態）と前治療としての化学療法の実施時期（術前又は術後）を組み合わせた 4 つの臨床サブグループに対する IDFS のサブグループ解析の結果は、臨床的有効性 2.7.3 項、表 14、図 16 及び図 17（TNBC 患者）並びに表 14、図 18 及び図 19（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者）を参照のこと。

TNBC 患者（術前化学療法又は術後化学療法を問わない）（臨床的有効性 2.7.3 項、図 16 及び図 17 参照）及び ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術前化学療法のサブグループ（臨床的有効性 2.7.3 項、表 14 及び図 19 参照）では、FAS の結果と一貫したオラパリブの臨床ベネフィットが認められた。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループでは、HR の点推定値は 1.357 で一貫しておらず、CI が広く、両投与群で IDFS イベントが発現した患者は 11 例のみであった（臨床的有効性 2.7.3 項、表 14 及び図 18 参照）。このサブグループ因子（ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期の組合わせ）の多様性の検定の結果は有意ではなかった（p=0.536）。

これらの 4 つの臨床サブグループについて更に評価するため、また、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性（治験実施医療機関の評価に基づく）かつ前治療が術後化学療法のサブグループにおける HR の点推定値の見かけ上の不一致について更に評価するため、事後解析として探索的に以下を用いて追加のサブグループ解析を実施した。

- 中央の病理学的評価に基づくホルモン受容体の状態、及び
- 全患者と比較して追跡調査期間の中央値が約 1 年長い Mature cohort の患者（治験実施医療機関によるホルモン受容体の状態の評価に基づく）

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の割合は、治験実施医療機関の評価と比較して中央の病理学的評価の方が高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.8.3 参照）。中央の病理学的評価によるホルモン受容体の状態に基づくサブグループ解析の結果、4 つの臨床サブグループ全てで FAS と一貫した IDFS の HR が認められ、FAS の結果と一貫したオラパリブの治療ベネフィットが確認された。

追跡調査期間が長くイベント発現割合の高い Mature cohort のみを対象とし、治験実施医療機関の評価に基づくホルモン受容体の状態を用いたサブグループ解析の結果、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループにおける IDFS の HR は、FAS における IDFS の HR に近い傾向が認められた。

これらの追加のサブグループ解析の結果は、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループにおける IDFS の HR は、両投与群でイベント数が増加するに従って FAS における IDFS の HR と一致することを裏付けた。

これらの追加解析の結果は、オラパリブのベネフィットに主に影響を及ぼすのは *BRCA* 遺伝子変異の発現であり、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者に対するオラパリブによる術後薬物療法のベネフィットは、ホルモン受容体の状態及び前治療としての化学療法の実施時期には影響されないことを裏付けるものであった（臨床的有効性 2.7.3 項、表 15 参照）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループで認められた HR 点推定値の不一致は、当該サブグループの患者数及びイベント数が少ないことによるものであり、これにより治療効果について不確実性が高い結果が示された。

層別因子の主なベースライン特性及びホルモン受容体の状態（前治療としての化学療法の実施時期のサブグループ別の治験実施医療機関による病理学的評価）

地域、年齢、人種、閉経状態、ホルモン受容体の状態、前治療の化学療法の実施時期（術前／術後）、白金製剤による前治療の有無、*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異、使用した化学療法の種類及び乳癌手術の種類のベースライン特性を評価した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.2～表 14.1.4.7、表 14.1.19.2 及び表 14.1.19.3、並びに第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2885.1～表 2885.10 参照）。

層別因子サブグループ及びホルモン受容体の状態と前治療の化学療法の実施時期の組合わせのサブグループにおけるベースライン特性の評価の結果、サブグループ間では臨床的に予測された差異が認められたが、各サブグループ内においては、ベースライン特性は投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2885.1～表 2885.10 参照）。

北米及び欧州連合では、前治療として術前化学療法を受けた患者の割合が高かったが（TNBC 患者並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者）、アジア太平洋地域では、前治療として術後化学療法を受けた患者の割合の方が高かった。

予測されたとおり、及び疫学どおり、TNBC 患者では *BRCA1* 遺伝子変異が多く、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は *BRCA2* 遺伝子変異が多く認められた。層別因子及びホルモン受容体の状態と前治療の化学療法の実施時期を組み合わせた各サブグループ内では、*BRCA1/2* 遺伝子変異状態は投与群間でバランスがとれていた。

白金製剤による前治療を受けた患者は、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者と比較して TNBC 患者で多く、また、ホルモン受容体の状態を問わず術後化学療法を受けた患者と比較して術前化学療法を受けた患者で多かった。しかし、層別因子及びホルモン受容体の状態と前治療の化学療法の実施時期を組み合わせた各サブグループ内では、白金製剤による前治療の有無は投与群間でバランスがとれていた。白金製剤による前治療を受けた患者が最も少なかったサブグループは、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループであり、その割合は白金製剤による前治療を受けた患者全体の 8.5%であった。

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループでは、アジア太平洋地域で組み入れられた患者の割合がオラパリブ群（32.8%）と比較してプラセボ群でやや高く（36.9%）、年齢の中央値はオラパリブ群（43 歳）と比較してプラセボ群でやや高かった（46 歳）。このサブグループでは、3 例の男性が無作為割付けされ、プラセボを投与された（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2885.9 参照）。

要約

これらの追加解析の結果は、オラパリブのベネフィットに主に影響を及ぼすのは *BRCA* 遺伝子変異の発現であり、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者に対するオラパリブによる術後薬物療法のベネフィットは、ホルモン受容体の状態及び前治療としての化学療法の実施時期には影響されないことを裏付けるものであった（臨床的有効性 2.7.3 項、表 14）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループで認められた不一致は、当該サブグループの患者数及びイベント数が少ないことによるものであり、これにより治療効果について不確実性が高い結果が示された。層別因子のサブグループ及びホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせたサブグループでは、ベースライン特性に投与群間で臨床的に意義のある偏りは認められなかった。

BRCA 遺伝子変異を有する OlympiA 試験の対象集団全体における FAS で認められたベネフィットは、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブによる術後薬物療法の治療ベネフィットを最もよく表している頑健な評価であると考えられる。

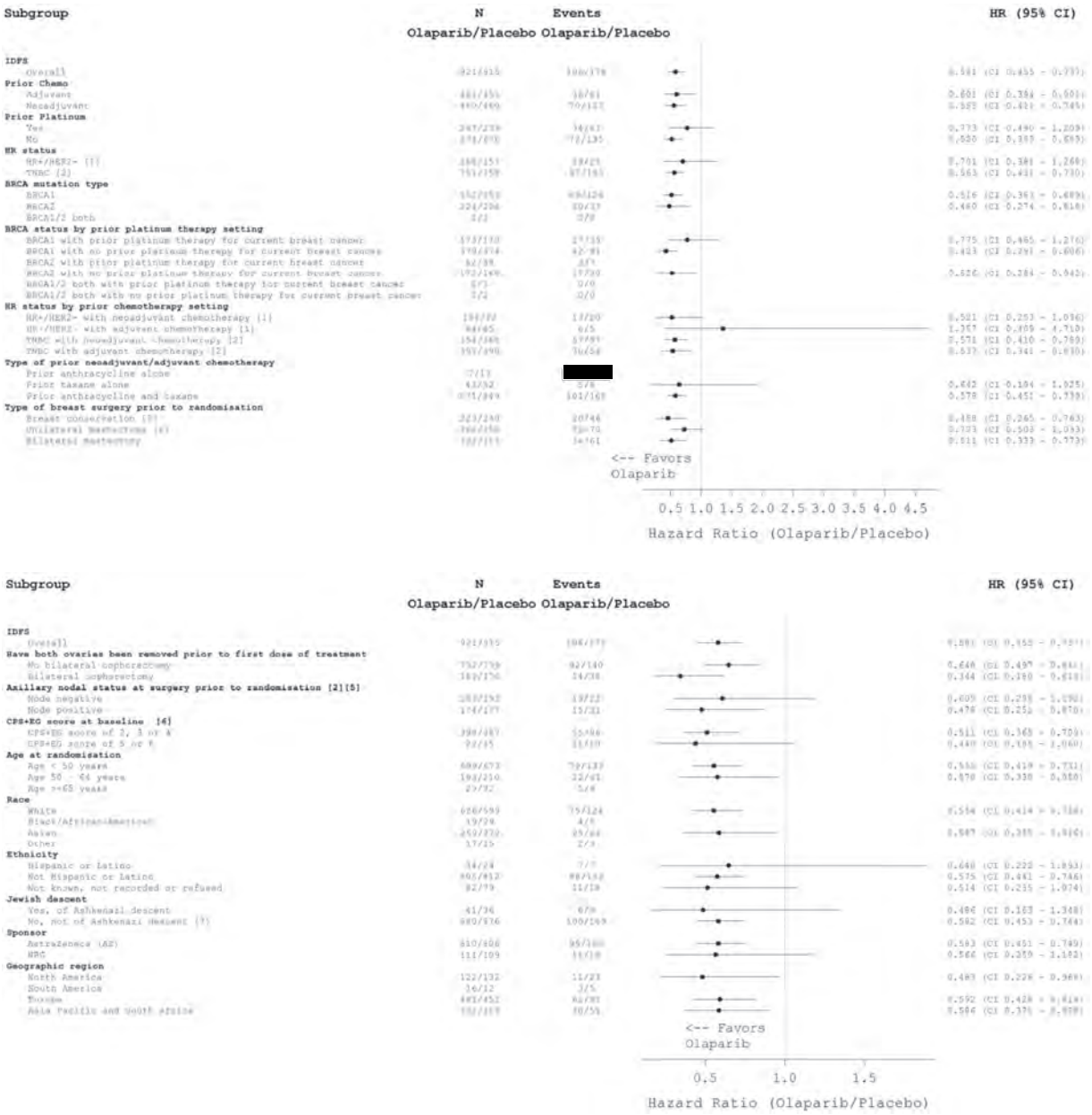


図 4　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット

1. HR+ is defined as ER positive and/or PgR positive.
2. Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.
3. Breast conservation was defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy and breast re-excision of margins.
4. Unilateral mastectomy was defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.
5. TNBC, adjuvant patients only, with sentinel node sampling or axillary node dissection.

6. Post neoadjuvant group only.
7. Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.

Note: Ten olaparib-treated patients and 8 placebo-treated patients in the missing race category table (see Table 14.1.4.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1) were analysed in race subgroup "other".

Note: According to data collected on the eCRF for prior platinum use, 485 patients in total received prior platinum therapy. However, this output takes prior platinum use data from the stratification eCRF which incorrectly indicates one additional patient in the placebo arm received prior platinum (the site confirmed this was not the case). As the database was not updated to amend this discrepancy at this DCO, this output incorrectly shows that 486 patients received prior platinum therapy.

BRCA = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; CPS+EG = clinical stage (CS), oestrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS) – a disease scoring system; DCO = data cut-off; eCRF = electronic case report form; ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; HR+ = hormone receptor positive; HR status = hormone receptor status; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients; NRG = National Cancer Institute supported National Clinical Trials Network Group; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.22.1.1 から引用

2.5.4.2.4.2 副次的評価項目：遠隔無病生存期間

DDFS の結果は、FAS における IDFS の結果と一貫していた。DCO1 時点で、追跡調査期間の中央値はオラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であり、オラパリブ群の 89 例（9.7%）、プラセボ群の 152 例（16.6%）に DDFS イベントが認められた。遠隔再発又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 42.6%低下を示し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下であった（HR=0.574、99.5% CI: 0.392, 0.831、p=0.0000257）（表 4 及び図 5）。中間解析における DDFS の両側有意水準は 0.5%であった。

いずれの時点でも、遠隔再発のない生存患者の割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高く、1 年時点でオラパリブ群 94.3%、プラセボ群 90.2%（以下同順）、2 年時点で 90.0%、83.9%、3 年時点で 87.5%、80.4%であった。

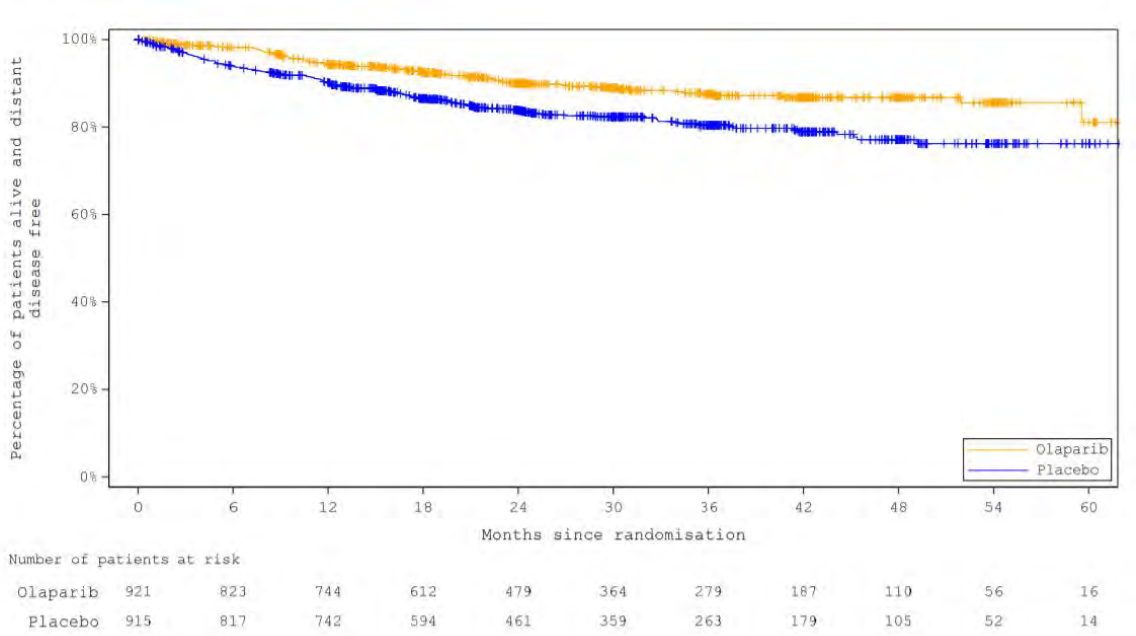


図 5　　OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = Full Analysis Set.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.20.1 から引用

DDFS の有効性データは、FAS と Myriad g*BRCA*m 集団で類似していた（表 4）。

DDFS の感度解析

DDFS の感度解析（中央の病理学的評価データを有する患者を対象とした解析と未調整の解析）の結果は、DDFS の主要解析の結果と一貫していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.12.2 参照）。

DDFS のサブグループ解析

重要な臨床特性、予後特性、人口統計学的特性及びベースライン特性の間での治療効果の一貫性を評価するため、サブグループ解析を実施した。多重性の調整を実施していないこと、サブグループの数が多いこと、及びイベント数が少ないサブグループがあることから、結果の解釈には注意が必要である。

DDFS のサブグループ解析の結果（図 6）は、FAS における DDFS の主要解析の結果と一貫しており、いずれのサブグループにおいてもプラセボ投与と比較してオラパリブ投与での治療ベネフィットが確認された。

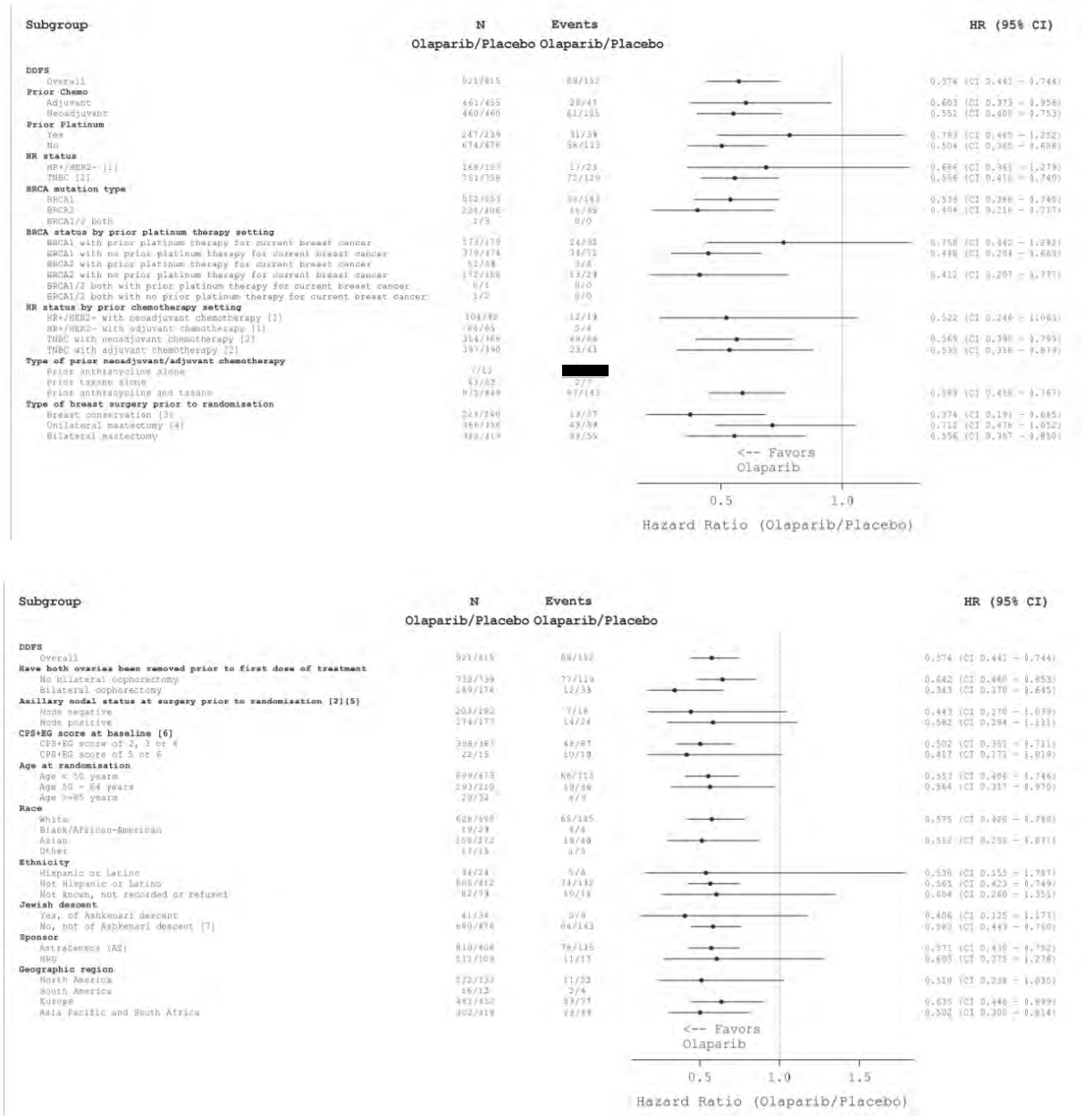


図 6　　OlympiA 試験：遠隔無病生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット

1. HR+ is defined as ER positive and/or PgR positive.
2. Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.
3. Breast conservation was defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy and breast re excision of margins.
4. Unilateral mastectomy was defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.
5. TNBC, adjuvant patients only, with sentinel node sampling or axillary node dissection.

6. Post neoadjuvant group only.
7. Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.

Note: Ten olaparib-treated patients and 8 placebo-treated patients in the missing race category table (see Table 14.1.4.1 OlympiA CSR Module 5.3.5.1) were analysed in race subgroup"other".
BRCA = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; CPS+EG = clinical stage (CS), oestrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS) – a disease scoring system; ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; HR+ = hormone receptor positive; HR status = hormone receptor status; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients; NRG = National Cancer Institute supported National Clinical Trials Network Group; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.22.2.1 から引用

2.5.4.2.4.3 副次的評価項目：全生存期間

DCO1 時点で、OS のイベント発現割合は 7.9%（1,836 例で合計 145 件）であった。追跡調査期間の中央値はオラパリブ群 2.4 年、プラセボ群 2.5 年であった。中間解析における OS の両側有意水準は 1%であり、統計学的に有意な差異は認められなかった。OS の結果より、オラパリブ投与はプラセボ投与と比較して死亡リスクを数値上 31.7%低下させたが、追跡調査期間が短く、イベント数も限られていたため、今回の OS の中間解析時点では統計学的に有意な差異が認められなかったと考えられる（HR=0.683、99% CI: 0.438, 1.053、p=0.0236）（表 4 及び図 7）。

いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で生存割合が高く、オラパリブ群及びプラセボ群でそれぞれ、1 年時点で 98.1%及び 96.9%、2 年時点で 94.8%及び 92.3%、3 年時点で 92.0%及び 88.3%であった。

OS の有効性データは、FAS と Myriad g*BRCA*m 集団で類似していた（表 4）。

次の OS の中間解析（両側有意水準 1.5%）は IDFS イベントが 330 例で発現した時点で実施する予定であり、その時点の OS の推定イベント発現割合は約 10%である。

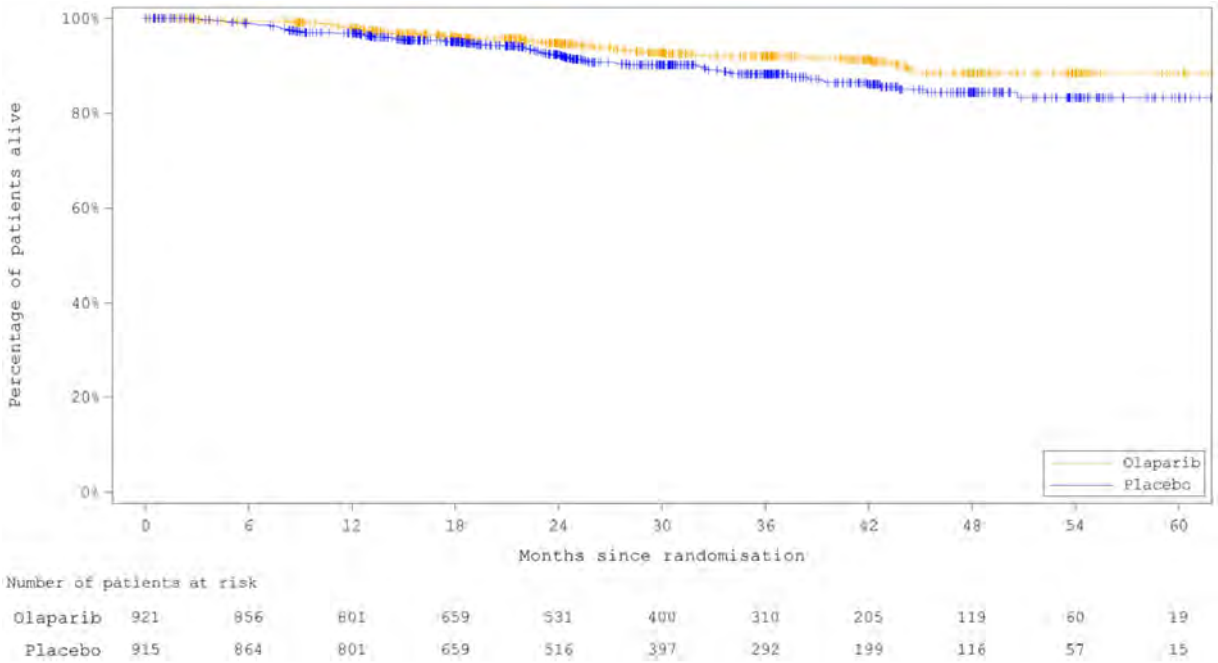


図 7　　OlympiA 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = Full Analysis Set.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.19.1 から引用

OS の感度解析

OS の感度解析（中央の病理学的評価データを有する患者を対象とした解析と未調整の解析）の結果は、FAS における OS の解析の結果と一貫していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.9.2 参照）。

OS のサブグループ解析

サブグループ解析の結果（図 8）は、FAS における OS の解析結果と一貫しており、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性のサブグループを除き、事前に規定したサブグループにおいて、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与での治療ベネフィットが確認された。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性のサブグループでは、イベント数が少なく（オラパリブ群 12 例、プラセボ群 11 例）、CI が広いことから（HR=1.039、95% CI: 0.456, 2.395）、この結果は不確実性が高いことが示唆される。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者においては、IDFS 及び DDFS のサブグループ解析ではプラセボに対するオラパリブの優越性が示された（IDFS：HR=0.701、DDFS：HR=0.686）。以上より、事前に規定したサブグループによって治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスはなかった。

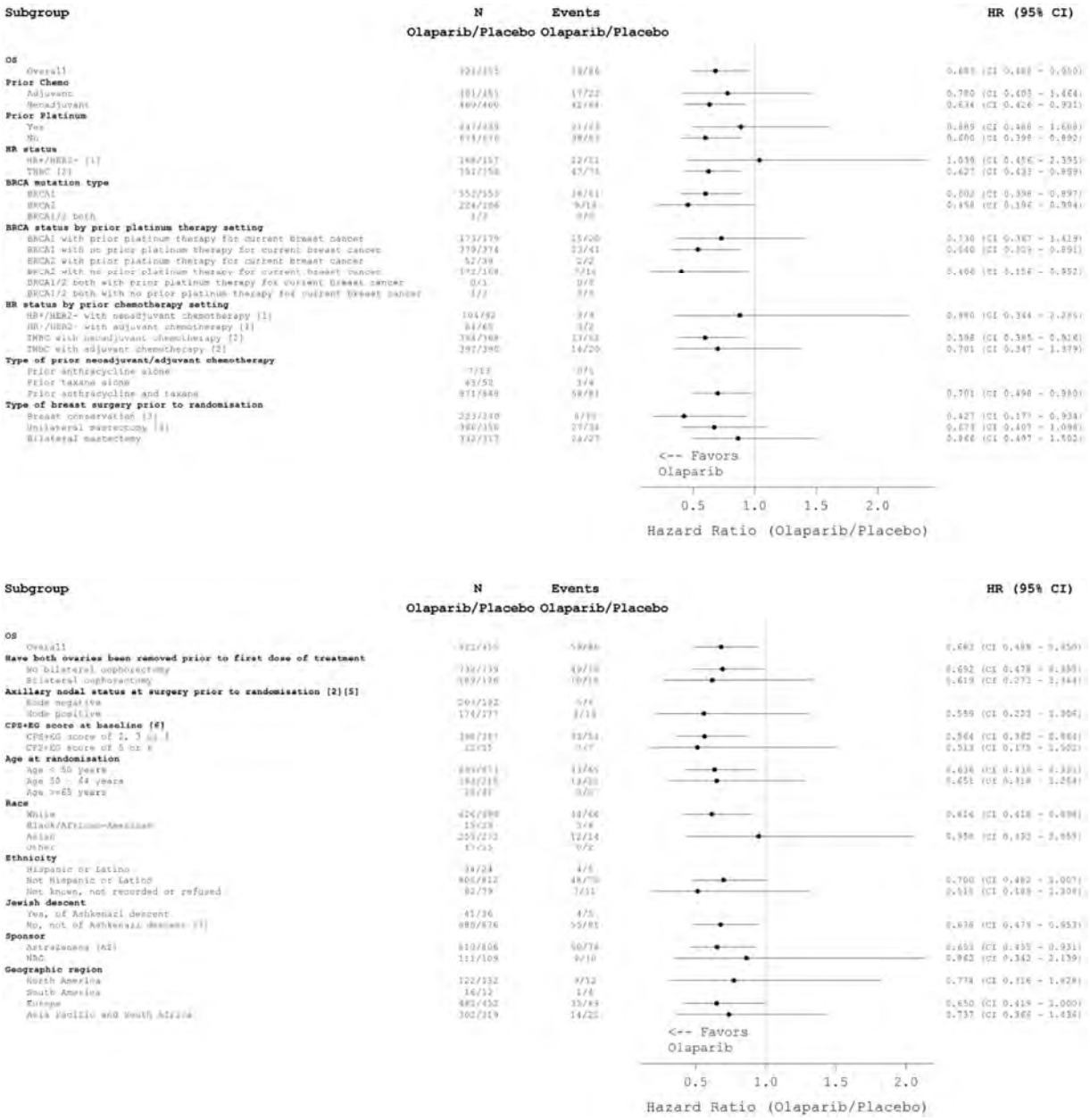


図 8　　OlympiA 試験：全生存期間のサブグループ解析のフォレストプロット

1. HR+ is defined as ER positive and/or PgR positive.
2. Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.
3. Breast conservation was defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy and breast re excision of margins.
4. Unilateral mastectomy was defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.
5. TNBC, adjuvant patients only, with sentinel node sampling or axillary node dissection.

