

審査報告書

令和5年7月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一 般 名] オラパリブ
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和4年2月10日
[剤 形 ・ 含 量] 1錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する薬物療法歴のない、*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に対するオラパリブとアビラテロンとの併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

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

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

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

BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

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

(本一変申請では変更なし、二重下線部は本一変申請後の令和4年8月24日付けで追加)

[用法及び用量]

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

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

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

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

〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌、BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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〉

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。他の薬剤と併用する場合は、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年8月24日付けで変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和4年8月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
 [一般名] オラパリブ
 [申請者] アストラゼネカ株式会社
 [申請年月日] 令和4年2月10日
 [剤形・含量] 1錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
~~BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法~~
 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法
 がん化学療法歴のある ~~BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌~~
~~BRCA 遺伝子変異陽性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

(取消線部削除)

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはオラパリブとして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。
遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対してアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用する場合、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、英国 KuDOS Pharmaceuticals 社により創製された、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP の DNA からの解離を阻害し、PAR 鎖の形成を阻害することにより、DSB を生じさせる。*BRCA* 遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では、上記により生じた DSB が修復されず (Cell 2002; 108: 171-82)、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されること (Sci Transl Med 2016; 8: 362ps17) で腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。

本邦において、本薬は、2018 年 1 月に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」、2018 年 7 月に「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」、2019 年 6 月に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、2020 年 12 月に「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法後の維持療法」、「*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」及び「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

mCRPC に対する本薬/アピラテロン投与に係る臨床開発として、申請者により、ドセタキセルを含む化学療法歴のある mCRPC 患者等を対象とした海外第Ⅱ相試験 (08 試験) が 2014 年 4 月から実施された。その後、申請者により、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PROpel 試験) が 2018 年 10 月から実施された。

また、米国及び EU では、PROpel 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2022 年 6 月及び 2021 年 12 月に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2022 年 7 月時点において、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アピラテロン投与が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、PROpel 試験への患者登録が 2018 年 12 月から開始された。

今般、PROpel 試験を主要な試験成績として、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC に対する本薬/アピラテロン投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物製剤及び関連する分析法

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

癌患者に対する本薬/アビラテロン投与時における、本薬及びアビラテロンの PK について検討された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1: PROpel 試験<2018年10月～実施中 [データカットオフ日: 2021年7月30日]>)

mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者 796 例 (PK 解析対象は 124 例) を対象に、アビラテロンの併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg 又はプラセボを BID 及びアビラテロン 1,000 mg を QD で反復経口投与することとされ、本薬、アビラテロン及び Δ4-アビラテロン (アビラテロンの活性代謝物) の血漿中濃度が検討された。

定常状態における本薬、アビラテロン及び Δ4-アビラテロンの PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬、アビラテロン及び Δ4-アビラテロンの PK パラメータ

群	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (ng·h/mL)
本薬群	本薬	66	6,280 (33.7)	2.00 (0.25, 5.08)	39,300 (42.2) ^{*3}
	アビラテロン	64	113 (137)	2.04 (0, 8.00)	394 (108) ^{*4}
	Δ4-アビラテロン	65	3.02 (102)	2.58 (0, 8.00)	11.7 (80.3) ^{*4}
プラセボ群	アビラテロン	56	105 (106)	2.00 (0, 8.00)	340 (78.0) ^{*5}
	Δ4-アビラテロン	58	3.90 (100)	2.01 (0, 7.00)	14.7 (71.0) ^{*5}

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 本薬では AUC_{tau}、アビラテロン及び Δ4-アビラテロンでは AUC_{0-8h}、*3: 52 例、*4: 54 例、*5: 44 例

申請者は、上記の結果に加え、PROfound 試験¹⁾における本薬単独投与時 (定常状態) の C_{max} 及び AUC_{tau} は、それぞれ 7,510 ng/mL 及び 39,200 ng·h/mL であったこと等から、本薬とアビラテロンとの間に薬物動態学的相互作用は認められないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

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

¹⁾ アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤による治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象に、ADT 併用下で、本薬 (300 mg BID 経口投与) と治験担当医師により選択された治療薬 (アビラテロン又はエンザルタミド) の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略*	主な評価項目
評価	国際共同	PROpel 試験	Ⅲ	mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者	796 ①399 ②397	アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で①本薬 300 mg 又は②プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性
	海外	08 試験	Ⅱ	パート A : mCRPC 患者 パート B : ドセタキセルによる治療歴のある mCRPC 患者	パート A ①3 ②7 ③6 パート B ④71 ⑤71	<パート A> ①アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で本薬 200 mg を BID で経口投与 ②本薬 300 mg を BID で 3~7 日間経口投与した後、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg を BID で経口投与 ③アビラテロン 1,000 mg を QD で 5~7 日間経口投与した後、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で本薬 300 mg を BID で経口投与 <パート B> アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で④本薬 300 mg 又は⑤プラセボを BID で経口投与	有効性 安全性

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

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : PROpel 試験<2018 年 10 月~実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 7 月 30 日] >)

mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者 (目標症例数 : 720 例) を対象に、アビラテロンの併用下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 17 カ国、126 施設で実施された。なお、対象患者の薬物療法歴に係る規定は以下のとおりとされた。

- mCRPC に対する薬物療法歴がないこと。ただし、ADT 及び治験薬投与開始 4 週間前までのビカルタミド、フルタミド、nilutamide 等の抗アンドロゲン剤投与は例外として許容された。
- mCRPC と診断される前に、エンザルタミド、アパルタミド又はダロルタミドによる治療歴がある場合には、登録の 12 カ月間以上前に当該治療が終了していること。
- 限局性前立腺癌に対する局所療法後、又は mCRPC と判断される前にドセタキセルによる治療歴がある場合は、当該治療中又は治療直後に疾患進行が認められていないこと。

用法・用量は、アビラテロン 1,000 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 mg 又はプラセボを BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、アビラ

テロンは、プレドニゾン又は prednisone（いずれも 5 mg を BID で経口投与）と併用することとされ、試験の組入れ時点で ADT を受けている患者は、試験期間中に ADT を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 796 例（本薬群 399 例、プラセボ群 397 例）が ITT 集団とされ有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 36 例、プラセボ群 41 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群及びプラセボ群の各 1 例を除く 794 例（本薬群 398 例、プラセボ群 396 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 36 例、プラセボ群 41 例）。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による rPFS²⁾ とされ、約 379 件及び約 453 件の rPFS イベントが認められた時点において、それぞれ有効性の評価を目的とした 1 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、rPFS の中間解析（2021年7月30日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier 曲線は、それぞれ表3及び図1のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 3 rPFS の中間解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	399	397
イベント数 (%)	168 (42.1)	226 (56.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.8 [20.5, 27.6]	16.6 [13.9, 19.2]
ハザード比 [95%CI] *1		0.66 [0.54, 0.81]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1：遠隔転移部位（骨のみ、内臓、その他）及び mCRPC と診断される前の前立腺癌に対するドセタキセルによる治療歴（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0324

²⁾ 無作為化された日から、以下の①～③のいずれかのイベントが最初に認められた日までの期間と定義された。

- ① 骨シンチグラフィにより確認された骨病変の増悪（下記 (i) 又は (ii) のいずれかの場合）
 - (i) 無作為化の 8 週間後の骨シンチグラフィで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週間後以降の骨シンチグラフィで、無作為化の 8 週間後と比較してさらに 2 カ所以上の新規病変が認められた場合（ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められた時点イベント発生日とした）
 - (ii) 無作為化の 8 週間後の骨シンチグラフィで、ベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められなかった場合には、無作為化の 8 週間後の骨シンチグラフィを新たなベースラインとする。無作為化の 8 週間以降の骨シンチグラフィで、新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められ、その 6 週間後以降の骨シンチグラフィで、新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が継続して認められた場合（新たなベースラインと比較して 2 カ所以上の新規病変が認められた時点イベント発生日とした）
- ② CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪
- ③ あらゆる原因による死亡

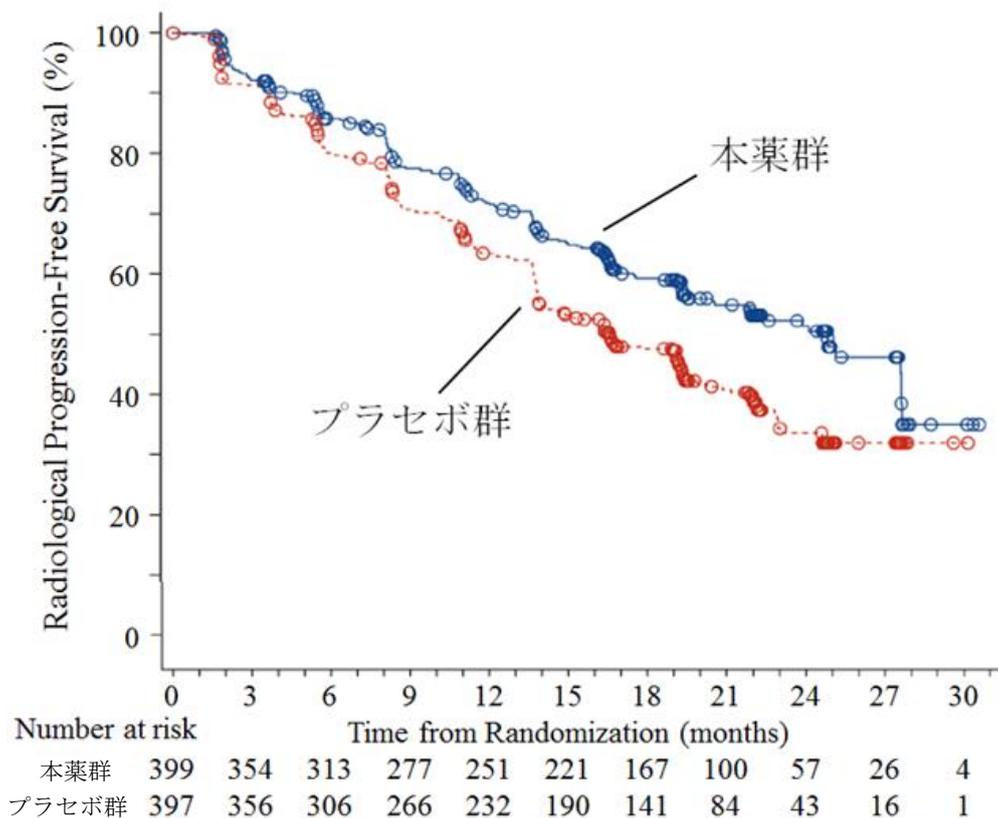


図1 rPFSのKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2021年7月30日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群24/398例(6.0%)、プラセボ群22/396例(5.6%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は本薬群0/36例、プラセボ群2/41例)。疾患進行による死亡(本薬群8例、プラセボ群10例)を除く死因は、本薬群で死亡3例、COVID-19 2例、急性呼吸不全/COVID-19、COVID-19肺炎、頭蓋脳損傷/急性呼吸不全、僧帽弁疾患、心筋虚血/肺炎、細菌性肺炎/前立腺癌、肺炎/COVID-19、肺炎/呼吸困難、呼吸不全/COVID-19、敗血症性ショック/COVID-19及び硬膜下血腫各1例、プラセボ群で死亡2例、急性腎障害/潰瘍性大腸炎、急性肺水腫、急性呼吸不全/COVID-19、COVID-19、心肺停止/冠動脈疾患、心肺停止/感染、出血性卒中、虚血性脳卒中、誤嚥性肺炎/虚血性脳卒中及び敗血症/評価不能の事象各1例であり、いずれも本薬、プラセボ又はアビラテロンとの因果関係は否定された。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第II相試験(CTD 5.3.5.1.2: 08試験<2014年4月~2017年9月[データカットオフ日: 2017年9月22日]>)

ドセタキセルを含む化学療法歴のあるmCRPC患者等(目標症例数: パートAの①コホート1、②コホート2のグループ1及び③コホート2のグループ2各6例、④パートB 140例)を対象に、本薬/アビラテロン投与の有効性及び安全性を検討すること等を目的とした、非盲検非対照試験であるパートA及び無作為化非盲検比較試験であるパートBから構成される海外第II相試験が、海外41施設で実施された。

①～④における用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

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

本試験に登録された 158 例（①：3 例、②：7 例、③：6 例、④の本薬群：71 例、④のプラセボ群：71 例）全例がアビラテロンとの併用で治験薬を投与され、安全性の解析対象とされた。また、パート B に登録された 142 例（本薬群 71 例、プラセボ群 71 例）が有効性の解析対象とされた。

パート A において、本薬とアビラテロンとの併用開始から 14 日間後までが DLT 評価期間とされた。その結果、いずれのコホートにおいても DLT は認められなかったため、アビラテロンとの併用で本薬 300 mg BID 投与がパート B における推奨用量とされた。

パート B における主要評価項目は、治験責任医師判定による rPFS³⁾ とされ、約 100 件の rPFS イベントが認められた時点で主要解析を実施することとされた。

有効性について、パート B の rPFS の主要解析（2017 年 9 月 22 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、事前に設定された有効性判断基準を満たした。

表 4 rPFS の主要解析結果（治験責任医師判定、有効性解析対象集団、2017 年 9 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	71	71
イベント数 (%)	46 (64.8)	54 (76.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.8 [10.8, 20.4]	8.2 [5.5, 9.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.65 [0.44, 0.97]
p 値 (片側) *2		0.017

*1：非層別 log-rank 統計量により算出、*2：非層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.10

