2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
本概括評価内での取り決め 8
2.7.1.1 背景及び概観 9
2.7.1.1.1 緒言 9
2.7.1.1.1.1 開発初期から後期まで臨床試験で使用した製剤 11
2.7.1.1.1.2 100 mg 錠のフィルムコーティング変更 11
2.7.1.1.2 オラパリブ錠剤の *in vitro* 溶出試験 11
2.7.1.1.2.1 *In vitro* 溶出試験法の開発 11
2.7.1.1.2.2 オラパリブ錠の溶出機序 13
2.7.1.1.2.3 *In vitro* 溶出試験法で得られた結果と生物薬剤学的特性との間の関連性 14
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験（第 I 相試験） 14
2.7.1.1.4 分析法 17
2.7.1.1.4.1 製剤に関する分析法 17
2.7.1.1.4.2 生体試料分析法 17
2.7.1.1.4.2.1 ヒト生体試料中のオラパリブ濃度定量法 17
2.7.1.1.4.2.2 オラパリブ以外の被験物質のヒト血漿中濃度測定法 21
2.7.1.1.4.2.3 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール測定法 21
2.7.1.1.4.2.4 ヒト血漿中リファンピシン濃度測定法 22
2.7.1.1.4.2.5 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度測定法 22
2.7.1.1.4.2.6 ヒト血漿中アナストロゾール濃度測定法 23
2.7.1.1.4.2.7 ヒト血漿中レトロゾール濃度測定法 23
2.7.1.1.4.2.8 ヒト血漿中タモキシフェン、*N*-脱メチルタモキシフェン及び endoxifen 濃度測定法 24
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.1.2.1 臨床試験の一覧 25
2.7.1.2.2 個々の試験結果の要約 33
2.7.1.2.2.1 臨床試験 33
2.7.1.2.2.1.1 試験 04（D0816C00004 試験） 33
2.7.1.2.2.1.2 試験 24（D0810C00024 試験） 34
2.7.1.2.2.2 IVIVC モデル解析 36
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.1.3.1 オラパリブ錠のバイオアベイラビリティ 36
2.7.1.3.1.1 [redacted]オラパリブの含有量がオラパリブの溶出に及ぼす影響 38
2.7.1.3.1.2 [redacted] モデルを用いた試験 39

2.7.1.3.1.3　オラパリブ錠をヒトに投与したときの曝露量 44
2.7.1.3.1.3.1　錠剤及びカプセル剤を投与したときの曝露量の比較 44
2.7.1.3.1.3.2　オラパリブ錠を投与したときの曝露量の用量比例性 47
2.7.1.3.1.3.3　100 mg 錠及び 150 mg 錠の生物学的同等性に関する考察 50
2.7.1.3.1.3.3.1　溶出挙動 51
2.7.1.3.1.3.3.2　含量の違いがオラパリブの体内動態に及ぼす影響 51
2.7.1.3.1.3.3.3　100 mg 錠及び 150 mg 錠を投与したときの薬物動態パラメータの統計解析結果 51
2.7.1.3.1.3.3.4　オラパリブ錠を投与した試験成績を用いた母集団薬物動態解析 52
2.7.1.3.1.3.3.5　オラパリブの曝露量における変動が臨床効果に及ぼす影響 52
2.7.1.3.1.3.3.6　オラパリブ錠の含量がヒトにおける曝露量に及ぼす影響の要約 53
2.7.1.3.1.4　*In vivo-in vitro* 相関（IVIVC） 54
2.7.1.3.1.4.1　[redacted]オラパリブの含有量が異なる変動錠をヒトに投与したときの曝露量 60
2.7.1.3.1.4.2　200 mg 錠及び 100 mg 錠をヒトに投与したときの曝露量の比較 61
2.7.1.3.1.5　オラパリブの曝露量における変動が臨床効果に及ぼす影響 61
2.7.1.3.2　オラパリブ錠を投与したときの体内動態に及ぼす食事の影響 63
2.7.1.4　付録 66
2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の要約表 66
2.7.1.4.2　IVIVC モデル構築に用いた *in vitro* 溶出試験成績 85
2.7.1.4.3　ヒト生体試料分析法の要約表 86
2.7.1.4.4　カプセル剤の臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-01） 96

表目次

表 1　開発中に用いた溶出試験法の概略 12
表 2　カプセル剤に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティ（試験 24） 15
表 3　ヒト生体試料中のオラパリブ濃度測定法 17
表 4　オラパリブ以外の被験物質のヒト血漿中濃度測定法の概要 21
表 5　本概要で薬物動態データを引用した進行固形癌患者を対象とした臨床試験の概略及び記載箇所 26
表 6　[redacted]溶出プロファイルに及ぼす影響 42
表 7　錠剤及びカプセル剤投与後のオラパリブの定常状態における曝露量の比較 45
表 8　100 mg 錠と 150 mg 錠との間での薬物動態パラメータの比較 52
表 9　IVIVC モデルパラメータ 57
表 10　オラパリブの IVIVC モデルについて、試験 24 のコホート 1 のデータを用いて実施した内部バリデーションの結果要約 58

表 11　100 mg 錠 1 錠及び 150 mg 錠 2 錠を投与したときの薬物動態パラメータの予測値及び実測値 59
表 12　[redacted] 60
表 13　食後及び空腹時にオラパリブ錠剤 300 mg を投与したときの曝露量の比 64
表 14　試験 04、試験 07 及び試験 08（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 66
表 15　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 70
表 16　試験 04 及び試験 07（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ 78
表 17　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ 80
表 18　IVIVC モデル構築に用いた *in vitro* 溶出試験成績 85
表 19　各臨床試験で使用した分析法の一覧 86
表 20　各臨床試験における QC 試料の測定結果 88
表 21　ISR 結果 94

図目次

図 1　オラパリブ市販用製剤 100 mg 錠及び 150 mg 錠の [redacted] 溶出プロファイル 13
図 2　オラパリブをカプセル剤あるいは錠剤として単回経口投与したときのオラパリブの AUC（試験 24） 15
図 3　オラパリブをカプセル剤あるいは錠剤として単回経口投与したときのオラパリブの C_{max}（試験 24） 16
図 4　[redacted] 溶出プロファイル [redacted] 38
図 5　オラパリブ 150 mg 錠 [redacted] 溶出プロファイル [redacted] 40
図 6　オラパリブ [redacted] 100 mg 錠 [redacted] 150 mg 錠 [redacted] 溶出プロファイル 41
図 7　[redacted] 43
図 8　錠剤の第 I 相試験及び SOLO2 試験の母集団薬物動態解析により、オラパリブを 300 mg の用量で錠剤として投与したときのオラパリブの AUC_{ss} 46
図 9　錠剤の第 I 相試験及び SOLO2 試験の母集団薬物動態解析により、オラパリブを 300 mg の用量で錠剤として投与したときのオラパリブの $C_{ss,max}$ 47
図 10　オラパリブ錠を投与したときの $AUC_{(0-12)}$ 48