6. Post neoadjuvant group only.
7. Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.

Note: Ten olaparib-treated patients and 8 placebo-treated patients in the missing race category table (see Table 14.1.4.1 OlympiA CSR Module 5.3.5.1) were analysed in race subgroup"other".
BRCA = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; CPS+EG = clinical stage (CS), oestrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS) – a disease scoring system; ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; HR+ = hormone receptor positive; HR status = hormone receptor status; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients; NRG = National Cancer Institute supported National Clinical Trials Network Group; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.22.3.1 から引用

2.5.4.2.4.4 副次的評価項目：無作為割付け後に発現した悪性腫瘍

競合リスクを考慮しない対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で数値上低かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.16、表 14.2.17、表 14.2.18、表 14.2.19 及び表 14.2.20 参照）。

競合リスクを考慮し除外された患者の割合は、投与群間でバランスがとれていた（オラパリブ群 332 例［36.0%］、プラセボ群 317 例［34.6%］）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.16 参照）。競合リスクを考慮した注目すべき悪性腫瘍の要約は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.15 を参照のこと。

競合リスクを考慮した対側浸潤性乳癌の発現割合は、投与群間で認められた数値的な差異を裏付けるものであった（HR=0.83、95% CI: 0.38, 1.83）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.16 参照）。競合リスクを考慮した対側浸潤性乳癌の累積発現割合のプロットは、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.23.1 を参照のこと。

2.5.4.2.4.5 副次的評価項目：健康関連の生活の質

OlympiA 試験の対象集団は、本試験への組入れ及び無作為割付け前に化学療法（術前又は術後）、手術、及び大半は放射線治療による集学的な治療を受けている患者である（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.01）。NSABP 及び他の治験担当医師による過去の研究において、一次治療の終了時点で身体的な苦痛及び多くの症状が認められている（Ganz et al 2011b、Ganz et al 2004）。研究の結果、身体的及び精神的回復には 1 年以上を要する可能性があり、症状は HRQoL の改善期間をはるかに超えて長期間継続する可能性があることが明らかになった（Ganz et al 2011a、Ganz et al 1998a、Ganz et al 1998b、Ganz et al 2002、Bower et al 2000、Bower et al 2006）。したがって、治療の PRO を収集するようデザインされた全ての試験では、HRQoL 及び症状の両方の評価を考慮する必要がある。

OlympiA 試験は、術後薬物療法としての 1 年間のオラパリブ投与が治療からの回復を遅らせるかどうかを評価し、遅らせる場合には症状及び HRQoL のどこに影響があるのかについて評価する重要な機会となる。疲労はオラパリブでよくみられる副作用であることから、このプラセボ対照比較試験の PRO の主要評価項目に設定した。化学療法の実施時期が疲労感の結果に直接影響を及ぼすと推測されたため、前治療として術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者を分けて解析した。

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値（標準偏差）は、術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれも両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.03 及び表 14.2.25.04 参照）。これらのベースラインの FACIT-Fatigue スコアは一般的な集団の基準と比較して低く（より疲労の程度が高いことを示す）（Cella et al 2002、Montan et al 2018）、特に術前化学療法を受けた患者では差が 3 ポイントを上回っており、無作為割付け前の治療が治験薬投与開始前の疲労に影響を及ぼすことが示された。

術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれも、オラパリブ群では 6 及び 12 カ月時点の FACIT-Fatigue スコアの平均値に臨床的に意義のないベースラインからのわずかな低下が認められたのみであり、プラセボ群ではスコアは概ね一定であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.05 及び表 14.2.25.06 参照）。6 及び 12 カ月時点のベースラインからの変化量の調整 LSMean スコアに、術前化学療法を受けた患者（6 カ月時点：-1.3、p=0.024［名目上］、12 カ月時点：-1.5、p=0.025［名目上］）及び術後化学療法を受けた患者（6 カ月時点：-1.3、p=0.017［名目上］、12 カ月時点：-1.3、p=0.027［名目上］）のいずれにおいても、オラパリブ群とプラセボ群との間でわずかな差が認められたが、検出された差は 3 未満であり、事前の規定に基づき臨床的に意義のない差異と判断された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.11 及び表 14.2.25.12 参照）。

18 及び 24 カ月時点で、オラパリブ群の FACIT-Fatigue スコアの平均値は、ベースライン値に回復しており、術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれにおいてもプラセボ群と同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.24.01 及び図 14.2.24.02 参照）。

ベースラインの EORTC QLQ-C30 global health status/QoL 及び機能スコアの平均値（標準偏差）は、術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれにおいても両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。EORTC QLQ-C30 global health status/QoL 及び機能下位尺度の平均値（標準偏差）は、オラパリブ群及びプラセボ群において、6 及び 12 カ月時点のいずれでも概ね一定であった。18 及び 24 カ月時点では、いずれの投与群でも global health status/QoL、日常役割機能及び社会的機能にベースラインからのわずかな改善がみられ、投与群間の差は臨床的に意義のない差異であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。

ベースラインの EORTC QLQ-C30 悪心／嘔吐症状スコアの平均値（標準偏差）も、術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれにおいても両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。オラパリブの既知の安全性プロファイルから予測されたとおり、6 及び 12 カ月時点の EORTC QLQ-C30 消化器症状（悪心／嘔吐）スコアの平均値（標準偏差）は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で増加した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.09 及び表 14.2.25.10 参照）。18 及び 24 カ月時点で、スコアはベースラインまで回復し、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.15 及び表 14.2.25.16 参照）。

2.5.4.3 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の両方を適応とすることを裏付ける臨床的エビデンス

2.5.4.3.1 乳癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を裏付けるトランスレーショナル研究のエビデンス

複数のトランスレーショナル研究のエビデンスは、以下の点について乳癌における g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を示している：

1 g*BRCA* 遺伝子変異又は s*BRCA* 遺伝子変異の高い両アレル性の不活性化

2 g*BRCA* 遺伝子変異及び s*BRCA* 遺伝子変異に関連する HRD／ゲノム不安定性

3 g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の相互排他性及び *BRCA* 遺伝子変異の種類の類似性

g*BRCA* 遺伝子変異及び s*BRCA* 遺伝子変異における高い両アレル性の不活性化

包括的な配列研究の結果、*BRCA1* 遺伝子及び *BRCA2* 遺伝子における体細胞遺伝子変異は、腫瘍形成を引き起こす可能性があることが示された（The Cancer Genome Atlas Network 2012、Burstein et al 2021、Ellis and Perou 2013、Cirello et al 2015）。

大規模な乳癌コホート（21,164 例）において、生殖細胞系列又は体細胞 *BRCA1/2* の両アレル性の不活性化の割合は高く、g*BRCA1* で 90%、s*BRCA1* で 83%、g*BRCA2* で 89%、s*BRCA2* で 70%であった（生殖細胞系列又は体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の評価にはバリデートされた計算法を用いた）（Sokol et al 2020）。

原発乳癌及び転移性乳癌のいずれにおいても、生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の両アレル性の不活性化の割合は高く、原発乳癌では生殖細胞系列で 92.7%、体細胞で 86.3%、転移性乳癌では生殖細胞系列で 92.0%、体細胞で 75.0%であった（FMI 乳癌データセットを用いたアストラゼネカ社内解析、表 21）。非転移性乳癌が大半を占める TCGA 乳癌データセット（The Cancer Genome Atlas Network 2012）を用いたアストラゼネカ社の社内解析においても、生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の両アレル性の不活性化の割合は高く、g*BRCA* 遺伝子変異で 86%、s*BRCA* 遺伝子変異で 82%であり（表 22）、表 21 に示す結果を支持するものであった。

更に複数のソースで、生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の両アレル性の不活性化のエビデンスが報告されており、両アレル性の不活性化の割合は、g*BRCA* 遺伝子変異で約 80～92%、s*BRCA* 遺伝子変異で約 50～91%の範囲であった（Davies et al 2017、Polak et al 2017、Jonsson et al 2019、アストラゼネカ社内解析）。報告された数値に幅がみられるのは、腫瘍検体の第 2 アレル喪失の評価方法が各測定機関の間で標準化されていないためである可能性がある。

BRCA 遺伝子変異の両アレル性の不活性化の割合の高さは、*BRCA* 遺伝子変異が生殖細胞系列由来か体細胞由来かに関わらず不活性化されることを示しており、それにより PARP 阻害薬に対する感受性が同様に付与されると考えられる。

g*BRCA* 遺伝子変異及び s*BRCA* 遺伝子変異に関連する HRD／ゲノム不安定性

BRCA の機能喪失は、DNA 修復経路変異を引き起こし、これは腫瘍における HRD の最大の要因である（Maxwell et al 2017）。複数の独立 HRD アッセイ（Signature 3、HRDetect、Myriad HRD、FMI gLOH 等）が主に卵巣癌コホート及び乳癌コホートを対象に開発された（Abida et al

2020、Abkevich et al 2012、Telli et al 2016、Nik-Zainal et al 2012、Mirza et al 2016、Polak et al 2017、Davies et al 2017）。Myriad HRD スコア及び FMI gLOH 検査については、臨床現場における PARP 阻害薬のベネフィットを予測でき、臨床的有用性が示されている（Mirza et al 2016［niraparib の NOVA 試験］、Coleman et al 2017［rucaparib の ARIEL3 試験］、Ray-Coquard et al 2019［オラパリブの PAOLA-1 試験］）。

公表文献並びにアストラゼネカ社及び FMI による解析結果では、乳癌において、g*BRCA* 遺伝子変異及び s*BRCA* 遺伝子変異が HRD に同等に関連し、病因に対し同等の影響を及ぼすことが示されている。

- Signature 3 との相関（Polak et al 2017 の Supplementary Figure 4 参照）
- HRDetect との相関（Davies et al 2017 の Figure 3 参照）
- ARIEL3 試験に適用した方法を用いて FMI が算出した HRD/gLOH スコアとの相関（5,381 例）（Coleman et al 2017、Sokol et al 2020、［図 9 も参照のこと］）。
- Marquard らの算出による TCGA データ（1,082 例）における HRD スコアとの相関（Marquard et al 2015）

重要な点は、*BRCA* 遺伝子変異は、生殖細胞系列由来か体細胞由来によらず、*BRCA* 野生型腫瘍検体と比較して原発乳癌及び転移性乳癌の両病変における gLOH/HRD と関連性が高いということである（図 12）。

g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の相互排他性及び *BRCA* 遺伝子変異の種類の類似性

TCGA の乳癌コホート（1,082 例）及び FMI の乳癌コホート（1,789 例）において、乳癌では、卵巣癌と同様に既知の体細胞由来の遺伝子変異と生殖細胞系列由来の遺伝子変異は相互排他的であった（図 11）。992 例の乳癌コホートでは、s*BRCA* 遺伝子変異を有する 21 例中、g*BRCA* 遺伝子変異も認められた患者は 3 例のみであり（Polak et al 2017）、相互排他性の傾向は両データセットで一貫していた。g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の相互排他性は、両遺伝子変異の機能的冗長性及び腫瘍形成促進に対する役割を示している。

生殖細胞系列及び体細胞組織で生じる遺伝子変異の種類の比較により、g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異が相互に表現型模写を行うことを示す更なるエビデンスが認められた。s*BRCA* 遺伝子変異にみられる遺伝子変異の種類を評価するため、公表されているデータの解析を行い、OlympiAD 試験で認められた g*BRCA* 遺伝子変異の種類との比較も行った（表 20）。

比較解析の結果、体細胞で認められた遺伝子変異と生殖細胞系列で認められた遺伝子変異の種類は類似しており、両遺伝子変異の生物学的同等性を示す更なるエビデンスが示された（Sun et al 2018［図 11、表 20］）。

これらの高い両アレル性の不活性化、HRD との関連性、相互排他性及び *BRCA* 遺伝子変異の種類の類似性は、早期又は転移性乳癌における g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を示しており、これにより PARP 阻害薬に対するこれらの腫瘍の感受性が高まると考えられる。このことは、*BRCA* 野生型細胞と比較して、患者から樹立した s*BRCA* 遺伝子変異陽性の循環腫瘍細胞は、オラパリブに対する感受性が高いとするエビデンスによっても裏付けられている（Vidula et al 2020）。

2.5.4.3.2 体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者でのオラパリブの有効性

OlympiA 試験では s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者を対象としなかったものの、最新のデータにより、生殖細胞系列検査又は腫瘍検査で確認された生殖細胞系列又は体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性

の乳癌患者におけるオラパリブの臨床ベネフィット及び有効性が裏付けられており、これは申請効能・効果を支持するものである。

Tung et al 2020

第 II 相 TBCRC 048 試験（NCT03344965）（Tung et al 2020）では、Tung らが s*BRCA1/2* 遺伝子変異又は *BRCA1/2* 以外の生殖細胞系列若しくは体細胞系列 HRR 関連遺伝子変異を有する転移性乳癌患者を対象に、オラパリブによる奏効を評価した。組織学的に確認された IV 期の浸潤性乳癌を有し、転移性疾患に対する 2 つ以上の化学療法レジメンで進行を示さなかった患者を適格とした。コホート 2 には、CLIA 承認済みの臨床検査で g*BRCA1/2* 遺伝子変異陰性と確認された場合に限り、CLIA 承認済みの臨床検査により s*BRCA1/2* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）陽性と確認された患者を組み入れた。g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者は、本試験の対象外であった。患者は、ベースラインに CT（CT が禁忌の場合は MRI）で正確に評価可能であり、RECIST 第 1.1 版（以下、RECIST ガイドライン）に基づき繰り返しの評価に適切な測定可能病変を 1 つ以上有していなければならなかった。前治療としての白金製剤を含む術後化学療法は、白金製剤の最終投与から転移性疾患の特定までの期間が 12 カ月を超える場合は可能とした。転移性疾患に対する白金製剤を含む化学療法の使用は禁止した。前治療としてのアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤を含む術前化学療法若しくは術後化学療法又は転移性疾患に対する治療は望ましいとされたが、必須ではなかった。ホルモン受容体（ER 及び／又は PgR）陽性患者の場合、1 回以上の内分泌療法（術後薬物療法又は転移性疾患に対する治療）を受け進行が認められたか、医師により内分泌療法が不適切と判断された患者は組入れ可能とした。

転移腫瘍組織又は血液（すなわち循環腫瘍 DNA）の遺伝子プロファイリングの結果、s*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性と確認された患者は 16 例であった。オラパリブ単独投与を受けた患者 16 例中 8 例（*BRCA1* 遺伝子変異陽性 4 例及び *BRCA2* 遺伝子変異陽性 4 例、ER 陽性 HER2 陰性 4 例及び TNBC 4 例）の s*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍で、奏効が確認された（ORR 50%）。s*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者の PFS の中央値は 6.3 カ月であった（90% CI: 4.4 カ月、算出不能）。s*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者でのこれらの有効性の結果は、OlympiAD 試験の g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者での結果と概ね一致していた（表 6）。

アストラゼネカ社は更に、*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者に対するオラパリブの単独投与を含む、転移性乳癌患者を対象とした探索的試験 2 試験（VIOLETTE 試験［D5336C00001 試験、NCT03330847］及び LUCY 試験［D0816C00018 試験、NCT03286842］）を実施した。

VIOLETTE 試験（NCT03330847）

VIOLETTE 試験は、HRR 関連遺伝子（*BRCA1/2* を含む）の変化に基づき層別化した転移性 TNBC 患者を対象に、二次又は三次治療としての DNA 損傷修復に対する標的薬とオラパリブの併用療法の安全性及び有効性をオラパリブ単独投与と比較評価する第 II 相非盲検多施設共同試験である。全患者は、組織を用いた HRR 関連遺伝子パネル検査用に FFPE 腫瘍検体を提供した。腫瘍組織検体は、原発腫瘍（保存乳癌検体等）又は転移病変の生検いずれも可能とした。腫瘍検体は、オラパリブの HRR 関連遺伝子変異の規定に沿って、FMI FoundationOne® CDx 検査を用いて事前に規定した 15 の HRR 関連遺伝子の変異についてプロスペクティブに検査した。腫瘍検査の結果、患者が *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異陽性（t*BRCA* 遺伝子変異陽性）とされた場合、患者は階層 A のもと、オラパリブ単独投与又はオラパリブと他の DDR 薬の併用投与のいずれかに無作為割付けされた。治験実施医療機関で *BRCA* 遺伝子変異陽性と確認された患者も組入れ可能とした。また、術前薬物療法、術後薬物療法又は転移性疾患に対する治療として、アントラサイクリン系及び／又はタキサン系薬剤の使用歴を必須とした（これらの薬剤が禁忌の患者を除く）。

転移性乳癌に対する白金製剤の使用歴を有する患者は、白金製剤投与中に病勢進行が認められなかった場合に限り組入れ可能とした。

VIOLETTE 試験では、治験実施医療機関又はプロスペクティブ検査で t*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認された 43 例がオラパリブ単独投与群に無作為割付けされ、そのうち 39 例は BICR により奏効評価可能（BICR によりベースラインに測定可能病変［RECIST ガイドラインに基づく］を確認）と判定された。無作為割付けされた 43 例のうち、プロスペクティブ検査で t*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認された患者は 36 例であり、そのうち 33 例は BICR により奏効評価可能と判定された。表 5 に示したとおり、t*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認されたオラパリブ単独投与群 39 例での ORR は 48.7%であり、プロスペクティブ検査で t*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認されたオラパリブ単独投与群 33 例での確定 ORR は 33.3%（11/33 例）であった。VIOLETTE 試験の確定 ORR は、治験実施計画書で規定された 8 週後のスキャンを有する患者のみで評価された。プロスペクティブ検査で t*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認されたオラパリブ単独投与群の PFS の中央値は 6.1 カ月（95% CI: 5.1 カ月、8.9 カ月）であった。

s*BRCA* 遺伝子の状態は、体細胞由来の *BRCA* 遺伝子を予測するため、バリデートされた計算アルゴリズムを用いて FMI FoundationOne® CDx データから確認した（Sun et al 2018）。オラパリブ単独投与群に無作為割付けされた 43 例のうち、FMI 検査により 4 例が s*BRCA* 遺伝子変異陽性、16 例が g*BRCA* 遺伝子変異陽性と予測され、23 例については生殖細胞系列／体細胞の状態が判定できなかった。全体で、オラパリブ単独投与を受けた s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者 4 例中 3 例が BICR により PR と判定され、奏効が確定した患者は 2/4 例（50%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 000197 及び VIOLETTE 試験の治験総括報告書、Listing 16.2.6.1 参照）。

VIOLETTE 試験及び OlympiAD 試験（g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブ単独投与と標準化学療法［カペシタビン、エリブリン又はビノレルビン］の比較試験）の両試験でのオラパリブによる二次又は三次治療を受けた *BRCA* 遺伝子変異陽性 TNBC 患者の主要な有効性の結果を表 5 に示す。

VIOLETTE 試験の t*BRCA* 遺伝子変異陽性患者で確認された確定 ORR 33%は、OlympiAD 試験の g*BRCA* 遺伝子変異陽性 TNBC 患者でのオラパリブ単独投与による二次又は三次治療で認められた確定 ORR と比較して低かったものの、OlympiAD 試験の g*BRCA* 遺伝子変異陽性 TNBC 患者での標準化学療法による二次又は三次治療で認められた確定 ORR 17.4%と比較して高かった。両試験で二次又は三次治療としてオラパリブの単独投与を受けた TNBC 患者（VIOLETTE 試験では t*BRCA* 遺伝子変異陽性患者、OlympiAD 試験では g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者）の PFS の中央値は概ね一致しており、OlympiAD 試験で標準化学療法を投与された患者と比較して長かった（表 5）。

表 5　　*BRCA* 遺伝子変異陽性トリプルネガティブ乳癌患者に対する二次又は三次治療の主な有効性の結果

	VIOLETTE		OlympiAD	
	*BRCA*m by IRT	*BRCA*m by FMI	g*BRCA*m TNBC[d]	
	Olaparib Monotherapy (N=43)	Olaparib Monotherapy (N=36)	Olaparib 300 mg bd (N=62)	Chemotherapy (N=31)
ORR (BICR) EFR[a]				
Number (%) of patients with response	19/39 (48.7)	16/33 (48.5)	27/51 (52.9)	6/23 (26.1)
95% CI[b]	32.42, 65.22	30.80, 66.46	38.46, 67.07	10.23, 48.41
Confirmed[e] ORR (BICR) EFR				
Number (%) of patients with confirmed response	13 (33.3)	11 (33.3)	24/51 (47.1)	4/23 (17.4)
95% CI[b]	19.1, 50.2	18.0, 51.8	32.9, 61.5	5.0, 38.8
PFS (BICR)				
Number of events/total number of patients (%)	23/43 (53.5)	19/36 (52.8)	50/62 (80.6)	26/31 (83.9)
Median PFS (months)[c]	7.3	6.1	5.4	3.0
95% CI	5.5, 8.1[e]	5.1, 8.9	4.0, 5.9	1.5, 4.3

[a] Patients with measurable disease by BICR at baseline, RECIST 1.1 criteria.

[b] The CIs for response rate were calculated using Clopper-Pearson exact method for binomial proportions.

[c] Progression is determined by BICR RECIST 1.1.

[d] Subgroup of TNBC patients treated with randomised therapy in the 2/3 line setting.

[e] 90% CI

A confirmed response means that a response of CR/PR is recorded at 1 visit and confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed with no evidence of progression between the initial and confirmation visit. Both visits must be prior to subsequent anti-cancer therapy.

bd = twice daily; BICR = blinded independent central review; *BRCA*m = breast cancer susceptibility gene mutation; CI = confidence interval; CR = complete response; EFR = evaluable for response; FMI = Foundation Medicine Inc; IRT = interactive response technology; ORR = objective response rate; PFS = progression free survival; PR = partial response; RECIST 1.1 = response evaluation criteria in solid tumours version 1.1; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2886.1、表 2886.2、表 2887.1、表 2877.1、表 2877.2、表 1685.1 及び VIOLETTE 試験の治験総括報告書、表 14.2.1.2a から改変

LUCY 試験（NCT03286842）

LUCY 試験（D0816C00018 試験）は、過去のアントラサイクリン系又はタキサン系薬剤を含む化学療法後に進行した生殖細胞系列又は体細胞 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象に、実臨床現場でのオラパリブ単独投与の臨床効果を評価する第 IIIb 相単群非盲検多施設共同試験であり、アストラゼネカ社が治験依頼者として現在進行中である。*BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子変異陽性と確認された患者を本試験に適格とした。g*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌と確認された患者では、治験実施医療機関の方法に従って、各来院時に最初の病勢進行まで腫瘍評価を行った。s*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌と確認された患者では、RECIST ガイドラインに基づく病勢進行の判定を必須とした。

主要目的は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象に、実臨床現場でのオラパリブ単独投与の臨床効果を PFS に基づき評価することであった。s*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした PFS（RECIST ガイドラインに基づく）に基づくオラパリブ単独投与の臨床効果の評価は、探索的目的とした。

LUCY 試験の g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者における中間解析結果を表 6 に示す。本試験には 3 例の s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者が組み入れられ、有効性の追跡調査が行われている。直近のデータカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施され、治験総括報告書の最終化は 20[redacted] 年の第 [redacted] 四半期の見込みである。

BRCA 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者に対するオラパリブ単独投与

上述の 3 試験の t*BRCA* 遺伝子変異陽性、s*BRCA* 遺伝子変異陽性及び g*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者でのオラパリブ単独投与の有効性データを表 6 に示し、第 III 相試験である OlympiAD 試験の結果と比較する。

オラパリブの治療ベネフィットは、t*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者と s*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者で同様であり、OlympiAD 試験及び LUCY 試験の g*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者におけるオラパリブの治療ベネフィットとも概ね一致した。

表 6　　転移性乳癌患者での生殖細胞系列／体細胞 *BRCA* 遺伝子変異状態別のオラパリブ単独投与の臨床転帰

Study	Number randomised to olaparib	*BRCA*m status	Subtype	Prior lines of chemotherapy for metastatic disease	Median PFS months	ORR (%)
OlympiAD (Study D0819C00003; NCT02000622) final analysis	205	g*BRCA*m	TNBC and ER and/or PgR positive/HER2-negative	0-2	7.03 (95% CI: 5.68, 8.31)	52.1 (95% CI, 44.2, 59.9)[a]
	62	g*BRCA*m	TNBC	1/2	5.4 (95% CI: 4.0, 5.9)	47.1[a] 95% CI: 32.9, 61.5
LUCY (Study D0816C00018; NCT03286842) interim analysis	252	g*BRCA*m	TNBC and ER and/or PgR positive/HER2-negative	0-2	8.11 (95% CI: 6.93, 8.67)	48.6 (95% CI, 42.2, 55.0)
VIOLETTE (Study D5336C00001; NCT03330847) final analysis	43	t*BRCA*m	TNBC	1/2	7.3 (90% CI: 5.5, 8.1)	33.3[a] (95% CI: 18.0, 51.8)
TBCRC 048 NCT03344965 (Tung et al 2020)	16	s*BRCA*m	TNBC and ER and/or PgR positive/HER2-negative	0-2	6.3 (90% CI: 4.4, NA)	50.0 (90% CI: 28, 72)

[a] ORR data are for confirmed responses (by BICR); these were defined as a recorded response of either confirmed or partial response, confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed.

BICR = blinded independent central review; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; *BRCA*m = *BRCA* mutated; CI = confidence interval; ER = oestrogen receptor; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; NA = not available/computable; ORR = objective response rate; PFS = progression free survival; PgR = progesterone receptor; s*BRCA*m = somatic *BRCA* mutated; t*BRCA*m = tumour *BRCA* mutated; TNBC = triple negative breast cancer.

体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者を対象としたアストラゼネカ社が治験依頼者の進行中の試験

LYNK-002 試験（NCT03742895、EudraCT 2018-003007-19）は、治療歴を有する HRR 関連遺伝子変異陽性又は HRD 陽性進行癌患者を対象に、オラパリブ単独投与を評価する第 II 相試験である。コホート 3 に約 20 例の s*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者を組み入れる予定であり、最初の患者が 20[redacted] 年 [redacted] 月に組み入れられた。転移病変のエビデンスがあり組織学的又は細胞学的に確認された乳癌患者で、*BRCA1* 又は *BRCA2* に中央で確認された病的変異又は病的変異が疑われる遺伝子変異を有し、g*BRCA1* 又は g*BRCA2* に遺伝子変異を認めない患者を適格とした。また、術前化学療法若しくは術後化学療法又は転移性疾患に対する治療として、禁忌の場合を除きアントラサイクリン系薬剤（ドキソルビシン、エピルビシン等）及びタキサン系薬剤（パクリタキセル、ドセタキセル等）の使用歴を必須とした。コホート 3 の適格患者は、転移性疾患に対し 2 回を超える細胞毒性化学療法の使用歴を有していない患者とした。白金製剤を含む化学療法の使用歴を有する s*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者は、白金製剤を含む化学療法が乳癌に対する術前化学療法又は術後化学療法であり、最終投与から本試験の治験薬投与開始までに 12 カ月以上経過している場合に組入れ可能とした。白金製剤を含む化学療法の期間中に病勢進行が認められた患者は不適格とした。ER 及び／又は PgR 陽性患者は、1 回以上の内分泌療法（術後薬物療法又は転移性疾患に対する治療）を受け進行が認められたか、内分泌療法に不適格と医師が判断した場合は組入れ可能とした。

LYNK-002 試験のコホート 3 の主要目的は、s*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者を対象に、オラパリブ 300 mg を 1 日 2 回単独投与したときの RECIST ガイドラインに基づく BICR による ORR を評価することである。有効性の副次的評価項目は、奏効期間、OS、PFS 及び PFS2 である。副次的目的には、s*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの安全性及び忍容性の最終投与から 30 日後までの評価も含まれる。30 日間の追跡調査期間後に発現した全ての MDS/AML の重篤な有害事象又は二次性悪性腫瘍は、治験依頼者に報告することとした。転移性乳癌及び s*BRAC* 遺伝子変異に関するデータ作成は、2019 年の OlympiAD 試験に基づく承認申請（EMEA/H/C/003726/II/0020）の評価に基づき EMA から推薦されたものである。LYNK-002 試験のコホート 3 のデータは、現時点の患者登録状況に基づき 20[redacted] 年の第 [redacted] 四半期に使用可能になると予測される。

追加の補助データ

第 II 相試験である PETREMAC 試験（NCT02624973）では、II 期又は III 期の乳癌患者が ER、PgR 及び HER2 の発現状況に基づき 8 つの異なる術前薬物療法レジメンに層別化された。TNBC 患者は、*BRCA* 及び *TP53* の遺伝子変異状態を問わず一次治療としてオラパリブ 300 mg を単独で 1 日 2 回最長 10 週間投与された。合計 200 例が治験薬の投与を受け、そのうち TNBC 患者 32 例（最長腫瘍径の中央値 60 mm［範囲 25～112 mm］）が一次治療としてオラパリブの単独投与を受け（4～10 週間）、臨床評価及び胸部 MRI 評価を受け、ITT 集団の解析に含まれた。全体で、32 例中 18 例にオラパリブによる奏効が認められた（臨床的 CR 1 例、PR 17 例［臨床的奏効率 56.3%、95% CI: 39.3, 71.8］）。重要な点は、g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性（4 例）及び g*PALB2* 遺伝子変異陽性（1 例）の患者を除外したとき、臨床的奏効が 27 例中 14 例で認められたことであり（臨床的奏効率 51.9%、95% CI: 34.0, 69.3）、これには、オラパリブによる術前化学療法で臨床的 PR を示した s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者 1 例（患者 6）が含まれていた（Eikesdal et al 2021）。

2 例の症例研究のデータも、s*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者でのオラパリブの活性を更に裏付けた。1 例目の症例研究（Pascual et al 2019）は、多くの治療歴を有する 46 歳の脳転移を認める s*BRCA* 遺伝子変異陽性 TNBC 患者で、オラパリブの適応外使用による治療を受けた患者に関する

詳細を示している。オラパリブを 2 週間投与したところ、神経症状に改善が認められ、8 週目に病期再評価のために実施した MRI スキャンにて脳病変に有意な縮小が認められ、関連する脳浮腫の消失も確認された。CT 及び骨スキャンで病勢安定が確認された。オラパリブ投与開始から 4 カ月が経過した時点で、病勢進行のエビデンスは認められなかった。2 例目（Schwartzberg and Kiedrowski 2021）は、2018 年 1 月から 9 月にオラパリブを投与された s*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌を有する 63 歳の閉経後の女性である。2018 年 4 月までに、肝病変は 80%縮小し、複数の皮膚病変で 90%を超える奏効が確認された。臨床的奏効は 8 カ月間持続した。

更に、生殖細胞系列又は体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性の他の癌種でも、同程度のオラパリブ又は他の PARP 阻害薬の臨床ベネフィットが確認されている（卵巣癌［LIGHT 試験、OPINION 試験、試験 19、NOVA 試験及び ARIEL3 試験］、前立腺癌［PROfound 試験、TOPARP 試験パート A、TOPARP 試験パート B 及び TRITON2 試験］）（2.5.6.5.3 項参照）。

2.5.4.4 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性

OlympiA 試験では、プラセボ群と比較してオラパリブ群で IDFS 及び DDFS の両方に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。オラパリブを最長で 1 年間投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクが 41.9%低下し、3 年時点の IDFS は 8.8%延長した。統計学的に有意な IDFS の HR 低下の結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患のない生存患者の割合が、1 年時点でオラパリブ群 93.3%、プラセボ群 88.4%（以下同順）、2 年時点で 89.2%、81.5%、3 年時点で 85.9%、77.1%と臨床的に意義のある増加を示した。追跡調査期間の中央値が 3.5 年である Mature cohort の結果は、FAS の結果と一貫しており、有効性がより長い追跡調査期間でも維持されることが確認された。

IDFS のサブグループ解析の結果は主要解析の結果と一貫しており、事前に規定した大半のサブグループでプラセボ投与と比較してオラパリブ投与での治療ベネフィットが確認された。事前に規定したサブグループによって治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスは認められなかった。包括的な交互作用の検定の結果、層別因子に基づくサブグループの間で治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった（p=0.3314）。

DDFS の結果は、IDFS の結果と一貫していた。遠隔再発又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 42.6%低下し、これは統計学的に有意な低下であった。プラセボ群と比較して、オラパリブ群では遠隔再発のない生存患者の割合が高く、1 年時点でオラパリブ群 94.3%、プラセボ群 90.2%（以下同順）、2 年時点で 90.0%、83.9%、3 年時点で 87.5%、80.4%であった。OS の結果より、オラパリブ投与はプラセボ投与と比較して死亡リスクを数値上 31.7%低下させたが、追跡調査期間が短く、イベント数も限られていたため、主要解析時点では統計学的に有意な差異が認められなかった。しかし、今後の解析時点では追跡調査期間がより長くなることから、オラパリブによる浸潤性疾患の再発リスクの統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下は、OS の延長につながるとする予測は妥当である。今後の OS の解析は、SAP の規定に基づき実施される予定である。対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で低かった。

本概括評価に示した IDFS のサブグループ解析の結果は、オラパリブのベネフィットに主に影響を及ぼすのは *BRCA* 遺伝子変異の発現であり、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者に対するオラパリブによる術後薬物療法のベネフィットは、ホルモン受容体の状態及び前治療としての化学療法の実施時期には影響されないことを裏付けるものであった。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループで認められた HR 点推定値の不一致は、

当該サブグループの患者数及びイベント数が少ないことによるものであり、これにより治療効果について不確実性が高い結果が示された。*BRCA* 遺伝子変異を有する OlympiA 試験の対象集団全体における FAS で認められたベネフィットは、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブによる術後薬物療法の治療ベネフィットを最もよく表す頑健な評価であると考えられる。

オラパリブの臨床的有効性が、g*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者と s*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者で同等であることを裏付けるのは、転移性乳癌に対する治療に基づくものであるが、これらの患者における腫瘍の遺伝子変異（生殖細胞系列及び体細胞）の特定に用いた腫瘍組織の多くは、乳癌の初期診断時に採取された原発腫瘍の保存検体であった。早期乳癌患者の治療において、原発乳癌検体を用いた *BRCA* 遺伝子変異の特定は、医師によるオラパリブを用いた術後薬物療法の開始の決定と同時に行われると考えられる。オラパリブの作用機序により、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者における OlympiA 試験の結果は、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者集団において実臨床でもオラパリブが使用可能であることを支持するものである。

OlympiA 試験のデータから、アンメット・メディカル・ニーズが高く疾患再発を防ぐ術後補助療法の選択肢が限られる患者集団における頑健な有効性データのエビデンスが得られた。更なる臨床的エビデンス（2.5.4.3.2 項）及び強力な生物学的エビデンス（2.5.4.3.1 項及び 2.5.6.5.2 項）は、s*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍と表現型の上では区別不可能であることを示した。アストラゼネカ社は、血液検査又は腫瘍検査により特定した g*BRCA* 又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者は、オラパリブにより同等のベネフィットを得られると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

本項には、2020 年 3 月 27 日の DCO1 のデータに加えて、2021 年 7 月 12 日の DCO2 でアップデートされたデータを併記して提示する。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

申請者の安全性情報報告手順は、各国の規制要件及び最高水準を満たすように作成された頑健な手順である。現在、オラパリブのサーベイランス活動を継続的に実施しており、この中で、アストラゼネカ社の安全性データベース、臨床試験データ及び公表文献をスケジュールに従って評価する。

安全性の評価は、主に g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性早期乳癌患者を対象とした第 III 相試験である OlympiA 試験で得られたデータに基づいている。OlympiA 試験では、911 例にオラパリブ錠（300 mg 1 日 2 回）が投与された。

OlympiA 試験から得られたデータは、アストラゼネカ社が治験依頼者である単独投与試験のオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与の併合データ（DCO1：17 試験［3,045 例］、DCO2：18 試験［3,155 例］、いずれも OlympiA 試験の患者 911 例を含む）及び治療量の併合データ（DCO1：3,988 例、DCO2：4,098 例）（臨床的安全性 2.7.4.1 項参照）から構成される大規模併合安全性データベースのデータによって裏付けられている。安全性について、主に OlympiA 試験とオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与の併合データを用いて、オラパリブとプラセボの比較を行った。また、MDS/AML 及び重要な潜在的リスクの要約では、オラパリブの治療量の併合データから関連データを示す。

2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴

2.5.5.2.1 対象集団

オラパリブの安全性について頑健な解析を行うため、錠剤及びカプセル剤を用いた試験を含む併合データ（錠剤及び全用量段階の単独投与併合データ）を示した。オラパリブの安全性プロファイルは特定の腫瘍型に依存しないと考えられることから、安全性の併合データには、原発乳癌患者とともにその他の進行固形癌患者も含めている。

2.5.5.2.2 臨床開発プログラムにおける曝露状況

オラパリブの臨床プログラム及び関連する安全性データは、本申請で予定している効能・効果よりも広範囲にわたる。臨床プログラム全体をとおして、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、推定で17,923 例の卵巣癌、乳癌、膵癌、胃癌、前立腺癌又はその他の固形癌患者がオラパリブを単剤及び他剤との併用で投与されている。

OlympiA 試験に組み入れられた乳癌患者に対する治験薬投与期間は最長 1 年間であり、長期使用の裏付けとして十分な曝露状況に関する ICH E1 ガイドラインの基準（100 例以上の患者に対して最低 1 年間投与）（ICH E1 Guideline 1994）を満たしていた。

DCO1

OlympiA 試験で、3 カ月、6 カ月及び 12 カ月時点で治験薬投与継続中であった患者は、オラパリブ群でそれぞれ 801 例（87.9%）、757 例（83.1%）及び 401 例（44.0%）であり、プラセボ群でそれぞれ 836 例（92.5%）、794 例（87.8%）及び 449 例（49.7%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.1.3 参照）。

DCO2

OlympiA 試験で、3 カ月、6 カ月及び 12 カ月時点で治験薬投与継続中であった患者は、オラパリブ群でそれぞれ 801 例（87.9%）、757 例（83.1%）及び 414 例（45.4%）であり、プラセボ群でそれぞれ 836 例（92.5%）、794 例（87.8%）及び 465 例（51.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.1.3 参照）。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の概要

2.5.5.3.1 項～2.5.5.3.7 項で考察するデータは、主に OlympiA 試験及びオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回併合データの安全性データである。

DCO1

有害事象の発現状況を表 7 に示す。OlympiA 試験では、大半の患者が試験期間中に 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象の分類の多くでプラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が高かったが、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験で低かったが、その他の分類での有害事象の発現割合は、OlympiA 試験と過去のオラパリブ単独投与試験で同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 21 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験で CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現

割合が低かった理由としては、OlympiA 試験の患者は年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったことが考えられる（臨床的安全性 2.7.4 項、表 8 及び 2.7.4.1.3.2 項参照）。

表 7　　有害事象の発現状況（OlympiA 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

AE category[a]	OlympiA		Tablet Pool
	Olaparib 300 mg bd N=911 n (%)	Placebo N=904 n (%)	Olaparib 300 mg bd N=3,045 n (%)
Any AE	835 (91.7)	753 (83.3)	2,918 (95.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	221 (24.3)	102 (11.3)	1,113 (36.6)
Any AE with outcome of death	1 (0.1)	2 (0.2)	29 (1.0)
Any SAE (including events with outcome of death)	79 (8.7)	76 (8.4)	596 (19.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment[b]	90 (9.9)	38 (4.2)	298 (9.8)
Any AE leading to dose reduction[c]	205 (22.5)	32 (3.5)	688 (22.6)
Any AE leading to dose interruption[c]	286 (31.4)	103 (11.4)	1,160 (38.1)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.