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

- ① 骨シンチグラフィにより確認された骨病変の増悪（PCWG-2 に基づく判定）
- ② CT 又は MRI により確認された RECIST ver.1.1 に基づく軟部組織病変の増悪
- ③ あらゆる原因による死亡

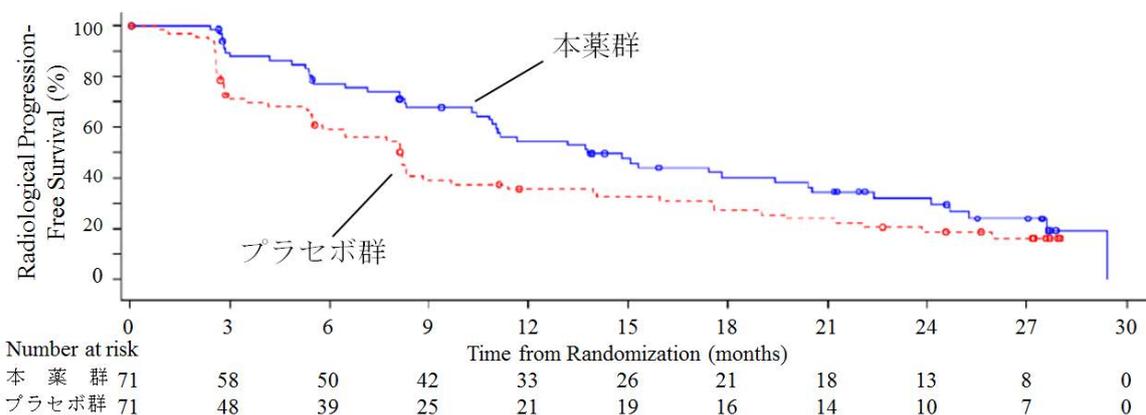


図2 rPFSのKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、有効性解析対象集団、2017年9月22日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、②1/7例(14.3%)、④の本薬群7/71例(9.9%)、④のプラセボ群9/71例(12.7%)に認められた。疾患進行による死亡(②1例、④の本薬群3例、④のプラセボ群7例)を除く死因は、④の本薬群で肺臓炎、心不全、虚血性脳卒中及び縦隔炎各1例、④のプラセボ群で死亡及び敗血症各1例であった。このうち、④の本薬群の肺臓炎1例は、本薬又はアビラテロンとの因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬/アビラテロン投与の有効性及び安全性については、PROpel試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について(令和3年12月10日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、PROpel試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、PROpel試験の対象となったmCRPCに対する薬物療法歴のないBRCA遺伝子変異陽性のmCRPC患者に対して、本薬/アビラテロン投与の一定の有効性は期待できると判断した。また、BRCA遺伝子変異陰性のmCRPC患者に対する本薬/アビラテロン投与の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 対象患者について

PROpel試験では、mCRPCに対する薬物療法歴のないmCRPC患者が対象患者として設定された。本薬の既承認の効能・効果では、BRCA遺伝子変異陽性等、いずれも相同組換え修復機構の機能欠損を有すると考えられる患者が対象とされていることを踏まえ、機構は、BRCA遺伝子変異の有無によらず、本薬/アビラテロン投与により前立腺癌の増殖が抑制される機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

核内受容体による転写活性化において、標的遺伝子の正の共調節因子として PARP-1 が必要であることが報告されており (Science 2006; 312: 1798-802)、ヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株において、本薬と同じ PARP 阻害剤である veliparib により KLK3/PSA、TMPRSS2 等の AR の標的遺伝子の転写が抑制され、細胞増殖の抑制作用が認められることが報告されている (Cancer Discov 2012; 2: 1134-49)。したがって、BRCA 遺伝子変異の有無によらない機序として、本薬が PARP を阻害することにより、AR の標的遺伝子の転写が抑制され、前立腺癌の増殖が抑制されることが考えられる。

また、本薬と AR 阻害剤の併用投与について、下記の非臨床試験成績等に基づき、AR 阻害剤により HRR タンパクの産生が阻害され、相同組換え修復機構の機能欠損が引き起こされることにより、本薬投与により生じた DSB が修復されず、前立腺癌の増殖抑制作用が認められると考えられている。

- ヒト前立腺癌由来 VCaP 細胞株、LNCaP 細胞株及び CWR22Rv1 株を用い、HRR タンパクである BRCA1、RAD51AP1、RAD51C、RAD54 及び RMI2 の産生に対する本薬又はエンザルタミドの阻害作用が検討された結果、細胞株により差異はあるものの、コントロール群と比較して、エンザルタミド及び本薬の併用により産生量の低下が認められたタンパクがあった (Sci Signal 2017; 10: eaam7479)。
- HRR の機能に対する本薬又はエンザルタミドの阻害作用が、相同領域を有する 2 種類のプラスミドを導入したヒト前立腺癌由来 LNCaP 細胞株におけるプラスミド間の相同組換え率を指標に検討された結果、コントロール群に対するエンザルタミド及び本薬の相対活性はいずれも約 60%、エンザルタミドと本薬との併用では約 45%であった (Sci Signal 2017; 10: eaam7479)。
- ヒト前立腺癌由来 C4-2 細胞株を皮下移植した NSG マウス⁴⁾を用い、ビカルタミド、本薬及び本薬とビカルタミドとの併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された結果、ビカルタミド及び本薬投与による腫瘍体積の経時的な推移はそれぞれコントロール群と同様であったが、本薬とビカルタミドとの併用投与において、コントロール群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (Nature Communications 2017; 8: 374)。

アンドロゲン合成酵素の阻害剤であるアビラテロンについても、アンドロゲンの発現を低下させることで、AR シグナル伝達経路の活性化を抑制することから、本薬と AR 阻害剤の併用投与と同様に、本薬/アビラテロン投与においても、BRCA 遺伝子変異の有無によらず、前立腺癌の増殖が抑制されると考える。

以上より、本薬/アビラテロン投与について、BRCA 遺伝子変異の有無によらず、下記の作用機序により、前立腺癌の増殖が抑制されると考える。

- (i) 本薬が PARP-1 を阻害することにより、AR の転写調節因子としての PARP-1 の機能が阻害され、PARP-1 依存的な AR の標的遺伝子の転写が抑制される。
- (ii) アビラテロンがアンドロゲン合成を阻害することにより、AR 依存的な HRR 関連遺伝子の転写が抑制され、HRR に必要なタンパクの産生が低下することで相同組換え修復機構が破綻し、本薬投与により生じた DSB が修復されず、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導される。

⁴⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROpel 試験の対象患者のうち、BRCA 遺伝子変異陽性患者については、相同組換え修復機構が破綻していると考えられることから、当該患者集団に対し、既承認の効能・効果と同様の作用機序（1.1 参照）により、アビラテロンに対する本薬の上乗せ効果を期待することについては理解可能である。一方、主に BRCA 遺伝子変異陰性患者に対して想定されている本薬/アビラテロンの作用機序については、下記のとおり考える。

- 上記(i)の作用機序については、HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした PROfound 試験の結果、BRCA 遺伝子変異以外の HRR 関連遺伝子変異陽性患者に対する本薬単独投与の有効性を示唆する結果は得られていない（「令和2年11月24日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）。PROpel 試験の開始時点において PROfound 試験の解析結果は得られていなかったことを踏まえると、試験の計画時点において(i)の作用機序を想定することについては、一定の理解が可能であるが、PROfound 試験の結果を考慮すると、BRCA 遺伝子変異陰性患者に対し、本薬が PARP-1 依存的な AR の標的遺伝子の転写を抑制することで、アビラテロン投与に対する本薬の上乗せ効果が期待できるかは不明であると考ええる。
- 上記(ii)の作用機序については、本薬/アビラテロン投与の非臨床試験成績は提示されておらず、検討に限界があることに加え、提示された非臨床試験成績に基づき、AR 阻害剤により HRR 関連タンパクの発現量が低下していると判断することは困難であること、提示された Li らの報告では、細胞株により併用投与による腫瘍増殖抑制効果が異なっており、ヒト前立腺癌由来 CWR22Rv1 細胞株を移植した CB17 SCID マウスを用いた検討においては、本薬とエンザルタミドの併用とそれぞれの単独投与による腫瘍体積の経時的な推移に明確な差異は認められないこと（Sci Signal 2017; 10: eaam7479）も考慮すると、AR の阻害により HRR の機能欠損が惹起され、腫瘍増殖が抑制されるかは不明であると考ええる。

以上より、BRCA 遺伝子変異陽性患者と陰性患者で想定されている本薬/アビラテロンの主要な作用機序が異なっていること、及び本薬/アビラテロン投与について、BRCA 遺伝子変異に依存しない作用機序が非臨床試験により裏付けられていると判断することは困難であることを考慮すると、BRCA 遺伝子変異の有無によらず、mCRPC 患者を一つの集団とみなし、本薬/アビラテロンの有効性を評価することの適切性は不明であると考ええる。したがって、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロンの有効性については、PROpel 試験の全体集団の結果に加え、BRCA 遺伝子変異の有無別の解析結果も踏まえ、慎重に検討する必要があると判断した。

7.R.2.2 対照群の設定について

申請者は、アビラテロンの併用下で本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした PROpel 試験において、対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

PROpel 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2018）等において、PROpel 試験の対象患者に対して、海外臨床試験成績（N Engl J Med 2013; 368: 138-48 等）に基づき、アビラテロンが治療選択肢の一つとして強く推奨されていたことから、PROpel 試験における対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 有効性の評価項目について

申請者は、PROpel 試験における主要評価項目として、治験責任医師判定による rPFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

PROpel 試験の対象患者において rPFS が延長することは、疾患進行に伴う症状の抑制、身体的負担を伴う細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療を開始するまでの期間を延ばすこと等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があることから、PROpel 試験における主要評価項目として rPFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROpel 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、PROpel 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における rPFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、PROpel 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた rPFS の結果に基づいて本薬/アビラテロン投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.4 有効性の評価結果について

PROpel 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。また、BICR 判定による rPFS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は、0.61 [0.49, 0.74] であった。

PROpel 試験では、rPFS において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目とされた OS について階層的な手順に従って仮説検定を実施することとされた。有効性評価を目的とした OS の 2 回の中間解析を rPFS の中間解析時点及び rPFS の最終解析時点でそれぞれ実施し、OS の最終解析を 360 件の OS イベントが認められた時点において実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整として、1 回目の中間解析には保守的に有意水準 0.0005 (片側) を割り当て、Bonferroni 法に基づいて 2 回目の中間解析及び最終解析の有意水準の合計として 0.0245 (片側) を割り当てた。さらに、当該有意水準 (0.0245 (片側)) から、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて 2 回目の中間解析の有意水準を算出することとされ、最終解析における有意水準は、すべての解析時点における検定統計量の推定値間の相関関係を考慮して、試験全体の第一種の過誤確率が 0.025 (片側) となるよう算出することとされた。

OS の 1 回目の中間解析 (2021 年 7 月 30 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性は示されなかった。

表 5 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	399	397
イベント数 (%)	107 (26.8)	121 (30.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *1		0.86 [0.66, 1.12]
p 値 (両側) *2		0.2923

— : 推定不能、*1 : 遠隔転移部位 (骨のみ、内臓、その他) 及び mCRPC と診断される前の前立腺癌に対するドセタキセル投与歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.001

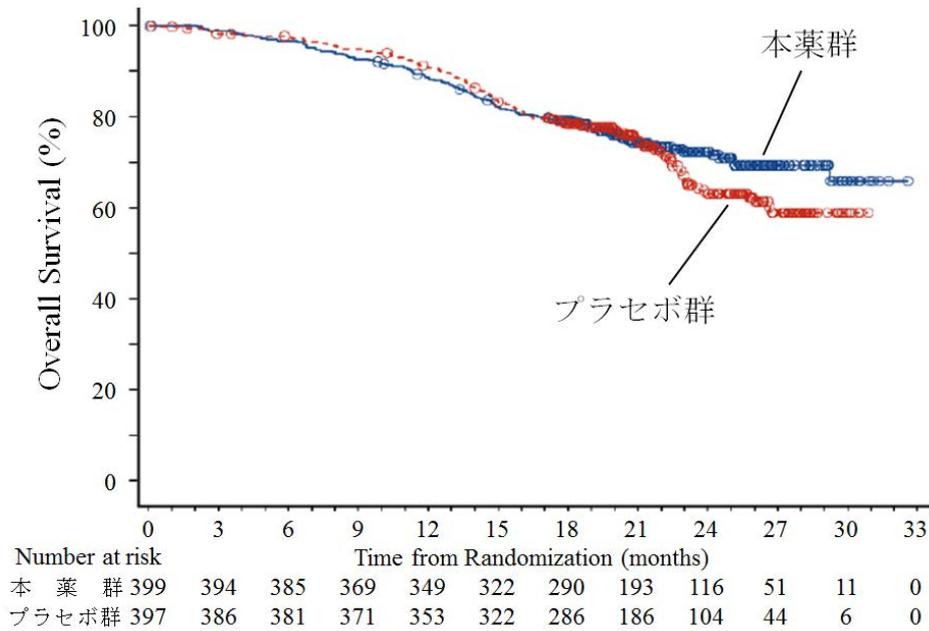


図3 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2021年7月30日データカットオフ)

また、PROpel試験の日本人集団におけるrPFSの中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図4のとおりであった。

表6 日本人集団におけるrPFSの中間解析結果
(治験責任医師判定、ITT集団、2021年7月30日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	36	41
イベント数 (%)	12 (33.3)	21 (51.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	27.6 [23.9, -]	19.3 [10.4, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.55 [0.26, 1.14]	