図 11　オラパリブ錠を投与したときの用量で補正した $AUC_{(0-12)}$ 49
図 12　オラパリブ錠を投与したときの C_{max} 49
図 13　オラパリブ錠を投与したときの用量で補正した C_{max} 50
図 14　試験 24 の薬物動態フェーズ（コホート 1）で投与した錠剤（25 mg）及びカプセル（50 mg）の溶出プロファイル（試験法：[redacted] 法） 55
図 15　錠剤（25 mg）及びカプセル剤（50 mg）を単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値）（試験 24 の相対バイオアベイラビリティフェーズ［コホート 1］） 56
図 16　IVIVC モデル確立の過程 57
図 17　[redacted] 63
図 18　オラパリブを錠剤として 300 mg の用量で空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（試験 04） 64

略語及び専門用語一覧表

本概要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
AbsScale	Slope：傾き
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-12)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the last measurable time：投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
%BAF	% Bioaccessible fraction：生体到達率
BCS	Biopharmaceutical classification system
bd	Twice a day：1 日 2 回
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised)：乳癌感受性遺伝子（遺伝子を指す場合はイタリック体で表示する）
CL/F	Apparent plasma clearance：経口クリアランス
CL_{ss}/F	Steady state apparent plasma clearance：定常状態における経口クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration：トラフ血漿中濃度
$C_{ss,max}$	Maximum observed plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	Minimum observed plasma concentration at steady state：定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CSEP	Continued supply expansion phase：継続投与拡大フェーズ
Diss	Fraction released *in vitro*：*in vitro* での放出率
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
Fabs	Fraction absorbed/released *in vivo*：*in vivo* で吸収／放出された比率
[redacted]	[redacted]
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{90}	90% maximal inhibitory concentration：：90%阻害濃度
ISR	Incurred sample reproducibility：分析法の再現性を確認する目的で実施する測定済み試料の残余分の再測定

略語及び専門用語	用語の説明
IVIVC	*In vitro in vivo* correlation：*in vitro - in vivo* 相関
LMG	Lauroyl macrogol glycerides：ラウロイルマクロゴールグリセリド
MS/MS	Tandem mass spectrometry：タンデム型質量分析
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NA	Not applicable：該当せず
NC	Not calculated：算出せず
od	Once daily：1 日 1 回
PARP	Poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase：ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ酵素
%PE	Absolute percent prediction errors
PK/PD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic 薬物動態－薬力学
QC	Quality control：品質管理
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：Q 波のはじめから T 波の終わりまでの活動電位持続時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：補正 QT 間隔
R_{ac}	Accumulation ratio：累積係数
rpm	Revolutions per minute：回転/分
SDS	Sodium dodecyl sulphate：ラウリル硫酸ナトリウム
$t_{½}$	Half life：消失半減期
tds	Three times a day：1 日 3 回
TCP	emporal Change Parameter：AUC_{ss} を単回投与後の AUC で除した値
[redacted]	[redacted]
t_{max}	Time to reach maximum observed concentration following drug administration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{ss,max}$	Time to reach maximum observed concentration following drug administration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度到達時間
Tscale	Time-scaling between *in vitro* and *in vivo* release：*in vitro* 放出と *in vivo* 放出の間の時間に関する補正係数
UIR	Unit impulse response：単位量パルス投与応答
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after single dose：分布容積

本概括評価内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれている。例えば D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0816C00002 試験は、本概要を通じて SOLO2 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一 2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるので当該表記による記載は避ける）。

上記の取り決めの例外としては、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験及び D081CC00001 試験は D081BC00001 試験（試験 01）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D081A、D0810 及び D081C）、試験 01 との混同を避けるために省略せずに記載する。D0810C00008 試験及び D9010C00008 試験は D0816C00008 試験（試験 08）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D0810 及び D9010）、試験 08 との混同を避けるために省略せずに記載する。同様に、D0810C00004 試験及び D0810C00007 試験（いずれもプロジェクトコードは D0810）はそれぞれプロジェクトコードの異なる D0816C00004 試験（試験 04）及び D0816C00007 試験（試験 07）との混同を避けるために省略せずに記載する。

化合物名

「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」では、治験薬コード AZD2281 又は KU-0059436 として知られている原薬の名称として、一般名「オラパリブ」を一貫して用いる。治験総括報告書並びに「臨床概要」の 2.7.1 項及び 2.7.2 項では、原薬に言及する際に適宜、AZD2281 又は KU-0059436 を用いることがある。

他の文書との相互参照

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）の他の項及びモジュールを相互参照する場合、「第 2 部 2.7.3 項参照」のように記載する。

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、試験 19 の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、適宜、項番号のみ又は項目見出しを併記して、例えば「第 3 部 P.2.2.1 項」又は「第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development 参照」とする。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1　　緒言

オラパリブは FDA が定める biopharmaceutical classification system（BCS）のクラス IV に該当する化合物であり、溶解度は低く、膜透過性は中程度である。第 I 相試験での使用を目的とした初期の製剤開発では、オラパリブの低い溶解度及びそれに伴う曝露量への影響を考慮した。初期の製剤開発においては、主にオラパリブの曝露量を最大化すること及び臨床使用に適した安定性を得ることに注力した。最初に開発した製剤はカプセル剤（ラウロイルマクロゴールグリセリド［LMG］中に[redacted]オラパリブを [redacted]%含有）であり、海外では 50 mg カプセルが 400 mg 1 日 2 回投与の用法・用量で承認されている。製剤当たりの原薬の充填量を改善し、患者が服用する際の簡便性を高めるため、更なる製剤開発を実施した。その結果を以下に要約する。錠剤の性状及びその設計の詳細については、第 3 部 P.2.2.1 項を参照のこと。

[redacted]オラパリブは、水性溶媒中の溶解度が生理学的な pH 範囲で低いため（[redacted] で約 [redacted] mg/mL）、溶解性を高める剤形の開発が行われた。錠剤は、[redacted]を担体としたマトリックス内でオラパリブを安定化させた[redacted]であり、一製剤中のオラパリブの充填量が約 [redacted]%増加した。これにより、必要な用量を達成するために要する用量ユニット数を減らすことが可能となった。また、錠剤製造の[redacted]により、錠剤には[redacted]されたオラパリブを含む。安定化させた[redacted]オラパリブの溶解度は、[redacted]オラパリブに比べ約 [redacted]倍向上した。[redacted] した[redacted]を用いた[redacted]では、[redacted] [redacted]及び[redacted]の双方で、オラパリブ濃度が [redacted] 時間以上にわたり [redacted] mg/mL 超を維持し、[redacted]の添加により沈殿が抑制されることが明らかになった。このデータから、錠剤中で安定化された[redacted]オラパリブは[redacted]オラパリブと比較して生物薬剤学的特性が顕著に改善していると考えられた。