[b] Two patients (one in each arm) had AEs leading to discontinuation of study treatment but are missing from this table, see Section 2.1.5 Module 2.7.4 for further details.

[c] Includes AEs that led to a dose interruption/reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

Includes AEs with an onset date or that worsens on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

AE = adverse event; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = number of patients with an event; N = total number of patients; SAE = serious adverse event.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.7 及び Listing 16.2.7.1、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs、表 2.7.4.1.1.1 300 mg1 日 2 回併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）から改変

DCO2

有害事象の発現状況を表 8 に示す。OlympiA 試験では、大半の患者が試験期間中に 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象の分類の多くでプラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が高かったが、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は両投与群で引き続き同程度であった。

DCO1 と同じく、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して引き続き OlympiA 試験で低かったが、その他の分類での有害事象の発現割合は、OlympiA 試験と過去のオラパリブ単独投与試験で同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 22 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験で CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が低かった理由としては、OlympiA 試験の患者は年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったことが考えられる（臨床的安全性 2.7.4 項、表 8 及び 2.7.4.1.3.2 項参照）。

したがって、OlympiA 試験でのオラパリブの安全性及び忍容性データは、様々な適応症に対する試験でのオラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していると考えられる。

表 8　　有害事象の発現状況（OlympiA 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、安全性解析対象集団）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

AE category[a]	OlympiA		Tablet Pool
	Olaparib 300 mg bd N=911 n (%)	Placebo N=904 n (%)	Olaparib 300 mg bd N=3,155 n (%)
Any AE	836 (91.8)	756 (83.6)	3,024 (95.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	223 (24.5)	102 (11.3)	1,155 (36.6)
Any AE with outcome of death	1 (0.1)	2 (0.2)	31 (1.0)
Any SAE (including events with outcome of death)	79 (8.7)	78 (8.6)	616 (19.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	97 (10.6)	42 (4.6)	306 (9.7)
Any AE leading to dose reduction[b]	213 (23.4)	33 (3.7)	711 (22.5)
Any AE leading to dose interruption[b]	284 (31.2)	99 (11.0)	1,191 (37.7)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.

[b] Includes AEs that led to a dose interruption/reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

Includes AEs with an onset date between the date of first dose and 30 days following the date of last dose of study treatment.

AE = adverse event; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = number of patients with an event; N = total number of patients; SAE = serious adverse event.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.7 及び表 2.7.4.1.1.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から改変

2.5.5.3.2 有害事象

オラパリブ群、プラセボ群、300 mg 1 日 2 回併合データでは、曝露期間（すなわち観察期間）が有意に異なるため、有害事象の未調整の発現割合の直接的な比較の解釈には注意が必要である。

DCO1

OlympiA 試験では、オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、疲労、貧血及び嘔吐であった。これらの有害事象は、いずれもオラパリブの既知の副作用であり、重症度は概ね軽度又は中等度であり、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。OlympiA 試験のオラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致していた（臨床的安全性 2.7.4 項、表 23 参照）。プラセボ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、疲労及び悪心であった。

OlympiA 試験で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上又はプラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象）は、貧血、食欲減退、下痢、浮動性めまい、味覚不全、疲労、胃食道逆流性疾患、頭痛、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、血小板数減少、口内炎、嘔吐及び白血球数減少であり、これらの有害事象は、胃食道逆流性疾患を除きオラパリブの既知の副作用であった。胃食道逆流性疾患は、オラパリブ群の 32 例（3.5%）、プラセボ群の 11 例（1.2%）で報告され、全て CTCAE グレード 1 又は 2 であり、非重篤で、休薬又は減量に至らなかったが、1 例（0.1%）でのみ治験薬の投与中止に至った。オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、関節痛及び上咽頭炎であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.15、表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.23.1、表 14.3.2.27.1、表 14.3.2.29.1 及び表 14.3.2.30.1 参照）。

また、咳嗽、呼吸困難、消化不良、上腹部痛、クレアチニン増加、平均赤血球容積増加、過敏症、発疹、皮膚炎及び MDS/AML の有害事象はオラパリブの副作用と考えられており、添付文書に記載されている。これらの事象の多くは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、用量調節又は投与中止には至らなかった（臨床的安全性 2.7.4.6.1 項参照）。

OlympiA 試験で副作用と判断され、オラパリブ投与との関連性ありと判断された有害事象及び臨床検査値の変動は付録 2.5.6.5.1 項に示した。

COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 16.2.7.1 参照）。

DCO2

OlympiA 試験では、オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、引き続き悪心、疲労、貧血及び嘔吐であった。これらの有害事象は、いずれもオラパリブの既知の副作用であり、重症度は概ね軽度又は中等度であり、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。OlympiA 試験のオラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致していた（臨床的安全性 2.7.4 項、表 24 参照）。プラセボ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、引き続き疲労及び悪心であった。

OlympiA 試験で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上又はプラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象）は、貧血、食欲減退、下痢、浮動性めまい、味覚不全、疲労、胃食道逆流性疾患、頭痛、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、血小

板数減少、口内炎、嘔吐及び白血球数減少であり、これらの有害事象は、胃食道逆流性疾患を除きオラパリブの既知の副作用であった。胃食道逆流性疾患は、オラパリブ群の 32 例（3.5%）、プラセボ群の 11 例（1.2%）で報告され、全て CTCAE グレード 1 又は 2 であり、非重篤で、休薬又は減量に至らなかったが、1 例（0.1%）でのみ治験薬の投与中止に至った。オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、関節痛及び上咽頭炎であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.15、表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.23.1、表 14.3.2.27.1、表 14.3.2.29.1 及び表 14.3.2.30.1 参照）。

また、咳嗽、呼吸困難、消化不良、上腹部痛、クレアチニン増加、平均赤血球容積増加、過敏症、発疹、皮膚炎及び MDS/AML の有害事象はオラパリブの副作用と考えられており、添付文書に記載されている。これらの事象の多くは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、用量調節又は投与中止には至らなかった（臨床的安全性 2.7.4.6.1 項参照）。

OlympiA 試験で副作用と判断され、オラパリブ投与との関連性ありと判断された有害事象及び臨床検査値の変動は付録 2.5.6.5.1 項に示した。

2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象

DCO1

OlympiA 試験では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 24.3%、プラセボ群で 11.3%であった。5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）のみであった。その他の有害事象の発現割合はこれより低く、最も高いもので 4.8%（オラパリブ群の好中球数減少［単一の基本語］）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.18 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験で低かった。これは、OlympiA 試験の患者は年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（臨床的安全性 2.7.4 項、表 25 参照）。

DCO2

OlympiA 試験では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 24.5%、プラセボ群で 11.3%であった。5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）のみであった。その他の有害事象の発現割合はこれより低く、最も高いもので 4.9%（オラパリブ群の好中球数減少［単一の基本語］）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2998.1 参照）。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して引き続き OlympiA 試験で低かった。これは、OlympiA 試験の患者は年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（臨床的安全性 2.7.4 項、表 26 参照）。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

DCO1

OlympiA 試験では、重篤な有害事象がオラパリブ群 79 例（8.7%）、プラセボ群 76 例（8.4%）に認められた。重篤な有害事象で最も発現割合が高かった器官別大分類は、オラパリブ群では「血液およびリンパ系障害」、プラセボ群では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。報告された重篤な有害事象の多くは 1 例のみの発現であった。

最も発現割合が高かった重篤な有害事象は貧血であったが、オラパリブ群の 15 例（1.6%）、プラセボ群の 1 例（0.1%）で報告されたのみであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.23.1）。

重篤な有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった。これは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（臨床的安全性 2.7.4 項、表 30 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データで最も発現割合が高かった重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は貧血であったが、発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった。

DCO2

OlympiA 試験では、重篤な有害事象がオラパリブ群 79 例（8.7%）、プラセボ群 78 例（8.6%）に認められた。重篤な有害事象で最も発現割合が高かった器官別大分類は、オラパリブ群では「血液およびリンパ系障害」、プラセボ群では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。報告された重篤な有害事象の多くは 1 例のみの発現であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は貧血であったが、オラパリブ群の 15 例（1.6%）、プラセボ群の 1 例（0.1%）で報告されたのみであった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.23.1）。

重篤な有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった。これは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（臨床的安全性 2.7.4 項、表 31 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データで最も発現割合が高かった重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は貧血であったが、発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった。

2.5.5.3.5 投与中止に至った有害事象

DCO1

OlympiA 試験では、大半の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象の発現例数は、オラパリブ群で 90 例（9.9%）、プラセボ群で 38 例（4.2%）であった。FAS では、患者の内訳の表で有害事象による治験薬の投与中止がオラパリブ群 97 例、プラセボ群 41 例と報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.1.1 参照）。つまり、患者の内訳では更に 10 例が、有害事象による治験薬の投与中止として報告された。そのうち 1 例は投与開始前の有害事象発現であり、残りの 9 例では投与中止の理由が有害事象と報告されたが、当該事象に対する治験薬の措置が投与中止とは報告されなかった（社内資料）。オラパリブ群で最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、悪心、貧血、疲労及び好中球数減少であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.27.1 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データでも、オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%と低かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 32 参照）。最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。

DCO2

OlympiA 試験では、大半の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象の発現例数は、オラパリブ群で 97 例（10.6%）、プラセボ群で 42 例（4.6%）であった。DCO2 で当該事象に対する治験薬の措置が投与中止と報告された有害事象が、オラパ

リブ群 7 例、プラセボ群 4 例で新たに認められた。このうち、オラパリブ群の 7 例中 6 例及びプラセボ群の全 4 例は、DCO1 での患者の内訳（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.1.1 参照）で、治験薬の投与中止理由が有害事象であると既に報告されていたが、当該事象に対する治験薬の措置としては CRF で投与中止とされなかったため、DCO1 のデータには収載されていなかった。したがって、DCO1 から DCO2 までの新たな投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群 1 例のみで認められた。

オラパリブ群で最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、悪心、貧血、疲労及び好中球数減少であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.27.1 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データでも、オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.7%と低かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 33 参照）。最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった。

詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.5 項及び 2.7.4.5.1.5 項を参照のこと。

2.5.5.3.6 休薬又は減量に至った有害事象

DCO1

OlympiA 試験では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 31.4%、プラセボ群で 11.4%であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、好中球数減少及び悪心であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.30.1 参照）。

オラパリブの休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 36 参照）。

OlympiA 試験では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 22.5%、プラセボ群で 3.5%であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の減量に至った有害事象（発現割合 3%以上）は、貧血、悪心、好中球数減少及び疲労であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.29.1 参照）。

オラパリブの減量に至った有害事象の発現割合は、OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 34 参照）。

DCO2

OlympiA 試験では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 31.2%、プラセボ群で 11.0%であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、好中球数減少及び悪心であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.30.1 参照）。

オラパリブの休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 37 参照）。

OlympiA 試験では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 23.4%、プラセボ群で 3.7%であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の減量に至った有害事象（発現割合 3%以上）は、貧血、悪心、好中球数減少及び疲労であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.29.1 参照）。

オラパリブの減量に至った有害事象の発現割合は、OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 項、表 35 参照）。

詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.6 項、2.7.4.5.1.6 項及び 2.7.4.5.1.7 項を参照のこと。

2.5.5.3.7 死亡

DCO1

OlympiA 試験では、DCO1 までに 145 例（オラパリブ群 59 例［6.4%］、プラセボ群 86 例［9.4%］）が死亡していた。そのうち、乳癌の再発による死亡は、オラパリブ群の 55 例（93.2%）、プラセボ群の 82 例（95.3%）で報告された（臨床的安全性 2.7.4 項、表 12 参照）。

試験期間中又は 30 日間の追跡調査期間終了後に、死亡に至った有害事象が 4 例に認められた（オラパリブ群 1 例［1.7%］での心停止、プラセボ群 3 例［3.5%］での AML、白血病及び卵巣癌）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 14.3.3.3）。

DCO2

OlympiA 試験では、DCO2 までに 181 例（オラパリブ群 75 例［8.1%］、プラセボ群 106 例［11.6%］）が死亡していた。そのうち、乳癌の再発による死亡は、オラパリブ群の 70 例（93.3%）、プラセボ群の 101 例（95.3%）で報告された（臨床的安全性 2.7.4 項、表 12 参照）。

試験期間中又は 30 日間の追跡調査期間終了後に、死亡に至った有害事象が 1 例で新たに認められた（プラセボ群 1 例での膵癌）（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、Listing 14.3.3.3）。

2.5.5.4 主な安全性の課題

2.5.5.4.1 副作用

有害事象を副作用としてオラパリブの添付文書に記載する際には、以下の情報を含め、これまでに得られた全ての情報を考慮する。

- 非臨床所見
- クラスエフェクト
- 薬剤の薬理作用（PARP 阻害等）を考慮した妥当性
- 個々の試験、併合解析及び市販後報告からの臨床データ
  - プラセボ対照試験、及び該当する場合は曝露量調整解析における事象の発現割合の比較
  - オラパリブの単群試験又は複数の試験のオラパリブ群の併合データセットと乳癌集団における疫学データの間接的比較
  - 以下を含めた個別又は一連の症例評価

    事象発現までの期間及び／又は治験薬の投与中止／投与に関するデータ（得られる場合）、交絡因子（併用薬、併存疾患等）及び／又は副作用を強く示唆する単一事象の有無

オラパリブ錠の副作用としてアストラゼネカ社が既に特定している事象は、貧血、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、疲労及び無力症、悪心及び嘔吐、下痢、口内炎、消化不良、上腹部痛、食欲減退、血中クレアチニン増加、平均赤血球容積増加、頭痛、浮動性めまい、味覚不全、過敏症、皮膚炎、発疹、咳嗽並びに呼吸困難である。MDS/AML は新た

にオラパリブの副作用に分類され、RMP でも重要な特定されたリスクに分類されている。また、市販後に収集されたデータに基づき、最近になって血管浮腫及び結節性紅斑もオラパリブの副作用として特定された。OlympiA 試験のデータ及びオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回併合データは、他のオラパリブ単独投与試験のデータと概ね一貫していた。副作用の発現割合は付録 2.5.6.5.1 項を参照のこと。

主な副作用又は臨床的に重要な可能性のある副作用、及び OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データの副作用の比較については、臨床的安全性 2.7.4.6 項を参照のこと。

次項以降では、OlympiA 試験の主な副作用又は臨床的に重要な可能性のある副作用について考察し、300 mg 1 日 2 回併合データと比較する。

2.5.5.4.1.1 血液毒性

貧血

貧血は、オラパリブ投与で報告されている主な血液毒性であり、副作用として特定されている（臨床的安全性 2.7.4.6.1.1 項参照）。添付文書（案）では、貧血をオラパリブ投与の副作用としている。

DCO1

OlympiA 試験では、貧血の多くは軽度又は中等度であった。発現時期は概してオラパリブの投与開始後 3 カ月以内と早かったものの、貧血発現のリスクは投与期間をとおして一定であり、累積的な影響のエビデンスは認められなかった。貧血の有害事象はオラパリブの休薬若しくは減量、輸血又は治験実施医療機関の診療に基づく他の血液製剤の使用により管理可能であった。OlympiA 試験では、輸血は治験薬投与期間中及び 30 日間の追跡調査期間中の併用薬又は併用療法として報告された。輸血を行った患者はオラパリブ群で 53 例（5.8%）、プラセボ群で 8 例（0.9%）であり、そのうち輸血回数が 1 回を超えた患者はオラパリブ群で 16 例（1.8%）、プラセボ群で 2 例（0.2%）であった。2 カ月目と 3 カ月目の間に輸血を必要とした患者は、オラパリブ群で 21 例（2.3%）であり、プラセボ群ではいなかった。時間の経過とともに輸血の頻度は低下し、12 カ月以降に輸血を必要とした患者はオラパリブ群で 2 例（0.2%）、プラセボ群で 2 例（0.2%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2834.1 参照）。投与中止に至った貧血の有害事象は、オラパリブ群の 1.8%に認められ、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一貫していた。

DCO2

OlympiA 試験では、貧血の多くは軽度又は中等度であった。発現時期は概してオラパリブの投与開始後 3 カ月以内と早かったものの、貧血発現のリスクは投与期間をとおして一定であり、累積的な影響のエビデンスは認められなかった。貧血の有害事象はオラパリブの休薬若しくは減量、輸血又は治験実施医療機関の診療に基づく他の血液製剤の使用により管理可能であった。OlympiA 試験では、輸血は治験薬投与期間中及び 30 日間の追跡調査期間中の併用薬又は併用療法として報告された。輸血を行った患者はオラパリブ群で 53 例（5.8%）、プラセボ群で 8 例（0.9%）であり、そのうち輸血回数が 1 回を超えた患者はオラパリブ群で 16 例（1.8%）、プラセボ群で 2 例（0.2%）であった。2 カ月目と 3 カ月目の間に輸血を必要とした患者は、オラパリブ群で 21 例（2.3%）であり、プラセボ群ではいなかった。時間の経過とともに輸血の頻度は低下し、12 カ月以降に輸血を必要とした患者はオラパリブ群で 2 例（0.2%）、プラセボ群で 2 例（0.2%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2999.1 参照）。投与中止に至った貧血の有害事象は、オラパリブ群の 1.8%に認められ、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一貫していた。

好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症及び白血球減少症

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験では、オラパリブに関連する他の血液毒性（好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症及び白血球減少症のグループ化事象）の発現割合は低かった。これらの事象はオラパリブの既知の副作用であり、発現割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。重症度は概して CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至った有害事象は少なかった（臨床的安全性 2.7.4.6.1.2 項から 2.7.4.6.1.5 項参照）。

OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データのグループ化事象に関する表では、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症及び白血球減少症のパターンは、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データに基づくオラパリブのデータで概ね一貫していることが示された（臨床的安全性 2.7.4 項、表 41、表 43、表 45 及び表 46 参照）。

2.5.5.4.1.2 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

MDS/AML は、オラパリブの注目すべき有害事象かつ重要な特定されたリスクであり、生存追跡調査期間中、30 日間の追跡調査期間終了以降も収集される。OlympiA 試験、他の主要試験、より大規模な治療量の併合データ及び臨床試験プログラム全体での MDS/AML の発現状況を表 9 に示す。

DCO1

OlympiA 試験では、MDS/AML の発現割合はオラパリブ群で 0.2%（2 例）、プラセボ群で 0.3%（3 例）であった。オラパリブ群の発現割合（0.2%）は、PAOLA-1 試験（0.9%）、SOLO1 試験（1.2%）、SOLO2 試験（8.2%）、SOLO3 試験（2.2%）及び試験 19（1.5%）、並びにより大規模な治療量の併合データ（0.9%）と比較して低かった（表 9）。しかし、これらの試験と比較して、OlympiA 試験の今回のデータカットオフ時点の追跡調査期間は短い。

卵巣癌患者及び乳癌患者での二次性 MDS 及び／又は AML の発現割合は、0.2～1.4%の範囲である（Pederson-Bjergaard et al 1980、Tallman et al 1995、Leone et al 1999、Travis et al 1999、Vay et al 2011、Curtis et al 2006）。リスク因子には、細胞毒性化学療法及び／又は放射線治療、職業曝露及び喫煙が含まれる（Aul et al 1992、Strom et al 2008）。MDS/AML は、抗腫瘍療法の遅発性毒性として、通常放射線治療とブスルファン若しくはプロカルバジン等の放射線類似作用アルキル化剤（潜伏期間 5～7 年）又は DNA トポイソメラーゼ阻害薬（潜伏期間 2 年）との併用により発現する。タキサン系薬剤は、市販後データに基づき MDS/AML の原因となることが知られている。しかし、遺伝子の病的な変化から MDS/AML の臨床症状の発現までの期間を予測することは不可能である。現在、MDS/AML 発現のリスクがある患者を特定できる定義された予測因子はなく、*BRCA* 遺伝子変異、化学療法及びオラパリブ投与の病因的役割を解明するのは難しい。*BRCA* 遺伝子変異を有する患者で MDS/AML の発現リスクが増加する可能性があるとするエビデンスもいくつかあるものの（Friedenson et al 2007、Cole and Strair 2010）、MDS/AML の発現は稀であり、過去の *BRCA* 遺伝子変異の習慣的なスクリーニングの実績もないことから、リスクを測定するための十分な公表データはない。

オラパリブカプセルが 2014 年 12 月に海外で承認された後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで、市販後調査からも MDS/AML が報告されており、オラパリブ単独投与の臨床試験で報告されている事象の特徴と概ね一致していた。

DCO2

OlympiA 試験では、MDS/AML の発現割合はオラパリブ群で 0.2%（2 例）、プラセボ群で 0.3%（3 例）であった。オラパリブ群の発現割合（0.2%）は、PAOLA-1 試験（0.9%）、SOLO1

試験（1.2%）、SOLO2 試験（8.2%）、SOLO3 試験（2.8%）及び試験 19（1.5%）、並びにより大規模な治療量の併合データ（0.8%）と比較して低かった（表 9）。

なお、本邦においては、MDS/AML は重要な潜在的リスクに分類されている。

臨床試験プログラム全体を通じて報告された MDS/AML の全症例に関する更に詳細な情報については、臨床的安全性 2.7.4.6.1.23 項を参照のこと。

表 9　　オラパリブの臨床プログラムにおける骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況

		Olaparib				Comparator[a]			
		Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]
		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
OlympiA N=911 olaparib N=904 placebo	Breast cancer	2	0.2%	2	0.2%	3	0.3%	3	0.3%
POLO N=90 olaparib N=61 placebo	Pancreatic cancer, prior platinum	0	0	0	0	0	0	0	0
SOLO2 N=195 olaparib N=99 placebo	Ovarian	16	8.2%	16	8.2%	4[c]	4.0%	4[c]	4.0%
PAOLA-1 N=535 olaparib/bevacizumab N=267 placebo/bevacizumab	Ovarian	5	0.9%	5	0.9%	4	1.5%	4	1.5%
SOLO3 N=178 olaparib N=76 chemotherapy	Ovarian	4	2.2%	5	2.8%	3	3.9%	3	3.9%
SOLO1 N=260 olaparib N=130 placebo	Ovarian	3	1.2%	3	1.2%	0	0	0	0
Study 19 N=136 olaparib N=128 placebo	Ovarian	2	1.5%	2	1.5%	1	0.8%	1	0.8%
PROfound N=256 olaparib N=130 investigators choice of NHA	Prostate cancer	1	0.4%	1	0.4%	0	0	0	0

表 9　　オラパリブの臨床プログラムにおける骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況

		Olaparib				Comparator[a]			
		Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]
		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
OlympiAD N=205 olaparib N=91 physician's choice	Breast cancer, prior platinum	0	0	0	0	0	0	0	0
VIOLETTE N=110 olaparib monotherapy (Patient Population E [Stratum A])	Breast cancer	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA
Olaparib monotherapy, 300 mg bd tablet pool N=3,155 olaparib		28	0.9%	28	0.9%	NA	NA	NA	NA
Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool N=4,098 olaparib		34	0.9%	34	0.8%	NA	NA	NA	NA
Entire clinical programme pool[d] N=17,923 olaparib		96	0.5%	96	0.5%	NA	NA	NA	NA

[a] The comparator was placebo in OlympiA, POLO, PAOLA-1, SOLO1, SOLO2, and Study 19. The comparator was physician's choice of chemotherapy in OlympiAD (which consisted of either capecitabine, eribulin, or vinorelbine) and SOLO3 (which consisted of either pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, gemcitabine, or topotecan). The comparator was NHA (enzalutamide or abiraterone acetate with prednisone) in PROfound. There was no comparator in VIOLETTE.

[b] The percentage of patients experiencing any event of MDS/AML.

[c] One of the 4 placebo patients had received olaparib treatment 3 months prior to developing AML.

[d] As of [redacted] 20[redacted].

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukaemia; bd = twice daily; DCO = data cut-off; MDS = myelodysplastic syndrome; N = total number of patients; NA = not applicable; NHA = new hormonal agent.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs、表 2.7.4.4.1.4（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2.7.4.4.1.4、表 14.3.2.32.1、及び表 14.3.2.33（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）、POLO 試験の治験総括報告書　補遺 1、表 11.3.2.3 及び表 11.3.2.7（データカットオフ：2020 年 7 月 21 日）、SOLO2 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.2.1、付録 16.2.7.1.1、及び付録 16.2.7.1.4（データカットオフ：2020 年 2 月 3 日）、PAOLA-1 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.12 及び付録 16.2.7.1.1（データカットオフ：2020 年 3 月 22 日）、SOLO3 試験の治験総括報告書　補遺、表 11.3.4.2.1 及び表 11.3.2.9.4（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、第 5 部 3.5.4 項、SOLO3 試験の治験総括報告書　補遺 2（データカットオフ：2021 年 4 月 16 日）、SOLO1 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.3（データカットオフ：2018 年 5 月 17 日）、試験 19 の治験総括報告書　補遺 3、付録 12.2.7.1.b（データカットオフ：2016 年 5 月 9 日）、PROfound 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.3.1（データカットオフ：2020 年 3 月 20 日）、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.2 及び表 11.3.2.4（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）、並びに VIOLETTE 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.15e（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 2020 年 11 月 13 日）から改変

2.5.5.4.2 オラパリブの重要な潜在的リスク

現在、オラパリブの重要な潜在的リスクには、注目すべき有害事象である二次性悪性腫瘍及び肺臓炎が含まれる。二次性悪性腫瘍は、生存追跡調査期間中、30 日間の追跡調査期間終了以降も収集した。これらの有害事象の発現割合が低いことを考慮し、より高い感度と精度でこれらの有害事象の特徴を明らかにするために、アストラゼネカ社は、オラパリブの臨床試験（治療量の併合データ、3,988 例［DCO1］、4,098 例［DCO2］）及びオラパリブの臨床開発プログラム（併用投与試験、医師主導試験及び倫理供給を含む）に参加した全患者からなるより大規模なデータセットから得られる安全性情報を用いることとした。これらのリスクの包括的な評価を行うため、データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PBRER に準拠）とした。この時点で、臨床開発プログラム全体を通じて 17,923 例の患者がオラパリブを投与されていた。臨床試験データベースのデータに加えて、患者の安全性データベースに記録された重篤な有害事象のデータを上記カットオフまで評価した。これまでに得られたデータからは、オラパリブの投与とこれらの事象の発現との関連性は確立されていない。

2.5.5.4.2.1 二次性悪性腫瘍

OlympiA 試験、他の主要試験、より大規模な治療量の併合データ及び臨床試験プログラム全体での二次性悪性腫瘍の発現状況を表 10 に示す。

DCO1

OlympiA 試験では、追跡調査期間の中央値は 2.3 年であり、二次性悪性腫瘍はオラパリブ群で 16 例（発現割合 1.8%）に 17 件、プラセボ群で 30 例（発現割合 3.3%）に 31 件発現した（表 10）。治療量の併合データでは、二次性悪性腫瘍の推定累積発現割合は 1.0%であった（表 10）。オラパリブの臨床試験プログラム全体（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 17,923 例）での二次性悪性腫瘍の推定累積発現割合は 0.6%であり（表 10）、これにはプラセボ対照盲検単独投与試験で、盲検下にあるため投与群が不明の状態で認められた二次性悪性腫瘍も含まれている。

OlympiA 試験では、有効性及び安全性にわたって報告された全ての潜在的な二次性悪性腫瘍イベントに対して詳細な検討と裁定を行った。表 10 には、それに基づく二次性悪性腫瘍の発現件数及び発現割合を示している。注目すべき有害事象の包括的な表（事象名は基本語を用いてプログラムによりコード化）は、米国での 90/120-day safety report 及び欧州連合での RSI に対する初回の回答時点で提供された。OlympiA 試験で認められた二次性悪性腫瘍の表については、臨床的安全性 2.7.4 項、表 67 を参照のこと。

オラパリブカプセルが海外で 2014 年 12 月に承認された後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で市販後調査でも二次性悪性腫瘍が報告されており、オラパリブ単独投与の臨床試験で報告されている事象の特徴と概ね一致していた。この安全性の課題については、通常の医薬品安全性監視活動の一環として今後も厳重な監視を継続する予定である。臨床試験プログラム全体で報告された二次性悪性腫瘍の全症例の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.6.2.1.1 項を参照のこと。

オラパリブの臨床試験プログラムで報告された二次性悪性腫瘍の種類は、文献で報告されている卵巣癌及び乳癌の患者集団で認められる二次性悪性腫瘍と概ね一致している（Bergfeldt et al 1995、Fowble et al 2001、Wesolowski et al 2007）、又は皮膚癌等の一般集団で多く認められる治癒率が高い癌種であった。*BRCA* 遺伝子変異陽性患者も、その他の原発腫瘍を発現するリスクが高い。

DCO2

OlympiA 試験では、追跡調査期間の中央値は 2.3 年であり、二次性悪性腫瘍はオラパリブ群で 20 例（発現割合 2.2%）に 21 件、プラセボ群で 35 例（発現割合 3.9%）に 37 件発現した（表 10）。治療量の併合データでは、二次性悪性腫瘍の推定累積発現割合は 1.1%であった（表 10）。OlympiA 試験で認められた二次性悪性腫瘍の表については、臨床的安全性 2.7.4 項、表 67 を参照のこと。

二次性悪性腫瘍の報告件数は少なかった。オラパリブの投与と二次性悪性腫瘍の発現との関連性は確立されていない。原発乳癌の治療において患者がオラパリブから受けると予測されるベネフィットは、二次性悪性腫瘍発現の潜在的リスクを上回ると考えられる。

表 10　　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍の発現状況

		Olaparib				Comparator[a]			
		Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]
		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
OlympiA N=911 olaparib N=904 placebo	Breast cancer	16	1.8%	20	2.2%	30	3.3%	35	3.9%
POLO N=90 olaparib N=61 placebo	Pancreatic cancer, prior platinum	0	0	0	0	0[c]	0	0[c]	0
SOLO2 N=195 olaparib N=99 placebo	Ovarian	7	3.6%	7	3.6%	3	3.0%	3	3.0%
Study 19 N=136 olaparib N=128 placebo	Ovarian	4	2.9%	4	2.9%	1	0.8%	1	0.8%
SOLO3 N=178 olaparib N=76 chemotherapy	Ovarian	3	1.7%	4	2.2%	0	0	1	1.3%
SOLO1 N=260 olaparib N=130 placebo	Ovarian	5	1.9%	5	1.9%	3	2.3%	3	2.3%
PAOLA-1 N=535 olaparib/bevacizumab N=267 placebo/bevacizumab	Ovarian	13	2.4%	13	2.4%	5	1.9%	5	1.9%
OlympiAD N=205 olaparib N=91 physician’s choice	Breast cancer, prior platinum	1	0.5%	1	0.5%	0	0	0	0

表 10　　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍の発現状況

		Olaparib				Comparator[a]			
		Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]
		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
PROfound N=256 olaparib N=130 investigators choice of NHA	Prostate cancer	1	0.4%	1	0.4%	2	1.5%	2	1.5%
VIOLETTE N=110 olaparib monotherapy (Patient Population E [Stratum A])	Breast cancer	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA
Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool N=4,098 olaparib		41	1.0%	46	1.1%	NA	NA	NA	NA
Entire clinical programme pool[d] N=17,923 olaparib		115	0.6%	115	0.6%	NA	NA	NA	NA

[a] The comparator was placebo in OlympiA, POLO, PAOLA-1, SOLO1, SOLO2, and Study 19. The comparator was physician's choice of chemotherapy in OlympiAD (which consisted of either capecitabine, eribulin, or vinorelbine) and SOLO3 (which consisted of either pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, gemcitabine, or topotecan). The comparator was NHA (enzalutamide or abiraterone acetate with prednisone) in PROfound.