—: 推定不能、*: 遠隔転移部位(骨のみ、内臓、その他)及びmCRPCと診断される前の前立腺癌に対するドセタキセルによる治療歴(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

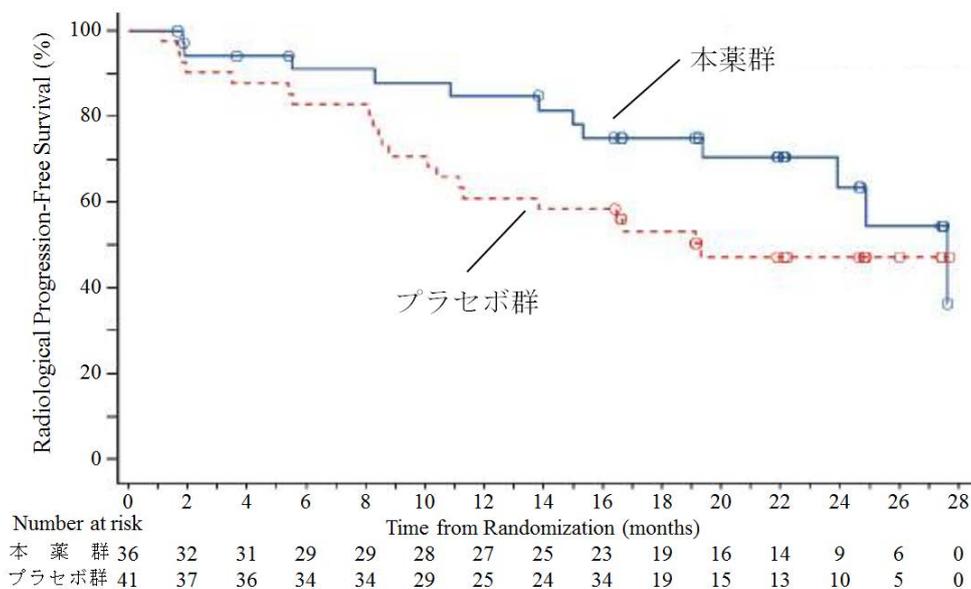


図4 日本人集団におけるrPFSのKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2021年7月30日データカットオフ)

機構は、「7.R.2.1 対象患者について」の項における検討を踏まえ、①ITT 集団及び②HRR 関連遺伝子変異陽性集団における *BRCA* 遺伝子変異の有無別の本薬/アビラテロン投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PROpel 試験では、腫瘍組織検体及び血漿検体における HRR 関連遺伝子変異の有無が、それぞれ FoundationOne CDx 及び FoundationOne Liquid CDx を用いて解析された。①ITT 集団及び②HRR 関連遺伝子変異陽性集団における *BRCA* 遺伝子変異の有無別の本薬/アビラテロン投与の有効性はそれぞれ下記のとおりであった。なお、PROpel 試験では、*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D* 及び *RAD54L* 遺伝子が、HRR 関連遺伝子と定義された。

① ITT 集団における *BRCA* 遺伝子変異の有無別の有効性

ITT 集団における、*BRCA* 遺伝子変異 (*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異) の有無別の有効性について、PROpel 試験において *BRCA* 遺伝子変異の有無に係る解析結果が得られた患者集団を対象に検討した。当該集団における、*BRCA* 遺伝子変異の有無別の rPFS 及び OS の結果は、それぞれ表 7 及び図 5、並びに表 8 及び図 6 のとおりであった (2021 年 7 月 30 日データカットオフ)。

表 7 *BRCA* 遺伝子変異の有無別の rPFS の中間解析結果
(治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

検体	遺伝子変異	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値*
腫瘍組織	<i>BRCA</i> 陽性	本薬群	26	— [—, —]	0.30 [0.13, 0.65]	0.0246
		プラセボ群	24	9.9 [5.5, 17.8]		
	<i>BRCA</i> 陰性	本薬群	243	23.9 [19.3, 27.6]	0.78 [0.60, 1.00]	
		プラセボ群	242	16.7 [13.9, 19.4]		
血漿	<i>BRCA</i> 陽性	本薬群	39	— [—, —]	0.18 [0.08, 0.34]	0.0001
		プラセボ群	30	8.2 [5.3, 11.1]		
	<i>BRCA</i> 陰性	本薬群	328	23.9 [19.3, 27.6]	0.78 [0.63, 0.97]	
		プラセボ群	337	16.8 [14.3, 19.4]		

—: 推定不能、*: ①投与群、②*BRCA* 遺伝子変異の有無及び③投与群と *BRCA* 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

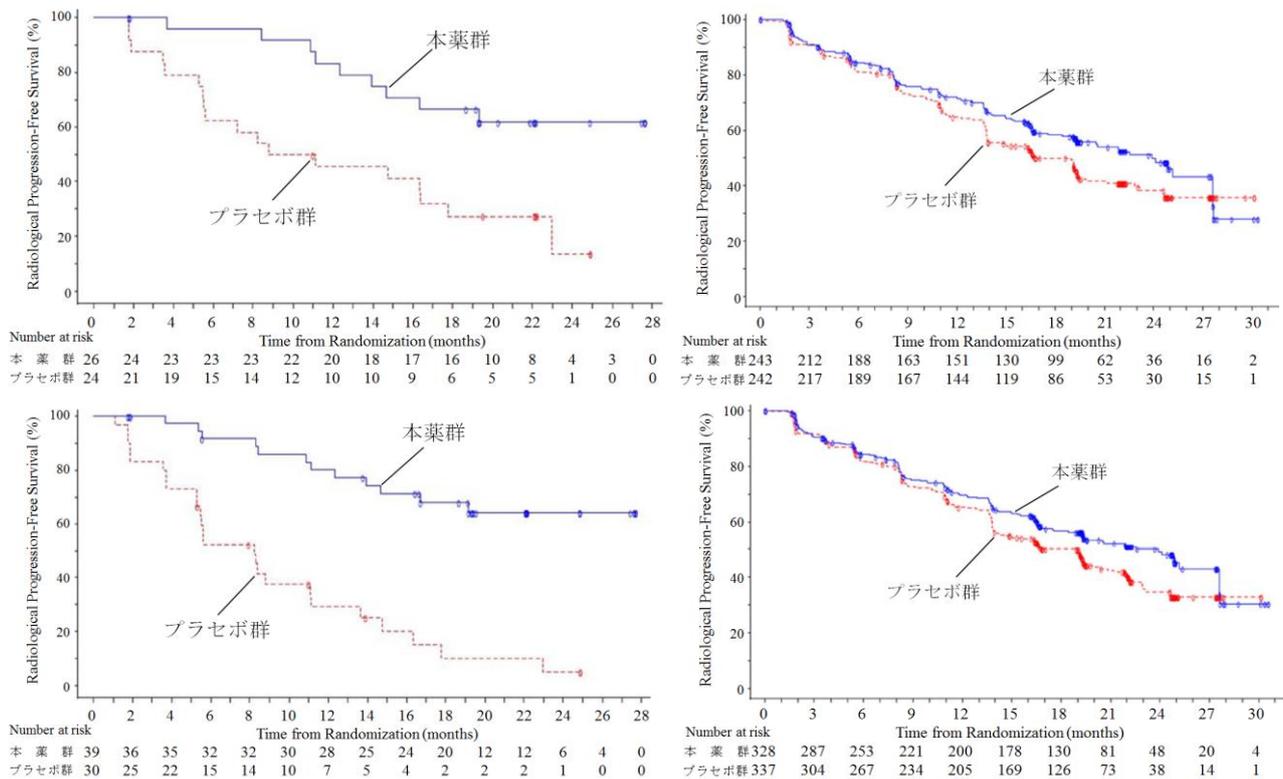


図5 *BRCA* 遺伝子変異の有無別の rPFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、ITT 集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

(左上図：腫瘍組織検体における *BRCA* 遺伝子変異陽性、右上図：腫瘍組織検体における *BRCA* 遺伝子変異陰性
左下図：血漿検体における *BRCA* 遺伝子変異陽性、右下図：血漿検体における *BRCA* 遺伝子変異陰性)

表8 *BRCA* 遺伝子変異の有無別の OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

検体	遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値*
腫瘍組織	<i>BRCA</i> 陽性	本薬群	26	5 (19.2)	0.30 [0.10, 0.82]	0.0205
		プラセボ群	24	12 (50.0)		
	<i>BRCA</i> 陰性	本薬群	243	71 (29.2)	1.11 [0.79, 1.56]	
		プラセボ群	242	64 (26.4)		
血漿	<i>BRCA</i> 陽性	本薬群	39	9 (23.1)	0.42 [0.17, 0.96]	0.0779
		プラセボ群	30	14 (46.7)		
	<i>BRCA</i> 陰性	本薬群	328	93 (28.4)	0.93 [0.70, 1.23]	
		プラセボ群	337	103 (30.6)		

*：①投与群、②*BRCA* 遺伝子変異の有無及び③投与群と *BRCA* 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

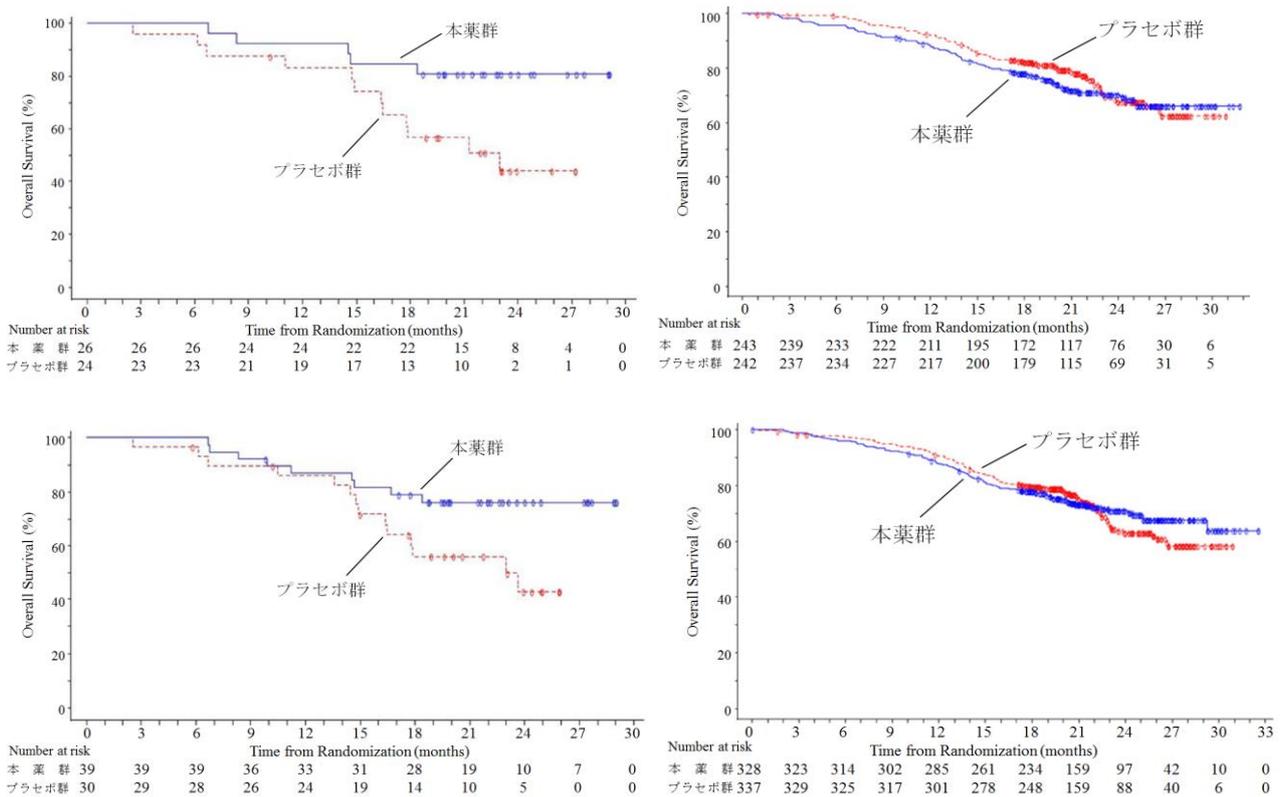


図6 BRCA 遺伝子変異の有無別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

(左上図：腫瘍組織検体における BRCA 遺伝子変異陽性、右上図：腫瘍組織検体における BRCA 遺伝子変異陰性
左下図：血漿検体における BRCA 遺伝子変異陽性、右下図：血漿検体における BRCA 遺伝子変異陰性)

上記のとおり、ITT 集団における rPFS 及び OS の結果について、BRCA 遺伝子変異の有無別で異なる傾向が認められたものの、以下の点を考慮すると、BRCA 遺伝子変異陰性の患者に対しても、本薬/アピラテロン投与の有効性は期待できると考える。

- BRCA 遺伝子変異陰性集団における rPFS の結果については、全体集団と明確に異なる傾向は認められておらず、臨床的に意義のある rPFS 延長が示されていると考えること。
- OS の結果について、腫瘍組織検体を用いた検査で BRCA 遺伝子変異陰性であった集団における、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 1.11 [0.79, 1.56] であったものの、OS のイベント数が限られていることに加えて、血漿検体を用いた検査で BRCA 遺伝子変異陰性であった集団における、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.93 [0.70, 1.23] であったことを考慮すると、BRCA 遺伝子変異陰性集団において本薬/アピラテロン投与により OS が短縮する傾向は認められていないと考えること。