以下に記載するように、イヌを用いた非臨床試験から、錠剤投与時の曝露量はカプセル剤に比べ高いことが示された。探索的に実施した薬物動態試験から、イヌに[redacted]を経口投与したときの AUC は、同一用量及び同一含量の LMG カプセル剤を経口投与したときの値に比べ約 2 倍高いことが明らかになった。その後、[redacted]及び錠剤の組成を最適化することにより、原薬の装填量を約 [redacted]%増加させたプロトタイプの錠剤を開発した。このプロトタイプの錠剤をイヌに経口投与したときの AUC は、同一用量のカプセル剤を投与したときの値より [redacted] 倍以上高かった。質量及び大きさを変えることにより同一処方で含量の異なる錠剤を製造することができたことから、[redacted]により製造した錠剤を、患者を対象とした臨床試験で使用することとした。

表 5に、オラパリブ錠の生物薬剤学的特性を評価した臨床試験及び卵巣癌患者を対象に有効性及び安全性を評価した臨床試験の概要を示す。全ての臨床試験で、核錠組成が同一の錠剤を用い、核錠の組成に変更は加えなかった。臨床試験で用いた全てのロットを市販用製剤製造施設で製造した。製造スケール、製造工程及び非機能性フィルムコートの軽微な変更を加えた場合には、必要に応じ、*in vitro* 溶出試験を実施し、製剤間で溶出プロファイルを比較した。

カプセル剤と比較し、錠剤ではヒトでの曝露量が増加する可能性があるため、両製剤のバイオアベイラビリティを比較する臨床試験（D0810C00024 試験［試験 24］）を実施し、得られた結果をもとに以降の臨床試験で用いる用量を設定した。当該試験では、進行固形癌患者（各用量 6

例）にカプセル剤及び錠剤をそれぞれ異なる 3 用量で単回投与し、2 期クロスオーバーデザインにより相対バイオアベイラビリティを検討した。低用量（錠剤 25 mg とカプセル剤 50 mg の比較）及び中用量（錠剤 50 mg とカプセル剤 100 mg の比較）でのカプセル剤に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティを評価すると、C_{max} は錠剤がカプセル剤に比べ 29%～53%高かったものの、AUC はほぼ同程度であった（表 2参照）。一方、高用量（錠剤 250 mg とカプセル剤 400 mg の比較）では、C_{max} 及び AUC の双方ともに錠剤の方がカプセル剤に比べ高かった。これは、カプセル剤投与時には 100 mg 超の用量で曝露量が用量比例性を下回るためと考えられた。曝露量の変動も、カプセル剤投与時に比較し錠剤投与時の方が小さかった（2.7.1.1.3項参照）。

試験 24 のグループ 2（6 例）において、錠剤及びカプセル剤を投与したときの定常状態における曝露量を同一患者で比較した。用量で補正した $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はカプセル剤（400 mg）に比べ錠剤（200 mg）の方がそれぞれ 98%及び 58%高かった（試験 24 の治験総括報告書 表 11.2.25.3 参照）。結果的にカプセル剤の 1/2 用量の錠剤を投与しても、オラパリブの曝露量は錠剤の方がやや低い程度であり、$C_{ss,max}$ の幾何平均値は同程度（錠剤：8.02μg/mL、カプセル剤：8.10 μg/mL）、AUC_{ss} の幾何平均値の差は約 20%であった（錠剤：38.4 μg·h/mL、カプセル剤：48.5μg·h /mL)（試験 24 の治験総括報告書の表 11.2.23.1 参照）。

試験 24 では、g*BRCA* 変異陽性進行卵巣癌患者を対象として、様々な用量及び投与スケジュールによる錠剤投与時の有効性及び忍容性を、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与時と比較し、そのデータに基づいて SOLO2 試験における錠剤単独投与の用量を決定した。結果的に SOLO2 試験における用法・用量は錠剤 300 mg 1 日 2 回投与としたが、これは試験 24 の以下の有効性及び安全性データに基づいたものである。

- 腫瘍サイズのベースラインからの平均変化率は、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時とカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与時とで数値的に同程度であった。
- 錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時の忍容性はカプセル剤の 400 mg 1 日 2 回投与時の忍容性と同様であった。

カプセル剤の複数の臨床試験（D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00008 試験、D0810C00009 試験、D0810C00012 試験及び試験 24）成績を併合して実施した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-01）では、カプセル剤投与時の AUC は 100 mg を超える用量では用量比を下回る増加を示した。一方、錠剤の複数の第 I 相試験で得られた薬物動態パラメータを統計解析に供したところ、錠剤投与時の AUC は検討した用量範囲（25～450 mg）において用量に比例して増加することが示された（2.7.1.3.1.3.2項参照）。このことから、錠剤を投与したときのオラパリブの吸収量は 450 mg まで増加しても溶解度に起因して低下することはなく、錠剤はカプセル剤に比べ、生物薬剤学的リスクの低い製剤であることが示された。

錠剤の複数の第 I 相試験（D081BC00001 試験［試験 01］、D0816C00004 試験［試験 04］、D0816C00007 試験［試験 07］、D0816C00008 試験［試験 08］及び試験 24）成績を併合して実施した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）と Olaparib-MS-01 との結果を比較したところ（2.7.1.3.1.3.1項参照）、カプセル剤 400 mg 及び錠剤 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ はカプセル剤に比べ錠剤の方がそれぞれ 59%、24%及び 55%高かった（表 7参照）。また、第 III 相試験（D0816C00002 試験［SOLO2 試験］）で患者にオラパリブを 300 mg の用量で錠剤として 1 日 2 回反復経口投与したときのオラパリブの AUC_{ss} は、Olaparib-MS-01 においてオラパリブを 400 mg の用量でカプセル剤として 1 日 2 回投与したと仮定して予測される AUC_{ss} に比べ幾何平均値はやや低かったものの、SOLO2 試験の AUC_{ss} の個体値は、Olaparib-MS-01 で予測された AUC_{ss} の範囲に概ね含まれていた（2.7.1.3.1.3.1項参照）。

2.7.1.1.1.1 開発初期から後期まで臨床試験で使用した製剤

臨床試験においては市販用製剤と同一の核錠を有するフィルムコーティング錠を用い、核錠の組成に変更は加えられていない。含量が 25 mg から 200 mg までの錠剤は全て同一処方で製造した。[redacted]ロットを超える臨床試験用錠剤は全て実生産用製造施設で製造した。溶出性は一貫して良好であり、[redacted]分以内にオラパリブが完全に溶出し、FDA がガイダンスで定める速放性製剤としての要件を満たしていた（FDA Guidance 1997a）。主要な第 III 相試験（SOLO2 試験）用の錠剤及び予定している市販用錠剤には、150 mg と 100 mg の 2 つの含量があり、150 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回で投与を開始し、100 mg 錠は減量時に使用する。