[b] The percentage of patients experiencing any event of new primary malignancy.

[c] A review of AEs that started >30 days following the last dose of study treatment showed that 2 placebo-treated patients had AEs that were potential new primary malignancies (one patient had an AE of rectal cancer that was CTCAE Grade 2 and one patient was reported to have metastatic ovarian cancer as primary cause of death; both events occurred more than 300 days after the last dose of placebo treatment). These AEs are not included in the table as they were not actively solicited.

[d] As of [redacted] 20[redacted].

Note that events of tumour pain and benign malignancies were excluded from this analysis.

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = data cut-off; N = total number of patients; NA = not applicable; NHA = new hormonal agent.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 2832.3、付録 16.1.13（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2970.3.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）、POLO 試験の治験総括報告書　補遺 1、表 11.3.2.3 及び表 11.3.2.7（データカットオフ：2020 年 7 月 21 日）、SOLO2 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.2.1 及び表 14.3.2.3（データカットオフ：2020 年 2 月 3 日）、PAOLA-1 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.3（データカットオフ：2020 年 3 月 22 日）、SOLO1 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.5（データカットオフ：2018 年 5 月 17 日）、試験 19 の治験総括報告書　補遺 3、表 11.3.2.5.1 及び付録 12.2.7.1.b（データカットオフ：2016 年 5 月 9 日）、OlympiAD 試験の治験総括報告書、付録 12.2.5.1.1、付録 12.2.7.1.1、及び付録 12.2.7.1.2（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）、SOLO3 の治験総括報告書、表 11.3.2.9.4（データカットオフ：2018 年 10 月 10 日）、第 5 部 3.5.4 項、SOLO3 試験の治験総括報告書　補遺 2（データカットオフ：2021 年 4 月 16 日）、PROfound 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.3.1（データカットオフ：2020 年 3 月 20 日）、並びに VIOLETTE 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.15e（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 2020 年 11 月 13 日）から改変

2.5.5.4.2.2 肺臓炎

OlympiA 試験、他の主要試験、より大規模な治療量の併合データ及び臨床試験プログラム全体での肺臓炎の発現状況を表 11 に示す。

DCO1

OlympiA 試験では、肺臓炎の発現割合は低く（オラパリブ群 1.0%［9 例］、プラセボ群 1.2%［11 例］）、治療量の併合データ（0.9%）と同程度であった。

OlympiA 試験の患者集団は、治療量の併合データに含まれる全データと比較して患者数が最も多く（各投与群で 900 例超）、年齢が最も若い（中央値 42 歳）ことから、OlympiA 試験で得られたデータは、肺臓炎発現リスクに対するオラパリブの潜在的な影響を評価する上で最も頑健なデータソースとなると考えられる。オラパリブ群とプラセボ群の無作為割付けは 1:1 の比で行われ、曝露期間とそれに伴う観察期間も両投与群で概ね一致している。SOLO1 試験、SOLO2 試験、PAOLA-1 試験及び POLO 試験では、オラパリブを投与された患者で肺臓炎の発現割合がやや高かったが、これらの試験では無作為割付けが 2:1 の比で行われ、オラパリブ群の曝露期間（それに伴い観察期間も）がより長かったため、発現割合に差異が認められた可能性が考えられる。

全体として、治療量の併合データで認められた肺臓炎の有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、非重篤で、オラパリブの投与を中止することなく消失した。臨床試験プログラム全体で報告された肺臓炎の全症例の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.6.2.2 項及び付録 2.2 項を参照のこと。

DCO2

OlympiA 試験では、肺臓炎の発現割合は低く（オラパリブ群 1.0%［9 例］、プラセボ群 1.2%［11 例］）、治療量の併合データ（0.9%）と同程度であった。

表 11　　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎の発現状況

		Olaparib				Comparator[a]			
		Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]
		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
OlympiA N=911 olaparib N=904 placebo	Breast cancer	9	1.0%	9	1.0%	11	1.2%	11[c]	1.2%
OlympiAD N=205 olaparib N=91 physician's choice	Breast cancer, prior platinum	0	0	0	0	0	0	0	0
SOLO2 N=195 olaparib N=99 placebo	Ovarian	3	1.5%	3	1.5%	0	0	0	0
Study 19 N=136 olaparib N=128 placebo	Ovarian	1	0.7%	1	0.7%	1	0.8%	1	0.8%
SOLO3 N=178 olaparib N=76 chemotherapy	Ovarian	0	0	0	0	0	0	0	0
SOLO1 N=260 olaparib N=130 placebo	Ovarian	5	1.9%	5	1.9%	0	0	0	0
PAOLA-1 N=535 olaparib/bevacizumab N=267 placebo/bevacizumab	Ovarian	6	1.1%	6	1.1%	0	0	0	0
POLO N=90 olaparib N=61 placebo	Pancreatic cancer, prior platinum	2	2.2%	2	2.2%	0	0	0	0

表 11　　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎の発現状況

		Olaparib				Comparator[a]			
		Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]	Number of patients with AEs	Incidence[b]
		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
PROfound N=256 olaparib N=130 investigators choice of NHA	Prostate cancer	5	2.0%	5	2.0%	2	1.5%	2	1.5%
VIOLETTE N=110 olaparib monotherapy (Patient Population E [Stratum A])	Breast cancer	NA	NA	1	0.9%	NA	NA	NA	NA
Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool[d] N=4,098 olaparib		35	0.9%	37	0.9%	NA	NA	NA	NA

[a] The comparator was placebo in OlympiA, POLO, PAOLA-1, SOLO1, SOLO2, and Study 19. The comparator was physician's choice of chemotherapy in OlympiAD (which consisted of either capecitabine, eribulin, or vinorelbine) and SOLO3 (which consisted of either pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, gemcitabine, or topotecan). The comparator was NHA (enzalutamide or abiraterone acetate with prednisone) in PROfound.

[b] The percentage of patients experiencing any event of pneumonitis.

[c] This table includes events that occurred up to the end of the 30-day follow-up period. In OlympiA one additional patient in the placebo arm reported a pneumonitis event after the 30-day follow-up period.

[d] As of [redacted] 20[redacted].

AE = adverse event; DCO = data cut-off; N = total number of patients; NA = not applicable; NHA = new hormonal agent.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）、POLO 試験の治験総括報告書　補遺 1、表 11.3.2.3（データカットオフ：2020 年 7 月 21 日）、SOLO2 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.2.1（データカットオフ：2020 年 2 月 3 日）、PAOLA-1 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.3（データカットオフ：2020 年 3 月 22 日）、SOLO1 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.5（データカットオフ：2018 年 5 月 17 日）、試験 19 の治験総括報告書　補遺 3、表 11.3.2.5.1 及び付録 12.2.7.1.b（データカットオフ：2016 年 5 月 9 日）、OlympiAD 試験の治験総括報告書、付録 12.2.5.1.1、付録 12.2.7.1.1、及び付録 12.2.7.1.2（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）、SOLO3 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.4（データカットオフ：2018 年 10 月 10 日）、第 5 部 3.5.4 項、SOLO3 の治験総括報告書　補遺 2、表 11.3.2.9.4（データカットオフ：2021 年 4 月 16 日）、PROfound 試験の治験総括報告書　補遺、表 14.3.2.3.1（データカットオフ：2020 年 3 月 20 日）、並びに VIOLETTE 試験の治験総括報告書、表 14.3.2.15e（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 2020 年 11 月 13 日）から改変

OlympiA 試験の結果から得られた新たな情報の評価、並びにオラパリブの臨床開発プログラム及び市販後調査において報告された肺臓炎の累積的評価の結果、オラパリブと肺臓炎の関連性を裏付けるエビデンスは認められなかった。したがって、患者がオラパリブから受けると予測されるベネフィットは、肺臓炎発現の潜在的リスクを上回ると考えられる。肺臓炎の詳細は添付文書に記載されている。オラパリブと肺臓炎の関連性が認められず、今後、個別の医薬品安全性監視活動により肺臓炎のリスクを更に明らかにすることはできないと考えられるため、重要な潜在的リスクとされる肺臓炎を、オラパリブの Core 及び欧州連合 RMP の安全性の懸念事項のリストから削除することを提案した（欧州連合 RMP 1.8.2 項参照）。

なお、本邦において、肺臓炎（間質性肺疾患）は重要な特定されたリスクに分類されている。詳細は、臨床に関する概括評価補遺 2.5.5.4.2.2 項を参照のこと。

2.5.5.4.3 その他の安全性の課題

オラパリブにより薬物性肝障害又は腎機能障害が誘発されるというエビデンスはない（臨床的安全性 2.7.4.5.2.1 項及び 2.7.4.5.2.2 項参照）。

2.5.5.4.4 サブグループにおけるオラパリブの評価

オラパリブの安全性をサブグループ別に評価したところ、年齢、人種又は性別に関わらずオラパリブの安全性プロファイルは許容範囲内であることが確認された。本評価は、十分な患者数を確保するため 300 mg 1 日 2 回併合データ（広範な固形癌の患者）を用いて実施した。

2.5.5.4.4.1 妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性は、オラパリブの投与期間中及び最終投与後 1 カ月は効果的な避妊法を使用するよう指導された。OlympiA 試験では、治験薬の初回投与から最終投与の 3 カ月後までに生じた妊娠は、転帰を追跡調査し、記録することとした。また、治験薬の投与中止から 3 カ月後以降に生じた妊娠の情報も、治験依頼者に報告し、記録した。患者が試験を中止した場合を含め、全ての妊娠の転帰を追跡調査し、記録しなければならない。DCO1 での妊娠、妊娠の転帰及び新生児の転帰は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13　表 2816.1 を、DCO2 での妊娠、妊娠の転帰及び新生児の転帰は、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 3000.1 を参照のこと。OlympiA 試験に組み入れられた患者では、新生児に先天異常／先天性欠損は認められず、死産に至った例はなかった。

2.5.5.5 リスク管理

本項では、製品のリスク・ベネフィット評価に関連する可能性のある及び／又は公衆衛生に影響を及ぼす可能性のある重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク、並びに患者の保護のため更なる特徴付け又は評価、あるいはリスク最小化活動の実施が必要な重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関する詳細を記載する。海外におけるオラパリブの各安全性の懸念に対する通常及び追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約を表 12 に示す。

表 12　　海外における医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約

Safety concern	Pharmacovigilance activities (routine and additional)	Risk minimisation activities (routine and additional)
Important identified risks		
MDS/AML	Routine pharmacovigilance practices, signal identification and review, including the use of a follow-up targeted safety questionnaire.	Routine risk minimisation measures in prescribing information
Important potential risks		
New primary malignancies	Routine pharmacovigilance practices, signal identification and review, including the use of a follow-up targeted safety questionnaire.	None
Pneumonitis	Routine pharmacovigilance practices, signal identification and review, including the use of a follow-up targeted safety questionnaire.	Routine risk minimisation measures in prescribing information
Medication errors associated with dual availability of capsules and tablets[a]	Routine pharmacovigilance practices, signal identification and review.	Routine risk minimisation measures in prescribing information Distinct differences in the appearance of medication and packaging for tablets vs capsules (colour scheme, label design, and dosing statements on the package) Direct Healthcare Professional Communication prior to launch informing prescribers to specify the dosage form, substituting tablets for capsules, or vice versa, can result in inadvertent overdosing, and the non-interchangeability of the tablet and capsule formulations.
Effects on embryofoetal survival and development	Routine pharmacovigilance practices, signal identification and review.	Routine risk minimisation measures in prescribing information
Long term exposure to/potential toxicity to olaparib	None	Routine

[a] Applies to regions where both the capsule and tablet formulations are marketed.

AML = acute myeloid leukaemia; MDS = myelodysplastic syndrome

「重要な潜在的リスク」とされる肺臓炎を安全性の懸念事項のリストから削除する提案

OlympiA 試験のデータ読み出しに基づき、オラパリブを投与された患者での肺臓炎発現のリスクを評価した。OlympiA 試験のデータは、肺臓炎発現のリスクに対するオラパリブの潜在的な影響を評価する上で最も頑健なデータソースである。2020 年 3 月 27 日の主要解析のデータカットオフ時点で、肺臓炎はオラパリブ群の 9 例（1.0%）及びプラセボ群の 11 例（1.2%）で報告された。

OlympiA 試験の結果から得られた新たな情報の評価及び患者安全性データベースに報告された肺臓炎の累積的評価の結果、オラパリブと肺臓炎の関連性を裏付けるエビデンスは認められなかった。エビデンスの重要性の観点から、OlympiA 試験の集計データは肺臓炎発現のリスクに対するオラパリブの潜在的な影響を評価する上で最も頑健なデータと考えられる。アストラゼネカ社の安全性データベースに報告された症例（臨床試験及び市販後調査を含む）についても、大半の症例では情報が限られている又は不明確で、一貫した臨床的傾向はみられず、オラパリブと肺臓炎の関連性を示す有力なエビデンスは認められなかった。

2014 年以降、専用の安全性質問票を用いて重点的なデータ収集を行っており、臨床試験及び市販後で収集された全データからオラパリブと肺臓炎の関連性を示すエビデンスは認められなかった。オラパリブの単独投与時に認められた肺臓炎の多くは、重症度が低く、非重篤であり、（オラパリブとの関連性ありと判断された場合にも）オラパリブのベネフィット・リスクのプロファイルに大きな影響を与える可能性は低いことが示されている。また、今後、医薬品安全性監視活動により肺臓炎のリスクを更に明らかにする重要なデータが得られるとは考えられない。肺臓炎は欧州連合の RMP の重要な潜在的リスクの基準を満たさないと考えられることから、重要な潜在的リスクとされる肺臓炎を、Core 及び欧州連合の RMP における安全性の懸念事項のリストから削除することを提案した。

なお、本邦においては、肺臓炎（間質性肺疾患）は重要な特定されたリスクに分類されている。

2.5.5.6 市販後安全性報告

オラパリブ（カプセル及び錠剤）は、現在、多くの国で様々な癌種を適応症として承認されている。最近になり、市販後に収集されたデータに基づき、血管浮腫及び結節性紅斑がオラパリブの副作用に追加された。市販後データは、オラパリブのベネフィット・リスクのプロファイルを裏付けるものである。累積市販後データについては、それぞれの PBRER を参照のこと。

2.5.5.7 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの安全性プロファイル

OlympiA 試験では、オラパリブを術後薬物療法として 1 年間投与した結果、新たな安全性の所見は認められず、安全性の結果はオラパリブの確立された安全性プロファイルと概ね一致していた。オラパリブと関連性のある有害事象は、大半が軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

MDS/AML は、オラパリブの RMP に記載するサーベイランス活動の対象となる重要な特定されたリスクである。MDS/AML は、抗癌剤治療中の患者で通常行われる定期的な血液学的モニタリングや標準的な血液学的検査項目の評価では防ぐことはできないが、更なる調査が必要な臨床的に意義のある変化は特定できる。OlympiA 試験の患者は、前治療としての化学療法の回数が 1 回であり、オラパリブの最長投与期間が 12 カ月間であるため、MDS/AML を発現するリスクは

低いと考えられる。これは、他のオラパリブの臨床試験、特に白金製剤を含む化学療法を数多く投与されている再発卵巣癌患者を対象とした試験とは異なっている。乳癌患者を対象にオラパリブを術後薬物療法として投与したときの MDS/AML 発現のリスクは、対照群と比較して高くなく、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者に対するベネフィットを上回らないと考えられる。

OlympiA 試験のデータは、オラパリブ投与と肺臓炎及び二次性悪性腫瘍の注目すべき有害事象との関連性は確立されていないとする、これまでの評価を裏付けるものであった。特に、OlympiA 試験、オラパリブの臨床開発プログラム及び市販後の肺臓炎に関するデータを評価した結果、オラパリブと肺臓炎の関連性を示すエビデンスは認められず、新たに追加のリスク最小化措置を講じる必要性も認められなかった。肺臓炎の症例は、癌における通常の医療行為により管理可能であった。オラパリブと肺臓炎の関連性が認められず、今後、個別の医薬品安全性監視活動により肺臓炎のリスクを更に明らかにすることはできないと考えられるため、アストラゼネカ社は重要な潜在的リスクとされる肺臓炎を、Core 及び欧州連合の RMP の安全性の懸念事項のリストから削除することを提案した。

オラパリブの安全性及び忍容性のプロファイルは、大規模な安全性データベースにより、その特徴が十分に明らかにされている。オラパリブの安全性プロファイルは、申請効能・効果に関して許容できると考えられ、オラパリブの臨床プログラムにおける既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

COVID-19 の世界的流行は、OlympiA 試験の安全性評価に意義のある影響を及ぼさないと判断された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療について

早期乳癌は多様な疾患であり、最適な治療は腫瘍の病理学的特性及び分子学的特性によって異なる。手術、放射線治療及び術前／術後化学療法を行った場合にも、早期乳癌患者では相当の割合で再発し、治癒不能な転移性疾患を発現し、その結果、長期的な予後を悪化させる。

手術、放射線治療及び術前／術後化学療法後に肉眼的に疾患が認められない場合でも、高リスク早期乳癌患者は検知不能な微小転移病変の可能性及び将来的な再発リスクが高い。大半の患者では、再発した場合、治癒不能な転移性疾患を発現しており、複数の治療を行ったとしても最終的には死に至る。浸潤性局所再発の場合又は浸潤性対側乳癌で再発した場合、追加の手術及び全身療法が必要となる可能性が高い。術後補助療法の追加により再発を予防できれば、より多くの患者の転移性疾患の発現を防ぎ、それに伴って長期的な予後及び生存に対する有害な影響を回避できる。

現在、術前／術後化学療法後に更に術後補助療法を行うかどうかの判断は、腫瘍の病理学的特性及び分子学的特性に基づいて行われる。長期的な予後が良好であり、初回の術前／術後補助療法後に治癒が望める患者にとっては、追加治療とそれに伴う毒性を回避することが重要であるため、追加治療を要する高リスク患者を適切に特定することが肝要である。カペシタビンによる術後化学療法は、術前化学療法後に pCR に達しなかった TNBC 患者の治療選択肢となり得る。また、最近ペムブロリズマブが TNBC 患者に対する治療として米国で承認された。ペムブロリズマブは、術前化学療法と併用投与され、術後化学療法としても投与される。ER 及び／又は PgR 陽性患者では、術後内分泌療法が日常的に行われる。

腫瘍検査では、生殖細胞系列由来及び体細胞由来の両方の *BRCA* 遺伝子変異を検知できるが、乳癌患者の *BRCA* 遺伝子変異検査では生殖細胞系列検査が多く用いられている。2017 年後半に実施された *BRCA* 遺伝子変異検査のうち、腫瘍検査が行われたのは ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者（治療回数は問わない）の約 2%、一次から三次治療を受けた TNBC 患者の 2.5～7.3%であった（Domchek 2020）。次世代シーケンサーによる *BRCA1/2* 遺伝子変異の腫瘍検査では、体細胞由来及び生殖細胞系列由来の両方の遺伝子変異を同時に検出できるため、オラパリブによる術後薬物療法のベネフィットが得られる患者をより多く特定できる。

現在、*BRCA* 遺伝子変異陽性転移性乳癌患者に対する治療法は、PARP 阻害薬を用いた標的療法が存在するのみである。オラパリブによる術後薬物療法の目的は、*BRCA* 遺伝子変異陽性早期乳癌患者の疾患のない状態を維持し、転移性疾患の発現を防ぎ、最終的には生存期間を延長させることである。*BRCA* 遺伝子変異陽性ホルモン受容体陽性患者では、術後内分泌療法にオラパリブが追加されることになる。

2.5.6.2 オラパリブのベネフィット

大規模な無作為化国際共同試験である OlympiA 試験では、IDFS 及び DDFS の両方に、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が示された。オラパリブを最長で 1 年間投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクが 41.9%低下した。統計学的に有意な IDFS の HR（HR=0.581、99.5% CI: 0.409, 0.816、p=0.0000073）は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で、1 年、2 年及び 3 年時点の浸潤性疾患のない患者の割合が臨床的に意義のある増加を示す結果として現れた。この高リスクな *BRCA* 遺伝子変異陽性患者集団において、IDFS イベントの多くは CNS での遠隔再発を含む転移性疾患の遠隔再発であった。これは、多くの患者が最初の再発時点で治癒不能な疾患を有していることを示しており、オラパリブを用いた術後薬物療法によるリスクの低減がもたらす臨床的ベネフィットの重要性を更に強調するものである。中間解析の結果、FAS において、情報割合（目標イベント数に対する実イベント数の割合）86%、オラパリブ群の追跡調査期間の中央値 2.3 年及びプラセボ群の追跡調査期間の中央値 2.5 年で、IDFS に統計学的有意差が認められた。中間解析の信頼度を高めるため、最初に無作為割付けされた 900 例の Mature cohort（両投与群の追跡調査期間の中央値 3.5 年）を対象に IDFS を評価した結果、Mature cohort と FAS で認められた治療ベネフィットは概ね一貫しており、オラパリブの有効性はより長い追跡調査期間でも維持されることが示された。

サブグループ解析の結果、事前に規定した大半のサブグループにおいて、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与での治療ベネフィットが確認された。また、事前に規定したサブグループによって治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスは認められず、サブグループ解析の結果は主要解析の結果と一貫していると考えられた。包括的な交互作用の検定の結果、層別因子のサブグループの間で治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった（p=0.3314）。また、IDFS の追加解析の結果から、オラパリブのベネフィットに主に影響を及ぼすのは *BRCA* 遺伝子変異の発現であり、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者に対するオラパリブによる術後薬物療法のベネフィットは、ホルモン受容体の状態及び前治療としての化学療法の実施時期には影響されないことが裏付けられた。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループで認められた HR 点推定値の不一致は、当該サブグループの患者数及びイベント数が少ないことによるものであり、これにより治療効果について不確実性が高い結果が示された。層別因子のサブグループ及びホルモン受容体の状態と前治療の化学療法の実施時期の組合わせのサブグループでは、ベースライン特性に投与群間で臨床的に意義のある偏りは認められなかった。*BRCA* 遺伝子変異を有する OlympiA 試験の対象集団全体における FAS で認められ

たベネフィットは、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブによる術後薬物療法の治療ベネフィットを最もよく表す頑健な評価であると考えられる。

DDFS の結果も FAS における IDFS の結果と一貫しており、遠隔再発のリスクはプラセボ群と比較してオラパリブ群で 42.6%低下し、これは統計学的に有意な低下であった。遠隔再発のない患者の割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 1 年、2 年、3 年のいずれの時点でも高かった。また、OS では、プラセボ群と比較してオラパリブ群で死亡リスクが数値上 31.7%低下した。主要解析時点では追跡調査期間が短く、イベント数も限られていたため統計学的に有意な差異が認められなかったと考えられるが、今後実施される解析時点では、追跡調査期間がより長くなるため、オラパリブによる転移性疾患の再発リスクの有意かつ臨床的に意義のある低下は、OS の延長につながると予測することは妥当である。

OlympiA 試験では、全例が標準的な術前化学療法又は術後化学療法を実施済みであったことから、対照薬にプラセボを設定した。なお、*BRCA* 遺伝子変異陽性ホルモン受容体陽性の患者は、術後の内分泌療法に加え、オラパリブ又はプラセボを投与された。OlympiA 試験開始時点では、TNBC 患者に対するカペシタビンによる術後化学療法に関する CREATE-X 試験のデータ（Masuda et al 2017）は公表されていなかった。カペシタビンのデータ公表後も、複数の重要な理由により、OlympiA 試験の対照薬を変更するべきではないと考えた。理由としては、i）OlympiA 試験では既に約 3 年間無作為割付けを実施しており、術前化学療法又は術後化学療法を完了した TNBC 患者並びに ER 及び／又は PgR 陽性患者を組み入れていたが、CREATE-X 試験のレジメンは、non-pCR の TNBC 患者にのみ適切である可能性があった、ii）OlympiA 試験は国際共同試験であったが、CREATE-X 試験は日本と韓国のみで実施された、iii）CREATE-X 試験で用いられたカペシタビンの用量である 1,250 mg/m^2 の 1 日 2 回投与は、アジア人以外では忍容性に問題があることが知られていた、iv）*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者に対するカペシタビンのベネフィットは未知であり、更に、OlympiAD 試験では、転移性患者においてカペシタビンと比較してオラパリブが優れていた、という点が挙げられる。

最近、KEYNOTE 522 試験において、高リスク TNBC 患者を対象に術前化学療法へのペムブロリズマブの追加による pCR の改善及びイベント発現のない生存に対するベネフィットが示された（Schmid et al 2021）。このデータは、OlympiA 試験の患者登録終了後に公表されており、ペムブロリズマブは術前薬物療法として使用されていたため OlympiA 試験の対照薬としては適当でない。KEYNOTE 522 試験のイベントのない生存期間は、OlympiA 試験の主要解析の出力後に報告された。

OlympiA 試験の結果は、再発リスクが高いとされる TNBC 並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者において、オラパリブが臨床転帰を改善することを示した。

OlympiA 試験の結果が American Society of Clinical Oncology 2021 で報告されてから間もなく、NCCN ガイドラインがアップデートされ、HER2 陰性早期乳癌患者に対する推奨療法にオラパリブが追加された。オラパリブを使用する患者は、再発リスクが高いと考えられ、g*BRCA1/2* 遺伝子変異を有することが確認されていなければならない。推奨用量は、300 mg を 1 日 2 回、1 年間投与である（NCCN Guidelines 2021a）。また、St Gallen ガイドラインが改訂され、OlympiA 試験の適格性基準を満たす II 期～III 期の HER2 陰性乳癌を有する女性患者に対し、オラパリブによる術後薬物療法を考慮するよう推奨されている。これらのガイドラインでは、ER の状態又は白金製剤による治療歴によらず、オラパリブの使用が推奨されている。g*BRCA* 遺伝子変異の確認には、遺伝子検査が推奨されている（Burstein et al 2021）。

オラパリブ単独投与を受けた t*BRCA* 遺伝子変異陽性及び s*BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性乳癌患者のデータから、OlympiAD 試験の g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性患者で確認された治療ベネフィットと同等のベネフィットが確認された（2.5.4.3.2 項）。乳癌患者での s*BRCA* 遺伝子変異と g*BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を裏付けるトランスレーショナル研究のエビデンス（2.5.4.3.1 項及び 2.5.6.5.2 項）及びオラパリブの作用機序は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者における OlympiA 試験の結果は、*BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者集団において実臨床でもオラパリブが使用可能であることを支持するものである。

2.5.6.3 オラパリブのリスク

OlympiA 試験では、術後薬物療法としてオラパリブを 1 年間投与した結果、新たな安全性の所見は認められず、OlympiA 試験の安全性の結果はオラパリブの安全性データベースと概ね一致していた。OlympiA 試験から得られた安全性データ（DCO2）から、下記の結果が示された。

- CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 24.5%、プラセボ群で 11.3%であった。発現割合が 5%以上であった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血のみであった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）。
- 重篤な有害事象は、オラパリブ群の 79 例（8.7%）、プラセボ群の 78 例（8.6%）に認められた。オラパリブ群で最も多く認められた重篤な有害事象は貧血であり、発現例数は 15 例（1.6%）であった。
- 大部分の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 10.6%、プラセボ群で 4.6%であった。
- 試験期間中又は 30 日間の安全性の追跡調査期間後に、死亡に至った有害事象は 5 例（オラパリブ群 1 例、プラセボ群 4 例）に認められた。
- OlympiA 試験では、MDS/AML の発現割合はオラパリブ群 0.2%（2 例）、プラセボ群 0.3%（3 例）であった。オラパリブ群の発現割合（0.2%）は、より大規模な治療量の併合データ（0.8%）及び全臨床プログラム併合データ（0.5%）と同程度であった。
- OlympiA 試験で得られたデータは、オラパリブ投与と注目すべき有害事象である二次性悪性腫瘍との関連性は確立されていないとする、これまでの評価を裏付けた。OlympiA 試験（追跡調査期間の中央値 2.3 年）では、二次性悪性腫瘍の発現割合は、プラセボ群（35 例［3.9%］に 37 件）と比較してオラパリブ群（20 例［2.2%］に 21 件）で低かった。
- OlympiA 試験で得られたデータは、オラパリブ投与と注目すべき有害事象である肺臓炎との関連性は確立されていないとする、これまでの評価を裏付けた。肺臓炎の累積評価に基づき、オラパリブと肺臓炎の関連性を確立することは不可能であり、今後、個別の医薬品安全性監視活動により肺臓炎のリスクを更に明らかにすることはできないと考えられる。添付文書に記載された肺臓炎の管理に関する忠告は、癌における通常の医療行為の範囲内であり、新たに追加のリスク最小化措置を講じる必要性はない。したがって、AZ は重要な潜在的リスクとされる肺臓炎を、Core 及び欧州連合の RMP の安全性の懸念事項のリストから削除することを提案した。

以上、オラパリブの安全性及び忍容性のプロファイルは、大規模な安全性データベースにより、その特徴が十分に明らかにされている。オラパリブの安全性プロファイルは、申請効能・効果に関して許容できると考えられ、オラパリブの臨床プログラムにおける既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

早期乳癌患者の治療の目的は、肉眼で確認可能な病変を全て手術で取り除き、現在のところ臨床的には特定できない微小転移病変のリスクを、全身療法により最小化することである。標準的な手術、放射線治療及び術前／術後化学療法を完了した場合にも、一部の患者では再発し、再発は概して遠隔転移性病変である。再発の時点で疾患は治癒不能であり、その後、死に至る。標的療法の選択肢が少ない HER2 陰性早期乳癌患者では、新規の治療法は、浸潤性病変及び遠隔病変の進行を遅らせ、最終的に OS を延長させることを目標とするべきである。

再発リスクが低い患者に対する過度の治療を避けるため、再発リスクの高い患者の特定は不可欠である。OlympiA 試験及び申請効能・効果は、オラパリブによる追加の術後薬物療法により最もベネフィットを得ると考えられる高リスクの患者に焦点をあてている。また、申請効能・効果は、バイオマーカーに基づき選択された *BRCA* 遺伝子変異陽性高リスク早期乳癌患者を適応としている。*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍細胞における機能を喪失した BRCA 蛋白は、HRR 経路の機能喪失により合成致死に対する感受性を高めるため、オラパリブの治療ベネフィットを最大限に引き出すことができる。一方、これらの患者の正常細胞では BRCA 蛋白の機能は喪失しておらず、正常細胞に対するオラパリブの毒性を最小限に抑えることができる。

OlympiA 試験は、1,800 例を超える患者を対象とした大規模な無作為化試験であり、中間解析の結果、IDFS 及び DDFS のいずれも頑健かつ統計学的に有意なオラパリブの治療効果を示し、OS では統計学的に有意ではないものの良好な結果が示された。OlympiA 試験では、より長期的な追跡調査期間で遠隔転移性疾患の発現リスクに有意義な低下が認められ、このリスク低下は、生存期間に対する有意義なベネフィットにつながると期待される。OlympiA 試験で確認された浸潤性疾患及び遠隔病変の再発リスクの低下は、治癒不能な転移性疾患への進行を減少させるという意義のある影響を患者に与えることができる。

今後、追跡調査期間の中央値 2.3 年、及びオラパリブによる 1 年間の術後薬物療法の後、より長い追跡調査期間でもプラセボ群と比較してオラパリブ群で二次性悪性腫瘍の発現割合が低い傾向が認められるかが注目される。高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法で示されたオラパリブの意義のある治療ベネフィットに基づき、オラパリブの主要なリスクは許容可能と考えられる。

BRCA 遺伝子変異陽性患者は、現在利用可能な生殖細胞系列又は腫瘍検査により容易に特定できる HER2 陰性早期乳癌患者のサブセットである。g*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者と s*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者の同等性を裏付ける臨床的有効性は、転移性乳癌に対する治療に基づくものであるが、これらの患者での腫瘍の遺伝子変異（生殖細胞系列及び体細胞）の特定に用いた腫瘍組織の多くは、乳癌の初期診断時に採取された原発腫瘍の保存検体であった。OlympiAD 試験で実施された腫瘍のレトロスペクティブな検査では、腫瘍検査により既知の *BRCA1/2* 遺伝子変異を検知できることが示された。腫瘍と血液の *BRCA* 遺伝子変異の検出結果は 99%一致していた。これらのデータ（アストラゼネカ社の社内データ）は、g*BRCA* 遺伝子変異は腫瘍検査により確実に検知できることを裏付けた。