② HRR 関連遺伝子変異陽性集団における BRCA 遺伝子変異の有無別の有効性について

HRR 関連遺伝子変異陽性集団における、BRCA 遺伝子変異 (BRCA1 又は BRCA2 遺伝子変異) の有無別の有効性について、PROpel 試験において HRR 関連遺伝子変異の有無に係る解析結果が得られた患者集団を対象に検討した。当該集団における、BRCA 遺伝子変異の有無別の rPFS 及び OS の結果は、それぞれ表 9 及び図 7 並びに表 10 及び図 8 のとおりであった (2021 年 7 月 30 日データカットオフ)。

表9 BRCA 遺伝子変異の有無別の rPFS の中間解析結果
(治験責任医師判定、HRR 関連遺伝子変異陽性集団、2021年7月30日データカットオフ)

検体	遺伝子変異	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値*
腫瘍組織	BRCA 陽性	本薬群	26	— [—, —]	0.30 [0.13, 0.66]	0.1905
		プラセボ群	24	9.9 [5.5, 17.8]		
	BRCA 陰性	本薬群	36	— [—, —]	0.61 [0.30, 1.23]	
		プラセボ群	32	19.4 [11.1, 24.6]		
血漿	BRCA 陽性	本薬群	39	— [—, —]	0.19 [0.09, 0.37]	0.0002
		プラセボ群	30	8.2 [5.3, 11.1]		
	BRCA 陰性	本薬群	59	16.5 [9.4, —]	0.93 [0.57, 1.48]	
		プラセボ群	70	16.6 [11.1, 19.9]		

— : 推定不能、* : ①投与群、②BRCA 遺伝子変異の有無及び③投与群と BRCA 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

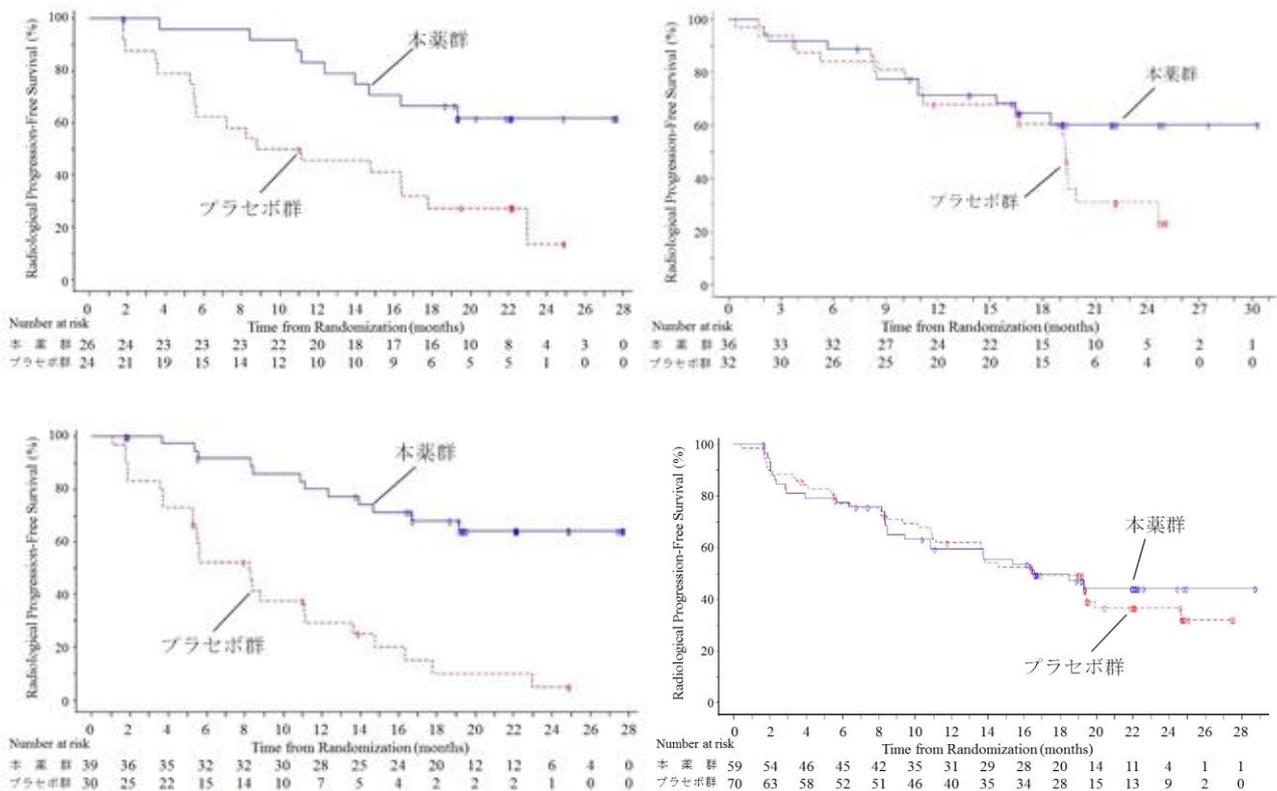


図7 BRCA 遺伝子変異の有無別の rPFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、HRR 関連遺伝子変異陽性集団、2021年7月30日データカットオフ)
(左上図：腫瘍組織検体における BRCA 遺伝子変異陽性、右上図：腫瘍組織検体における BRCA 遺伝子変異陰性
左下図：血漿検体における BRCA 遺伝子変異陽性、右下図：血漿検体における BRCA 遺伝子変異陰性)

表 10 BRCA 遺伝子変異の有無別の OS の 1 回目の中間解析結果
(HRR 関連遺伝子変異陽性集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

検体	遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値*
腫瘍組織	BRCA 陽性	本薬群	26	5 (19.2)	0.31 [0.10, 0.85]	0.0643
		プラセボ群	24	12 (50.0)		
	BRCA 陰性	本薬群	36	8 (22.2)	1.28 [0.44, 3.90]	
		プラセボ群	32	6 (18.8)		
血漿	BRCA 陽性	本薬群	39	9 (23.1)	0.42 [0.18, 0.97]	0.0481
		プラセボ群	30	14 (46.7)		
	BRCA 陰性	本薬群	59	19 (32.2)	1.22 [0.65, 2.31]	
		プラセボ群	70	20 (28.6)		

* : ①投与群、②BRCA 遺伝子変異の有無及び③投与群と BRCA 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

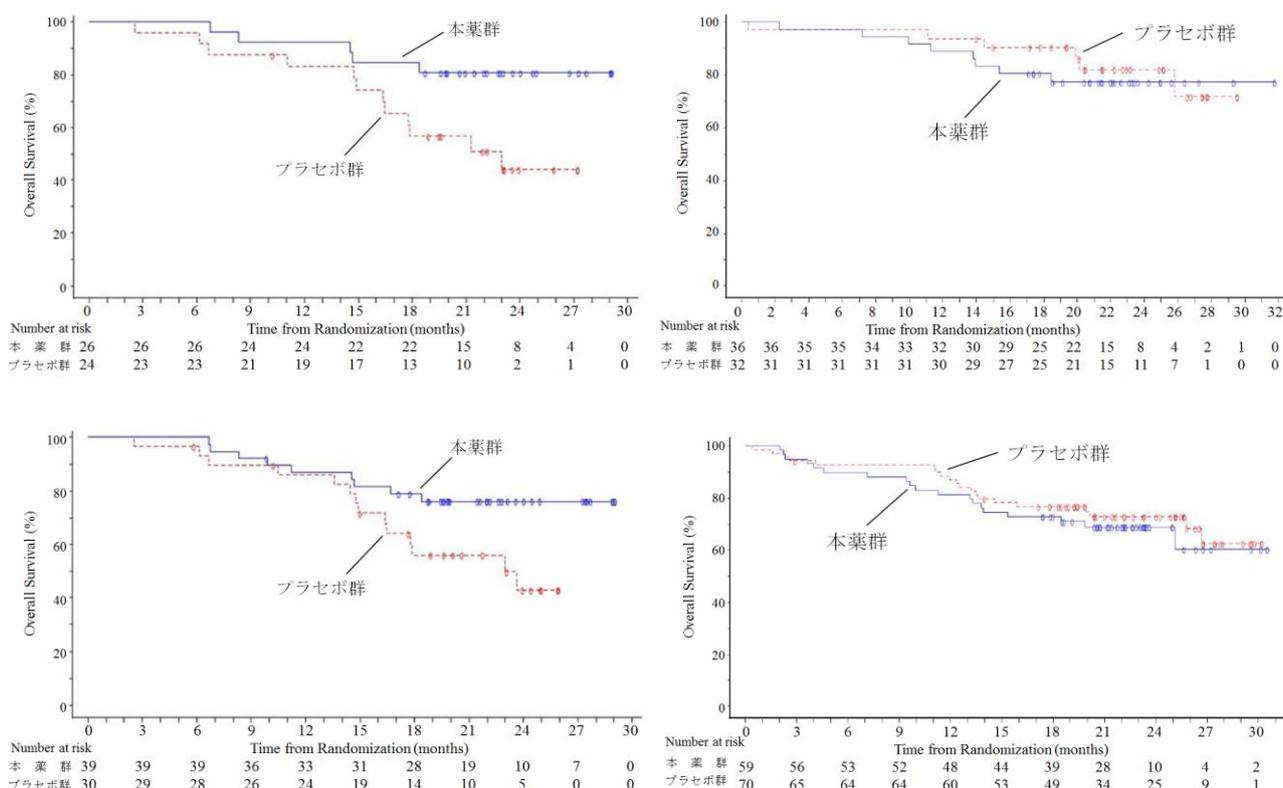


図 8 BRCA 遺伝子変異の有無別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(HRR 関連遺伝子変異陽性集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

(左上図：腫瘍組織検体における BRCA 遺伝子変異陽性、右上図：腫瘍組織検体における BRCA 遺伝子変異陰性
左下図：血漿検体における BRCA 遺伝子変異陽性、右下図：血漿検体における BRCA 遺伝子変異陰性)

上記のとおり、HRR 関連遺伝子変異陽性集団における rPFS 及び OS の結果について、BRCA 遺伝子変異の有無別で異なる傾向が認められたものの、以下の点を考慮すると、HRR 関連遺伝子陽性かつ BRCA 遺伝子変異陰性の患者に対しても、本薬/アビラテロン投与の有効性は期待できると考える。

- 患者数の限られた集団における探索的な解析結果であり、背景因子の偏りの影響を受けている可能性があること。
- OS のイベント数が限られており、評価に限界があること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2.1 対象患者について」の項における検討を踏まえ、PROpel 試験の全体集団、及び *BRCA* 遺伝子変異の有無別の本薬/アビラテロン投与の有効性について、それぞれ以下のとおり検討した。

PROpel 試験の全体集団においては、下記の理由等から、日本人患者を含め、本薬/アビラテロン投与の有効性は示されていると考える。

- 主要評価項目とされた rPFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で OS が明らかに短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人の患者数は限られており、検討には限界があるものの、上記の日本人集団の結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

しかしながら、PROpel 試験の対象患者について、*BRCA* 遺伝子変異陽性患者と陰性患者では、期待される主たる作用機序が異なっていることから（7.R.2.1 参照）、*BRCA* 遺伝子変異の有無別の本薬/アビラテロン投与の有効性について、探索的に実施された部分集団解析の結果に基づく評価の限界も考慮した上で、非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき、それぞれ評価する必要があると判断した。

BRCA 遺伝子変異陽性集団では、ITT 集団及び HRR 関連遺伝子変異陽性集団のいずれについても、臨床的に意義のある rPFS の延長効果が認められており、OS についても延長傾向が認められていること、また、PROfound 試験の結果も考慮すると、*BRCA* 遺伝子変異による相同組換え修復機構の機能欠損に基づく作用機序により、一定の有効性が期待できると考える。

一方、*BRCA* 遺伝子変異陰性集団について、ITT 集団及び HRR 関連遺伝子変異陽性集団のいずれの集団においても、プラセボ群と比較して本薬群における rPFS の延長効果は小さく、OS の延長傾向は認められなかった。プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比が、腫瘍組織検体を用いて *BRCA* 遺伝子変異陰性と判定された集団と比較して、血漿検体を用いて *BRCA* 遺伝子変異陰性と判定された集団で小さくなったことについては、PROpel 試験の前立腺癌検体を用いた血漿検査と組織検査の陽性一致率は 73.9% (34/46 例) であったこと、及び *BRCA* 遺伝子変異陽性集団に対する本薬/アビラテロンの治療効果の大きさも考慮すると、腫瘍組織における *BRCA* 遺伝子変異陽性患者が血漿検査により陰性と判定されたことによる影響を反映したものである可能性があると考ええる。

上記の検討結果に加え、*BRCA* 遺伝子変異の有無によらない本薬/アビラテロン投与の作用機序が非臨床試験の結果に基づき裏付けられているとは言えない状況であることを踏まえ、ITT 集団の *BRCA* 遺伝子変異陰性集団で認められた rPFS の延長傾向に係る臨床的意義については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

以上より、PROpel 試験の対象患者において、*BRCA* 遺伝子変異の有無によらず、本薬/アビラテロン投与の有効性が同様に期待できると判断することは困難であり、*BRCA* 遺伝子変異の有無別の本薬/アビラテロン投与の有効性の解析結果については、添付文書等において情報提供した上で、本薬/アビラテロンの投与対象が適切に選択されるよう注意喚起する必要があると判断した（7.R.4.1 参照）。

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

機構は、以下に示す検討の結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象（骨髄抑制、ILD 及び二次性悪性腫瘍）（「令和 2 年 11 月 24 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」参照）に加え、静脈血栓塞栓症及び感染症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬又はアビラテロンの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、PROpel 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/アビラテロン投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