2.7.1.1.1.2 100 mg 錠のフィルムコーティング変更

主要な臨床試験で使用した 100 mg 錠及び 150 mg 錠に施した緑色フィルムコーティングは、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及び黒酸化鉄を含有している。市販用製剤の 100 mg 錠は、150 mg 錠と区別するため緑色から黄色のフィルムコーティングに変更する。黄色フィルムコーティングの処方は、緑色フィルムコーティングに対して黒酸化鉄を含まず、代わりに酸化チタンを増量している（第 3 部 P.2.1 項、第 3 部 P.2.2.1 項参照）。

第 I 相試験及び第 III 相試験では、100 mg 錠、150 mg 錠ともに緑色のフィルムコーティング錠を使用した。臨床試験で使用した緑色フィルムコーティングの 100 mg 錠と市販用の黄色フィルムコーティングの 100 mg 錠の相違は、少量の着色剤（黒酸化鉄）の含有の有無という軽微なものであり、*in vitro* 溶出プロファイルは同様であった。本邦の「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（MHLW 2012）に則り、両剤は生物学的に同等と判断した（第 3 部 P.2.2.1 項参照）。

2.7.1.1.2 オラパリブ錠剤の *in vitro* 溶出試験

2.7.1.1.2.1 *In vitro* 溶出試験法の開発

市販用製剤の溶出性及び安定性を評価することに適した溶出試験法を[redacted]検討を行った[redacted]

[redacted]（図 1参照）。[redacted]（表1参照）。

表 1　　開発中に用いた溶出試験法の概略

[redacted]

[redacted]



図 1　オラパリブ市販用製剤 100 mg 錠及び 150 mg 錠の [redacted] 溶出プロファイル

[redacted]

2.7.1.1.2.2　オラパリブ錠の溶出機序

オラパリブは、[redacted]溶出する[redacted]。図 1 に示した溶出プロファイルから、[redacted]オラパリブは生理学的な pH 範囲において [redacted]分で完全に溶出することが示された。FDA のガイダンス（FDA Guidance 1997a）で定める要件を考慮すると、臨床試験でオラパリブ 300 mg を錠剤（150 mg 錠 2 錠）として単回投与したときの t_{max}（中央値）が概ね 1.5 時間であったことから（表 14及び臨床薬理試験 2.7.2 の表 21 参照）、オラパリブ錠は速放性製剤の基準に適合することが示された。オラパリブの pK_a は-1.16（酸性）及び 12.07（塩基性）であり、オラパリブは生理学的 pH では非解離であり、その溶解度は pH に依存しない。また、生理学的 pH の範囲において本剤の溶出挙動は pH に対して非依存的であり同等であったことから、試験液の pH による[redacted]影響は認められなかった。

[redacted]に実施する溶出試験法では、錠剤の含量に応じて溶出が異なる。[redacted]含量が低くサイズの小さい 100 mg 錠は、含量が高くサイズの大きい 150 mg 錠よりも溶出速度がやや速い。これは、150 mg 錠に比べ 100 mg 錠の方が表面積：容積比が大きいことに起因する。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（MHLW 2012）の別紙2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下、「含量違いBEガイドライン」）は、既承認の経口固形製剤に対して有効成分の含量が異なる後発医薬品製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的としたものであるが、当該ガイドラインに基づき、オラパリブの100 mg錠及び150 mg錠の間の処方の変更水準及び生物学的同等性について以下の通り考

察した。なお、両剤とも有効性及び安全性が確認されているSOLO2試験で用いられており、上記ガイドラインにおける「基準処方」に相当する。ただし、SOLO2試験において100 mg錠は減量目的でのみ使用していることから、市販後においても同様の取り扱いを行う。

上記ガイドライン（MHLW 2012）に従って100 mg錠及び150 mg錠の溶出試験を実施し、100 mg錠及び150 mg錠の*in vitro*溶出プロファイルに基づき両剤の同等性を評価した。当該溶出試験の成績は[redacted]に記載する。図 1に示した溶出プロファイルから予測されるように、これらの成績からも100 mg錠及び150 mg錠の溶出挙動は同等ではないことが示された。

2.7.1.1.2.3　*In vitro* 溶出試験法で得られた結果と生物薬剤学的特性との間の関連性

[redacted]

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験（第 I 相試験）

オラパリブには遺伝毒性の可能性があるため（第 2 部 2.6.6.4.2 項）、健康被験者を対象とした臨床試験は実施できず、また癌患者を対象とした臨床試験も実施上の困難な点があることを考慮し、オラパリブ錠を開発するに当たり、開発後期に生物学的同等性試験が必要になるような製剤変更をしない計画とした。すべての臨床試験で用いた錠剤の核錠の組成は同一であり、組成に変更は加えなかった。臨床試験用ロットは全て実生産用製造施設で製造した。製造スケール、工程及び非機能性フィルムコーティングに軽微な変更があったが、変更前後で *in vitro* 溶出プロファイルは同等であった。

試験 24 では、錠剤及びカプセル剤の種々の用法・用量における薬物動態、安全性及び有効性を検討した（詳細は表 5参照）。本試験で進行固形癌患者を対象に 2 期クロスオーバーで錠剤及びカプセル剤をそれぞれ 3 用量（各用量 6 例）で単回投与し、錠剤とカプセル剤の相対バイオアベイラビリティを検討した。低用量（錠剤 25 mg とカプセル剤 50 mg）及び中用量（錠剤 50 mg とカプセル剤 100 mg）での比較においては、吸収量（用量補正した AUC）は錠剤及びカプセル剤で同程度であったが、吸収はカプセル剤に比べ錠剤の方が速かった（用量補正した C_{max} は錠剤

の方が高かった）（表 2、図 2及び図 3参照）。高用量（錠剤 250 mg とカプセル剤 400 mg）での比較においては用量補正した AUC、C_{max} ともに錠剤の方が高かった（表 2参照）。曝露量の個体間変動はカプセル剤に比べ、錠剤の方が小さかった。AUC の変動係数は、カプセル剤 400 mg で 78%に対し錠剤 250 mg で 37%、C_{max} の変動係数はカプセル剤 400 mg で 47%に対し錠剤 250 mg で 23%であった（試験 24 の治験総括報告書 表 69 参照）。

表 2　　カプセル剤に対する錠剤の相対バイオアベイラビリティ（試験 24）

パラメータ	錠剤 25 mg/ カプセル剤 50 mg n=6	錠剤 50 mg/ カプセル剤 100 mg n=6	錠剤 250 mg/ カプセル剤 400 mg n=6
用量補正した C_{max} の 幾何最小二乗平均の比	1.29	1.53	2.49
90%信頼区間	1.10～1.52	1.11～2.11	1.87～3.31
用量補正した AUC の 幾何最小二乗平均の比	1.03	0.99	1.74
90%信頼区間	0.85～1.24	0.69～1.42	1.36～2.23