腫瘍検査により、体細胞由来の *BRCA* 遺伝子変異も特定可能である。高い両アレル性の不活性化、HRD／ゲノム不安定性との関連性、相互排他性及び g*BRCA*/s*BRCA* 遺伝子変異の種類の類似性等、複数のトランスレーショナル研究のエビデンスは、乳癌における g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を示している。転移性乳癌に対するオラパリブ投与の臨床データは、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者と t*BRCA* 遺伝子変異陽性患者に対する治療ベネフィットは概ね一致することを示している。

早期乳癌患者の治療において、原発乳癌検体を用いた *BRCA* 遺伝子変異の特定は、医師によるオラパリブを用いた術後薬物療法の開始の決定と同時に行われると考えられる。

OlympiA 試験のデータから、アンメット・メディカル・ニーズが高く、術後補助療法の選択肢が限られる患者集団で、頑健な有効性データのエビデンスが得られた。転移性疾患における更なる臨床的エビデンス及び強力な生物学的エビデンスは、s*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍は g*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍と表現型上は区別不可能であり、血液検査又は腫瘍検査により特定された g*BRCA* 又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者は、オラパリブにより同等のベネフィットを得られることを裏付けている。申請効能・効果は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の早期乳癌患者に、初の標的薬を用いた術後薬物療法からベネフィットを得る可能性を与えられると考える。

米国及び欧州における申請効能・効果である「Lynparza is indicated as monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with *BRCA* mutated, HER2-negative, high-risk early breast cancer who have previously been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy」について、オラパリブは *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の再発リスク及び治癒不能な転移性疾患の発現を減少させ、そのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。ホルモン受容体陽性の *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者は、地域のガイドラインに基づき術後内分泌療法を併用可能である。新規診断患者に対する標的療法の選択肢が限られ、予後を改善する新たな治療薬の開発が早急に望まれ、高いアンメット・メディカル・ニーズを有する HER2 陰性早期乳癌患者にとって、オラパリブは重要な新たな治療選択肢となり得ると考える。

2.5.6.5　付録

2.5.6.5.1　オラパリブの副作用の発現割合

OlympiA 試験に基づく副作用の発現割合

OlympiA 試験に基づく副作用の発現割合を表 13 及び表 14 に示す。副作用の重症度は概して軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、投与中止に至ることは稀であった。

表 13　OlympiA 試験：オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合

System organ class/ Preferred Term	Olaparib 300 mg bd (N=911)				Placebo (N=904)			
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
	All CTCAE Grades n (%)	All CTCAE Grades n (%)	CTCAE Grades ≥3 n (%)	CTCAE Grades 3-4 n (%)	All CTCAE Grades n (%)	All CTCAE Grades n (%)	CTCAE Grades ≥3 n (%)	CTCAE Grades 3-4 n (%)
血液およびリンパ系障害								
貧血 [a]	216 (24)	217 (24)	79 (9)	79 (9)	35 (4)	35 (4)	3 (0)	3 (0)
好中球減少症 [a]	149 (16)	150 (16)	47 (5)	48 (5)	60 (7)	60 (7)	7 (1)	7 (1)
血小板減少症	38 (4)	38 (4)	2 (0)	2 (0)	11 (1)	12 (1)	1 (0)	1 (0)
リンパ球減少症 [a]	63 (7)	64 (7)	11 (1)	12 (1)	15 (2)	15 (2)	0	0
白血球減少症 [a]	153 (17)	154 (17)	27 (3)	27 (3)	54 (6)	54 (6)	3 (0)	3 (0)
胃腸障害								
悪心	519 (57)	519 (57)	7 (1)	7 (1)	211 (23)	212 (23)	0	0
嘔吐	206 (23)	206 (23)	6 (1)	6 (1)	74 (8)	74 (8)	0	0
下痢	160 (18)	160 (18)	3 (0)	3 (0)	124 (14)	124 (14)	3 (0)	3 (0)
消化不良	55 (6)	55 (6)	0	0	37 (4)	37 (4)	0	0
上腹部痛	45 (5)	45 (5)	0	0	35 (4)	35 (4)	1 (0)	1 (0)
口内炎 [a]	93 (10)	93 (10)	1 (0)	1 (0)	41 (5)	41 (5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労及び無力症 [a]	386 (42)	386 (42)	16 (2)	16 (2)	256 (28)	257 (28)	6 (1)	6 (1)
免疫系障害								
過敏症 [a]	8 (1)	10 (1)	0	0	5 (1)	5 (1)	1 (0)	1 (0)
臨床検査								
クレアチニン増加	18 (2)	18 (2)	0	0	3 (0)	3 (0)	0	0
平均赤血球容積増加	2 (0)	2 (0)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	119 (13)	119 (13)	2 (0)	2 (0)	53 (6)	53 (6)	0	0

表 13　　OlympiA 試験：オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合

	Olaparib 300 mg bd (N=911)				Placebo (N=904)			
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
System organ class/ Preferred Term	All CTCAE Grades n (%)	All CTCAE Grades n (%)	CTCAE Grades ≥3 n (%)	CTCAE Grades 3-4 n (%)	All CTCAE Grades n (%)	All CTCAE Grades n (%)	CTCAE Grades ≥3 n (%)	CTCAE Grades 3-4 n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
MDS/AML[a,b]	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)[c]	1 (0)[c]	1 (0)[c]	0
神経系障害								
頭痛	180 (20)	179 (20)	2 (0)	2 (0)	152 (17)	152 (17)	1 (0)	1 (0)
味覚不全[a]	110 (12)	110 (12)	0	0	43 (5)	43 (5)	0	0
浮動性めまい	104 (11)	104 (11)	1 (0)	1 (0)	67 (7)	66 (7)	1 (0)	1 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽[a]	84 (9)	84 (9)	0	0	76 (8)	76 (8)	0	0
呼吸困難	38 (4)	38 (4)	2 (0)	2 (0)	32 (4)	32 (4)	0	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹[a]	45 (5)	44 (5)	1 (0)	1 (0)	42 (5)	42 (5)	0	0
皮膚炎[a]	5 (1)	5 (1)	1 (0)	1 (0)	5 (1)	5 (1)	0	0

[a] 貧血に含まれる基本語：貧血、赤血球減少症、及び赤血球数減少、好中球減少症に含まれる基本語：発熱性好中球減少症及び好中球数減少、リンパ球減少症に含まれる基本語：リンパ球数減少及びリンパ球減少症、白血球減少症に含まれる基本語：白血球減少症及び白血球数減少、咳嗽に含まれる基本語：咳嗽及び湿性咳嗽、口内炎に含まれる基本語：アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、及び口内炎、疲労及び無力症に含まれる基本語：疲労及び無力症、過敏症に含まれる基本語：薬物過敏症及び過敏症、発疹に含まれる基本語：紅斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、及びそう痒性皮疹、皮膚炎に含まれる基本語：皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎、味覚不全に含まれる基本語：味覚不全及び味覚障害、MDS/AML に含まれる基本語：急性骨髄性白血病

[b] The number of MDS/AML events reported in 表 13 are not the same as reported in Section 2.5.5.4.1.2. In 表 13, MDS/AML events are only reported for AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment and do not include events based on long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up. In Section 2.5.5.4.1.2, MDS/AML events are reported based on the long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up.

[c] Note Patient [redacted] had an event of MDS/AML that was Grade 5.

Includes AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 23.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukaemia; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = data cut-off; MDS = myelodysplastic syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients with an event; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs、表 2.7.4.4.3 及び表 2.7.4.4.6（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2.7.4.4.3 及び表 2.7.4.4.6（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から改変

表 14　　OlympiA 試験：オラパリブの投与に伴う臨床検査値異常の発現割合

	Olaparib 300 mg bd				Placebo			
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Laboratory parameter	CTCAE Grades 1-4 n/N (%)	CTCAE Grades 1-4 n/N (%)	CTCAE Grades 3-4 n/N (%)	CTCAE Grades 3-4 n/N (%)	CTCAE Grades 1-4 n/N (%)	CTCAE Grades 1-4 n/N (%)	CTCAE Grades 3-4 n/N (%)	CTCAE Grades 3-4 n/N (%)
Decrease in haemoglobin	582/899 (64.7)	584/902 (65)	72/899 (8.0)	71/902 (8)	278/895 (31.1)	258/899 (29)	8/895 (0.9)	7/899 (<1)
Decrease in neutrophils	349/893 (39.1)	238/896 (27)	58/893 (6.5)	45/896 (5)	238/894 (26.6)	164/898 (18)	10/894 (1.1)	9/898 (1)
Decrease in platelets	139/899 (15.5)	141/902 (16)	3/899 (0.3)	3/902 (<1)	67/895 (7.5)	71/899 (8)	3/895 (0.3)	3/899 (<1)
Decrease in lymphocytes	693/898 (77.2)	591/901 (66)	117/898 (13.0)	102/901 (11)	529/893 (59.2)	462/897 (52)	33/893 (3.7)	33/897 (4)
Decrease in leukocytes	571/895 (63.8)	573/898 (64)	45/895 (5.0)	45/898 (5)	370/890 (41.6)	367/894 (41)	6/890 (0.7)	5/894 (<1)
Increase in MCV[a]	573/852 (67.3)	573/900 (64)	-	NA	41/856 (4.8)	43/895 (5)	-	NA
Increase in serum creatinine	156/898 (17.4)	870/901 (97)	[redacted]	2/901 (<1)	64/893 (7.2)	783/898 (87)	[redacted]	1/898 (<1)

[a] Represents the proportion of subjects whose MCV was low or normal at baseline and increased to above normal reference range.

CTCAE Version 4.03. CTCAE grade: 1 = Mild AE; 2 = Moderate AE; 3 = Severe AE; 4 = Life-threatening or disabling AE; 5 = Death related to AE.

AE = adverse event; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = data cut-off; MCV = mean corpuscular volume; n = number of patients with an event; N = total number of patients; NA = not applicable.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.4.4、表 14.3.4.5、及び表 14.3.4.7（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2.7.4.4.4.1 及び表 2.7.4.4.4.2（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から改変

併合データに基づくオラパリブの副作用の発現割合

300 mg 1 日 2 回併合データ（オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回を単独投与された患者の併合データ、DCO1：合計 3,045 例、DCO2：合計 3,155 例）及び治療量の併合データ（300 mg 1 日 2 回併合データに、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回を単独投与された患者の併合データを加えたデータ、DCO1：合計 3,988 例、DCO2：合計 4,098 例）における副作用の発現割合を表 15（DCO1）、表 16（DCO2）及び表 19 に示す。表 15 及び表 16 の副作用データは、継続投与の開始日から最終投与 30 日後までに発現した有害事象に基づいている。

300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データにおける MDS/AML の全有害事象（treatment emergent adverse event 及び 30 日間の生存追跡調査後に発現した有害事象）に基づく副作用の発現割合を表 17 及び表 18 に示す。

DCO1

患者数が増えた結果、血小板減少症の有害事象（全グレード）並びに CTCAE グレード 3 以上のリンパ球減少症及び皮膚炎の有害事象の発現割合が変化した。血小板減少症については、全データ（治療量の併合データ）の発現割合がわずかに減少し（322 例［10.5%］から 364 例［9.1%］に変更）、その結果、今期の発現割合は 1 つ下の記述子分類（「very common」から「common」）に下がった。リンパ球減少症については、全データ（治療量の併合データ）の発現割合が非常にわずかに増加し（28 例［0.9%］から 40 例［1.0%］に変更）、その結果、今期の発現割合は 1 つ上の記述子分類（「uncommon」から「common」）に上がった。皮膚炎については、全データ（治療量の併合データ）の発現割合が非常にわずかに増加し（0 例から 1 例［0.0%］に変更）、その結果、今期の発現割合は 1 つ上の記述子分類（「-」から「rare」）に上がった。

DCO2

患者数が増えた結果、CTCAE グレード 3 以上の上腹部痛の発現割合が治療量の併合データでごくわずかに低下している。上腹部痛の発現例数は引き続き 4 例であったが、治療量の併合データの患者数が増えたために発現割合が 0.1%未満となり、今期の発現割合は 1 つ下の記述子分類（「uncommon」から「rare」）に下がった。この変化により、関連諸国での添付文書の改訂が行われる予定である。

表 15　　オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool (N=3,988)			
System organ class/ Preferred Term	All CTCAE Grades[a] n (%)	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	All CTCAE Grades[a] n (%)	Frequency descriptor	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	Frequency descriptor
血液およびリンパ系障害						
貧血[c]	1,070 (35.1)	456 (15.0)	1,363 (34.2)	Very common	588 (14.7)	Very common
好中球減少症[c]	517 (17.0)	178 (5.8)	594 (14.9)	Very common	206 (5.2)	Common
血小板減少症[c]	294 (9.7)	63 (2.1)	364 (9.1)	Common	84 (2.1)	Common
リンパ球減少症[c]	170 (5.6)	38 (1.2)	183 (4.6)	Common	40 (1.0)	Common
白血球減少症[c]	422 (13.9)	83 (2.7)	482 (12.1)	Very Common	104 (2.6)	Common
胃腸障害						
悪心	1,786 (58.7)	32 (1.1)	2,358 (59.1)	Very common	55 (1.4)	Common
嘔吐	869 (28.5)	35 (1.1)	1,198 (30.0)	Very common	62 (1.6)	Common
下痢	687 (22.6)	24 (0.8)	903 (22.6)	Very common	39 (1.0)	Common
消化不良	275 (9.0)	1 (0.0)	431 (10.8)	Very common	1 (0.0)	Rare
上腹部痛	223 (7.3)	2 (0.1)	311 (7.8)	Common	4 (0.1)	Uncommon
口内炎[c]	252 (8.3)	9 (0.3)	313 (7.8)	Common	12 (0.3)	Uncommon
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労及び無力症[c]	1,507 (49.5)	108 (3.5)	2,073 (52.0)	Very common	169 (4.2)	Common
免疫系障害						
過敏症[c]	22 (0.7)	1 (0.0)	30 (0.8)	Uncommon	1 (0.0)	Rare
血管浮腫	0	0	3 (0.1)[d]	Rare	-	-
臨床検査						
血中クレアチニン増加	178 (5.8)	1 (0.0)	233 (5.8)	Common	3 (0.1)	Rare
平均赤血球容積増加	8 (0.3)	0	8 (0.2)	Uncommon	0	-
代謝および栄養障害						

表 15　　オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool (N=3,988)			
System organ class/ Preferred Term	All CTCAE Grades[a] n (%)	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	All CTCAE Grades[a] n (%)	Frequency descriptor	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	Frequency descriptor
食欲減退	589 (19.3)	17 (0.6)	782 (19.6)	Very common	23 (0.6)	Uncommon
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
MDS/AML[c,e]	12 (0.4)	12 (0.4)	15 (0.4)	Uncommon	15 (0.4)	Uncommon
神経系障害						
頭痛	502 (16.5)	8 (0.3)	655 (16.4)	Very common	10 (0.3)	Uncommon
味覚不全[c]	439 (14.4)	0	562 (14.1)	Very common	0	-
浮動性めまい	359 (11.8)	3 (0.1)	477 (12.0)	Very common	6 (0.2)	Uncommon
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽[c]	395 (13.0)	4 (0.1)	539 (13.5)	Very common	5 (0.1)	Uncommon
呼吸困難[c]	320 (10.5)	25 (0.8)	461 (11.6)	Very common	42 (1.1)	Common
皮膚および皮下組織障害						
発疹[c]	231 (7.6)	4 (0.1)	338 (8.5)	Common	5 (0.1)	Uncommon
皮膚炎[c]	14 (0.5)	1 (0.0)	18 (0.5)	Uncommon	1 (0.0)	Rare
結節性紅斑	2 (0.1)	0	2 (0.1)	Rare	0	-

[a] Patients with multiple ADRs are counted once for each grouped term.

[b] Each patient has only been represented with the maximum reported CTCAE grade within each ADR group.

[c] 貧血に含まれる基本語：貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正球性貧血、及び赤血球数減少、好中球減少症に含まれる基本語：発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、及び好中球数減少、血小板減少症に含まれる基本語：血小板数減少及び血小板減少症、リンパ球減少症に含まれる基本語：リンパ球数減少及びリンパ球減少症、白血球減少症に含まれる基本語：白血球減少症及び白血球数減少、咳嗽に含まれる基本語：咳嗽及び湿性咳嗽、口内炎に含まれる基本語：アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、及び口内炎、疲労及び無力症に含まれる基本語：疲労及び無力症、過敏症に含まれる基本語：薬物過敏症及び過敏症、発疹に含まれる基本語：紅斑、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、及びそう痒性皮疹、皮膚炎に含まれる基本語：皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎、呼吸困難に含まれる基本語：呼吸困難及び労作性呼吸困難、味覚不全に含まれる基本語：味覚不全及び味覚障害、MDS/AML に含まれる基本語：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び骨髄性白血病

[d] As observed in the post-marketing setting. No cases were observed in the olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool, therefore incidence has been determined based on the rule of 3 (3/3,988).

[e] The incidence of MDS/AML events reported in 表 15 are not the same as reported in Section 2.5.5.4.1.2. In 表 15, MDS/AML events are only reported for AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment and do not include events based on long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up. In Section 2.5.5.4.1.2, MDS/AML events are reported based on the long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up.

Includes Adverse Events with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the last dose of continuous treatment.

Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); and very rare (<1/10,000) including isolated reports

ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; AML = acute myeloid leukaemia; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDS = myelodysplastic syndrome; n = number of patients with an event; N = total number of patients; PT = preferred term.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs、表 2.7.4.4.1.1 及び表 2.7.4.4.6（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）から改変

表 16　　オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class/ Preferred Term	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool (N=4,098)			
	All CTCAE Grades[a] n (%)	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	All CTCAE Grades[a] n (%)	Frequency descriptor	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	Frequency descriptor
血液およびリンパ系障害						
貧血[c]	1,110 (35.2)	466 (14.8)	1,403 (34.2)	Very common	598 (14.6)	Very common
好中球減少症[c]	536 (17.0)	183 (5.8)	613 (15.0)	Very common	211 (5.1)	Common
血小板減少症[c]	299 (9.5)	66 (2.1)	369 (9.0)	Common	87 (2.1)	Common
リンパ球減少症[c]	180 (5.7)	41 (1.3)	193 (4.7)	Common	43 (1.0)	Common
白血球減少症[c]	432 (13.7)	83 (2.6)	492 (12.0)	Very common	104 (2.5)	Common
胃腸障害						
悪心	1,842 (58.4)	34 (1.1)	2,414 (58.9)	Very common	57 (1.4)	Common
嘔吐	904 (28.7)	35 (1.1)	1,233 (30.1)	Very common	62 (1.5)	Common
下痢	703 (22.3)	24 (0.8)	919 (22.4)	Very common	39 (1.0)	Uncommon
消化不良	282 (8.9)	1 (0.0)	438 (10.7)	Very common	1 (0.0)	Rare
上腹部痛	230 (7.3)	2 (0.1)	318 (7.8)	Common	4 (0.1)	Rare
口内炎[c]	256 (8.1)	9 (0.3)	317 (7.7)	Common	12 (0.3)	Uncommon
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労及び無力症[c]	1,563 (49.5)	111 (3.5)	2,129 (52.0)	Very common	172 (4.2)	Common
免疫系障害						
過敏症[c]	26 (0.8)	1 (0.0)	34 (0.8)	Uncommon	1 (0.0)	Rare
血管浮腫	0	0	3 (0.1)[d]	Rare	-	-
臨床検査						
血中クレアチニン増加	181 (5.7)	1 (0.0)	236 (5.8)	Common	3 (0.1)	Rare
平均赤血球容積増加	8 (0.3)	0	8 (0.2)	Uncommon	0	-
代謝および栄養障害						

表 16　　オラパリブの投与に伴う副作用と特定された有害事象の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class/ Preferred Term	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool (N=4,098)			
	All CTCAE Grades[a] n (%)	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	All CTCAE Grades[a] n (%)	Frequency descriptor	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	Frequency descriptor
食欲減退	609 (19.3)	18 (0.6)	802 (19.6)	Very common	24 (0.6)	Uncommon
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
MDS/AML[c,e]	12 (0.4)	12 (0.4)	15 (0.4)	Uncommon	15 (0.4)	Uncommon
神経系障害						
頭痛	515 (16.3)	8 (0.3)	668 (16.3)	Very common	10 (0.2)	Uncommon
味覚不全[c]	443 (14.0)	0	566 (13.8)	Very common	0	-
浮動性めまい	367 (11.6)	3 (0.1)	485 (11.8)	Very common	6 (0.1)	Uncommon
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽[c]	405 (12.8)	4 (0.1)	549 (13.4)	Very common	5 (0.1)	Uncommon
呼吸困難[c]	330 (10.5)	26 (0.8)	471 (11.5)	Very common	43 (1.0)	Common
皮膚および皮下組織障害						
発疹[c]	235 (7.4)	4 (0.1)	342 (8.3)	Common	5 (0.1)	Uncommon
皮膚炎[c]	14 (0.4)	1 (0.0)	18 (0.4)	Uncommon	1 (0.0)	Rare
結節性紅斑	2 (0.1)	0	2 (0.0)	Rare	0	-

[a] Patients with multiple ADRs are counted once for each grouped term.

[b] Each patient has only been represented with the maximum reported CTCAE grade within each ADR group.

[c] 貧血に含まれる基本語：貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正球性貧血、及び赤血球数減少、好中球減少症に含まれる基本語：発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、及び好中球数減少、血小板減少症に含まれる基本語：血小板数減少及び血小板減少症、リンパ球減少症に含まれる基本語：リンパ球数減少及びリンパ球減少症、白血球減少症に含まれる基本語：白血球減少症及び白血球数減少、咳嗽に含まれる基本語：咳嗽及び湿性咳嗽、口内炎に含まれる基本語：アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、及び口内炎、疲労及び無力症に含まれる基本語：疲労及び無力症、過敏症に含まれる基本語：薬物過敏症及び過敏症、発疹に含まれる基本語：紅斑、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、及びそう痒性皮疹、皮膚炎に含まれる基本語：皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎、呼吸困難に含まれる基本語：呼吸困難及び労作性呼吸困難、味覚不全に含まれる基本語：味覚不全及び味覚障害、MDS/AML に含まれる基本語：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び骨髄性白血病

[d] As observed in the post-marketing setting. No cases were observed in the olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool, therefore incidence has been determined based on the rule of 3 (3/3,988).

[e] The incidence of MDS/AML events reported in 表 16 are not the same as reported in Section 2.5.5.4.1.2. In 表 16, MDS/AML events are only reported for AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment and do not include events based on long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up. In Section 2.5.5.4.1.2, MDS/AML events are reported based on the long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up.

Includes Adverse Events with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the last dose of continuous treatment.

Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); and very rare (<1/10,000) including isolated reports.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 24.0.

ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; AML = acute myeloid leukaemia; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDS = myelodysplastic syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients with an event; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2.7.4.4.1.1 及び表 2.7.4.4.6（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から改変

表 17　骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の副作用の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool (N=3,988)			
System organ class/ Preferred term	All CTCAE Grades[a] n (%)	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	All CTCAE Grades[a] n (%)	Frequency descriptor	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	Frequency descriptor
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
MDS/AML[c]	28 (0.9)	26 (0.9)	34 (0.9)	Uncommon	32 (0.8)	Uncommon

[a] Patients with multiple ADRs are counted once for each grouped term.

[b] Each patient has only been represented with the maximum reported CTCAE grade within each ADR group.

[c] MDS/AML に含まれる基本語：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び骨髄性白血病

Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) including isolated reports.

Includes all reported AEs (ie, long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up).

ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; AML = acute myeloid leukaemia; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDS = myelodysplastic syndrome; n = number of patients with an event; N = total number of patients; PT = preferred term.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs、表 2.7.4.4.1.4 及び表 2.7.4.4.6（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）から改変

表 18　　骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の副作用の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class/ Preferred term	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool (N=4,098)			
	All CTCAE Grades[a] n (%)	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	All CTCAE Grades[a] n (%)	Frequency descriptor	CTCAE Grades ≥3[b] n (%)	Frequency descriptor
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
MDS/AML[c]	28 (0.9)	26 (0.8)	34 (0.8)	Uncommon	32 (0.8)	Uncommon

[a] Patients with multiple ADRs are counted once for each grouped term.

[b] Each patient has only been represented with the maximum reported CTCAE grade within each ADR group.

[c] MDS/AML に含まれる基本語：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び骨髄性白血病

Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (>1/10), common (>1/100 to <1/10), uncommon (>1/1,000 to <1/100), rare (>1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) including isolated reports.

Includes all reported AEs (ie, long-term collection of data beyond treatment discontinuation and 30-day follow-up).

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 24.0.

ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; AML = acute myeloid leukaemia; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDS = myelodysplastic syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients with an event; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2.7.4.4.1.4 及び表 2.7.4.4.6（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から改変

表 19 オラパリブの投与に伴う臨床検査値異常の発現割合 - 300 mg 1 日 2 回併合データ及び治療量の併合データ

	Olaparib 300 mg bd pool		Olaparib monotherapy combined therapeutic dose pool	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Laboratory parameter	≥2 CTCAE Grade changes n/N (%)	≥2 CTCAE Grade changes n/N (%)	≥2 CTCAE Grade changes n/N (%)	≥2 CTCAE Grade changes n/N (%)
Haemoglobin[a]	632/3,018 (20.9)	650/3,126 (20.8)	825/3,951 (20.9)	843/4,059 (20.8)
Neutrophils[a]	496/2,712 (18.3)	515/2,820 (18.3)	615/3,636 (16.9)	634/3,744 (16.9)
Platelets[a]	130/3,017 (4.3)	134/3,125 (4.3)	183/3,950 (4.6)	187/4,058 (4.6)
Lymphocytes[a]	756/3,007 (25.1)	784/3,114 (25.2)	968/3,759 (25.8)	996/3,866 (25.8)
Leukocytes[a]	600/3,004 (20.0)	616/3,112 (19.8)	749/3,937 (19.0)	765/4,045 (18.9)
Increase in serum creatinine[a]	414/3,018 (13.7)	426/3,126 (13.6)	443/3,950 (11.2)	455/4,058 (11.2)
Increase in mean corpuscular volume[b]	1,472/2,723 (54.1)	1,511/2,830 (53.4)	1,827/3,583 (51.0)	1,866/3,690 (50.6)

[a] Represents patients who had any 2 Grade change (ie, 0 to 2 or higher, 1 to 3 or higher, or 2 to 4).

[b] Represents patients who had a change in mean corpuscular volume from low or normal to: >1 x ULN.

CTCAE Version 4.03. CTCAE grade: 1 = Mild AE; 2 = Moderate AE; 3 = Severe AE; 4 = Life-threatening or disabling AE; 5 = Death related to AE.

AE = adverse event; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = data cut-off; n = number of patients with an event; N = total number of patients; ULN = upper limit of normal.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs、表 2.7.4.4.2.1.1、表 2.7.4.4.2.1.3、表 2.7.4.4.2.2.1、及び表 2.7.4.4.2.2.3（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update、表 2.7.4.4.2.1.1、表 2.7.4.4.2.1.3、表 2.7.4.4.2.2.1、及び表 2.7.4.4.2.2.3（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から改変

2.5.6.5.2 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の同等性の生物学的エビデンスを裏付けるデータ

生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性

FMI（5,381 例）により ARIEL3 試験に適用した方法を用いて算出された HRD LOH スコアと *BRCA* 遺伝子変異の状態の相関（Coleman et al 2017、Sokol et al 2020）を図 9 に示す。

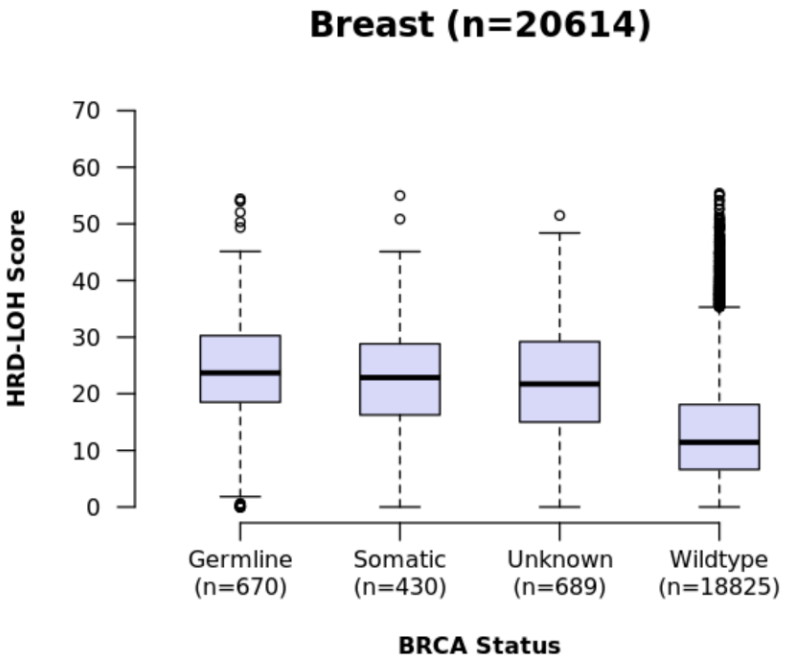


図 9　　*BRCA* 遺伝子変異の状態と相同組換え修復機能不全ヘテロ接合性の消失スコアの相関

AstraZeneca analysis: FMI Computational validated algorithm was used to predict germline/somatic origin of *BRCA* mutation (Sun et al 2018 and Lai et al international analysis, submitted).
BRCA = breast cancer susceptibility gene; FMI = Foundation Medicine Inc; HRD = homologous recombination deficiency; LOH = loss of heterozygosity; n = number of patients.

Marquard ら（Marquard et al 2015）が算出した TCGA データ（1,082 例）における HRD スコアと *BRCA* 遺伝子変異の相関を図 10 に示す。

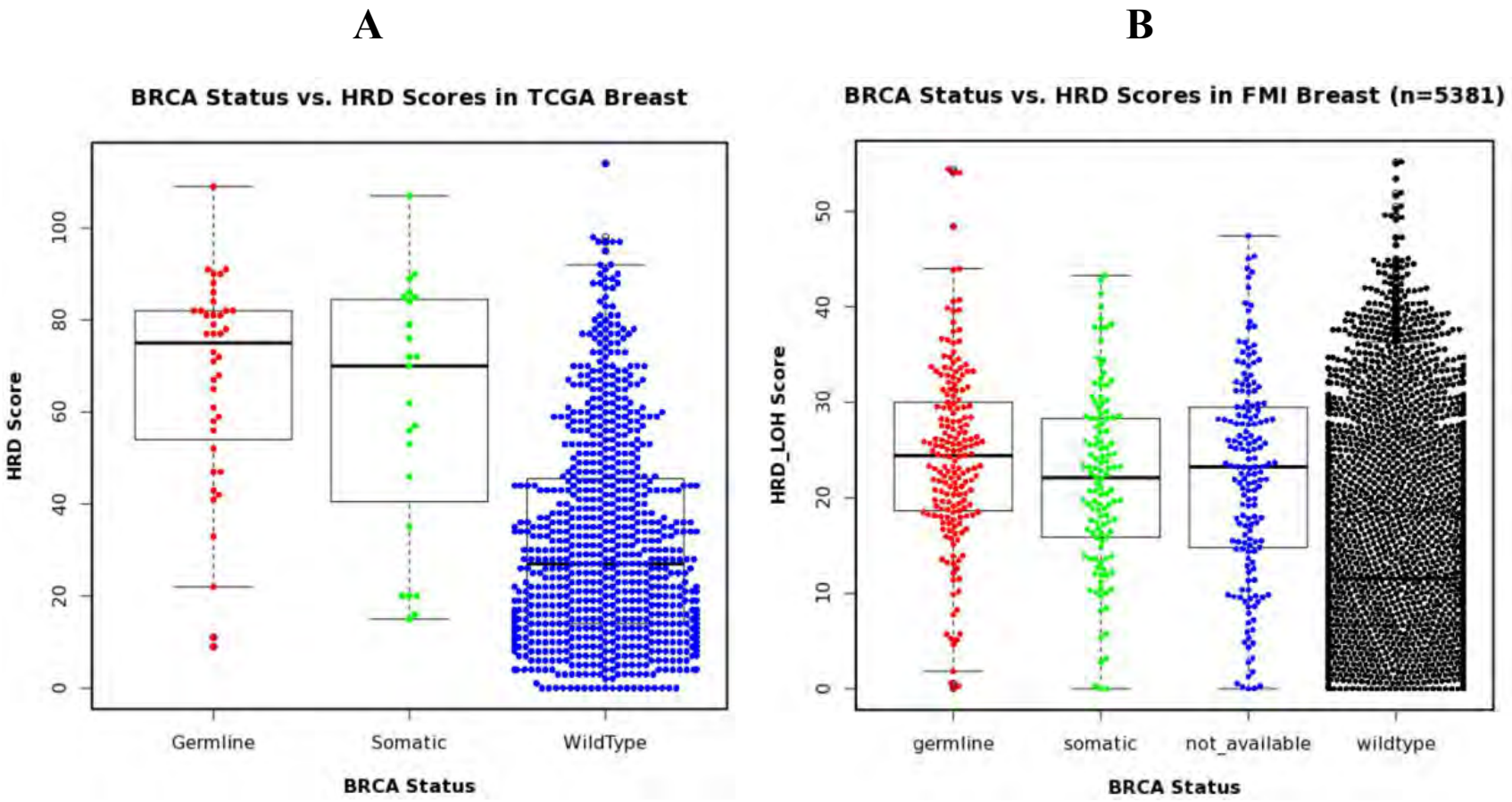


図 10　　*BRCA* 遺伝子変異の状態とゲノム相同組換え修復機能不全の相関

A　Data from TCGA. Germline and somatic status based on a comparison of results from matched tumour and blood samples and published Myriad HRD scores (Marquard et al 2015)

B　Data from FMI with somatic/germline status based on analysis of tumour data (Sun et al 2018) and HRD LOH scores based on Coleman et al 2017. Note: tumours for which a *BRCA* mutation was detected are presented in three groups (germline interred, somatic inferred, no inference possible).