PROpel 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

	例数 (%)	
	本薬群 398 例	プラセボ群 396 例
全有害事象	387 (97.2)	376 (94.9)
Grade 3 以上の有害事象	188 (47.2)	152 (38.4)
死亡に至った有害事象	16 (4.0)	17 (4.3)
重篤な有害事象	135 (33.9)	107 (27.0)
投与中止に至った有害事象*	57 (14.3)	39 (9.8)
本薬又はプラセボ	55 (13.8)	31 (7.8)
アビラテロン	34 (8.5)	35 (8.8)
休薬に至った有害事象*	187 (47.0)	114 (28.8)
本薬又はプラセボ	178 (44.7)	100 (25.3)
アビラテロン	131 (32.9)	87 (22.0)
減量に至った有害事象*	83 (20.9)	35 (8.8)
本薬又はプラセボ	80 (20.1)	22 (5.6)
アビラテロン	10 (2.5)	17 (4.3)

*：本薬、プラセボ又はアビラテロンの投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

PROpel 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、貧血（本薬群：181 例（45.5%）、プラセボ群：64 例（16.2%）、以下、同順）、悪心（112 例（28.1%）、50 例（12.6%））、疲労（111 例（27.9%）、75 例（18.9%））、下痢（69 例（17.3%）、37 例（9.3%））及び食欲減退（58 例（14.6%）、23 例（5.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（60 例（15.1%）、13 例（3.3%））、肺塞栓症（26 例（6.5%）、7 例（1.8%））及びリンパ球数減少（13 例（3.3%）、5 例（1.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血（23 例（5.8%）、2 例（0.5%））及び肺塞栓症（13 例（3.3%）、3 例（0.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬⁵⁾の投与中止に至った有害事象は、貧血（15 例（3.8%）、3 例（0.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬⁵⁾の休薬に至った有害事象は、貧血（61 例（15.3%）、7 例（1.8%））であった。同様に、発現率が 2%以上

⁵⁾ 本薬、プラセボ又はアビラテロン。

高かったいずれかの治験薬⁵⁾の減量に至った有害事象は、貧血（41例（10.3%）、2例（0.5%））であった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者はmCRPCに対する薬物療法歴のないmCRPC患者と、既承認の効能・効果であるBRCA遺伝子変異陽性のmCRPC患者との間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

①PROpel試験及び②アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のあるHRR関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者を対象としたPROfound試験¹⁾の本薬群における安全性の概要は、表12のとおりであった。

表12 PROpel試験及びPROfound試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	PROpel試験 (本薬/アビラテロン)	PROfound試験 (本薬)
	398例	256例
全有害事象	387 (97.2)	246 (96.1)
Grade 3以上の有害事象	188 (47.2)	136 (53.1)
死亡に至った有害事象	16 (4.0)	10 (3.9)
重篤な有害事象	135 (33.9)	94 (36.7)
投与中止に至った有害事象*	55 (13.8)	51 (19.9)
休薬に至った有害事象*	178 (44.7)	119 (46.5)
減量に至った有害事象*	80 (20.1)	60 (23.4)

*：本薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

PROfound試験と比較して、PROpel試験で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、肺塞栓症（PROpel試験：26例（6.5%）、PROfound試験：7例（2.7%）、以下、同順）、高血圧（14例（3.5%）、3例（1.2%））、リンパ球数減少（13例（3.3%）、1例（0.4%））及びCOVID-19（12例（3.0%）、0例）、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、COVID-19（12例（3.0%）、0例）、発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、COVID-19（10例（2.5%）、0例）であった。

同様に、発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象並びに2%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROpel試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高いGrade 3以上の有害事象等が認められたものの、ほとんどは本薬の既知の有害事象であった（本薬群で発現率が高い傾向が認められた肺塞栓症及びCOVID-19については、それぞれ7.R.3.3及び7.R.3.4参照）。また、プラセボ群と比較して本薬群において発現率が高い有害事象が認められたものの、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、本薬又はアビラテロンの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、mCRPCに対する薬物療法歴のないmCRPC患者に対する本薬/アビラテロン投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、PROpel 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/アビラテロン投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

PROpel 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 国内外の安全性の概要 (PROpel 試験の本薬群、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 36 例	外国人患者 362 例
全有害事象	36 (100)	351 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	20 (55.6)	168 (46.4)
死亡に至った有害事象	0	16 (4.4)
重篤な有害事象	12 (33.3)	123 (34.0)
投与中止に至った有害事象*	7 (19.4)	50 (13.8)
休薬に至った有害事象*	26 (72.2)	161 (44.5)
減量に至った有害事象*	13 (36.1)	70 (19.3)

*: 本薬又はアビラテロンの投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、リンパ球数減少 (日本人患者: 8 例 (22.2%)、外国人患者: 23 例 (6.4%)、以下、同順)、倦怠感 (7 例 (19.4%)、6 例 (1.7%))、肝機能異常 (6 例 (16.7%)、0 例)、皮膚乾燥 (5 例 (13.9%)、13 例 (3.6%)) 及び齲歯 (5 例 (13.9%)、2 例 (0.6%))⁶⁾ であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 (6 例 (16.7%)、7 例 (1.9%))⁷⁾、好中球数減少 (3 例 (8.3%)、6 例 (1.7%))、アミラーゼ増加 (2 例 (5.6%)、1 例 (0.3%))、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2 例 (5.6%)、0 例)、齲歯 (2 例 (5.6%)、0 例) 及び肝機能障害 (2 例 (5.6%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2 例 (5.6%)、1 例 (0.3%))、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象はリンパ球数減少 (2 例 (5.6%)、0 例)、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は貧血 (9 例 (25.0%)、53 例 (14.6%))、リンパ球数減少 (3 例 (8.3%)、3 例 (0.8%))、アミラーゼ増加 (2 例 (5.6%)、2 例 (0.6%))、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2 例 (5.6%)、1 例 (0.3%)) 及び肝機能異常 (2 例 (5.6%)、0 例)、発現率が 5%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は貧血 (8 例 (22.2%)、33 例 (9.1%)) 及び肝機能異常 (3 例 (8.3%)、0 例) であった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象のいずれも本薬又は併用されるアビラテロン若しくは副腎皮質ステロイドにおいて既知の有害事象であったこと。

⁶⁾ プラセボ群において齲歯は認められなかった。

⁷⁾ プラセボ群における Grade 3 以上のリンパ球数減少は日本人患者において 3 例 (7.3%)、外国人患者 2 例 (0.6%) に認められた。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、PROpel 試験における安全性の結果を基に、本薬群で発現率の高かった静脈血栓塞栓症及び感染症に着目して検討を行った。

7.R.3.3 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓」に該当する事象を集計した。

PROpel 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 静脈血栓塞栓症の発現状況 (PROpel 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 396 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	29 (7.3)	27 (6.8)	13 (3.3)	8 (2.0)
肺塞栓症	26 (6.5)	26 (6.5)	7 (1.8)	7 (1.8)
深部静脈血栓症	7 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	2 (0.5)	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

PROpel 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は、本薬群で 1/398 例 (0.3% : 肺塞栓症 1 例) に認められ、プラセボ群では認められず、本薬群の 1 例は本薬との因果関係が否定された。重篤な静脈血栓塞栓症は、本薬群で 14/398 例 (3.5% : 肺塞栓症 13 例、深部静脈血栓症 1 例)、プラセボ群で 4/396 例 (1.0% : 肺塞栓症 3 例、門脈血栓症 1 例) に認められ、うち、本薬群の肺塞栓症 4 例並びにプラセボ群の肺塞栓症及び門脈血栓症各 1 例は本薬又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。本薬又はプラセボの投与中止に至った静脈血栓塞栓症は、本薬群では認められず、プラセボ群で 1/396 例 (0.3% : 肺塞栓症 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの休薬に至った静脈血栓塞栓症は、本薬群で 8/398 例 (2.0% : 肺塞栓症 8 例、深部静脈血栓症 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 2/396 例 (0.5% : 肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例) に認められた。本薬又はプラセボの減量に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

PROpel 試験における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、本薬群で 172 (12、681)、プラセボ群で 244 (10、706) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験⁸⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症の発現が認められた患者の詳細は表 15 のとおりであった。

⁸⁾ 本一変申請で提出された臨床試験以外に以下の臨床試験を含む。

19 試験 : 白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ近直の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

PAOLA-1 試験 : 白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

SOLO1 試験 : 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

PROfound 試験 : アピラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

表 15 重篤な静脈血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	がん種	併用薬	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
PROpel 試験	7■	男	外国人	前立腺癌	アビラテロン	肺塞栓症	3	117	53	なし	回復
	7■	男	外国人	前立腺癌	アビラテロン	肺塞栓症	3	681	不明	休薬	未回復
	8■	男	日本人	前立腺癌	アビラテロン	肺塞栓症	3	166	255	なし	回復
	8■	男	外国人	前立腺癌	アビラテロン	肺塞栓症	3	333	8	休薬	回復
19 試験	4■	女	外国人	卵巣癌	なし	肺塞栓症	4	6	2	減量	回復
					なし	肺塞栓症	4	1,485	78	休薬	回復
PAOLA-1 試験	7■	女	外国人	卵巣癌	BV	肺塞栓症	3	436	25	休薬	回復
SOLO1 試験	5■	女	外国人	卵巣癌	なし	肺塞栓症	3	1,254	180	なし	回復
PROfound 試験	7■	男	外国人	前立腺癌	なし	肺塞栓症	3	107	7	休薬	回復
	6■	男	外国人	前立腺癌	なし	肺塞栓症	3	161	2	なし	回復

* : PAOLA-1 試験では MedDRA ver.22.0、その他の臨床試験では MedDRA ver.24.0

機構は、静脈血栓塞栓症発現のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による静脈血栓塞栓症について、進行固形癌を対象として本薬を用いた比較試験における発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 本薬を用いた比較試験における静脈血栓塞栓症の発現状況

試験名	がん種	投与群	例数	静脈血栓塞栓症の発現例数 (%)
PROpel 試験	前立腺癌	本薬/アビラテロン*1	398	29 (7.3)
		プラセボ/アビラテロン*1	396	13 (3.3)
PROfound 試験	前立腺癌	本薬	256	17 (6.6)
		アビラテロン*1 又はエンザルタミド	130	3 (2.3)
PAOLA-1 試験	卵巣癌	本薬/BV	535	19 (3.6)
		プラセボ/BV	267	5 (1.9)
SOLO1 試験	卵巣癌	本薬	260	8 (3.1)
		プラセボ	130	2 (1.5)
SOLO2 試験	卵巣癌	本薬	195	10 (5.1)
		プラセボ	99	1 (1.0)
SOLO3 試験	卵巣癌	本薬	178	12 (6.7)
		化学療法*2	76	4 (5.3)
OlympiAD 試験	乳癌	本薬	205	6 (2.9)
		化学療法*3	91	3 (3.3)
POLO 試験	膵癌	本薬	90	2 (2.2)
		プラセボ	61	1 (1.6)

*1 : プレドニゾン又は prednisone 併用、*2 : パクリタキセル、ドキシソルピシン塩酸塩のリポソーム製剤、ノギテカン塩酸塩又はゲムシタピン塩酸塩、*3 : カペシタビン、エリブリンメシル酸塩又はビノレルビン酒石酸塩

前立腺癌を対象とした試験及び BV を併用した試験において、対照群に比べて本薬群で発現率が高い傾向が認められたことに加え、前立腺癌患者は他のがん種と比べて高齢者が多い傾向であることを考慮し、表 16 の 8 試験の本薬投与例を併合した集団を対象に、年齢（50 歳以上、50 歳未満）、BV の併用の有無及びがん種（前立腺癌、卵巣癌、乳癌、膵癌）を説明変数とした多変量ロジスティック解析を実施した⁹⁾。その結果、静脈血栓塞栓症発現の調整オッズ比の 95%CI の下限が 1 を超えた因子は、50 歳以上

⁹⁾ ADT 併用もリスク因子として考慮されたものの、大部分の前立腺癌患者が ADT を受けていたことから、ADT 併用については説明変数には含められなかった。

(50歳未満の患者に対する50歳以上の患者の調整オッズ比 [95%CI] : 3.56 [1.57, 9.67]) のみであり¹⁰⁾、高齢であることが本薬投与による静脈血栓塞栓症のリスク因子である可能性が示された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROpel 試験において、プラセボ群と比較して本薬群では、Grade 3以上の静脈血栓塞栓症及び重篤な静脈血栓塞栓症の発現率は高い傾向が認められていること、並びに臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が複数例に認められていることを考慮すると、静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況及び管理方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

PROpel 試験における感染症の発現状況は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 2%以上に認められた感染症の発現状況 (PROpel 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 396 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	173 (43.5)	47 (11.8)	146 (36.9)	35 (8.8)
尿路感染	41 (10.3)	8 (2.0)	31 (7.8)	4 (1.0)
COVID-19	24 (6.0)	12 (3.0)	17 (4.3)	7 (1.8)
上気道感染	18 (4.5)	0	20 (5.1)	0
肺炎	16 (4.0)	7 (1.8)	10 (2.5)	3 (0.8)
上咽頭炎	14 (3.5)	0	9 (2.3)	0
胃腸炎	9 (2.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
インフルエンザ	9 (2.3)	0	7 (1.8)	0
気管支炎	9 (2.3)	0	4 (1.0)	0