錠剤 25 mg では 25 mg 錠 1 錠、50 mg では 25 mg 錠 2 錠、250 mg では 100 mg 錠 2 錠及び 25 mg 錠 2 錠を用いた。
カプセル剤 50、100 及び 400 mg では 50 mg 含有カプセル剤をそれぞれ 1 剤、2 剤及び 8 剤用いた。
試験 24 の治験総括報告書　表 70 より引用

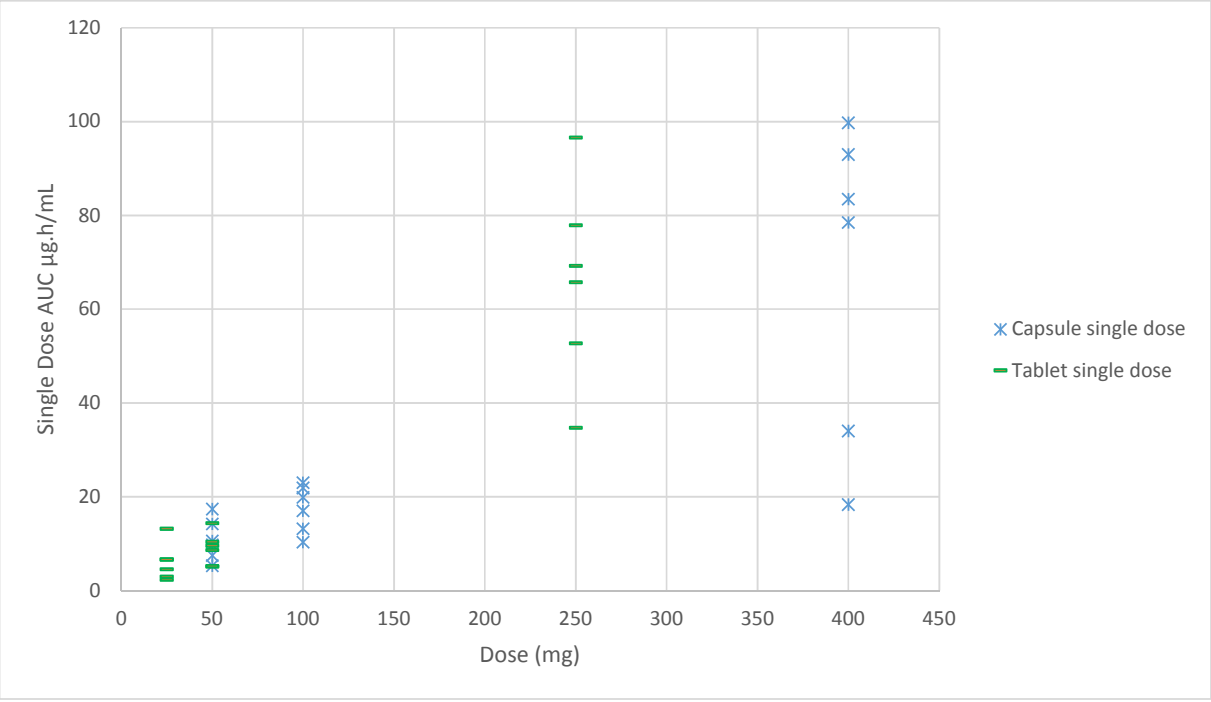


図 2　　オラパリブをカプセル剤あるいは錠剤として単回経口投与したときのオラパリブの AUC（試験 24）

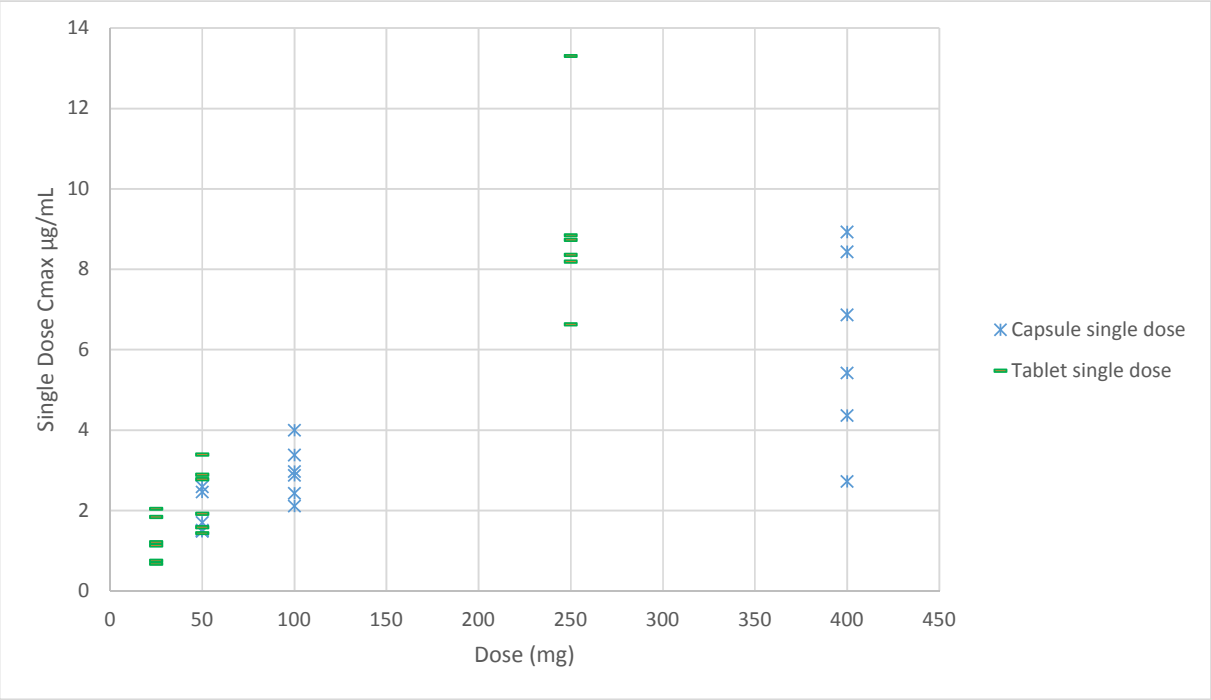


図 3　　オラパリブをカプセル剤あるいは錠剤として単回経口投与したときのオラパリブの C_{max}（試験 24）

異なる試験成績を用いて、錠剤（推奨臨床用量及び市販製剤の含量）とカプセル剤との間でオラパリブの曝露量を比較した。SOLO2 試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）で推定された錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時のオラパリブの AUC_{ss} は、カプセル剤の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-01）から予測されたカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与時の AUC_{ss} の範囲に概ね含まれていた（2.7.1.3.1.3.1項参照）。

試験 24 で、錠剤投与後のオラパリブの体内動態に及ぼす軽食の影響を予備的に検討した結果、軽食はオラパリブの体内動態に影響しないことが示唆された（詳細は2.7.1.3.2項参照）。したがって、SOLO2 試験では軽食摂取後にオラパリブ錠を服用しても良いこととした。