BRCA = breast cancer susceptibility gene; FMI = Foundation Medicine Inc; HRD = homologous recombination deficiency; LOH = loss of heterozygosity; n = total number of patients; TCGA = The Cancer Genome Atlas; vs = versus.

乳癌及び卵巣癌における g*BRCA* 遺伝子変異と s*BRCA* 遺伝子変異の相互排他性を図 11 に示す。

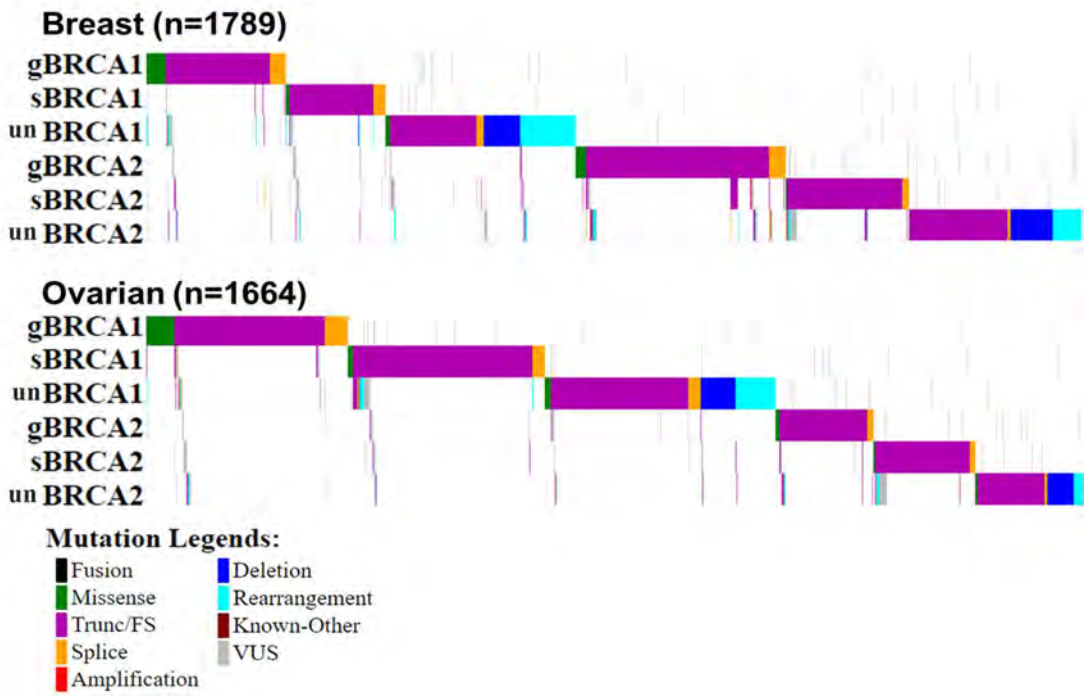


図 11　　乳癌及び卵巣癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の相互排他性

AstraZeneca analysis: Lai et al; submitted for publication. Tumour sequencing was done at FMI and germline/somatic status was derived using computational algorithm (Sun et al 2018).
BRCA = breast cancer susceptibility gene; FS = frameshift; FMI = Foundation Medicine Inc; g*BRCA* = germline *BRCA*; n = total number of patients; s*BRCA* = somatic *BRCA*; Trunc = truncation; un*BRCA* = unknown *BRCA*; VUS = genetic mutation of uncertain significance.
It was not possible to calculate germline/somatic origin for in 39% of cases in breast and 36% in ovarian, particularly for rearrangements and deletions.

OlympiAD 試験で認められた g*BRCA* 遺伝子変異及び s*BRCA* 遺伝子変異の比較解析の結果を表 20 に示す。

表 20 病的又は病的変異と疑われる生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の種類の比較

Mutation Type	OlympiAD g*BRCA* All patients[a] N (%)	Public s*BRCA*[b] N (%)
Frameshift	188 (61%)	104 (63%)
Nonsense	61 (20%)	44 (26%)
Missense	23 (8%)	4 (2%)
Splice Site	17 (6%)	13 (8%)
Large Rearrangement	13 (4%)	1 (1%)
In Frame InDel	2 (1%)	0
Synonymous substitution	2 (1%)	0

[a] g*BRCA* mutations reported in OlympiAD patients.
[b] s*BRCA* mutations reported in TCGA, data provided by FMI and Davies et al 2017.

BRCA = breast cancer susceptibility gene; FMI = Foundation Medicine Inc; g*BRCA* = germline *BRCA*; N = total number of patients; s*BRCA* = somatic *BRCA*; TCGA = The Cancer Genome Atlas

表 21 原発及び転移性乳癌での生殖細胞系列及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の発現及び両アレル性の不活性化

	Primary	Metastatic
***BRCA*m**	522/6115 (8.5%)	1166/12475 (9.3%)
***BRCA* Origin**		
Germline *BRCA*m prevalence	201/6115 (3.3%)	447/12475 (3.6%)
Somatic *BRCA*m prevalence	117/6115 (1.9%)	288/12475 (2.3%)
Unknown	204/6115 (3.3%)	431/12475 (3.5%)
***BRCA* Biallelic[a] Status**		
Biallelic	416/453 (91.8%)	892/1026 (86.9%)
Heterozygous	37/453 (8.2%)	134/1026 (13.1%)
Unknown	69	140
Germline[b] Biallelic status		
Biallelic	178/192 (92.7%)	381/414 (92.0%)
Heterozygous	14/192 (7.3%)	33/414 (8.0%)
Unknown	9	33
Somatic[b] Biallelic status		
Biallelic	101/117 (86.3%)	216/288 (75.0%)
Heterozygous	16/117 (13.7%)	72/288 (25.0%)
Unknown	0	0

[a] When calculating the rate of biallelic inactivation, those who were “unknown” were excluded from denominator.
[b] Germline/somatic origin of *BRCA* mutation was determined using a computational validated FMI algorithm (Sun et al 2018).

AZ internal analysis of FMI breast cancer dataset: 20,614 samples were profiled by either DX1 (49.6%) or T7 (50.4%) panel. 2,024 (9.8%) had detectable HER2 amplification and were excluded from this analysis. Out of remaining 18,590 samples, 6,115 had breast as tissue of origin and thus considered “primary”, while 12,475 had non-breast as tissue of origin and thus considered “metastatic”.

BRCA = breast cancer susceptibility gene; *BRCA*m = *BRCA* mutation; FMI = Foundation Medicine Inc; HER2 = human epidermal growth receptor factor 2.

表 22 The Cancer Genome Atlas 乳癌データセットにおける *BRCA* 遺伝子変異の両アレル性の不活性化の解析

	Breast, n/N (%)	
	Germline biallelic loss	Somatic biallelic loss
BRCA1	22/23 (96)[a]	10/12 (83)
BRCA2	21/27 (78)[b]	8/10[c] (80)
Total	**43/50 (86)**	**18/22[c] (82)**

[a] One patient with one germline and one somatic *BRCA1* was considered bi-allelic inactivation.

[b] One patient with one germline and one somatic *BRCA2* was assumed bi-allelic inactivation; two patients have both germline and homozygous deletion were counted as bi-allelic inactivation.

[c] Two samples with large re-arrangements could not be determined for bi-allelic status and thus excluded in bi-allelic calculation.

AstraZeneca analysis of Breast cancer in TCGA dataset (Lai et al; under review at BMC cancer). Samples were surgical resections from newly diagnosed patients. This dataset includes 895 (82.6%) non-metastatic M0, 162 (14.9%) not evaluable for metastases (MX), 21 (1.9%) metastatic (M1) and 6 (0.6%) with CM0 (i+) (The Cancer Genome Atlas Network 2012). Germline origin was derived from blood test and somatic from tumour with a negative germline test.

BRCA = breast cancer susceptibility gene; n = number of patients; N= total number of patients; TCGA = The Cancer Genome Atlas.

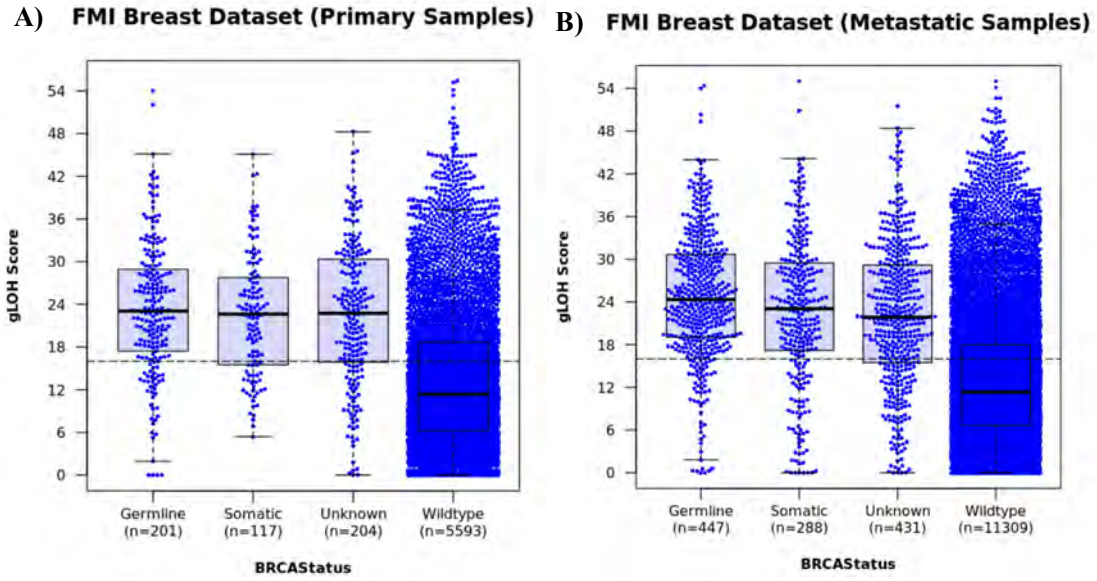


図 12　　原発及び転移性乳癌における生殖細胞系列／体細胞 *BRCA* 遺伝子変異のゲノムワイドなヘテロ接合性の消失／相同組換え修復機能不全解析

The boxplots show the distribution of gLOH/HRD Scores in primary (A) or metastatic (B) breast tumour samples with either germline or somatic or unknown *BRCA* mutations or *BRCA* wild type. The dashed lines indicate gLOH score of 16. gLOH-High/HRD positive (gLOH high ≥16) status in ovarian cancer patients is associated with improved progression-free survival (PFS) from Rubraca (rucaparib) maintenance therapy in accordance with the RUBRACA product label (Coleman et al 2017; RUBRCA USPI).

BRCA = breast cancer susceptibility gene; FMI = Foundation Medicine Inc; gLOH = genomic loss of heterozygosity; HRD = homologous recombination deficiencies.

2.5.6.5.3　卵巣癌及び前立腺癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者のオラパリブに対する奏効が同程度であることを示す臨床データ

CDx の検査結果に基づく腫瘍 *BRCA* 遺伝子変異の選択は、乳癌以外の腫瘍で g*BRCA* 及び s*BRCA* 両方の *BRCA* 遺伝子変異を有する患者に対し一貫したベネフィットを示している。アストラゼネ社が治験依頼者の試験では、卵巣癌患者（LIGHT 試験、SOLO2 試験、ORZORA 試験、OPINION 試験及び試験 19）及び前立腺癌患者（PROfound 試験）において、t*BRCA* 遺伝子変異陽性、g*BRCA* 遺伝子変異陽性及び s*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者で認められたオラパリブのベネフィットは同程度であった。また、他の PARP 阻害薬に関するデータでは、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者で一貫したベネフィットが示された（Coleman et al 2017［rucaparib、ARIEL3 試験］、Mirza et al 2016［niraparib、NOVA2 試験］）。

卵巣癌

LIGHT 試験（NCT02983799）は、異なる HRD 腫瘍の状態を有し、PSR 高異型度漿液性若しくは高異型度類内膜の卵巣癌、卵管癌又は原発腹膜癌に対し、1 ライン以上の化学療法歴を有する患者を対象に、オラパリブを評価する第 II 相非無作為化非盲検試験である。全ての適格患者は、遺伝子検査に基づき 4 コホートのいずれかに登録され、Myriad BRACAnalysis CDx®による g*BRCA*

遺伝子変異評価のためにスクリーニング血液検体を提供し、myChoice® CDx による s*BRCA* 遺伝子変異及び HRD の状態の評価のためにスクリーニング腫瘍検体を提供した。

ORZORA 試験は、s*BRCA* 遺伝子変異又は g*BRCA* 遺伝子変異陽性 PSR 卵巣癌を有し、白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している患者を対象に、維持療法としてのオラパリブ単独投与の臨床効果及び安全性を評価する非盲検単群多施設共同試験である。腫瘍に病的変異若しくは病的変異と疑われる遺伝子変異が認められた又は既に確認されている患者は、スクリーニングを継続することができた。患者は、Myriad Genetics（the tumour BRACAnalysis CDx 及び BRACAnalysis CDx®を使用）による g*BRCA* 遺伝子変異又は g*BRCA* 野生型の評価用（g*BRCA* 野生型の場合は、s*BRCA* 遺伝子変異を確認）に血液検体を提供した。

OPINION 試験では、g*BRCA* 遺伝子変異陰性 PSR 高異型度卵巣癌患者を対象に、維持療法としてのオラパリブの有効性を評価し、予測バイオマーカーを検討した。g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者（治験実施医療機関又は中央の検査結果に基づく）は除外された。Myriad myChoice® HRD Plus 検査を用いて、腫瘍検査による s*BRCA* 遺伝子変異の評価がレトロスペクティブに行われた。

LIGHT 試験、ORZORA 試験及び OPINION 試験の結果の要約を表 23 に示す。卵巣癌患者を対象としたこれらの試験では、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者と s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者でオラパリブに対する同程度の奏効が認められた。

表 23　白金製剤感受性再発卵巣癌患者における生殖細胞系列／体細胞 *BRCA* 遺伝子変異状態別のオラパリブ単独投与の臨床転帰

Study	N	*BRCA*m Status	Prior Lines of Therapy	Median PFS months (95% CI)	ORR, % (95% CI)	OS rate at 18 months, % (95% CI)
LIGHT	26	s*BRCA*m	≥1	10.8 (7.3, NC)	64.0 (42.5, 82.0)	NA
	75	g*BRCA*m	≥1	11.0 (8.3, 12.2)	69.3 (57.6, 79.5)	NA
ORZORA	55	s*BRCA*m	≥2	16.6 (12.4, 22.2)	NA	94.5 (83.8, 98.2)
	87	g*BRCA*m	≥2	19.3 (14.3, 27.6)	NA	88.9 (79.8, 94.1)
OPINION	27	s*BRCA*m	≥2	16.4 (12.8, NC)	NA	NA

BRCA = breast cancer susceptibility gene; *BRCA*m = *BRCA* mutation; CI = confidence interval; *gBRCAm* = germline *BRCA* mutated; NA = not available; NC = not calculable; N = total number of patients; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression free survival; PSR = platinum-sensitive relapsed; s*BRCA*m = somatic *BRCA* mutated; t*BRCA*m = tumour *BRCA* mutated

上述の試験結果と同様に、卵巣癌患者では、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者と s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者で、PARP 阻害薬である rucaparib に対し同程度の奏効率が認められた（Swisher et al 2017［ARIEL2 試験］及び Coleman et al 2017［ARIEL3 試験］）。また、無作為化対照試験では、オラパリブ投与での PFS の HR（Dougherty et al 2017）及び niraparib 投与での PFS の HR（Mirza et al 2016［NOVA 試験］）が、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者と s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者で同程度であった。奏効及び PFS が維持されており、体細胞の機能喪失は生物学及び有効性のより大きな不均一性に関連する遅発性イベントではないことを示唆していることは重要である。

実際、s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者では、オラパリブに対する長期的な奏効との関連が認められている（Lheureux et al 2017）。

前立腺癌

オラパリブを評価した PROfound 試験（D081DC00007 試験、NCT02987543）では、生殖細胞系列及び体細胞を含む事前に規定した 15 の HRR 関連遺伝子に変異を有する男性患者を登録した。

rPFS（BICR）及び確定 ORR（BICR）について、コホート A の生殖細胞系列又は体細胞に単一の *BRCA1/2* 遺伝子変異を有する患者を対象に、探索的な事後サブグループ解析を実施した。解析結果には *BRCA1/2* 遺伝子変異による影響のみが反映されるよう、*BRCA1/2* と他の HRR 関連遺伝子の両方に遺伝子変異を有する患者は解析から除外した。コホート A での rPFS（BICR）及び確定 ORR（BICR）の結果は、g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者と s*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者で概ね一致していた（表 24）。

表 24　探索的解析：コホート A の生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の有効性（単一の *BRCA* 遺伝子変異を有する患者）

	g*BRCA*m subset		s*BRCA*m subset	
	Olaparib 300 mg bd	Investigators choice of NHA	Olaparib 300 mg bd	Investigators choice of NHA
rPFS (BICR)				
Number of events/total number of patients (%)[a]	22/40 (55.0)	16/18 (88.9)	14/24 (58.3)	15/16 (93.8)
Median (months)[b]	10.84	1.86	11.07	2.27
HR (95% CI)[c]	0.127 (0.058, 0.272)		0.166 (0.064, 0.407)	
2-sided p-value[d]	<0.0001		<0.0001	
Confirmed ORR (BICR)				
Number of objective responders/total number of patients with measurable disease at baseline (%)[e]	9/18 (50.0)	0/12 (0)	6/13 (46.2)	0/8 (0)
OR (95% CI)[f,g]	NC (NC, NC)		NC (NC, NC)	
2-sided p-value[h]	0.0023		0.0297	

[a] rPFS is defined as time from randomisation until date of RECIST/PCWG-3 progression or death. Progression-free includes patients who have not progressed or died. Based on BICR assessment of radiological scans (RECIST/PCWG-3).
[b] Calculated using Kaplan-Meier technique.
[c] Estimated from Cox proportional hazards model, unadjusted.
[d] Determined using log-rank test, unadjusted.
[e] Radiological objective response based on BICR assessed RECIST and bone scan data. Response (PR/CR) requires confirmation.
[f] Logistic regression performed adjusting for previous taxane as a covariate (using PROC GENMOD). An OR >1 favours olaparib 300 mg bd
[g] CI calculated using profile likelihood method.
[h] p-values use the likelihood ratio test method. Where there was an insufficient number of responders, a 2 sided p-value was calculated based on the mid p-value modification of Fisher's exact test, indicated by *.

bd = twice daily; BICR = blinded independent central review; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; CR = complete response; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; HR = hazard ratio; NC = not calculable; NHA = new hormonal agent; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; PCWG-3 = Prostate Cancer Working Group 3; PR = partial response; RECIST = response evaluation criteria in solid tumours; rPFS = radiological progression-free survival; s*BRCA*m = somatic *BRCA* mutated; vs = versus.

g*BRCA2* 遺伝子変異及び s*BRCA2* 遺伝子変異の同等性は、前立腺癌を対象とした他のオラパリブの臨床試験でも確認されている。TOPARP 試験のパート A（Mateo et al 2015）では、mCRPC を有する男性患者 50 例にオラパリブが 1 回以上投与され、そのうち 49 例は奏効評価可能であった。16 例（33%）に HRD が認められ、最も多かった遺伝子変異は *BRCA2* 遺伝子変異（7 例、うち 2 例は体細胞ホモ接合性欠失、2 例は体細胞遺伝子変異及びヘテロ接合性消失の両方、3 例は体細胞の第 2 アレル喪失を伴う未特定の生殖細胞系列病因性突然変異）であった。HRD 患者 16 例中 14 例（88%）にオラパリブによる奏効が認められた。TOPARP 試験のパート B（NCT01682772、Mateo et al 2020）では、mCRPC 患者 98 例にオラパリブ 300 mg 又は 400 mg が 1 日 2 回投与された。合計 92 例（各群 46 例）が奏効評価可能であった。*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性サブグループは 32 例であり、そのうち 13 例は g*BRCA2* 遺伝子変異、6 例は s*BRCA2* 遺伝子変異、11 例は *BRCA2* のホモ接合性欠失、2 例は *BRCA1* 遺伝子変異（生殖細胞系列及び体細胞各 1 例）を有していた。*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性サブグループにおける複合的評価項目による奏効率（RECIST ガイドラインによる奏効、50%以上の前立腺特異抗原［PSA］値の低下又は循環血中腫瘍細胞数の転換）は 83.3%（30 例中 25 例）であり、治験薬投与期間が 12 カ月間を超えた患者は 10 例であった。

更に、g*BRCA2* 遺伝子変異及び s*BRCA2* 遺伝子変異の同等性は、他の PARP 阻害薬である rucaparib を評価した前立腺癌患者を対象とした試験でも認められている。TRITON2 試験（NCT02952534、Abida et al 2020）では、rucaparib を 1 回以上投与され、病的な *BRCA* 遺伝子変異を有する 115 例（g*BRCA* 遺伝子変異陽性 44 例及び s*BRCA* 遺伝子変異陽性 71 例）が全有効性評価対象集団に含まれた。確定 ORR は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者（9/21 例［42.9%］; 95% CI: 21.8, 66.0）と s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者（18/41 例［43.9%］; 95% CI: 28.5, 60.3）で同程度であった。現在、mCRPC 患者を対象とした第 III 相試験である TRITON3 試験（NCT02975934）が進行中である。

2.5.7 参考文献

Abida et al 2020

Abida, W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a *BRCA1* or *BRCA2* Gene Alteration. J Clin Oncol 2020;38(32):3763-72. Available on line at https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.01035.

Abkevich et al 2012

Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, Potter J, Carey MS, Meyer LA, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2012;107(10):1776-82.

Antoniou et al 2003

Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.

Aul et al 1992

Aul C, Gatterman N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1992;82(2):358-67.

Bergfeldt et al 1995

Bergfeldt K, Einhorn S, Rosendahl I, Hall P. Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer. A Swedish record-linkage study. Acta Oncol 1995;34(6):771-7.

Bianchini et al 2016

Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nat Rev Clin Oncol 2016;13(11):674-90.

Bower et al 2000

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. J Clin Oncol 2000;18(4):743-53.

Bower et al 2006

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. Cancer 2006;106(4):751-8.

Burstein et al 2021

Burstein HJ, Curigliano G, Thurlimann B, Poortmans P, Weber WP, Regan M, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021;32(10):1216-35. doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023.

Cardoso et al 2009

Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2009;101(17):1174-81.

Cella et al 2002

Cella D, Lai J-S, Chang C-H, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer 2002;94(2):528-38.

Cirello et al 2015

Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. Cell 2015;163(2):506-19.

Cole and Strair 2010

Cole M and Strair R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review. Am J Med Sci 2010;339(1):36-40.

Coleman et al 2017

Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10106):1949-61.

Cortazar et al 2014

Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384(9938):164-72.

Curtis et al 2006

Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.

Davies et al 2017

Davies H, Glodzik D, Morganella S, Yates LR, Staaf J, Zou X, et al. HRDetect is a predictor of *BRCA1* and *BRCA2* deficiency based on mutational signatures. Nat Med 2017;23(4):517-25.

Dent et al 2007

Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007;13(15 Pt 1):4429-34.

Domchek 2020

Domchek SM. Germline genetic testing for breast cancer: which patients? What genes? Genet Med 2020;22(4):698-700.

Dorling et al 2021

Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med 2021;384(5):428-39.

Dougherty et al 2017

Dougherty BA, Lai Z, Hodgson DR, Orr MCM, Hawryluk M, Sun J, et al. Biological and clinical evidence for somatic mutations in *BRCA1* and *BRCA2* as predictive markers for olaparib response in high-grade serous ovarian cancers in the maintenance setting. Oncotarget 2017;8(27):43653-61.

ECIS 2020

European Cancer Information System (ECIS). Accessed 06 January 2020. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu.

Eikesdal et al 2021

Eikesdal HP, Yndestad S, Elzawahry A, Llop-Guevara A, Gilje B, Blix ES, et al. Olaparib monotherapy as primary treatment in unselected triple negative breast cancer. Ann Oncol 2021;32(2):240-9.

Ellis and Perou 2013

Ellis MJ and Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. Cancer Discov 2013;3(1):27-34.

EMA Guidance 2021

European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Available on line at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-4_en.pdf

ESMO 2019

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Pootmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(8):1194-1220.

Evans et al 2016

Evans DG, Lalloo F, Howell S, Verhoef S, Woodward ER, Howell A. Low prevalence of HER2 positivity amongst *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers and in primary BRCA screens. Breast Cancer Res Treat 2016;155(3):597-601.

FDA Guidance 2018

Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. Available on line at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics.

FDA Guidance 2020

FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Available on line at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency.

Fowble et al 2001

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nocolaou N, Anderson P. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(3):679-90.

Friedenson et al 2007

Friedenson B. The *BRCA1/2* pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. BMC Cancer 2007;7:152.

Ganz et al 1998a
Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. J Clin Oncol 1998;16(2):501-14.

Ganz et al 1998b
Ganz PA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Desmond KA. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. Recent Results Cancer Res 1998;152(9):396-411.

Ganz et al 2002
Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. J Natl Cancer Inst 2002;94(1):39-49.

Ganz et al 2004
Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. J Natl Cancer Inst 2004;96(5):376-87.

Ganz et al 2011a
Ganz PA, Land SR, Geyer CE, Cecchini RS, Costantino JP, Pajon ER, et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. J Clin Oncol 2011;29(9):1110-6.

Ganz et al 2011b
Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Bower JE, Belin TR. Physical and psychosocial recovery in the year after primary treatment of breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(9):1101-9.

Glimm et al 2010
Glimm E, Maurer W, Bretz F. Hierarchical testing of multiple endpoints in group-sequential trials. Stat Med 2010;29(2):219-28.

Haffty et al 2006
Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(36):5652-7.

Hudis et al 2007
Hudis CA, William E, Barlow JP, Costantino RJ, Gray KI, Pritchard J-AW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System. J Clin Oncol 2007;25(15):2127-32.

ICH E1 Guideline 1994
International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions E1 Current Step 4 version dated 27 October 1994. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf

Johnston et al 2020
Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol 2020;38(34):3987-98. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20.

Jonsson et al 2019

Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML, Srinivasan P, Chavan SS, Friedman ND, et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes. Nature 2019;571(7766):576-9.

Keytruda USPI 2021

Keytruda (Pembrolizumab) injection for intravenous use. US Prescribing Information; Merck; Revised 2021. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf

Kuchenbaecker et al 2017

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. JAMA 2017;317(23):2402-16.

Kurian et al 2019

Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. J Clin Oncol 2019;37(15):1305-15. doi:10.1200/JCO.18.01854.

Leone et al 1999

Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. Haematologica 1999;84(10):937-45.

Lheureux et al 2017

Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, Runswick S, Hodgson DR, Timms KM, et al. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. Clin Cancer Res 2017;23(15):4086-94.

Lin et al 2008

Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer 2008;113(10):2638-45.

Litton et al 2020a

Litton JK, Beck JT, Jones JM, Anderson J, Blum JL, Mina LA, et al. Neoadjuvant talazoparib in patients with germline *BRCA1/2* (g*BRCA1/2*) mutation-positive, early HER2-negative breast cancer (BC): Results of a Phase 2 study. J Clin Oncol 2020;39(suppl 15).

Litton et al 2020b

Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline *BRCA* pathogenic variant. J Clin Oncol 2020;38(5):388-94.

Loibl et al 2018

Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(4):497-509.

Loibl et al 2020

Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. Presented at: 2020 Virtual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020. Abstract GS1-02.

Malone et al 2006

Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ, et al. Prevalence and predictors of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res 2006;66(16):8297-308.

Marquard et al 2015

Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, Krzystanek M, Favero F, Wang ZC, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. Biomark Res 2015;3:9.

Masuda et al 2017

Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017;376(22):2147-59.

Mateo et al 2015

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(18):1697-708.

Mateo et al 2020

Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(1):162-74.

Mauri et al 2005

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97(3):188-94.

Mavaddat et al 2012

Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21(1):134-47. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.

Maxwell et al 2017

Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM, De Sloover D, Pluta J, Emery L, et al. *BRCA* locus-specific loss of heterozygosity in germline *BRCA1* and *BRCA2* carriers. Nat Commun 2017;8(1):319.

Mayer et al 2021

Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerra M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2021;22(2):212-22. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30642-2.

Metzger-Filho et al 2012

Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the heterogeneity of triple negative breast cancer. J Clin Oncol 2012;30(15):1879-87. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2010.

Miller et al 2015

Miller K, Tong Y, Jones DR, Walsh T, Danso MA, Ma CX, et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: Final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146. J Clin Oncol 33:5s, 2015 suppl; abstr 1082.

Mirza et al 2016

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016;375(22):2154-64.

Mittendorf et al 2011

Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29(15):1956-62.

Montan et al 2018

Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. Value Health 2018;21(11):1313-21.

Murai et al 2012

Murai J, Huang SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshaw JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. AACR 2012;72(21):5588-99.

NCCN Guidelines 2021a

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5.2021. https://www.nccn.org/guidelines/category_1

NCCN Guidelines 2021b

NCCN Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2022. https://www.nccn.org/guidelines/category_2

NCCN Guidelines 2021c

NCCN Guidelines. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2021. https://www.nccn.org/guidelines/category_2

Nielsen et al 2004

Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(16):5367-74.

Nik-Zainal et al 2012

Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. Cell 2012;149(5):979-93.

O'Shaughnessy 2005

O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist 2005;10 Suppl 3:20-9. doi: 10.1634/theoncologist.10-90003-20.

Pascual et al 2019

Pascual T, Gonzalez-Farre B, Teixid´o C, Oleaga L, Oses G, Ganau S, et al. Significant Clinical Activity of Olaparib in a Somatic BRCA1-Mutated Triple-Negative Breast Cancer With Brain Metastasis. JCO Precision Oncology - published online June 7, 2019

Pederson-Bjergaard et al 1980

Pedersen-Bjergaard J, Nissen NI, Sorensen HM, Hou-Jensen K, Larsen MS, Ernst P, et al. Acute non-lymphocytic leukemia in patients with ovarian carcinoma following long-term treatment with treosulfan. Cancer 1980;45(1):19-29.

Polak et al 2017

Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G, et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. Nat Genet 2017;49(10):1476-86.

Ray-Coquard et al 2019

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381(25):2416-28.

Rastogi et al 2008

Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26(5):778-85.

Richards et al 2015

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405-23.

Robson et al 2017

Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. N Engl J Med 2017;377(6):523-33.

Rosen et al 1989

Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol 1989;7(3):355-66.

RUBRCA USPI

RUBRCA (rucaparib) tablets for oral use. US Prescribing Information; Merck; Revised 2021. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209115s003lbl.pdf

Schmid et al 2021

Schmid P, Cotes J, Puszati L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382(9):810-21.

Schwartzberg and Kiedrowski 2021

Schwartzberg LS and Kiedrowski LA. Olaparib in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer with a somatic *BRCA2* mutation. Ther Adv Med Oncol 2021;Vol. 13:1-7.

Shah et al 2016

Shah PD, Patil S, Dickler MN, Offit K, Hudis CA, Robson ME. Twenty-one-gene recurrence score assay in *BRCA*-associated versus sporadic breast cancers: Differences based on germline mutation status. Cancer 2016;122(8):1178-84.

Siegel et al 2021

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021:71(1):7-33.

Sokol et al 2020

Sokol ES, Pavlick D, Khiabanian H, Frampton GM, Ross JS, Gregg JP, et al. Pan-Cancer Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. JCO Precis Oncol 2020;4:442-65.

Song et al 2020

Song Y, Barry WT, Seah DS, Tung NM, Garber JE, Lin NU. Patterns of recurrence and metastasis in *BRCA1/BRCA2*-associated breast cancers. Cancer 2020;126(2):271-80.

Strom et al 2008

Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 2008;45(1):8-13.

Sun et al 2018

Sun JX, He Y, Sanford E, Montesion M, Frampton GM, Vignot S, et al. A computational approach to distinguish somatic vs. germline origin of genomic alterations from deep sequencing of cancer specimens without a matched normal. PLoS Computational Biology 2018;14(2):1-13.