PROpel 試験において、死亡に至った感染症は本薬群で 9/398 例 (2.3% : COVID-19 5 例、COVID-19 肺炎 2 例、肺炎及び細菌性肺炎各 1 例)、プラセボ群で 7/396 例 (1.8% : COVID-19 3 例、感染、肺炎球菌性敗血症、敗血症及びブドウ球菌性敗血症各 1 例) に認められ、いずれも本薬又はプラセボとの因果関係が否定された。

重篤な感染症は本薬群で 52/398 例 (13.1% : COVID-19 12 例、肺炎及び尿路感染各 8 例、尿路性敗血症 5 例、COVID-19 肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 3 例、下気道感染、敗血症及び COVID-19 の疑い各 2 例、肛門膿瘍、異型肺炎、細菌性敗血症、蜂巣炎、胃腸炎、B 型肝炎再活性化、感染、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、皮膚感染及びブドウ球菌性創感染各 1 例 (重複あり))、プラセボ群では 37/396 例 (9.3% : COVID-19 9 例、肺炎 4 例、敗血症及び尿路感染各 3 例、虫垂炎、骨髄炎及び尿路性敗血症各 2 例、急性副鼻腔炎、細菌性敗血症、COVID-19 肺炎、憩室炎、ウイルス性胃腸炎、感染、肺膿瘍、口腔感染、直腸周囲膿瘍、肺炎球菌性敗血症、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症及びシュードモナス性尿路感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群のニューモ

¹⁰⁾ (i) 膀胱癌に対する前立腺癌、(ii) 卵巣癌に対する前立腺癌、(iii) 乳癌に対する前立腺癌及び (iv) BV 併用なし例に対する BV 併用あり例における調整オッズ比 [95%CI] は、それぞれ (i) 2.82 [0.85, 17.48]、(ii) 1.53 [0.99, 2.36]、(iii) 1.32 [0.55, 3.73] 及び (iv) 1.37 [0.59, 2.82] であった。

シスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎各 2 例並びに敗血症 1 例は本薬との因果関係が否定されず、プラセボ群のすべての事象はプラセボとの因果関係が否定された。

本薬又はプラセボの投与中止に至った感染症は、本薬群で 10/398 例（2.5%：COVID-19、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎各 2 例、細菌性敗血症、細菌性肺炎、COVID-19 の疑い及び尿路感染各 1 例）、プラセボ群では認められなかった。

本薬又はプラセボの休薬に至った感染症は、本薬群で 38/398 例（9.5%：COVID-19 10 例、上気道感染 4 例、COVID-19 肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 3 例、胃腸炎、下気道感染、肺炎、COVID-19 の疑い及び尿路感染各 2 例、気管支炎、蜂巣炎、B 型肝炎再活性化、インフルエンザ、口腔カンジダ症、膿疱性皮疹、真菌性副鼻腔炎、皮膚感染及び尿路性敗血症各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 27/396 例（6.8%：COVID-19 8 例、下気道感染及び尿路感染各 3 例、急性副鼻腔炎、COVID-19 肺炎、涙小管炎、インフルエンザ、口腔カンジダ症、口腔感染、骨髄炎、直腸周囲膿瘍、肺炎、腎盂腎炎、気道感染、敗血症、上気道感染及びウイルス感染各 1 例（重複あり））に認められた。

本薬又はプラセボの減量に至った感染症は、本薬群で 2/398 例（0.5%：クリプトコッカス性肺炎及び尿路感染各 1 例）、プラセボ群で 1/396 例（0.3%：憩室炎 1 例）に認められた。

PROpel 試験における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、本薬群で 167（1、811）、プラセボ群で 162（1、726）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験¹¹⁾において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現が認められた患者の詳細は表 18 のとおりであった。

¹¹⁾ 本一変申請で提出された臨床試験以外に以下の臨床試験を含む。

SOLO2 試験：白金系抗悪性腫瘍剤感受性かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性で再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

SOLO3 試験：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による 2 つ以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性で *gBRCA* 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

PAOLA-1 試験：白金系抗悪性腫瘍剤及び BV を含む初回化学療法による奏効が維持されている卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

SOLO1 試験：白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

Olympia 試験：術前又は術後化学療法歴のある *gBRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

PROfound 試験：アピラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

表 18 重篤な感染症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	がん種	併用薬	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
PROpel 試験	7■	男	前立腺癌	アビラテロン	ニューモシスチス・イロバチイ肺炎	3	73	43	休薬	回復
	6■	男	前立腺癌	アビラテロン	ニューモシスチス・イロバチイ肺炎	2	138	不明	中止	軽快
	7■	男	前立腺癌	アビラテロン	肺炎	3	77	23	非該当	回復
	6■	男	前立腺癌	アビラテロン	敗血症	4	103	15	非該当	回復
SOLO2 試験	5■	女	卵巣癌	なし	好中球減少性敗血症	2	70	2	休薬	回復
SOLO3 試験	5■	女	卵巣癌	なし	尿路感染	3	943	12	休薬	回復
PAOLA-1 試験	5■	女	卵巣癌	BV	感染	3	446	9	不明	回復
	5■	女	卵巣癌	BV	眼感染	3	12	76	中止	未回復
	8■	女	卵巣癌	BV	肺炎	3	263	11	中止	回復
	4■	女	卵巣癌	BV	肺炎	5	613	7	不明	死亡
	3■	女	卵巣癌	BV	丹毒	3	361	3	不明	回復
	5■	女	卵巣癌	BV	サイトメガロウイルス感染	2	331	48	中止	回復
	4■	女	卵巣癌	BV	サイトメガロウイルス感染	4	547	36	中止	回復
SOLO1 試験	5■	女	卵巣癌	なし	上気道感染	2	34	19	なし	回復
	5■	女	卵巣癌	なし	尿路感染	2	50	14	なし	回復
	5■	女	卵巣癌	なし	医療機器使用部位 蜂巣炎	3	703	8	非該当	回復
OlympiA 試験	6■	女	乳癌	なし	胃腸炎	3	297	8	休薬	回復
	5■	女	乳癌	なし	肺炎	3	24	8	休薬	回復
PROfound 試験	6■	男	前立腺癌	なし	肺炎	2	43	43	休薬	回復
	5■	男	前立腺癌	なし	肺炎	5	3	7	中止	死亡

* : PAOLA-1 試験では MedDRA ver.22.0、その他の臨床試験では MedDRA ver.24.0

機構は、本薬群で感染症の発現率が高い傾向が認められた要因及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PROpel 試験の本薬群について、感染症を発現した患者及び感染症を発現しなかった患者における、Grade 3 以上の骨髄抑制¹²⁾ が認められた患者の割合は、それぞれ 12.7 及び 4.9%であり、感染症を発現しなかった患者と比較して、感染症を発現した患者において高い傾向が認められた。しかしながら、感染症を発現した患者のうち Grade 3 以上の骨髄抑制¹²⁾ が認められた患者は一部であり (12.7%)、本薬投与による感染症と骨髄抑制との関連は明らかではなかった。

また、下記の点から、プレドニゾン又は prednisone の併用及び高齢であることが本薬投与による感染症のリスク因子である可能性が示唆された。

- 前立腺癌患者を対象に本薬を投与した臨床試験¹³⁾ の併合解析において、プレドニゾン又は prednisone の併用投与の有無別の全 Grade の感染症の発現率は、併用あり 44.3%、併用なし 31.6%であり、Grade 3 以上の感染症の発現率は、併用あり 11.9%、併用なし 7.8%であったこと。

¹²⁾ 白血球減少症、リンパ球減少症及び好中球減少症。

¹³⁾ PROpel 試験、08 試験及び PROfound 試験（アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある HRR 関連遺伝子変異陽性の mCRPC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）。

- 前立腺癌患者を対象に本薬/アピラテロンを投与した臨床試験¹⁴⁾の併合解析において、本薬群及びプラセボ群における Grade 3 以上の感染症の発現率は、65 歳未満の患者では、それぞれ 8.8 及び 9.2%であった一方、65 歳以上の患者ではそれぞれ 13.4 及び 8.9%であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PROpel 試験において、プラセボ群と比較して本薬群において、Grade 3 以上及び重篤な感染症の発現率は高い傾向が認められていること、並びに臨床試験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症が複数例に認められていることを考慮すると、感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況及び管理方法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の前立腺癌に係る申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果（取消線部削除）	効能・効果に関連する注意（下線部追記）
<u>BRC A 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</u>	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 本薬を単独で投与する場合には、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、<u>BRC A 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。</u> 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴を含む前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、前立腺癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切であると判断した。

効能・効果（取消線部削除）	効能・効果に関連する注意（下線部追記、取消線部削除）
<u>BRC A 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌</u>	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、<u>BRC A 遺伝子検査を実施すること。本薬を単独で投与する場合には、BRC A 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。</u> 本薬をアピラテロン酢酸エステルと併用する場合の有効性は、<u>BRC A 遺伝子変異の有無により異なる傾向が示唆されていることから、BRC A 遺伝子変異陰性患者においては他の治療の実施についても慎重に検討すること。</u> 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC に対する本薬/アピラテロン投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬/アピラテロン投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

¹⁴⁾ PROpel 試験及び 08 試験。

mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした PROpel 試験の結果、本薬/アビラテロン投与の臨床的有用性が示された(7.R.2 及び 7.R.3 参照)ことから、本薬/アビラテロン投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、当該患者に対する既承認のエンザルタミド及びドセタキセルとの使い分けについて、現時点において、本薬/アビラテロン投与とこれらの薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬/アビラテロン投与との使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

現行の添付文書の効能・効果に関連する注意の項で注意喚起されている、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与する旨は、既承認の BRCA 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者に対して本薬を単独投与する場合の注意喚起であることから、当該内容が明確になるよう記載する。また、本薬/アビラテロン投与が推奨されるのは、PROpel 試験の対象となった mCRPC に対する薬物療法歴のない患者(7.1.1.1 参照)であることから、当該内容を臨床成績の項において情報提供するとともに、臨床試験の対象となった患者の前治療歴を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。

- 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を単独で投与する場合には、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴を含む前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.2.4 有効性の評価結果について」の項における検討の結果、本薬/アビラテロン投与の有効性は、BRCA 遺伝子変異の有無により異なる傾向が示唆されていること、さらに、プラセボ群と比較して本薬群において、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は高い傾向が認められること(7.R.3.1 参照)等も考慮すると、BRCA 遺伝子変異陰性の患者に対しては、アビラテロン単独投与を含め、他の治療選択肢についても慎重に検討する必要があると考える。したがって、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与に際しても BRCA 遺伝子検査を実施し、BRCA 遺伝子変異の有無を確認することが適切であるとする。

以上より、専門協議の議論等を踏まえ、BRCA 遺伝子変異陰性集団における rPFS の延長傾向について臨床的意義が認められると判断された場合には、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり記載整備して設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり「遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用い、BRCA 遺伝子検査を実施すること。本薬を単独で投与する場合には、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。

- 本薬をアビラテロン酢酸エステルと併用する場合の有効性は、*BRCA* 遺伝子変異の有無により異なる傾向が示唆されていることから、*BRCA* 遺伝子変異陰性患者においては他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

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

用法・用量（下線部追記）	用法・用量に関連する注意（取消線部削除）
通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。 • 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について（既承認の内容と同一）。
<u>遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対してアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用する場合、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量（下線部追記）	用法・用量に関連する注意（下線部追記）
<u>アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の場合には、本薬を単独投与することもできる。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。 • 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について（既承認の内容と同一）。 • <u>アビラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

08 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で rPFS の延長傾向が認められ、かつ忍容可能であった（7.1.2.1 参照）ことから、08 試験の設定に基づき、アビラテロン 1,000 mg QD 投与との併用で、本薬 300 mg BID 投与する設定で PROpel 試験を実施した。その結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対して、本薬/アビラテロン投与の臨床的有用性が示されたことから、PROpel 試験における設定に基づき、本薬の前立腺癌に係る用法・用量を設定した。

また、mCRPC 患者において、本薬とアビラテロン以外の他の抗悪性腫瘍剤（内分泌療法剤を含む）との併用投与時における臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、アビラテロン

と併用する旨を用法・用量で設定し、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除する。

なお、PROpel 試験における副作用発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、PROpel 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請において用法・用量に関連する注意の項の副作用発現時の用量調節基準について変更する必要はないと判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定した。

<用法・用量>

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

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対してアピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用する場合、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について。
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既承認の効能・効果である「*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」を「遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」に変更することに伴い（7.R.4.1 参照）、本薬の単独投与の対象となる患者が *BRCA* 遺伝子変異陽性の患者である旨については用法・用量において明示することが適切である。また、本薬単独投与の臨床的有用性が示された PROfound 試験は、アピラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある患者を対象としており、mCRPC に対する薬物療法歴のない患者に対する本薬単独投与の臨床的有用性を示す臨床試験成績は得られていないことから、本薬単独投与の対象患者の前治療歴については、添付文書において具体的に注意喚起することが適切であると判断した。さらに、現行の添付文書において設定されている、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は、内分泌療法剤を含まない抗悪性腫瘍剤との併用について注意喚起することを意図したものであり、PROpel 試験によって示されたのは内分泌療法剤との併用における有効性及び安全性のみであることから、当該注意喚起を削除することは適切ではないと考える。