錠剤を用いて食事の影響試験（試験 04）を実施した。結果を2.7.1.3.2項に記載する。空腹時投与と比較し、食後（高脂肪食を摂取）に錠剤を投与したときの AUC の増加はわずか（8%）であった（食後／空腹時の比：1.08、90%信頼区間：1.01～1.16）。食後投与ではオラパリブの吸収は遅延し、t_{max}（中央値）は空腹時投与で 1.5 時間（範囲：0.50～5.85 時間）に対し、食後投与では 4 時間（範囲：1.00～11.97 時間）であった。C_{max} は食後投与により統計学的に有意に 21%低下した（食後／空腹時の比：0.79、90%信頼区間：0.72～0.86）。食後投与によるオラパリブの曝露量の変化は、オラパリブの有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられず（2.7.1.3.2項参照）、オラパリブ錠は空腹時、食後のいずれでも投与可能である。

なお、錠剤の複数の第 I 相試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析の結果から、特に生物薬剤学的特性に関連する所見を2.7.1.3.1.3.3.4項に記載する。

2.7.1.1.4 分析法

2.7.1.1.4.1 製剤に関する分析法

製剤に関する分析法の詳細は第 3 部 P.5.2 項に記載した。

2.7.1.1.4.2 生体試料分析法

2.7.1.1.4.2.1 ヒト生体試料中のオラパリブ濃度定量法

ヒトから得られた種々の生体試料中のオラパリブ濃度を測定する目的で、KuDOS Pharmaceuticals 社（英国 Cambridge）又はアストラゼネカ社が委託し、英国 [redacted] 社（英国 [redacted]）及び [redacted] 社（旧 [redacted] 社、英国 [redacted]）にて分析法を確立した。さらにヒト血漿中オラパリブ濃度測定法を中国 [redacted] 社（中国[redacted]）に技術移管し、クロスバリデーションを実施した。

ヒト生体試料分析法の概略を表 3に示す。

表 3　ヒト生体試料中のオラパリブ濃度測定法

方法	実施施設	試料	定量下限 (ng/mL)	検量線範囲 (ng/mL)	試験番号
HB-05-033	英国 [redacted] 社	血漿	0.500	0.500～500	D2281KPV012 (2229/059)
HB-06-065	英国 [redacted] 社	血漿	20.0	20.0～20,000	D2281KPV012 (2229/059)
HB-08-069	英国 [redacted] 社	血漿	20.0	20.0～20,000	D2281KPV030 (0088/531)[a]
[redacted]100509-1[b]	[redacted] 社	血漿	20.0	20.0～20,000	D2281KPV010 ([redacted]100509-1)
HB-13-046	英国 [redacted] 社	血漿及び緩衝液の混合試料[c]	5.00	5.00～5000	8286720
HB-13-053	英国 [redacted] 社	尿	20.0	20.0～20,000	8286365
[redacted]100509-2	[redacted] 社	尿	20.0	20.0～20,000	D2281KPV011 ([redacted]100509-2)
[redacted]100730-1	[redacted] 社	腫瘍	40.0[d]	40.0～20,000[d]	D2281KPV015 ([redacted]100730-1)

a　試験 D2281KPV030（0088/531）の報告書に HB-06-065 法と [redacted]100509-1 法のクロスバリデーション結果も併せて記載。
b　本法のクロマトグラフィー条件に軽微な変更を加え、バリデーションを実施した。その結果は試験 [redacted]100946-1 の報告書に記載した。
c　血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（Dulbecco’s phosphate buffered saline）を 1:1 の容積比で混合した試料
d　ng/g 単位

個々の生体試料分析法及びそのバリデーション結果について以下に記載する。各臨床試験で用いた生体試料分析法の概要は表 19に示す。各臨床試験で採取された実試料測定時に分析単位毎に品質管理（QC）用試料も同時に測定することで分析法の精度を保証した。QC 試料の測定値は、各臨床試験の治験総括報告書の関連する付録に含めた。これらの QC 試料の測定結果の概略を表 20に示す。また、測定済み試料の残余分の再測定（incurred sample reproducibility［ISR］）を行った場合は、結果を各試験の治験総括報告書に補遺として含めた。その概略を表 21に示す。

ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンリチウム）中のオラパリブ濃度測定法

HB-05-033 法

英国 [redacted] 社にて血漿中オラパリブ濃度測定法を確立した。検量線試料及び QC 試料とともに、実試料（100 µL）に内標準物質としてオラパリブの構造的類似体である KU-0059434 を添加し、固相抽出した後、逆相高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）法によりオラパリブの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted] 用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、1/x の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのオラパリブと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでオラパリブの定量を行った。

フルバリデーションの結果（試験 D2281KPV012［2229/059］）、クロマトグラムにおいてオラパリブの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 0.500 ng/mL であり、検量線の上限は 500 ng/mL であった。オラパリブに関する分析単位内の精度は 1.2%～6.3%、分析単位間の精度は 1.5%～7.6%であった。分析単位内の真度は 92.0%～112.1%、分析単位間の真度は 92.0%～98.9%であった。

HB-06-065 法

臨床試験で得られた実試料を HB-05-033 法により測定したところ、定量下限が低くかつ検量線範囲が狭かったため、分析前に希釈を行わないと多くの実試料でオラパリブ濃度が検量線範囲を超えることが測定初期のデータから示された。英国 [redacted] 社において、血漿中オラパリブ濃度測定法の改良を行った。基本的に HB-05-033 法と同一であるが、固相抽出後に試料を希釈する過程を加えることにより、検量線範囲を高濃度側に変更した HB-06-065 法を開発した。

パーシャルバリデーションの結果（試験 D2281KPV012［2229/059］：報告書には HB-05-033 法のバリデーション試験成績も含む）、クロマトグラムにおいてオラパリブの保持時間付近に内因性の血漿成分に由来する夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 20.0 ng/mL であり、検量線の上限は 20,000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 95.0%～100.4%、精度は 0.7%～13.7%であった。血漿試料の凍結解凍を 4 回繰り返してもオラパリブは安定であった。

また、オラパリブの血漿試料中での安定性を検討したところ、室温で 24 時間まで、約−20℃又は−80℃ で 369 日間までの安定性が確認された（試験 D2281KPI031［0088/549］）。

本法と [redacted] 社が確立した [redacted]100509-1 法とのクロスバリデーションを実施したところ（試験 D2281KPV030［0088/531］）、オラパリブ濃度の測定値は本法に比べ [redacted]100509-1 法の方が定量範囲全体にわたり概ね高かった（両者の濃度比は平均で 1.13）。事前に定めた基準には合致しなかったものの、臨床試験で認められた血漿中オラパリブ濃度の個体間変動を考慮すると、本法と [redacted]100509-1 法との間で認められた測定値の乖離は許容可能なものと考えられ、両定量法は同等の分析性能を有すものと考えられた。