Swain et al 2013

Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol 2013;31(26):3197-204.

Swisher et al 2017

Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(1):75-87.

Tallman et al 1995

Tallman MS, Gray R, Bennett JM, Variakojis D, Robert N, Wood WC, et al. Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. J Clin Oncol 1995;13(7):1557-63.

Tan et al 2008

Tan DSP, Marchió C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. Breast Cancer Res Treat 2008;111(1):27-44.

Telli et al 2016

Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2016;22(15):3764-73.

The Cancer Genome Atlas Network 2012

The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012;490(7418):61-70.

Travis et al 1999

Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med 1999;340(5):351-7.

Tung et al 2020

Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. J Clin Oncol 2020;38(36):4274-82.

Turner et al 2004

Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer 2004;4(10):814-9.

Tutt et al 2021

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. N Engl J Med 2021;384(25):2394-405.

US Department of Health and Human Services 2020a

US Department of Health and Human Services. Interim Guidance for Patients on Clinical Trials Supported by the NCI Cancer Therapy Evaluation Program and the NCI Community Oncology Research Program (NCORP). 13 March 2020 [cited 22 April 2021]. Available from: https://ctep.cancer.gov/content/docs/Memorandum_on_Interim_Guidance_for_Clinical_Trial_Activities_Affected_by_the_Novel_Coronavirus-3-13-2020.pdf

US Department of Health and Human Services 2020b

US Department of Health and Human Services. Additional Guidance Regarding Alternative Procedures for Clinical Trials Supported by the NCI Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) and NCI Community Oncology Research Program (NCORP) Affected by the Spread of the Novel Coronavirus. 23 March 2020 [cited 22 April 2021]. Available from: https://ctep.cancer.gov/investigatorResources/docs/Memorandum_on_Additional_Guidance_for_Clinical_Trial_Activities_Affected_by_the_Novel_Coronavirus_3-23-2020.pdf

Vay et al 2011

Vay A, Kumar S, Seward S, Semaan A, Schiffer CA, Munkarah AR, et al. Therapy-related myeloid leukemia after treatment for epithelial ovarian carcinoma: An epidemiological analysis. Gynecol Oncol 2011;123(3):456-60.

Vidula et al 2020

Vidula N, Dubash T, Lawrence MS, Simoneau A, Niemierko A, Blouch E, et al. Identification of somatically acquired *BRCA1/2* mutations by cfDNA analysis in patients with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2020;26(18):4852-62.

Wesolowski et al 2007

Wesolowski R, Choueiri TK, Rybicki L, Shealy AG, Casey G, Weng D, et al. BRCA mutation status and risk of secondary malignancy following chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2007;ASCO Annual Meeting Proceedings Part I (25);18S:11017.

Winter et al 2016

Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of *BRCA1* and *BRCA2* across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. Ann Oncol 2016;27(8):1532-8.

第 2 部　CTD の概要

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概括評価内での取り決め 5
本概括評価の位置づけ 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 緒言 6
2.5.1.2 早期乳癌：治療の選択肢及びメディカル・ニーズ 9
2.5.1.2.1 疾患背景 9
2.5.1.2.2 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌の治療にオラパリブを使用する根拠 9
2.5.1.2.3 HER2 陰性早期乳癌の現在の治療選択肢 10
2.5.1.2.4 その他の開発中の治療法 10
2.5.1.2.5 アンメット・メディカル・ニーズ 10
2.5.1.3 オラパリブの臨床開発プログラムの概要 10
2.5.1.3.1 申請効能・効果に関連する試験 10
2.5.1.3.1.1 OlympiA 試験のデザイン 10
2.5.1.3.1.2 試験の実施体制 10
2.5.1.3.2 乳癌を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 10
2.5.1.3.3 その他の癌種を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム 10
2.5.1.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス 10
2.5.1.5 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の遵守 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 薬物動態 11
2.5.3.1.1 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 11
2.5.3.1.2 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 11
2.5.3.2 薬力学 11
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 乳癌患者での有効性評価に用いた試験のデザイン 11
2.5.4.1.1 試験デザイン 11
2.5.4.1.2 OlympiA 試験の評価項目 11
2.5.4.1.3 統計解析手法 11
2.5.4.1.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子検査 12
2.5.4.2 乳癌患者での評価に用いた試験の結果 12
2.5.4.2.1 OlympiA 試験の結果の解釈に関する留意点 12
2.5.4.2.1.1 注目すべき有害事象データの報告 12
2.5.4.2.1.2 データカットオフとデータベースロックの間隔 12
2.5.4.2.1.3 新型コロナウイルス感染症が試験結果に影響を及ぼす可能性 12

2.5.4.2.2 対象集団 12
2.5.4.2.3 治験実施計画書からの逸脱 14
2.5.4.2.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性 14
2.5.4.2.4.1 主要評価項目：浸潤性疾患のない生存期間 15
2.5.4.2.4.2 副次的評価項目：遠隔無病生存期間 16
2.5.4.2.4.3 副次的評価項目：全生存期間 17
2.5.4.2.4.4 副次的評価項目：無作為割付け後に発現した悪性腫瘍 18
2.5.4.2.4.5 副次的評価項目：健康関連の生活の質 18
2.5.4.3 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の両方を適応とすることを裏付ける臨床的エビデンス 18
2.5.4.3.1 乳癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を裏付けるトランスレーショナル研究のエビデンス 18
2.5.4.3.2 体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者でのオラパリブの有効性 19
2.5.4.4 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性 19
2.5.5 安全性の概括評価 19
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 19
2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴 19
2.5.5.2.1 対象集団 19
2.5.5.2.2 臨床開発プログラムにおける曝露状況 19
2.5.5.3 有害事象の評価 20
2.5.5.3.1 有害事象の概要 20
2.5.5.3.2 有害事象 22
2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象 24
2.5.5.3.4 重篤な有害事象 24
2.5.5.3.5 投与中止に至った有害事象 25
2.5.5.3.6 休薬又は減量に至った有害事象 25
2.5.5.3.7 死亡 26
2.5.5.4 主な安全性の課題 26
2.5.5.4.1 副作用 26
2.5.5.4.1.1 血液毒性 27
2.5.5.4.1.2 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 28
2.5.5.4.2 オラパリブの重要な潜在的リスク 28
2.5.5.4.2.1 二次性悪性腫瘍 28
2.5.5.4.2.2 肺臓炎 29
2.5.5.4.3 その他の安全性の課題 29
2.5.5.4.4 サブグループにおけるオラパリブの評価 30
2.5.5.4.4.1 妊娠及び授乳 30
2.5.5.5 リスク管理 30
2.5.5.6 市販後安全性報告 32
2.5.5.7 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの安全性プロファイル 32
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 32

2.5.6.1 治療について 32
2.5.6.2 オラパリブのベネフィット 32
2.5.6.3 オラパリブのリスク 33
2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価 33
2.5.6.5 付録 33
2.5.6.5.1 オラパリブの副作用の発現割合 33
2.5.6.5.2 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の同等性の生物学的エビデンスを裏付けるデータ 34
2.5.6.5.3 卵巣癌及び前立腺癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者のオラパリブに対する奏効が同程度であることを示す臨床データ 34
2.5.7 参考文献 35

表目次

表 1 OlympiA 試験：主な有効性の結果の要約 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 14
表 2 OlympiA 試験：有害事象の発現状況 - 日本人集団、安全性解析対象集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 21
表 3 OlympiA 試験：有害事象の発現状況 - 日本人集団、安全性解析対象集団（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 22
表 4 本邦における医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約 31

図目次

図 1 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 16
図 2 OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 17
図 3 OlympiA 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 18

略語及び専門用語一覧表

本概括評価で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AML	急性骨髄性白血病
BRCA	乳癌感受性遺伝子
CI	信頼区間
CNS	中枢神経系
CTCAE	有害事象共通用語規準
DCO1	2020 年 3 月 27 日：OlympiA 試験の主要解析のデータカットオフ
DCO2	2021 年 7 月 12 日：安全性最新報告での OlympiA 試験のデータカットオフ
DDFS	遠隔無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	エストロゲン受容体
FAS	最大解析対象集団
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	ハザード比
IDFS	浸潤性疾患のない生存期間
MDS	骨髄異形成症候群
OS	全生存期間
PgR	プロゲステロン受容体
PRO	患者の自己評価による医療効果
PS	Performance status
TNBC	トリプルネガティブ乳癌

本概括評価内での取り決め

本概括評価補遺においても、概括評価本体に記載した「本概括評価内での取り決め」が同様に適用される。

本概括評価の位置づけ

本書（臨床に関する概括評価 2.5 項補遺）は、評価資料である D081CC00006 試験（OlympiA 試験）の日本人集団における臨床に関する概括評価を記載し、2.5.1.1 項に示す申請効能又は効果並びに申請用法及び用量にて使用するオラパリブの本邦における医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を補足するものである。なお、日本人集団とは、本邦の治験実施医療機関で組み入れられた患者からなる集団と定義した。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

本概括評価本体の 2.5.1.1 項に下記を追加する。

以下に、本邦におけるオラパリブの効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を記載する。

本申請で変更予定のオラパリブの効能又は効果（案）

変更前	変更後*
4.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 *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 **5.効能又は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> 5.1 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。 5.2 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、「17.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> 5.3 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.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 **5.効能又は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> 5.1 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。 5.2 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、「17.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> 5.3 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

本申請で変更予定のオラパリブの効能又は効果（案）

変更前	変更後*
5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。 5.5 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、「17.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> 5.6 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。 5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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> 5.8 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。 5.9 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。 5.10 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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〉 5.11 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。 5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。	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。 5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。 5.5 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、「17.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> 5.6 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。 5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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> 5.8 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。 5.9 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。 5.10 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。 <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></u> <u>5.11 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。</u> <u>5.12 再発リスクが高い患者を対象とすること。[17.1.6 参照]</u>

本申請で変更予定のオラパリブの効能又は効果（案）

変更前	変更後*
5.13 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、「17.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〉 5.14 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。 5.15 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。 5.16 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、「17.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。 5.17 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。 注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	5.13 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又はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後化学療法歴のある患者を対象とすること。 5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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> 5.15 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。 5.16 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。 5.17 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、「17.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> 5.18 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。 5.19 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。 5.20 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、「17.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。 5.21 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。 注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

本申請で変更予定のオラパリブの効能又は効果（案）

変更前	変更後*
	https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
6.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。	**6.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。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。

*　詳細は添付文書（案）に示す。下線部は変更箇所を示す。

オラパリブは、2018 年 1 月 19 日に「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」の効能又は効果で承認された。また、アストラゼネカ社は、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2018 年 7 月 2 日に「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」の効能又は効果、2019 年 6 月 18 日に「*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」の効能又は効果で承認された。更に、アストラゼネカ社は、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 12 月 25 日に「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」の効能又は効果で承認された。

2.5.1.2　早期乳癌：治療の選択肢及びメディカル・ニーズ

2.5.1.2.1　疾患背景

本概括評価本体の 2.5.1.2.1 項に下記を追加する。

本邦において、乳癌の 2021 年の新規罹患数は 95,000 人と予測されている（NCC 2021a）。また、乳癌による女性の死亡者数は 2019 年に 14,839 人と報告されており、女性の癌による死亡原因の第 6 位であった（NCC 2021b）。

本邦では、TNBC は乳癌全体の約 12%を占める（Shibuta et al 2011）。最近の研究では、乳癌を有する日本人女性（7,051 例）の 4.16%に g*BRCA1/2* 遺伝子変異が認められた（g*BRCA1* 遺伝子変異：1.45%、g*BRCA2* 遺伝子変異：2.71%）（Momozawa et al 2018）。

2.5.1.2.2　*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌の治療にオラパリブを使用する根拠

本概括評価本体の 2.5.1.2.2 項への追加事項はない。

2.5.1.2.3 HER2 陰性早期乳癌の現在の治療選択肢

本概括評価本体の 2.5.1.2.3 項への追加事項はない。

2.5.1.2.4 その他の開発中の治療法

本概括評価本体の 2.5.1.2.4 項への追加事項はない。

2.5.1.2.5 アンメット・メディカル・ニーズ

本概括評価本体の 2.5.1.2.5 項への追加事項はない。

2.5.1.3 オラパリブの臨床開発プログラムの概要

2.5.1.3.1 申請効能・効果に関連する試験

2.5.1.3.1.1 OlympiA 試験のデザイン

本概括評価本体の 2.5.1.3.1.1 項への追加事項はない。

2.5.1.3.1.2 試験の実施体制

本概括評価本体の 2.5.1.3.1.2 項への追加事項はない。

2.5.1.3.2 乳癌を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

本概括評価本体の 2.5.1.3.2 項への追加事項はない。

2.5.1.3.3 その他の癌種を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

本概括評価本体の 2.5.1.3.3 項に下記を追加する。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点（GY-005 試験を除く）で、本邦において以下の試験が進行中である。

- D0818C00001（SOLO1）試験では、14 例の日本人患者が無作為割付けされていた。
- D0817C00003（PAOLA-1）試験では、24 例の日本人患者が無作為割付けされていた。
- GY-004 試験（NCT02446600）では、13 例の日本人患者が登録されていた。
- GY-005 試験（NCT02502266）では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 21 例の日本人患者が無作為割付けされていた。
- DUO-O 試験（NCT03737643）では、101 例の日本人患者が無作為割付けされていた。
- DUO-E 試験（NCT04269200）では、54 例の日本人患者が無作為割付けされていた。
- D081SC00001（PROpel）試験では、77 例の日本人患者が無作為割付けされていた。

2.5.1.4 本承認申請に関連する規制当局からのガイダンス及びアドバイス

本概括評価本体の 2.5.1.4 項に下記を追加する。

医薬品医療機器総合機構への[redacted]相談

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]について相談を行い、助言を得た。[redacted]相談記録の写しは、[redacted] 項に添付する。

2.5.1.5 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の遵守

本概括評価本体の 2.5.1.5 項への追加事項はない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価本体の 2.5.2 項への追加事項はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

本概括評価本体の 2.5.3.1 項への追加事項はない。

2.5.3.1.1 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

本概括評価本体の 2.5.3.1.1 項への追加事項はない。

2.5.3.1.2 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

本概括評価本体の 2.5.3.1.2 項への追加事項はない。

2.5.3.2 薬力学

本概括評価本体の 2.5.3.2 項への追加事項はない。

2.5.4 有効性の概括評価

本概括評価本体の 2.5.4 項への追加事項はない。

2.5.4.1 乳癌患者での有効性評価に用いた試験のデザイン

2.5.4.1.1 試験デザイン

本概括評価本体の 2.5.4.1.1 項への追加事項はない。

2.5.4.1.2 OlympiA 試験の評価項目

本概括評価本体の 2.5.4.1.2 項への追加事項はない。

2.5.4.1.3 統計解析手法

本概括評価本体の 2.5.4.1.3 項に下記を追加する。

日本人集団では、Myriad の検査により g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者を対象とした感度解析は IDFS のみ実施し、有効性データのサブグループ解析はいずれの評価項目に対しても実施しなかった。

2.5.4.1.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子検査

本概括評価本体の 2.5.4.1.4 項への追加事項はない。

2.5.4.2 乳癌患者での評価に用いた試験の結果

本概括評価本体の 2.5.4.2 項に下記を追加する。

本項は、OlympiA 試験の日本人集団の有効性の結果に焦点を当てて記述した。OlympiA 試験の全体集団における有効性の結果については、本概括評価本体の 2.5.4.2 項を参照のこと。

OlympiA 試験の日本人集団の例数（合計 140 例［オラパリブ群：64 例、プラセボ群：76 例］）は全体集団と比較して少ないため、全体集団との比較に際し、日本人集団の結果及びその解釈には注意が必要である。

2.5.4.2.1 OlympiA 試験の結果の解釈に関する留意点

2.5.4.2.1.1 注目すべき有害事象データの報告

本概括評価本体の 2.5.4.2.1.1 項への追加事項はない。

2.5.4.2.1.2 データカットオフとデータベースロックの間隔

本概括評価本体の 2.5.4.2.1.2 項への追加事項はない。

2.5.4.2.1.3 新型コロナウイルス感染症が試験結果に影響を及ぼす可能性

本概括評価本体の 2.5.4.2.1.3 項への追加事項はない。

2.5.4.2.2 対象集団

本概括評価本体の 2.5.4.2.2 項に下記を追加する。

OlympiA 試験では、合計 140 例（オラパリブ群 64 例、プラセボ群 76 例）の g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性乳癌を有する日本人患者が無作為割付けされ、全患者に治験薬が投与された（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.1.1 参照）。

DCO1

日本人集団では、2020 年 3 月 27 日のデータカットオフ（DCO1）で大半の患者（120 例［85.7%］）が治験実施計画書に基づく 12 カ月の治療を完了しており、その割合は両投与群で同程度であった（オラパリブ群 53 例［82.8%］、プラセボ群 67 例［88.2%］）。投与継続中の患者は 4 例（2.9%）であった。主な投与中止理由は、有害事象（8 例［5.7%］）及び疾患の再発（7 例［5.0%］）であった。有害事象により投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（1 例［1.3%］）と比較してオラパリブ群（7 例［10.9%］）で高かった。一方、疾患の再発により投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（5 例［6.6%］）と比較してオラパリブ群（2 例［3.1%］）で低かった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.1.1 参照）。

日本人集団では、無作為割付けされた全患者が FAS、安全性解析対象集団及び PRO 解析対象集団に含められた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.3 参照）。

日本人集団では、年齢に投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。年齢の中央値は、オラパリブ群 42.0 歳、プラセボ群 44.5 歳であり、約 35%の患者が 40 歳未満であった。無作為割付

けされた患者に男性乳癌患者はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.4.1 参照）。

日本人集団において、65.7%は閉経前、34.3%は閉経後の患者であった。閉経前の患者の割合は、プラセボ群（61.8%）と比較してオラパリブ群（70.3%）で数値上高かった。そのほかには、投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。ECOG PS は、1 例（ECOG PS 1 の患者）を除き、ほとんど全ての患者（99.3%）が 0 であった。日本人集団では、ECOG PS が 0 の患者の割合が全体集団（88.7%）と比較して高かった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.5.1 参照）。

日本人集団では、TNBC 患者が 118 例（84.3%）、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は 22 例（15.7%）であった。術前化学療法を受けた患者の割合は、プラセボ群（56.6%）と比較してオラパリブ群（42.2%）で数値上低かった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.6 参照）。

g*BRCA* 遺伝子変異について、治験実施医療機関での検査結果を有していた患者の割合は、全体集団（74.0%）と比較して日本人集団（17.1%）で低かった。日本人集団の全患者（140 例）が Myriad の検査で g*BRCA* 遺伝子変異陽性と確認された。Myriad による検査の結果、95 例（67.9%）が *BRCA1* 遺伝子変異、45 例（32.1%）が *BRCA2* 遺伝子変異を有していた。*BRCA1* 遺伝子及び *BRCA2* 遺伝子の両方に変異を有していた患者はいなかった。*BRCA1* 遺伝子変異陽性患者及び *BRCA2* 遺伝子変異陽性患者の割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。日本人集団では、*BRCA1* 遺伝子変異陽性患者の割合はプラセボ群（63.2%）と比較してオラパリブ群（73.4%）で数値上高かった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.10.1 参照）。

白金製剤による前治療を受けた患者は 5 例（3.6%）（オラパリブ群 1 例［1.6%］、プラセボ群 4 例［5.3%］）であり、その割合は全体集団（26.4%）と比較して低かった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.15.1 参照）。20 例（90.9%）（オラパリブ群 11 例［84.6%］、プラセボ群 9 例［100%］）の ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者が、内分泌療法による前治療及び／又は併用治療を受けていた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.16.2 参照）。

無作為割付け前に乳房温存術又は乳房切除術（両側又は片側）を受けた患者の割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.19.1 参照）。

DCO2

日本人集団では、2021 年 7 月 12 日のデータカットオフ（DCO2）で大半の患者（124 例［88.6%］）が治験実施計画書に基づく 12 カ月の治療を完了しており、その割合は両投与群で同程度であった（オラパリブ群 54 例［84.4%］、プラセボ群 70 例［92.1%］）。DCO2 で治験薬の投与を継続していた患者はいなかった。主な投与中止理由は、有害事象（8 例［5.7%］）及び疾患の再発（7 例［5.0%］）であった。有害事象により投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（1 例［1.3%］）と比較してオラパリブ群（7 例［10.9%］）で高かった。一方、疾患の再発により投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（5 例［6.6%］）と比較してオラパリブ群（2 例［3.1%］）で低かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.1.1 参照）。

DCO2 において、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のデータはアップデートされなかった。

2.5.4.2.3 治験実施計画書からの逸脱

本概括評価本体の 2.5.4.2.3 項に下記を追加する。

DCO1 において、日本人集団では、治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 つ以上認められた患者の割合は 7.9%（オラパリブ群 6.3%［4 例］、プラセボ群 9.2%［7 例］）であった。両投与群で最も多く認められた重要な逸脱は、除外基準 4 で無作為割付け前の実施を必須と規定した全ての検査が実施されていなかったことによる病期評価なし又は病期評価不十分（オラパリブ群 3 例［4.7%］、プラセボ群 4 例［5.3%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.2 参照）。

DCO2 において、当該データはアップデートされなかった。

2.5.4.2.4 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性

本概括評価本体の 2.5.4.2.4 項に下記を追加する。

本項のデータは DCO1 におけるデータであり、DCO2 におけるデータは報告されていない。以降の有効性データは DCO1 のデータに基づくものである。

OlympiA 試験の日本人集団における主な有効性の結果を表 1 に示す。

表 1 OlympiA 試験：主な有効性の結果の要約 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	FAS	
	Olaparib 300 mg bd (N=64)	Placebo (N=76)
IDFS		
Number of events/total number of patients (%)	6/64 (9.4)	15/76 (19.7)
HR [a]	0.502	
95% CI [b]	0.179, 1.239	
p-value (2-sided) [c, d]	0.1469	
Patients invasive disease free at 1 year (%) [e]	96.8	92.1
Patients invasive disease free at 2 years (%) [e]	93.1	84.4
Patients invasive disease free at 3 years (%) [e]	87.1	82.4
DDFS		
Number of events/total number of patients (%)	4/64 (6.3)	13/76 (17.1)
HR [a]	0.407	
95% CI [b]	(0.114, 1.157)	
p-value (2-sided) [c, d]	0.1059	
OS		
Number of events/total number of patients (%)	3/64 (4.7)	4/76 (5.3)
HR [a]	0.942	
95% CI [b]	(0.185, 4.280)	
p-value (2-sided) [c, d]	0.9379	

[a] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm. Stratification factors were the same as those used in the stratified log-rank test.

[b] The CI for the HR was estimated using the profile likelihood approach.

[c] Exploratory, not inferential.

[d] p-value from a stratified log-rank test. Stratification was by chemotherapy type (2 levels: adjuvant vs neoadjuvant), hormone receptor status (2 levels: ER and/or PgR positive, HER2 negative vs TNBC), and prior platinum therapy (2 levels: yes vs no). Stratification factors were based upon the categories used in the randomisation system and were chosen by the pooling strategy. Once the pooling strategy was applied, only the hormone receptor status stratification factor was selected.

[e] Percentages of patients were from the Kaplan-Meier estimates.

bd = twice daily; CI = confidence interval; DDFS = distant disease free survival; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients; OS = overall survival; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer; vs = versus.

第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.3、表 14.2.7 及び表 14.2.10 から改変

2.5.4.2.4.1　主要評価項目：浸潤性疾患のない生存期間

本概括評価本体の 2.5.4.2.4.1 項に下記を追加する。

DCO1 時点で、日本人集団の FAS（140 例）において 21 例（イベント発現割合 15.0%）に IDFS イベントが発現した。追跡調査期間の中央値は、オラパリブ群 2.9 年、プラセボ群 3.0 年であり（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.3 参照）、IDFS イベントを発現した患者は、オラパリブ群 6 例（9.4%）、プラセボ群 15 例（19.7%）であった。オラパリブを最長で 12 カ月投与した結果、浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクはプラセボ群と比較してオラパリブ群で 49.8%低下し、これは臨床的に意義のある低下であった（HR=0.502、95% CI: 0.179, 1.239）（表 1）。

日本人集団での IDFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

IDFS イベントが発現した 21 例は、オラパリブ群の 6 例（9.4%）（浸潤性乳癌の領域／局所再発 [redacted]、遠隔再発 [redacted]、対側浸潤性乳癌 [redacted]、乳癌以外の二次性悪性腫瘍 [redacted]、死亡なし）、プラセボ群の 15 例（19.7%）（浸潤性乳癌の領域／局所再発 [redacted]、遠隔再発 [redacted]、対側浸潤性乳癌 [redacted]、乳癌以外の二次性悪性腫瘍 [redacted]、死亡なし）の患者であった。いずれの投与群でも最も発現割合の高かったイベントは遠隔再発（CNS 又は非 CNS）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.1 参照）。

いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患のない生存患者の割合は高く、1 年時点でオラパリブ群 96.8%、プラセボ群 92.1%（以下同順）、2 年時点で 93.1%、84.4%、3 年時点で 87.1%、82.4%であった（表 1）。

日本人集団における IDFS の結果は、全体集団における IDFS の結果と概ね一致していた。

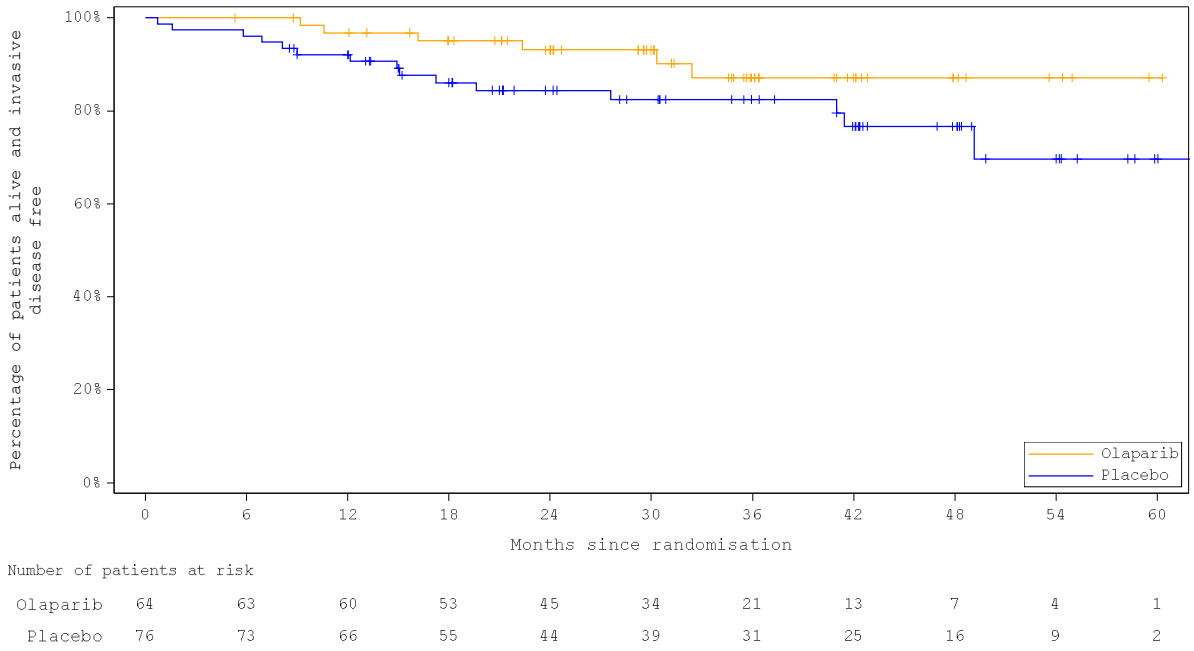


図 1　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = Full Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、図 14.2.1 から引用

IDFS の感度解析

日本人集団では、IDFS の感度解析（中央の病理学的評価に基づくホルモン受容体の状態を用いた解析［HR=0.335、95% CI: 0.095, 0.931］、未調整の解析［HR=0.468、95% CI: 0.166, 1.157］）の結果は、主要解析の結果（HR=0.502、95% CI: 0.179, 1.239）と一貫していた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.6.2 参照）。

2.5.4.2.4.2　　副次的評価項目：遠隔無病生存期間

本概括評価本体の 2.5.4.2.4.2 項に下記を追加する。

DDFS の結果は、IDFS の結果と一貫していた。日本人集団では、DCO1 時点で、追跡調査期間の中央値はオラパリブ群 2.6 年、プラセボ群 3.0 年であり（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.10 参照）、オラパリブ群の 4 例（6.3%）、プラセボ群の 13 例（17.1%）に DDFS イベントが認められた。遠隔再発又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 59.3%低下し、これは臨床的に意義のある低下であった（HR=0.407、95% CI: 0.114, 1.157）（表 1 及び図 2）。

いずれの時点でも、遠隔再発のない生存患者の割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高く、1 年時点でオラパリブ群 98.4%、プラセボ群 94.7%（以下同順）、2 年時点で 94.7%、87.1%、3 年時点で 91.7%、87.1%であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.10 参照）。

日本人集団における DDFS の結果は、全体集団における DDFS の結果と概ね一致していた。

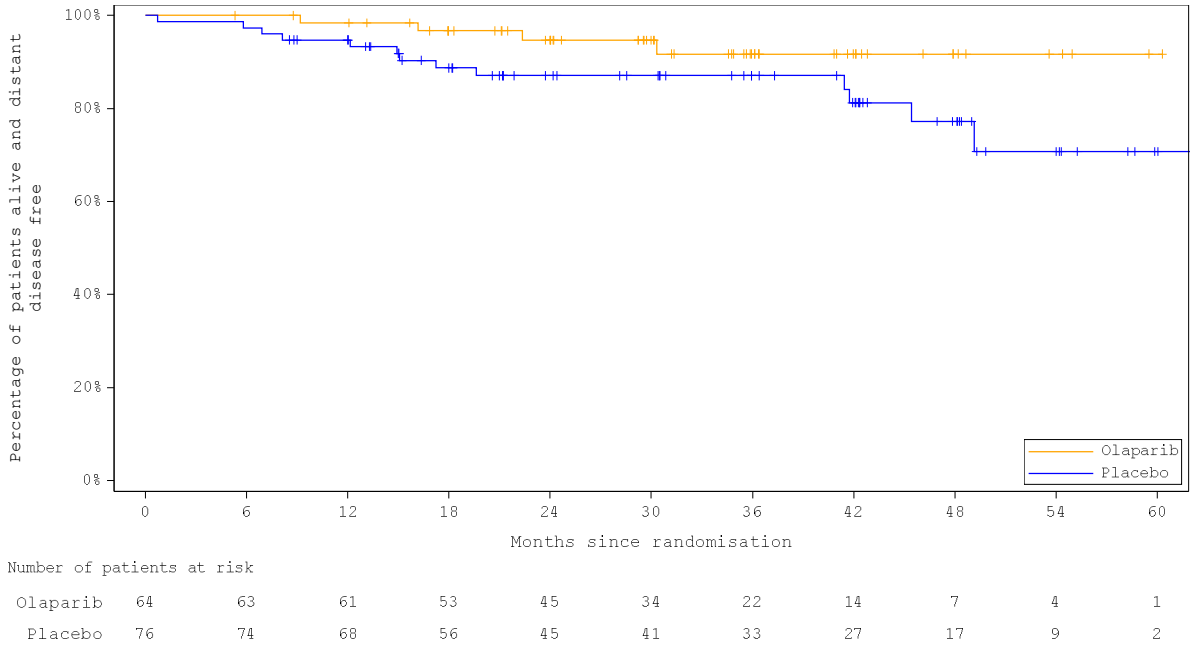


図 2　　OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

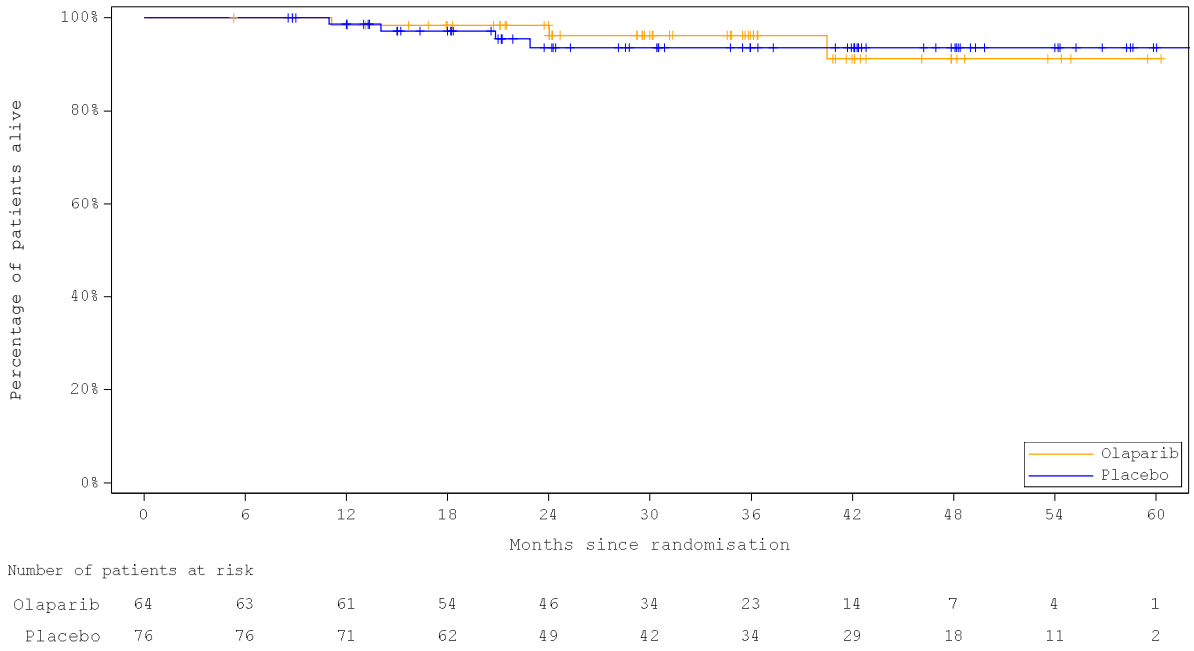
FAS = Full Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、図 14.2.20.1 から引用