以上より、専門協議の議論等を踏まえ、*BRCA* 遺伝子変異陰性集団における rPFS の延長傾向について臨床的意義が認められると判断された場合には、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンとの併用において、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。*BRCA* 遺伝子変異陽性の場合には、本薬を単独投与することもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について。
- アビラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- PROpel 試験の本薬/アビラテロン投与時と、既承認の効能・効果に対する本薬投与時との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）。
- PROpel 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）。
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者を対象に、本薬/アビラテロン投与の安全性を検討することを目的とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動において安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 静脈血栓塞栓症及び感染症について、プラセボ群と比較して、本薬群で Grade 3 以上の事象の発現割合が高く、重篤な事象が認められたものの、多くの事象は転帰が回復であったことから、これらの事象の発現状況等について添付文書において注意喚起を行うことで管理可能と考えること。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（PROpel 試験）

有害事象は本薬群で 387/398 例（97.2%）、プラセボ群で 376/396 例（94.9%）に認められ、治験薬¹⁵⁾との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 321/398 例（80.7%）、プラセボ群で 252/396 例（63.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 398 例		プラセボ群 396 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	387 (97.2)	188 (47.2)	376 (94.9)	152 (38.4)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	41 (10.3)	8 (2.0)	31 (7.8)	4 (1.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	181 (45.5)	60 (15.1)	64 (16.2)	13 (3.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	58 (14.6)	4 (1.0)	23 (5.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	43 (10.8)	0	25 (6.3)	0
血管障害				
高血圧	50 (12.6)	14 (3.5)	65 (16.4)	13 (3.3)
ほてり	35 (8.8)	0	49 (12.4)	0
胃腸障害				
悪心	112 (28.1)	1 (0.3)	50 (12.6)	1 (0.3)
便秘	69 (17.3)	0	55 (13.9)	1 (0.3)
下痢	69 (17.3)	3 (0.8)	37 (9.3)	1 (0.3)
嘔吐	52 (13.1)	4 (1.0)	36 (9.1)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	68 (17.1)	3 (0.8)	73 (18.4)	4 (1.0)
関節痛	51 (12.8)	0	70 (17.7)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	111 (27.9)	4 (1.0)	75 (18.9)	3 (0.8)
無力症	44 (11.1)	5 (1.3)	38 (9.6)	3 (0.8)
末梢性浮腫	41 (10.3)	0	45 (11.4)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬群で 135/398 例（33.9%）、プラセボ群で 107/396 例（27.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 23 例（5.8%）、肺塞栓症 13 例（3.3%）、COVID-19 12 例（3.0%）、尿路感染及び肺炎各 8 例（2.0%）、尿路性敗血症 5 例（1.3%）、背部痛、失神及び発熱性好中球減少症各 4 例（1.0%）、疲労、発熱、白血球数減少、心房細動、急性腎障害、COVID-19 肺炎、急性心筋梗塞及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 3 例（0.8%）、下痢、嘔吐、無力症、好中球減少症、脱水、顎骨壊死、COVID-19 の疑い、下気道感染、膀胱癌、大腸炎、肺臓炎及び敗血症各 2 例（0.5%）、プラセボ群で COVID-19 9 例（2.3%）、急性腎障害、虚血性脳卒中、心房細動及び肺炎各 4 例（1.0%）、敗血症、尿路感染、肺塞栓症及び急性心筋梗塞各 3 例（0.8%）、死亡、背部痛、貧血、発熱、失神、骨痛、意識消失、薬物性肝障害、発熱性好中球減少症、虫垂炎、骨髄炎及び尿路性敗血症各 2 例（0.5%）であった。このうち、本薬群の貧血 21 例、肺塞栓症 4 例、疲労、白血球数減少、肺炎及び発熱性好中球減少症各 3 例、心房細動及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 2 例、無力症、好中球減少症、急性腎障害、発熱、肺臓炎及び敗血症各 1 例、プラセボ群の急性心筋梗塞 3 例、薬物性肝障害

¹⁵⁾ 本薬、プラセボ又はアピラテロン。

2例、貧血、心房細動、肺塞栓症及び虚血性脳卒中各1例は、治験薬¹⁵⁾との因果関係が否定されなかった。

治験薬¹⁵⁾の投与中止に至った有害事象は、本薬群で57/398例(14.3%)、プラセボ群で39/396例(9.8%)に認められた。2例以上に認められた治験薬¹⁵⁾の投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血15例(3.8%)、COVID-19及び疲労各3例(0.8%)、肺炎、心房細動、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺臓炎、リンパ球数減少及びリンパ球減少症各2例(0.5%)、プラセボ群でALT増加4例(1.0%)、関節痛、AST増加及び貧血各3例(0.8%)、急性心筋梗塞、無力症、筋骨格系胸痛及び食欲減退各2例(0.5%)であった。このうち、本薬群の貧血12例、疲労3例、心房細動及びリンパ球減少症各2例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺臓炎及びリンパ球数減少各1例、プラセボ群のALT増加4例、AST増加及び貧血各3例、急性心筋梗塞2例、無力症及び食欲減退各1例は、治験薬¹⁵⁾との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験(08試験)

7.2.2.1 パートA(コホート1)

有害事象は全例に認められ、治験薬¹⁶⁾との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。2例以上に認められた有害事象は、背部痛3例(100%)、下気道感染、下痢、悪心、直腸出血、筋骨格系胸痛、転倒及び上腕骨骨折各2例(66.7%)であった。

重篤な有害事象は2/3例(66.7%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、尿路感染、発熱及び上腕骨骨折各1例(33.3%)であり、いずれも治験薬¹⁶⁾との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2.2 パートA(コホート2)

有害事象は全例に認められ、治験薬¹⁶⁾との因果関係が否定できない有害事象は9/13例(69.2%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、下痢、悪心及び嘔吐各4例(30.8%)、背部痛及び疲労各3例(23.1%)であった。

重篤な有害事象は3/13例(23.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎、眼出血及び腸閉塞各1例(7.7%)であり、いずれも治験薬¹⁶⁾との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は1/13例(7.7%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、感染性関節炎1例(7.7%)であり、治験薬¹⁶⁾との因果関係が否定された。

7.2.2.3 パートB

有害事象は本薬群で66/71例(93.0%)、プラセボ群で57/71例(80.3%)に認められ、治験薬¹⁵⁾との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で46/71例(64.8%)、プラセボ群で21/71例(29.6%)に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表20のとおりであった。

¹⁶⁾ 本薬又はアビラテロン。

表 20 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 71 例		プラセボ群 71 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	66 (93.0)	38 (53.5)	57 (80.3)	20 (28.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	22 (31.0)	15 (21.1)	1 (1.4)	0
胃腸障害				
悪心	27 (38.0)	1 (1.4)	15 (21.1)	2 (2.8)
便秘	18 (25.4)	0	8 (11.3)	0
嘔吐	15 (21.1)	2 (2.8)	9 (12.7)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	18 (25.4)	1 (1.4)	14 (19.7)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	15 (21.1)	1 (1.4)	9 (12.7)	2 (2.8)
無力症	16 (22.5)	3 (4.2)	10 (14.1)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 24/71 例 (33.8%)、プラセボ群で 13/71 例 (18.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 5 例 (7.0%)、肺炎 4 例 (5.6%)、菌血症、尿路感染、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び呼吸不全各 2 例 (2.8%)、プラセボ群で肺炎 3 例 (4.2%)、尿路感染 2 例 (2.8%) であった。このうち、本薬群の貧血 3 例は、治験薬¹⁶⁾との因果関係が否定されなかった。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬群で 21/71 例 (29.6%)、プラセボ群で 7/71 例 (9.9%) に認められた。2 例以上に認められた本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、本薬群で貧血 4 例 (5.6%)、悪心 3 例 (4.2%)、心筋梗塞及び筋力低下各 2 例 (2.8%)、プラセボ群で嘔吐 3 例 (4.2%) であった。このうち、本薬群の貧血 4 例、悪心 2 例、筋力低下 1 例、プラセボ群の嘔吐 3 例は、治験薬¹⁵⁾との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC に対する本薬/アビラテロン投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/アビラテロン投与は、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和5年7月5日

申請品目

[販売名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg
[一般名] オラパリブ
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月10日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、mCRPCに対する薬物療法歴のないBRCA遺伝子変異陽性のmCRPC患者に対して、本薬/アビラテロン投与の一定の有効性は期待できると判断した。また、BRCA遺伝子変異陰性のmCRPC患者に対する本薬/アビラテロン投与の有効性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとした。

なお、審査中に、OSの2回目の中間解析及び最終解析が実施され、いずれの解析においてもプラセボ群に対する本薬群の優越性は示されなかった。OSの最終解析（データカットオフ2022年10月12日）の結果は表21及び図9のとおりであった。

表21 OSの最終解析結果 (ITT集団、2022年10月12日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	399	397
イベント数 (%)	176 (44.1)	205 (51.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	42.1 [38.4, -]	34.7 [30.9, 39.3]
ハザード比 [95%CI] *1		0.81 [0.67, 1.00]
p値 (両側) *2		0.0544

－：推定不能、*1：遠隔転移部位（骨のみ、内臓、その他）及びmCRPCと診断される前の前立腺癌に対するドセタキセル投与歴（あり、なし）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0377

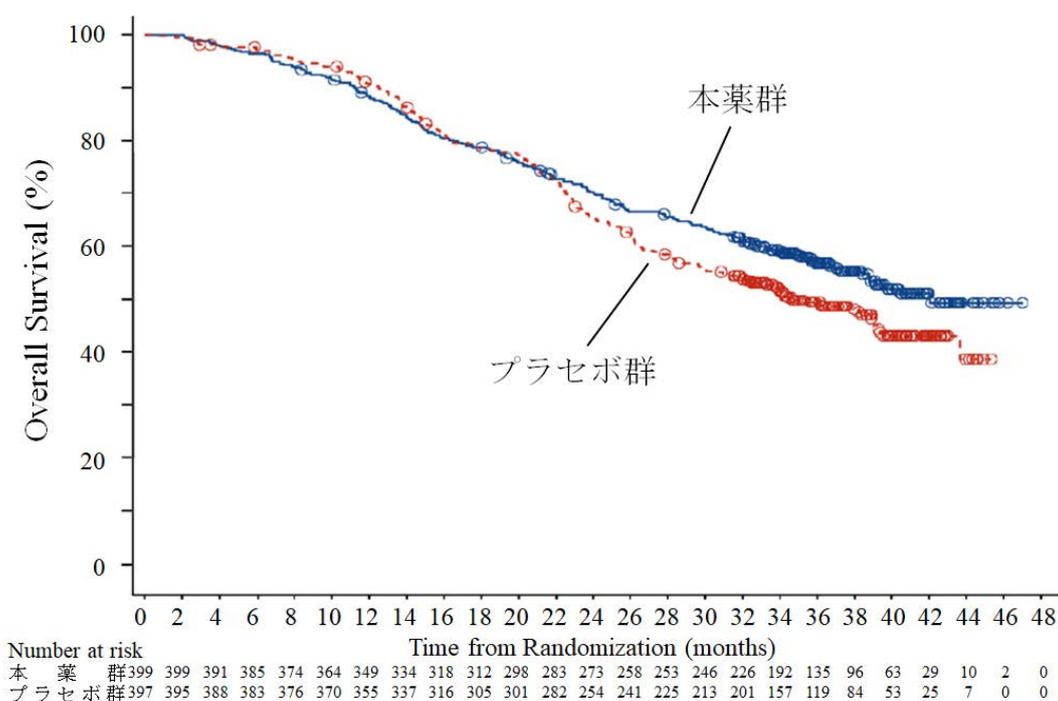


図9 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2022年10月12日データカットオフ)

また、OSの最終解析結果について、(i) ITT集団のうち、BRCA遺伝子変異の有無に係る解析結果が得られた患者集団、及び(ii) HRR関連遺伝子変異陽性集団におけるBRCA遺伝子変異の有無別のOSの結果は、それぞれ表22及び表23のとおりであった(2022年10月12日データカットオフ)。

表22 BRCA遺伝子変異の有無別のOSの最終解析結果 (ITT集団、2022年10月12日データカットオフ)

検体	遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	ハザード比* [95%CI]	交互作用のp値*
腫瘍組織	BRCA陽性	本薬群	26	8 (30.8)	0.28 [0.11, 0.62]	0.0028
		プラセボ群	24	17 (70.8)		
	BRCA陰性	本薬群	243	115 (47.3)	1.06 [0.81, 1.37]	
		プラセボ群	242	110 (45.5)		
血漿	BRCA陽性	本薬群	39	12 (30.8)	0.29 [0.14, 0.58]	0.0029
		プラセボ群	30	21 (70.0)		
	BRCA陰性	本薬群	328	154 (47.0)	0.89 [0.72, 1.11]	
		プラセボ群	337	175 (51.9)		

*: ①投与群、②BRCA遺伝子変異の有無及び③投与群とBRCA遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

表 23 BRCA 遺伝子変異の有無別の OS の最終解析結果
(HRR 関連遺伝子変異陽性集団、2022 年 10 月 12 日データカットオフ)

検体	遺伝子変異	投与群	例数	イベント数 (%)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値*
腫瘍組織	BRCA 陽性	本薬群	26	8 (30.8)	0.27 [0.11, 0.61]	0.0113
		プラセボ群	24	17 (70.8)		
	BRCA 陰性	本薬群	36	17 (47.2)	1.13 [0.56, 2.33]	
		プラセボ群	32	14 (43.8)		
血漿	BRCA 陽性	本薬群	39	12 (30.8)	0.29 [0.14, 0.58]	0.0012
		プラセボ群	30	21 (70.0)		
	BRCA 陰性	本薬群	59	36 (61.0)	1.17 [0.74, 1.84]	
		プラセボ群	70	39 (55.7)		