HB-08-069 法

安定な重水素で標識した[$^{2}H_{8}$]-オラパリブを合成し、内標準物質を HB-06-065 法の KU-0059434 から[$^{2}H_{8}$]-オラパリブに変更した HB-08-069 法を英国 [redacted] 社にて確立した。パーシャルバリデーション（試験 D2281KPV030［0088/531］）の結果、クロマトグラムにおいてオラパリブ及び内標準物質の保持時間付近に内因性の血漿成分に由来する夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 20.0 ng/mL であり、検量線の上限は 20000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 89.0%～98.6%、精度は 3.4%未満であった。

[redacted]100509-1 法

本法は [redacted] 社にて確立した。検量線試料及び QC 試料とともに、実試料（100 µL）に内標準物質として[$^{2}H_{8}$]-オラパリブを添加し、固相抽出した後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりオラパリブの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted] 用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^{2}$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのオラパリブと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでオラパリブの定量を行った。

フルバリデーションの結果（試験 D2281KPV010［[redacted]100509-1］）、クロマトグラムにおいてオラパリブの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 20.0 ng/mL であり、検量線の上限は 20000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 100%～116.5%、精度は 1.1%～9.5%であった。分析単位間の真度は 102.7%～106.5%、精度は 2.5%～9.0%であった。

実試料の測定期間中に本法のクロマトグラフィー条件の軽微な変更を行い、パーシャルバリデーションを実施した（試験 [redacted]100946-1）。改良法におけるオラパリブの選択性は良好であり、分析単位内の真度は 91.9%～109%、精度は 1.3%～8.6%であった。

ヒト血漿及び緩衝液の混合試料中のオラパリブ濃度測定法

HB-13-046 法

本法は英国 [redacted] 社にて確立した。臨床試験で得られた実血漿試料に対して平衡透析を行い、血漿及び緩衝液の混合試料（血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水［Dulbecco’s phosphate buffered saline」を 1:1 の容積比で混合した試料）を得た。当該混合試料に、検量線試料及び QC 試料とともに、内標準物質として[$^{2}H_{8}$]-オラパリブを添加し、固相抽出した後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりオラパリブの定量を行った。MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted] 用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^{2}$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのオラパリブと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでオラパリブの定量を行った。

フルバリデーションの結果（試験 8286720）、クロマトグラムにおいてオラパリブの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 5.00 ng/mL であり、検量線の上限は 5000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 92.0%～102.8%、精度は 0.7%～7.1%であった。分析単位間の真度は 97.3%～98.0%、精度は 1.8%～7.0%であった。

透析液（血漿及び緩衝液の混合試料）の凍結解凍を-20°C 及び-80°C の条件で 4 回繰り返したとき、いずれの温度においてもオラパリブは安定であった。オラパリブの透析液中での保存安定性を検討したところ、37°C で 20 時間まで、室温で 26 時間、約−20°C 又は−80°C で 66 日間までの安定性が確認された。

ヒト尿中のオラパリブ濃度測定法

HB-13-053 法

ヒト尿中オラパリブ濃度測定法を英国 [redacted] 社にて確立した。検量線試料、QC 試料及び実試料（100 µL）に内標準物質として KU-0059434 を添加し、固相抽出した後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりオラパリブの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted] 用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのオラパリブと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでオラパリブの定量を行った。

フルバリデーションの結果（試験 8286365）、クロマトグラムにおいてオラパリブ及び内標準物質の保持時間付近に内因性尿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 20.0 ng/mL であり、検量線の上限は 20000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 84.5%～104%、精度は 1.1%～15.0%であった。分析単位間の真度は 91.5%～96.7%、精度は 2.3%～13.7%であった。

オラパリブは、尿試料中において室温で 24 時間まで安定であった。その他の条件における保存安定性は [redacted]100509-2 法の確立時に検討した。

[redacted]100509-2 法

本法は [redacted] 社にて確立した。検量線試料、QC 試料及び実試料（100 µL）に内標準物質として KU-0059434 を添加し、固相抽出した後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりオラパリブの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted]用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのオラパリブと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでオラパリブの定量を行った。

バリデーションの結果（試験 D2281 KPV011［[redacted]100509-2］）、クロマトグラムにおいてオラパリブ及び内標準物質の保持時間付近に内因性尿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 20.0 ng/mL であり、検量線の上限は 200000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 80.1%～112.8%、精度は 2.3%～19.9%であった。分析単位間の真度は 89.5%～106.8%、精度は 6.0%～16.4%であった。

尿試料の凍結解凍を 3 回繰り返してもオラパリブは安定であった。オラパリブの尿試料中での保存安定性を検討したところ、室温で 4 時間、約−20℃ で 6 カ月間までの安定性が確認された。

ヒト腫瘍中のオラパリブ濃度測定法（[redacted]100730-1 法）

本法は [redacted] 社にて確立した。腫瘍 1 g を 3 mL の 10%メタノール水溶液でホモジナイズした後、検量線試料、QC 試料及び腫瘍ホモジネート（50 µL）に内標準物質として $[^2H_8]$-オラパリブを添加し、溶媒（酸性化アセトニトリル）で希釈後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりオラパリブの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted]用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのオラパリブと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでオラパリブの定量を行った。

バリデーションの結果（試験 D2281KPV015［[redacted]100730-1］）、20～20000 ng/g の定量範囲において分析単位間の真度は 91.5%～104.1%、精度は 7.9%以下（20 ng/g では 8.4%以下）であった。分析単位内の真度は 95.3%（20 ng/g では 84.5%）～108.7%、精度は 10.0%以下であった。ただし、オラパリブの保持時間付近に夾雑ピークが認められたため、定量下限を 40 ng/g と判断した。使用できるブランク試料が限られていたことから、40～20000 ng/g の定量範囲において 1 分析単位

のみで真度及び精度を評価したところ、真度は 95.0%～103.3%、精度は 9.4%以下であった。本定量法は 40 ng/g 以上で腫瘍ホモジネート中のオラパリブ及び内標準物質（[$^{2}H_{8}$]-オラパリブ）を選択的かつ特異的に分離・検出することが可能であった。

オラパリブの腫瘍ホモジネート中での保存安定性を検討したところ、室温で 4 時間、約−70°C で 18 カ月間の安定性が確認された。また、腫瘍ホモジネートの凍結解凍を 3 回繰り返しても、オラパリブは安定であった。

2.7.1.1.4.2.2　オラパリブ以外の被験物質のヒト血漿中濃度測定法

オラパリブ以外の化合物のヒト血漿中濃度測定法は、アストラゼネカ社が委託し、[redacted] 社（オランダ [redacted]）、英国 [redacted] 社（英国 [redacted]）、米国 [redacted] 社（米国 [redacted] 又は米国 [redacted]）にて確立し、表 19に示す試験で得られた実試料の測定に用いた。