2.5.4.2.4.3　　副次的評価項目：全生存期間

本概括評価本体の 2.5.4.2.4.3 項に下記を追加する。

日本人集団では、DCO1 時点で、OS のイベント発現割合は 5.0%（7/140 例）であった。OS のイベントはオラパリブ群の 3 例（4.7%）、プラセボ群の 4 例（5.3%）に認められた。日本人集団で発現した OS のイベントは少なく、結果の解釈には注意が必要である。

OS の HR から、オラパリブ群で OS が短縮するような結果は認められなかった（HR=0.942、95% CI: 0.185, 4.280）（表 1 及び図 3）。追跡調査期間の中央値は、オラパリブ群 2.6 年、プラセボ群 3.0 年であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.7 参照）。今後、より長い追跡調査期間で OS の解析を再度実施する予定である。



Number of patients at risk

Olaparib	64	63	61	54	46	34	23	14	7	4	1
Placebo	76	76	71	62	49	42	34	29	18	11	2

図 3　　OlympiA 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 日本人集団、FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = Full Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、図 14.2.19.1 から引用

2.5.4.2.4.4　副次的評価項目：無作為割付け後に発現した悪性腫瘍

本概括評価本体の 2.5.4.2.4.4 項に下記を追加する。

日本人集団では、オラパリブ群の 1 例（対側浸潤性乳癌）及びプラセボ群の 4 例（二次性卵巣癌 1 例、二次性卵管癌 1 例、乳癌及び卵巣癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍 2 例）に、無作為割付け後に悪性腫瘍が発現した（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.2.14、表 14.2.16、表 14.2.17、表 14.2.18、表 14.2.19 及び表 14.2.20 参照）。

2.5.4.2.4.5　副次的評価項目：健康関連の生活の質

本概括評価本体の 2.5.4.2.4.5 項への追加事項はない。

2.5.4.3　生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者及び体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者の両方を適応とすることを裏付ける臨床的エビデンス

2.5.4.3.1　乳癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の生物学的同等性を裏付けるトランスレーショナル研究のエビデンス

本概括評価本体の 2.5.4.3.1 項への追加事項はない。

2.5.4.3.2 体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者でのオラパリブの有効性

本概括評価本体の 2.5.4.3.2 項への追加事項はない。

2.5.4.4 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの有効性

本概括評価本体の 2.5.4.4 項に下記を追加する。

OlympiA 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致していた。

- OlympiA 試験では、合計 140 例（オラパリブ群 64 例、プラセボ群 76 例）の g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性乳癌を有する日本人患者が無作為割付けされ、全患者に治験薬が投与された。
- ベースライン特性、人口統計学特性及び疾患特性は、日本人集団と全体集団で概ね同様であり、投与群間で概ねバランスがとれていた。
- オラパリブを最長で 12 カ月投与した結果、浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクはプラセボ群と比較してオラパリブ群で 49.8%低下し、これは臨床的に意義のある低下であった（HR=0.502、95% CI: 0.179, 1.239）。日本人集団における IDFS の結果は、全体集団における IDFS の結果（HR=0.581、95% CI: 0.455, 0.737）と概ね一致していた。IDFS の感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。
- 遠隔再発又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 59.3%低下し、これは臨床的に意義のある低下であった（HR=0.407、95% CI: 0.114, 1.157）。日本人集団における DDFS の結果は、全体集団における DDFS の結果（HR=0.574、95% CI: 0.441, 0.744）と概ね一致していた。
- OS の HR から、オラパリブ群で OS が短縮するような結果は認められなかった（HR=0.942、95% CI: 0.185, 4.280）。

2.5.5 安全性の概括評価

本項には、2020 年 3 月 27 日の DCO1 のデータに加えて、2021 年 7 月 12 日の DCO2 でアップデートされたデータを併記して提示する。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

本概括評価本体の 2.5.5.1 項への追加事項はない。

2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び対象集団の特徴

2.5.5.2.1 対象集団

本概括評価本体の 2.5.5.2.1 項への追加事項はない。

2.5.5.2.2 臨床開発プログラムにおける曝露状況

本概括評価本体の 2.5.5.2.2 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、3、6 及び 12 カ月時点で治験薬投与継続中であった患者は、オラパリブ群でそれぞれ 60 例（93.8%）、57 例（89.1%）及び 38 例（59.4%）であり、プラセボ群でそれぞれ 74 例（97.4%）、74 例（97.4%）及び 48 例（63.2%）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.1.3 参照）。

治験薬の投与期間は、多くの患者（オラパリブ群 84.4%、プラセボ群 90.8%）で 11 カ月間以上であり、大半の患者が投与開始から 11.5 カ月後に投与を中止した。

DCO2

日本人集団では、3、6 及び 12 カ月時点で治験薬投与継続中であった患者は、オラパリブ群でそれぞれ 60 例（93.8%）、57 例（89.1%）及び 39 例（60.9%）であり、プラセボ群でそれぞれ 74 例（97.4%）、74 例（97.4%）及び 51 例（67.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.1.3 参照）。

治験薬の投与期間は、多くの患者（オラパリブ群 85.9%、プラセボ群 92.1%）で 11 カ月間以上であり、大半の患者が投与開始から 11.5 カ月後に投与を中止した。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の概要

本概括評価本体の 2.5.5.3.1 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団での有害事象の発現状況を表 2 に示す。

全ての有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。オラパリブ群において、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で約 10%高く、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団でやや高かった。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の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。

治験薬投与期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中に、死亡に至った有害事象がプラセボ群の 1 例で報告された。

表 2 OlympiA 試験：有害事象の発現状況 - 日本人集団、安全性解析対象集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

AE category[a]	Olaparib 300 mg bd N=64 n (%)	Placebo N=76 n (%)
Any AE	64 (100.0)	69 (90.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	22 (34.4)	4 (5.3)
Any AE with outcome of death	0 (0.0)	1 (1.3)
Any SAE (including events with outcome of death)	4 (6.3)	4 (5.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment[b]	7 (10.9)	1 (1.3)
Any AE leading to dose reduction[c]	18 (28.1)	1 (1.3)
Any AE leading to dose interruption[c]	26 (40.6)	8 (10.5)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.

[b] Two patients (one in each arm) had AEs leading to discontinuation of study treatment but are missing from this table, see Section 2.1.5 Module 2.7.4 for further details.

[c] Includes AEs that led to a dose interruption/reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

Includes AEs with an onset date or that worsens on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

AE = adverse event; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = number of patients with an event; N = total number of patients; SAE = serious adverse event.

第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.7 及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 16.2.7.1 から改変

DCO2

日本人集団での有害事象の発現状況を表 3 に示す。

全ての有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。オラパリブ群において、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で約 10%高く、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団でやや高かった。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の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。

治験薬投与期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中に、死亡に至った有害事象がプラセボ群の 1 例で報告された。

表 3 OlympiA 試験：有害事象の発現状況 - 日本人集団、安全性解析対象集団（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

AE category[a]	Olaparib 300 mg bd N=64 n (%)	Placebo N=76 n (%)
Any AE	64 (100.0)	69 (90.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	22 (34.4)	4 (5.3)
Any AE with outcome of death	0 (0.0)	1 (1.3)
Any SAE (including events with outcome of death)	4 (6.3)	4 (5.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment[b]	7 (10.9)	1 (1.3)
Any AE leading to dose reduction[c]	18 (28.1)	1 (1.3)
Any AE leading to dose interruption[c]	26 (40.6)	8 (10.5)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.

[b] Two patients (one in each arm) had AEs leading to discontinuation of study treatment but are missing from this table, see Section 2.1.5 Module 2.7.4 for further details.

[c] Includes AEs that led to a dose interruption/reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

Includes AEs with an onset date or that worsens on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

AE = adverse event; bd = twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = number of patients with an event; N = total number of patients; SAE = serious adverse event.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.7 及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 16.2.7.1 から改変

2.5.5.3.2 有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.2 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、「胃腸障害」（82.8%）、［臨床検査］（56.3%）、「感染症および寄生虫症」（51.6%）、「血液およびリンパ系障害」（46.9%）及び「神経系障害」（45.3%）であった。プラセボ群で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、「感染症および寄生虫症」（63.2%）及び「胃腸障害」（44.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.15 参照）。これらのうち、「感染症および寄生虫症」の発現割合は全体集団と比較して日本人集団で高かったものの、オラパリブ群における重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.17.1 参照）。

オラパリブ群で認められた主な有害事象（発現割合 10%超）は、悪心（64.1%）、貧血（45.3%）、嘔吐（35.9%）、白血球数減少（35.9%）、好中球数減少（32.8%）、口内炎（21.9%）、味覚不全（21.9%）、疲労（20.3%）、頭痛（18.8%）、上咽頭炎（17.2%）、下痢（14.1%）、上気道感染（12.5%）、倦怠感（10.9%）、発熱（10.9%）及び食欲減退（10.9%）であった。重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、標準療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。プラセボ群で認められた主な有害事象（発現割合 10%超）は、上咽頭炎

（27.6%）、悪心（22.4%）、下痢（15.8%）、上気道感染（15.8%）、白血球数減少（13.2%）、好中球数減少（10.5%）、倦怠感（10.5%）及び頭痛（10.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.15 参照）。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%超）の種類は、日本人集団と全体集団で類似していた。

オラパリブ群において、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、悪心（日本人集団 64.1%、全体集団 57.0%）（以下同順）、貧血（45.3%、23.5%）、嘔吐（35.9%、22.6%）、白血球数減少（35.9%、15.7%）、好中球数減少（32.8%、16.0%）、上咽頭炎（17.2%、3.4%）、味覚不全（21.9%、11.7%）、口内炎（21.9%、8.9%）、倦怠感（10.9%、2.4%）、発熱（10.9%、5.3%）及びインフルエンザ（6.3%、0.9%）であった。

日本人集団では、全体集団と同様に、治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合はプラセボ群（57.9%）と比較してオラパリブ群（95.3%）で高かった。

オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象（発現割合 15%超）は、悪心（62.5%）、貧血（43.8%）、好中球数減少（32.8%）、白血球数減少（32.8%）、嘔吐（31.3%）、口内炎（21.9%）、疲労（20.3%）及び味覚不全（20.3%）であった。プラセボ群で最も発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象（発現割合 15%超）は、悪心（17.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.16 参照）。

DCO2

日本人集団では、オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、「胃腸障害」（82.8%）、［臨床検査］（56.3%）、「感染症および寄生虫症」（51.6%）、「血液およびリンパ系障害」（46.9%）及び「神経系障害」（45.3%）であった。プラセボ群で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、「感染症および寄生虫症」（63.2%）及び「胃腸障害」（46.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.15 参照）。これらのうち、「感染症および寄生虫症」の発現割合は全体集団と比較して日本人集団で高かったものの、オラパリブ群における重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、発現割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.17.1 参照）。

オラパリブ群で認められた主な有害事象（発現割合 10%超）は、悪心（64.1%）、貧血（45.3%）、嘔吐（35.9%）、白血球数減少（35.9%）、好中球数減少（32.8%）、口内炎（21.9%）、味覚不全（21.9%）、疲労（20.3%）、頭痛（18.8%）、上咽頭炎（17.2%）、下痢（14.1%）、上気道感染（12.5%）、倦怠感（10.9%）、発熱（10.9%）及び食欲減退（10.9%）であった。重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、標準療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。プラセボ群で認められた主な有害事象（発現割合 10%超）は、上咽頭炎（27.6%）、悪心（23.7%）、下痢（15.8%）、上気道感染（15.8%）、白血球数減少（13.2%）、好中球数減少（10.5%）、倦怠感（10.5%）及び頭痛（10.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.15 参照）。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%超）の種類は、日本人集団と全体集団で類似していた。

オラパリブ群において、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、悪心（日本人集団 64.1%、全体集団 56.9%）（以下同順）、貧血（45.3%、23.6%）、嘔吐（35.9%、22.6%）、白血球数減少（35.9%、15.8%）、好中球数減少（32.8%、16.1%）、上咽頭

炎（17.2%、3.4%）、味覚不全（21.9%、11.7%）、口内炎（21.9%、8.9%）、倦怠感（10.9%、2.4%）、発熱（10.9%、5.3%）及びインフルエンザ（6.3%、0.9%）であった。

日本人集団では、全体集団と同様に、治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合はプラセボ群（57.9%）と比較してオラパリブ群（95.3%）で高かった。

2.5.5.3.3 グレード 3 以上の有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.3 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 34.4%（22 例）、プラセボ群で 5.3%（4 例）であった。オラパリブ群で 5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（14.1%）、好中球数減少（10.9%）及び白血球数減少（7.8%）であった。これらの有害事象の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.18 参照）。

オラパリブ群で、治験薬との関連性ありと判断された CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（発現例数 2 例以上）は、貧血（14.1%［9 例］）、好中球数減少（10.9%［7 例］）、白血球数減少（7.8%［5 例］）及びリンパ球数減少（3.1%［2 例］）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.19 参照）。

DCO2

日本人集団では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 34.4%（22 例）、プラセボ群で 5.3%（4 例）であった。オラパリブ群で、治験薬との関連性ありと判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 32.8%（21 例）であった。DCO2 において、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の詳細なデータはアップデートされなかった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.4 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、重篤な有害事象がオラパリブ群 4 例（6.3%）、プラセボ群 4 例（5.3%）に認められた。各事象の発現例数は 1 例であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.23.1 参照）。

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、オラパリブ群のうっ血性心不全及び好中球数減少並びにプラセボ群の AML であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.24 参照）。

DCO2

日本人集団では、重篤な有害事象がオラパリブ群 4 例（6.3%）、プラセボ群 4 例（5.3%）に認められた。各事象の発現例数は 1 例であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.23.1 参照）。

DCO2 において、治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の詳細なデータはアップデートされなかった。

2.5.5.3.5 投与中止に至った有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.5 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、大半の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、有害事象による治験薬の投与中止がオラパリブ群 7 例（10.9%）、プラセボ群 1 例（1.3%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.1.1 参照）。治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現例数 3 例以上）は、好中球数減少及び白血球数減少（各 3 例［4.7%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.27.1 参照）。

プラセボ群で認められた卵巣癌を除き、治験薬の投与中止に至った有害事象は治験薬との関連性ありと判断された（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.28 参照）。

DCO2

日本人集団では、大半の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、有害事象による治験薬の投与中止がオラパリブ群 7 例（10.9%）、プラセボ群 1 例（1.3%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.1.1 参照）。治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現例数 3 例以上）は、好中球数減少及び白血球数減少（各 3 例［4.7%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.27.1 参照）。

DCO2 において、治験薬との関連性ありと判断された投与中止に至った有害事象の詳細なデータはアップデートされなかった。

2.5.5.3.6 休薬又は減量に至った有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.6 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 40.6%（26 例）、プラセボ群で 10.5%（8 例）であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血（10 例［15.6%］）、好中球数減少（7 例［10.9%］）、白血球数減少（5 例［7.8%］）及び悪心（5 例［7.8%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.30.1 参照）。治験薬の休薬に至った有害事象の種類は、日本人集団と全体集団で類似していた。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 28.1%（18 例）、プラセボ群で 1.3%（1 例）であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の減量に至った有害事象（発現例数 3 例以上）は、貧血（7 例［10.9%］）、好中球数減少（5 例［7.8%］）及び悪心（3 例［4.7%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.29.1 参照）。治験薬の減量に至った有害事象の種類は、日本人集団と全体集団で類似していた。

DCO2

日本人集団では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 40.6%（26 例）、プラセボ群で 10.5%（8 例）であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の休薬に至った有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血（10 例［15.6%］）、好中球数減少（7 例［10.9%］）、白血球数減少（5 例［7.8%］）及び悪心（5 例［7.8%］）であった（第 5 部 3.5.3

項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.30.1 参照）。治験薬の休薬に至った有害事象の種類は、日本人集団と全体集団で類似していた。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群で 28.1%（18 例）、プラセボ群で 1.3%（1 例）であった。オラパリブ群で最も発現割合が高かった治験薬の減量に至った有害事象（発現例数 3 例以上）は、貧血（7 例［10.9%］）、好中球数減少（5 例［7.8%］）及び悪心（3 例［4.7%］）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.29.1 参照）。治験薬の減量に至った有害事象の種類は、日本人集団と全体集団で類似していた。

2.5.5.3.7 死亡

本概括評価本体の 2.5.5.3.7 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、DCO1 で 7 例（オラパリブ群 3 例［4.7%］、プラセボ群 4 例［5.3%］）が死亡しており、いずれも治験薬投与終了後 30 日間の追跡調査期間終了後の死亡であった。乳癌の再発による死亡は、オラパリブ群の 2 例（66.7%）、プラセボ群の 3 例（75.0%）で報告された（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.3.1 参照）。プラセボ群の 1 例は、治験薬の最終投与日に有害事象（AML）を発現し、266 日後に死亡した。当該事象は治験担当医師により治験薬（プラセボ）との関連性ありと判断された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 14.3.3.3、Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.7.1）。なお、オラパリブ群の残りの 1 例の死亡の主な原因は「その他」と報告され（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.3.1 参照）、二次的な原因は乳癌の再発と報告されていたが、その後、治験担当医師が死亡の主な原因は乳癌の再発であり、二次的な原因は肺炎であるとしたことから、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に電子症例報告書のデータが変更された。

DCO2

日本人集団では、DCO2 で 9 例（オラパリブ群 3 例［4.7%］、プラセボ群 6 例［7.9%］）が死亡しており、いずれも治験薬投与終了後 30 日間の追跡調査期間終了後の死亡であった。そのうち、「原疾患の悪化」による死亡は、オラパリブ群の 3 例（100.0%）、プラセボ群の 5 例（83.3%）で報告された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.3.1 参照）。プラセボ群の 1 例は、治験薬の最終投与日に有害事象（AML）を発現し、266 日後に死亡した。当該事象は治験担当医師により治験薬（プラセボ）との関連性ありと判断された（OlympiA 試験の治験総括報告書、Listing 14.3.3.3、Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.7.1）。

DCO1 で死因が「その他」として集計されたオラパリブ群の 1 例（[redacted]）は、DCO1 後に治験担当医師により主な死因は原疾患であり、肺炎は二次的な原因であると報告されたことから、DCO2 では、本症例の死因は「原疾患の悪化」として集計された。

2.5.5.4 主な安全性の課題

2.5.5.4.1 副作用

本概括評価本体の 2.5.5.4.1 項に下記を追加する。

本邦では、海外で副作用として特定されている事象に加え、腹痛、便秘及び間質性肺疾患もオラパリブの副作用として添付文書に記載されている。

2.5.5.4.1.1 血液毒性

本概括評価本体の 2.5.5.4.1.1 項に下記を追加する。

貧血

DCO1 において、日本人集団では、貧血（グループ化事象、グループ化事象を構成する基本語については臨床的安全性 2.7.4.6.1.1 項参照）がオラパリブ群の 29 例（45.3%）、プラセボ群の 1 例（1.3%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.11 参照）。オラパリブ群における貧血の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった。

貧血の重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、重篤な貧血は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.11 参照）。貧血の発現時期は、概ね治験薬投与開始から 3 カ月以内であった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.34 参照）。

オラパリブ群で輸血を必要とした患者はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.1.25 参照）。

治験薬の投与中止に至った貧血は、オラパリブ群の 2 例（3.1%）で報告され（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.11 参照）、その割合は全体集団と同程度であった。

DCO2 において、日本人集団では、貧血（グループ化事象）のデータはアップデートされなかった。

好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症及び白血球減少症

DCO1 において、日本人集団では、好中球減少症（グループ化事象、グループ化事象を構成する基本語については臨床的安全性 2.7.4.6.1.2 項参照）がオラパリブ群の 21 例（32.8%）、プラセボ群の 8 例（10.5%）に認められた。重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至った好中球減少症はオラパリブ群の 3 例（4.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.12 参照）。オラパリブ群における好中球減少症の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった。好中球減少症のおよそ半数は、治験薬の休薬又は減量により管理可能であった。オラパリブ群で認められた好中球減少症の性質及び管理については、既に確立されているオラパリブの安全性プロファイルと概ね一致していた。

リンパ球減少症（グループ化事象、グループ化事象を構成する基本語については臨床的安全性 2.7.4.6.1.4 項参照）は、オラパリブ群の 6 例（9.4%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.15 参照）。重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.17.1 参照）、治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症はなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.27.1 参照）。

血小板減少症（グループ化事象、グループ化事象を構成する基本語については臨床的安全性 2.7.4.6.1.3 項参照）は、オラパリブ群の [redacted] に認められ、プラセボ群では [redacted]（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.13 参照）。血小板減少症の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。血小板減少症の重症度はいずれも CTCAE グレード 1 であり、治験薬に対する処置なく消失した。

白血球減少症（グループ化事象、グループ化事象を構成する基本語については臨床的安全性 2.7.4.6.1.5 項参照）は、オラパリブ群の 25 例（39.1%）、プラセボ群の 10 例（13.2%）に認めら

れた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.15 参照）。重症度は概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であり（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.17.1 参照）、治験薬の投与中止に至った白血球減少症は、オラパリブ群の 3 例（4.7%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.27.1 参照）。

DCO2 において、日本人集団では、好中球減少症（グループ化事象）、リンパ球減少症（グループ化事象）、血小板減少症（グループ化事象）及び白血球減少症（グループ化事象）のデータはアップデートされなかった。

2.5.5.4.1.2 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

本概括評価本体の 2.5.5.4.1.2 項に下記を追加する。

本邦では、MDS/AML は二次性悪性腫瘍としてオラパリブの重要な潜在的リスクに含まれる（2.5.5.4.2 項参照）。

DCO1

日本人集団では、AML がプラセボ群の 1 例（1.3%）に認められたのみであり、オラパリブ群では MDS/AML は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.32.1 参照）。

DCO2

日本人集団では、AML がプラセボ群の 1 例（1.3%）に認められたのみであり、オラパリブ群では MDS/AML は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.32.1 参照）。

2.5.5.4.2 オラパリブの重要な潜在的リスク

本概括評価本体の 2.5.5.4.2 項に下記を追加する。

本邦では、MDS/AML を含む二次性悪性腫瘍はオラパリブの重要な潜在的リスクとされ、肺臓炎（間質性肺疾患）はオラパリブの重要な特定されたリスクとされている。

2.5.5.4.2.1 二次性悪性腫瘍

本概括評価本体の 2.5.5.4.2.1 項に下記を追加する。

DCO1

日本人集団では、治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 30 日までに、二次性悪性腫瘍はオラパリブ群[redacted]、プラセボ群[redacted]（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.32.1 参照）。治験薬の最終投与後 31 日以降では、二次性悪性腫瘍がオラパリブ群の 2 例（結腸直腸癌及び乳癌）、プラセボ群の 3 例（肺の悪性新生物、卵管癌及び移行上皮癌）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 2925.1 参照）。

更に日本人集団では、有効性の症例報告書にて、同側腺管上皮内癌が各投与群に 1 例認められた（被験者番号[redacted]及び[redacted]）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2832.3 参照）。これらは「主要評価項目のイベントには該当しない悪性腫瘍」として症例報告書の有効性評価項目のページで報告があり、OlympiA 試験の治験総括報告書及び臨床的安全性 2.7.4.6.2.1.1 項に記載されている。しかし、DCO1 後に、これらの事象は治験担当医師により原疾患の再発と判断された。

DCO2

OlympiA 試験の治験総括報告書作成過程において、米国と米国以外での二次性悪性腫瘍に関する有害事象報告規定に差異があることが判明したため、DCO1 では安全性の症例報告書にて報告された二次性悪性腫瘍に加えて、有効性の症例報告書において報告された全ての潜在的な二次性悪性腫瘍についてもレビューを行い、追加で集計が行われた。その後、米国の治験実施計画書の改訂により二次性悪性腫瘍に関する有害事象報告規定の差異はなくなった。DCO1 後に追跡調査を行い、安全性の症例報告書にて報告すべきであった二次性悪性腫瘍は安全性の症例報告書により報告されたため、DCO2 では安全性の症例報告書において有害事象として報告された二次性悪性腫瘍について集計を行った。

DCO2 において、日本人集団では、治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 30 日までに、二次性悪性腫瘍はオラパリブ群[redacted]、プラセボ群[redacted]（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.32.1 参照）。治験薬の最終投与後 31 日以降では、二次性悪性腫瘍がオラパリブ群の 4 例（乳癌 2 例、結腸直腸癌及び胃癌各 1 例）、プラセボ群の 3 例（肺の悪性新生物、卵管癌及び移行上皮癌）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.33 参照）。DCO1 から DCO2 までに新規に報告された二次性悪性腫瘍は、オラパリブ群の 2 例（乳癌 1 例、胃癌 1 例）であった。

なお、DCO1 で有効性の症例報告書において「主要評価項目のイベントには該当しない悪性腫瘍」として日本人集団で報告されていた同側腺管上皮内癌の 2 例（オラパリブ群 1 例［[redacted]］、プラセボ群 1 例［[redacted]］）は、その後、治験担当医師により再発乳癌と判断されたことから、二次性悪性腫瘍の集計から削除された。

2.5.5.4.2.2 肺臓炎

本邦では、2.5.5.4.2 項に記載のとおり、肺臓炎（間質性肺疾患）は、重要な潜在的リスクではなく重要な特定されたリスクとして取り扱われているが、本概括評価本体の構成に合わせ、本項に記載する。

本概括評価本体の 2.5.5.4.2.2 項に下記を追加する。

アストラゼネカ社の見解としては、オラパリブの投与と間質性肺疾患発現の因果関係は確立されていないとしているが、オラパリブの臨床プログラム全体を通じてデータを検討した結果、本邦においては間質性肺疾患を添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行っている。

DCO1

日本人集団では、肺臓炎（間質性肺疾患の SMQ［狭域］）はオラパリブ群の 1 例（1.6%）、プラセボ群の 2 例（2.6%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、OlympiA Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.32.1 参照）。

DCO2

日本人集団では、肺臓炎（間質性肺疾患の SMQ［狭域］）はオラパリブ群の 1 例（1.6%）、プラセボ群の 2 例（2.6%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update Japan Subset Tables and Figures、表 14.3.2.32.1 参照）。

2.5.5.4.3 その他の安全性の課題

本概括評価本体の 2.5.5.4.3 項への追加事項はない。

2.5.5.4.4　サブグループにおけるオラパリブの評価

本概括評価本体の 2.5.5.4.4 項への追加事項はない。

2.5.5.4.4.1　妊娠及び授乳

本概括評価本体の 2.5.5.4.4.1 項への追加事項はない。

2.5.5.5　リスク管理

本概括評価本体の 2.5.5.5 項に下記を追加する。

本邦におけるオラパリブの各安全性の懸念に対する通常及び追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約を表 4 に示す。詳細については、第 1 部 11 項、医薬品リスク管理計画書を参照のこと。

表 4　　本邦における医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約

安全性の懸念	医薬品安全性監視活動（通常及び追加）	リスク最小化活動（通常）
重要な特定されたリスク		
骨髄抑制（貧血、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症）	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 使用成績調査、一般使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書、患者向医薬品ガイド
間質性肺疾患	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 使用成績調査、一般使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書、患者向医薬品ガイド
重要な潜在的リスク		
二次性悪性腫瘍（骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病を含む）	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 使用成績調査、一般使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書
胚・胎児毒性	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 使用成績調査、一般使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書
腎機能障害患者への投与	通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 - 使用成績調査、一般使用成績調査	通常のリスク最小化活動：添付文書

2.5.5.6 市販後安全性報告

本概括評価本体の 2.5.5.6 項への追加事項はない。

2.5.5.7 結論：*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者でのオラパリブの安全性プロファイル

本概括評価本体の 2.5.5.7 項に下記を追加する。

OlympiA 試験の日本人集団における安全性の結果は、全体集団における安全性の結果と概ね一致していた。術後薬物療法としてオラパリブを 1 年間投与した結果、新たな安全性の所見は認められなかった。OlympiA 試験から得られた安全性データ（DCO2）から、下記の結果が示された。

- 治験薬の投与期間は、日本人集団と全体集団で概ね一致していた。
- 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%超）は、日本人集団と全体集団で概ね一致していた。
- 全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、貧血（全体集団 23.6%、日本人集団 45.3%）及び白血球数減少（全体集団 15.8%、日本人集団 35.9%）であった。
- オラパリブ群で 5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、好中球数減少及び白血球数減少であった。これらの有害事象はオラパリブの既知の副作用であり、添付文書に記載し注意喚起を行っている。
- 重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。
- 日本人集団のオラパリブ群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が全体集団と比較して約 10%高かったものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

OlympiA 試験の日本人集団の例数（合計 140 例［オラパリブ群 64 例、プラセボ群 76 例］）は全体集団と比較して少ないため、全体集団との比較に際し、日本人集団の結果及びその解釈には注意が必要である。

2.5.6.1 治療について

本概括評価本体の 2.5.6.1 項への追加事項はない。

2.5.6.2 オラパリブのベネフィット

本概括評価本体の 2.5.6.2 項に下記を追加する。

OlympiA 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致していた。

OlympiA 試験の日本人集団における有効性の結果の要約は以下のとおりである。

- 日本人集団における IDFS の結果（HR=0.502、95% CI: 0.179, 1.239）は、全体集団における IDFS の結果（HR=0.581、95% CI: 0.455, 0.737）と概ね一致していた。
- 遠隔再発又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 59.3%低下し、これは臨床的に意義のある低下であった（HR=0.407、95% CI: 0.114, 1.157）。
- OS の HR から、オラパリブ群で OS が短縮するような結果は認められなかった（HR=0.942、95% CI: 0.185, 4.280）。

2.5.6.3 オラパリブのリスク

本概括評価本体の 2.5.6.3 項に下記を追加する。

OlympiA 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。OlympiA 試験では、新たな安全性の所見は認められなかった。

OlympiA 試験の日本人集団における安全性の結果の要約（DCO2）は以下のとおりである。

- 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%超）は、日本人集団と全体集団で概ね一致していた。
- 全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、貧血（全体集団 23.6%、日本人集団 45.3%）及び白血球数減少（全体集団 15.8%、日本人集団 35.9%）であった。
- オラパリブ群で 5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、好中球数減少及び白血球数減少であった。これらの有害事象はオラパリブの既知の副作用であり、添付文書に記載し注意喚起を行っている。
- 日本人集団のオラパリブ群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が全体集団と比較して約 10%高かったものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスクの評価

本概括評価本体の 2.5.6.4 項に下記を追加する。

OlympiA 試験の有効性及び安全性の結果について、日本人集団と全体集団で大きく異なることを示すエビデンスは認められず、OlympiA 試験の全体集団で *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法として認められたオラパリブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人の同患者においても同様に期待できると考える。

アストラゼネカ社は、本邦におけるオラパリブの効能又は効果に「*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」を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは妥当と考える。

2.5.6.5 付録

2.5.6.5.1 オラパリブの副作用の発現割合

本概括評価本体の 2.5.6.5.1 項への追加事項はない。

2.5.6.5.2 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異の同等性の生物学的エビデンスを裏付けるデータ

本概括評価本体の 2.5.6.5.2 項への追加事項はない。

2.5.6.5.3 卵巣癌及び前立腺癌における生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者と体細胞 *BRCA* 遺伝子変異陽性患者のオラパリブに対する奏効が同程度であることを示す臨床データ

本概括評価本体の 2.5.6.5.3 項への追加事項はない。

2.5.7 参考文献

Momozawa et al 2018

Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun 2018;9:4083.

NCC 2021a

Projected cancer incidence in 2021. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html [Last accessed 3 August 2021]

NCC 2021b

Cancer mortality from Vital Statistics in Japan (1958-2019). Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html [Last accessed 3 August 2021]

Shibuta et al 2011

Shibuta K, Ueo H, Furusawa H, Komaki K, Rai Y, Sagara Y, et al. The relevance of intrinsic subtype to clinicopathological features and prognosis in 4,266 Japanese women with breast cancer. Breast Cancer 2011;18:292-8.