* : ①投与群、②BRCA 遺伝子変異の有無及び③投与群と BRCA 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

専門協議において、mCRPC に対する薬物療法歴のない BRCA 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与の一定の有効性は期待できるとの機構の判断は支持された。一方、BRCA 遺伝子変異陰性集団に対する本薬/アビラテロン投与については、以下の意見が出され、PROpel 試験の結果に基づき、一定の有効性が期待できると判断することは困難であるとされた。

- 本薬/アビラテロン投与の主要な作用機序が陽性患者と陰性集団で異なること (7.R.2.1 参照)、及び PROpel 試験の BRCA 遺伝子変異陽性集団と陰性集団において有効性が大きく異なる傾向が示されたことを考慮すると、本来は BRCA 遺伝子変異陽性患者と陰性患者を対象に、それぞれ有効性を検証することが適切であったと考える。
- BRCA 遺伝子変異陰性集団について、本薬/アビラテロン投与の rPFS の延長効果の大きさは極めて限定的であり、本薬/アビラテロン投与の作用機序が非臨床試験の結果に基づき裏付けられているとは言えない状況であること等から、リスクを上回るベネフィットが期待されると判断することは困難である。
- PROpel 試験の対象患者において利用可能な治療選択肢が複数ある中で、BRCA 遺伝子変異陰性集団に対しては、これらの既存治療の有効性と比較して、本薬/アビラテロン投与について臨床的に十分なベネフィットが認められると判断することは困難である。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、BRCA 遺伝子変異陰性の mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与については、リスクを上回るベネフィットが示されたと判断することは困難であると判断した。

また、審査中に提出された OS の最終解析結果は、上記の有効性の判断に影響するものではないと判断し、当該判断は専門委員により支持された。

本薬/アビラテロン投与の対象患者の特定に際しては、既承認の腫瘍組織検体又は血液検体を用いた BRCA 遺伝子検査¹⁷⁾ が利用可能である。PROpel 試験において、腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方において BRCA 遺伝子変異 (BRCA1 又は BRCA2 遺伝子変異) 陽性と判定された患者における、rPFS 及び OS の結果は、それぞれ表 24 及び図 10 並びに表 25 及び図 11 のとおりであった。

¹⁷⁾ アビラテロン又はエンザルタミドによる治療歴のある mCRPC に係る本薬単独投与の一変申請に伴い開発、承認された。

表 24 rPFS の中間解析結果
(治験責任医師判定、BRCA 遺伝子変異陽性集団*1、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	47	38
イベント数 (%)	14 (29.8)	28 (73.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	8.4 [5.5, 14.8]
ハザード比 [95%CI] *2		0.23 [0.12, 0.43]

— : 推定不能、*1 : 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方において BRCA 遺伝子変異陽性と判定された患者、*2 : ①投与群、②BRCA 遺伝子変異の有無及び③投与群と BRCA 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

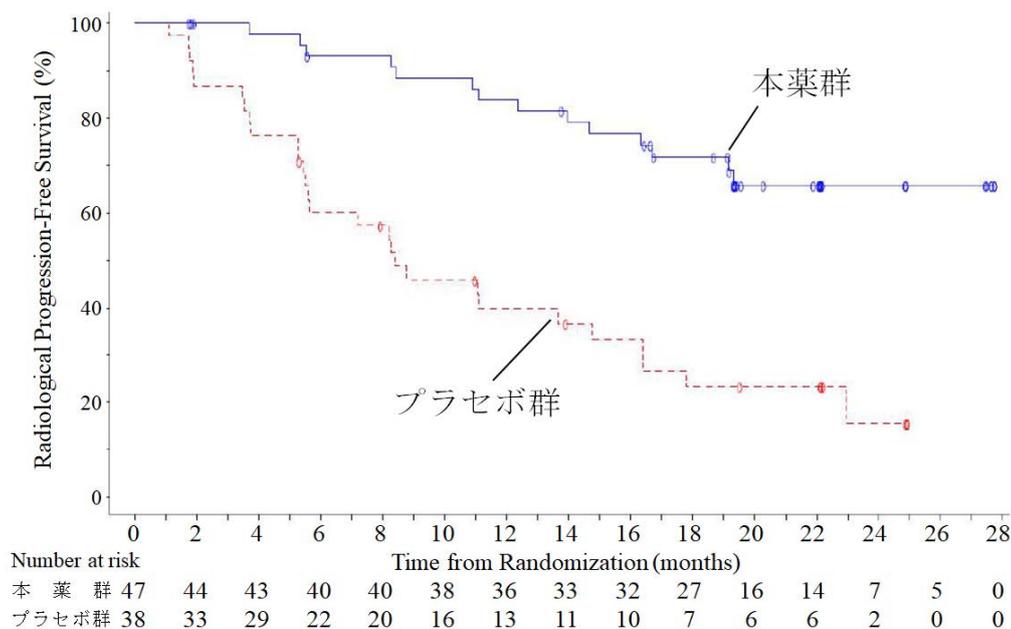


図 10 rPFS の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、BRCA 遺伝子変異陽性集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

表 25 OS の 1 回目の中間解析結果 (BRCA 遺伝子変異陽性集団*1、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	47	38
イベント数 (%)	9 (19.1)	16 (42.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	23.6 [17.8, —]
ハザード比 [95%CI] *2		0.39 [0.16, 0.86]

— : 推定不能、*1 : 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方において BRCA 遺伝子変異陽性と判定された患者、*2 : ①投与群、②BRCA 遺伝子変異の有無及び③投与群と BRCA 遺伝子変異の有無との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

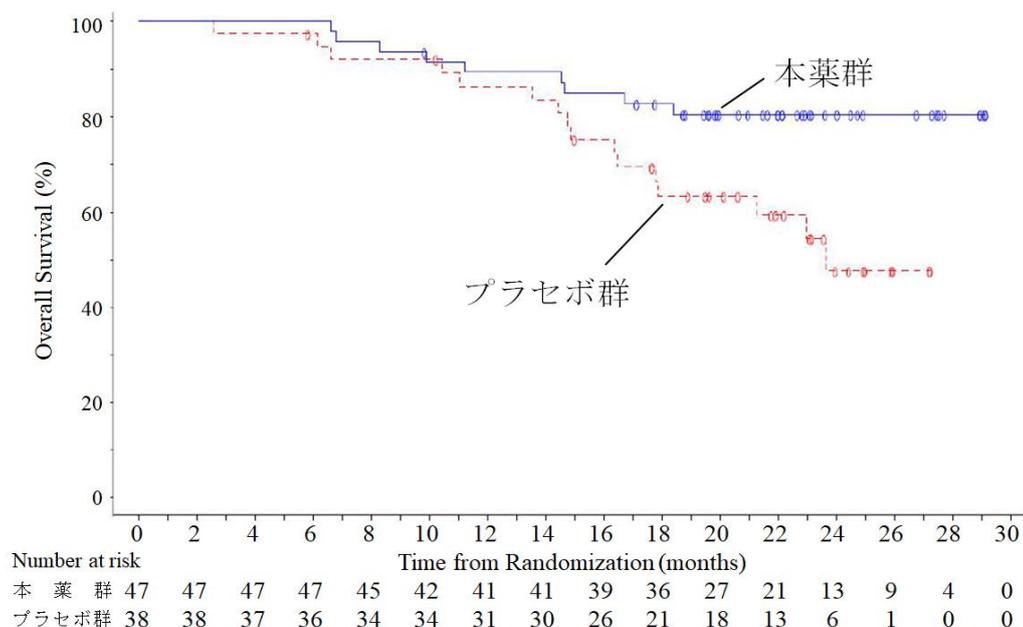


図 11 OS の Kaplan-Meier 曲線
(BRCA 遺伝子変異陽性集団、2021 年 7 月 30 日データカットオフ)

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、静脈血栓塞栓症及び感染症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/アビラテロン投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、BRCA 遺伝子変異陰性の患者に対しては、アビラテロン単独投与を含め、他の治療選択肢についても慎重に検討する必要があると判断し、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者に対する本薬/アビラテロン投与に際しては BRCA 遺伝子検査を実施し、BRCA 遺伝子変異の有無を確認することが適切であると判断した。また、BRCA 遺伝子変異陰性集団における rPFS の延長傾向の臨床的意義に関する専門協議の議論を踏まえ、本薬の前立腺癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、本薬/アビラテロン投与に際しての BRCA 遺伝子検査の必要性に関する機構の判断は専門委員より支持された上で、以下の意見が出された。

- *BRCA* 遺伝子変異陰性の患者に対してリスクを上回るベネフィットが示されたと判断することは困難であると考えことから、効能・効果において本薬/アピラテロン投与の対象が *BRCA* 遺伝子変異陽性の患者であることを明確にする必要があると考える。

上記の専門協議における議論を踏まえ、機構は、下記のとおり効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した（既承認の内容に下線部追記、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、<i>BRCA</i> 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。 • 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討を踏まえ、mCRPC に対する薬物療法歴のない患者に対する本薬単独投与の臨床的有用性を示す臨床試験成績は得られていないことから、本薬単独投与の対象患者の前治療歴については、添付文書において具体的に注意喚起することが適切であると判断した。また、*BRCA* 遺伝子変異陰性集団における rPFS の延長傾向の臨床的意義に関する専門協議の議論を踏まえ、本薬の前立腺癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することが適切であると判断した。

専門協議において、*BRCA* 遺伝子変異陰性集団に対する本薬/アピラテロン投与について、一定の有効性が期待できると判断することは困難であるとされたことから (1.1 参照)、機構は下表のとおり用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することが適切であると判断し、当該判断は専門委員により支持された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。 <u>他の薬剤と併用する場合は、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。 • 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について（既承認の内容と同一）。 • <u>アピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u> • 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、mCRPC に対する薬物療法歴のない mCRPC 患者における、本薬/アピラテロン投与の安全性等を検討することを

目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 骨髄抑制 ILD 静脈血栓塞栓症 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 二次性悪性腫瘍 胚・胎児毒性 腎機能障害患者への投与 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する安全性検討事項

表 27 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法の患者を対象とした使用成績調査 <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の患者を対象とした使用成績調査 製造販売後臨床試験（<i>SOLO1</i> 試験及び <i>OlympiA</i> 試験の継続試験） 	該当なし	該当なし

今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に追加

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和8年1月18日まで）と設定する。

[効能・効果]（本一変申請では変更なし、二重下線部は本一変申請後の令和4年8月24日付けで追加）

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

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

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

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

BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

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

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年8月24日付けで変更）

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

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

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

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

〈がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌、BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。他の薬剤と併用する場合は、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年8月24日付けで変更)

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法〉

1. 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間 (PFI) 等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

3. 国際産婦人科連合 (FIGO) 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
4. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。
5. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

6. 国際産婦人科連合 (FIGO) 進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
7. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

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

~~8. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。~~

98. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

109. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) を有することが確認された患者に投与すること。

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

10. 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

11. 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

12. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

〈BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

~~13.~~ 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。

~~14.~~ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

~~15.~~ 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈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〉

~~16.~~ 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。

~~17.~~ 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。

~~18.~~ 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

~~19.~~ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和4年8月24日付けで変更）

〈効能共通〉

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

副作用発現時の用量調節基準

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

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

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

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

7. ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で投与すること。

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

8. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

10. アピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

~~81011.~~ 11. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

~~91112.~~ 12. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADT	androgen deprivation therapy	アンドロゲン除去療法
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATM	ATM serine/threonine kinase	
BARD1	BRCA1 associated RING domain 1	
BICR	blinded independent central review	盲検下での独立中央評価
BID	bis in die	1日2回
BRCA1	BRCA1 DNA repair associated	
BRCA2	BRCA2 DNA repair associated	
<i>BRCA</i> 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1	
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CDK12	cyclin dependent kinase 12	
CHEK1	checkpoint kinase 1	
CHEK2	checkpoint kinase 2	
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CRPC	castration-resistant prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	double strand break	二本鎖切断
FANCL	FA complementation group L	
<i>gBRCA</i> 遺伝子変異		生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺伝子変異
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体2
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
KLK3	kallikrein 3	
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer	遠隔転移を有する CRPC
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer	NCCN ガイドライン (前立腺癌)
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
PALB2	partner and localizer of BRCA2	
PAR	poly (ADP-ribose)	ポリ (ADP-リボース)

略語	英語	日本語
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PCWG-2	Prostate Cancer Working Group Criteria 2	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
RAD51AP1	RAD51 associated protein 1	
RAD51B	RAD51 paralog B	
RAD51C	RAD51 paralog C	
RAD51D	RAD51 paralog D	
RAD54L	RAD54 like	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RMI2	RecQ mediated genome instability 2	
rPFS	radiological progression-free survival	画像判定に基づく無増悪生存期間
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TMPRSS2	transmembrane protease serine 2	膜貫通型セリンプロテアーゼ 2
アビラテロン		アビラテロン酢酸エステル
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
08 試験		D081DC00008 試験
19 試験		D0810C00019 試験
OlympiA 試験		D081CC00006 試験
OlympiAD 試験		D0819C00003 試験
PAOLA-1 試験		D0817C00003 試験
PROfound 試験		D081DC00007 試験
POLO 試験		D081FC00001 試験
PROpel 試験		D081SC00001 試験
SOLO1 試験		D0818C00001 試験
SOLO2 試験		D0816C00002 試験
SOLO3 試験		D0816C00010 試験
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
本薬		オラパリブ
本薬/アビラテロン		本薬とアビラテロンとの併用
本薬/BV		本薬と BV との併用
プラセボ/BV		プラセボと BV との併用