測定法の概要を表 4に示す。

表 4　オラパリブ以外の被験物質のヒト血漿中濃度測定法の概要

測定法	試料量 (µL)	被験物質	定量下限 (ng/mL)	定量範囲 (ng/mL)	試験番号
ITRHPC	100	イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール	2.00	2.00～1000	0000/495、8236518 及び 8303343
RIFHPC	25	リファンピシン	50.0	50.0～35000	8251-203 及び 2100-365
BA-579	400	4β-ヒドロキシコレステロール	10.0 [a]	10.0～250[a]	AZE598EL-075983-B (PBRL-RD-975)
HB-09-098	25	アナストロゾール	1.00	1.00～100	8216406 及び 2100-633
HB-12-076	50	レトロゾール	1.00	1.00～1000	8264611
HB-14-030	25	タモキシフェン	1.00	1.00～500	8301440
		N-脱メチルタモキシフェン	1.00	1.00～500	
		endoxifen	0.500	0.500～250	

a　単位は nmol/L

2.7.1.1.4.2.3　ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール測定法

血漿（抗凝固剤：EDTA-2K）中のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの同時定量法を英国 [redacted] 社にて確立し、試験 07 で得られた実試料の測定に用いた。

ITRHPC 法

検量線試料、QC 試料及び実試料（100 µL）に内標準物質（[$^{2}H_{5}$]-イトラコナゾール及び[$^{2}H_{5}$]-ヒドロキシイトラコナゾール）を添加し、固相抽出した後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化にはエレクトロスプレーイオン化法を用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、1/x の重み付けを行った最小二乗回帰分析に

より検量線を作成した。実試料でのイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールと内標準物質のピーク面積比をそれぞれ算出し、検量線の同比と比較することでイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの定量を行った。

バリデーションの結果（試験 0000/495）、クロマトグラムにおいてイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 2 ng/mL であり、イトラコナゾール、ヒドロキシイトラコナゾールともに検量線の上限は 1000 ng/mL であった。イトラコナゾールの分析単位内の真度は 87.3%～97.2%、精度は 5.9%～14.3%であり、分析単位間の真度は 95.3%～101.0%、精度は 11.3%～13.2%であった。ヒドロキシイトラコナゾールの分析単位内の真度は 83.0%～99.8%、精度は 4.7%～13.5%であり、分析単位間の真度は 90.3%～100.7%、精度は 9.9%～14.5%であった。

血漿試料の凍結解凍を 3 回繰り返してもイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールは安定であった。イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血漿試料中での保存安定性を検討したところ、室温で 24 時間、約−20℃ で 206 日間、約−70℃ で 168 日間の安定性が確認された。イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールは血液中でも 2 時間安定であった。

2.7.1.1.4.2.4　ヒト血漿中リファンピシン濃度測定法

血漿中（抗凝固剤：EDTA-2K）のリファンピシンの定量法を英国 [redacted] 社にて確立し、試験 08 で得られた実試料の測定に用いた。

RIFHPC 法

検量線試料、QC 試料及び実試料（25 µL）に内標準物質として[$^2H_4$]-リファンピシンを添加し、蛋白質沈降後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりリファンピシンの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化にはエレクトロスプレーイオン化法を用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのリファンピシンと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでリファンピシンの定量を行った。

バリデーションの結果（試験 8251-203）、クロマトグラムにおいてリファンピシンの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 50 ng/mL であり、検量線の上限は 35000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 96.7%～103.4%であり、精度は 2.0%～3.8%であった。

血漿試料の凍結解凍を 6 回繰り返してもリファンピシンは安定であった。リファンピシンの血漿試料中での保存安定性を検討したところ、室温で 24 時間、約−20℃ で 137 日間、約−70℃ で 1886 日間の安定性が確認された。

2.7.1.1.4.2.5　ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度測定法

血漿（抗凝固剤：EDTA-2K）中の 4β-ヒドロキシコレステロールの定量法を [redacted] 社（オランダ）にて確立し、試験 08 で得られた実試料の測定に用いた。

BA-579 法

血漿試料（400 µL）を液-液抽出後に固相抽出し、HPLC-MS/MS 法により 4β-ヒドロキシコレステロールの定量を行った。検量線範囲は 10.0～250 nmol/L であった。本法は事前に規定した選択性、試料の変動、精度、真度、及び頑健性の要件を満たしていた。

バリデーションの結果（試験 AZE598EL-075983-B［PBRL-RD-975］）、分析単位内の精度は 1.7%～4.8%であり、分析単位間の真度は 89.0%～105%、精度は 1.0%～7.6%であった。

4β-ヒドロキシコレステロールの血漿又は血液試料中での保存安定性は以下のとおりであった。

血漿試料

- ベンチトップ（室温）：24 時間
- 凍結解凍安定性（−70°C）：3 回
- 短期安定性（−70°C）：11 日間
- 長期安定性（−70°C）：343 日間

血液試料

- 0°C 及び室温：4 時間

2.7.1.1.4.2.6　ヒト血漿中アナストロゾール濃度測定法

血漿（抗凝固剤：ヘパリン）中のアナストロゾールの定量法を米国 [redacted] 社（米国 [redacted]）にて確立し、D081CC00001 試験で得られた実試料の測定に用いた。

HB-09-098 法

検量線試料、QC 試料及び実試料（25 µL）に内標準物質として[$^{2}H_{12}$]-アナストロゾールを添加し、蛋白質沈降後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりアナストロゾールの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化にはエレクトロスプレーイオン化法を用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、1/x の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのアナストロゾールと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでアナストロゾールの定量を行った。

バリデーションの結果（試験 8216406 及び試験 2100-633）、クロマトグラムにおいてアナストロゾールの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 1 ng/mL であり、検量線の上限は 100 ng/mL であった。分析単位内の真度は 87.8%～97.3%、精度は 1.9%～6.5%であった。分析単位間の真度は 92.3%～95.3%、精度は 2.9%～6.3%であった。

アナストロゾールの血漿試料中での保存安定性は以下のとおりであった。

- ベンチトップ（室温）：24 時間
- 凍結解凍安定性（−20°C）：3 回
- 長期安定性（−20°C）：883 日間

2.7.1.1.4.2.7　ヒト血漿中レトロゾール濃度測定法

血漿（抗凝固剤：ヘパリン）中のレトロゾールの定量法を米国 [redacted] 社（米国 [redacted]）にて確立し、D081CC00001 試験で得られた実試料の測定に用いた。

HB-12-076 法

検量線試料、QC 試料及び実試料（50 µL）に内標準物質として[$^{2}H_{4}$]-レトロゾールを添加し、液-液抽出による前処理を行った後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりレトロゾールの分離・検出を行った。MS/MS 分析におけるイオン化にはエレクトロスプレーイオン化法を用い、陽イオンモードで測定した。内標準物質のピーク面積に対する被験物質のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み

付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料でのレトロゾールと内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することでレトロゾールの定量を行った。

バリデーションの結果（試験 8264611）、クロマトグラムにおいてレトロゾールの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 1 ng/mL であり、検量線の上限は 1000 ng/mL であった。分析単位内の真度は 94.4%～100.0%、精度は 1.5%～4.8%であった。

レトロゾールの血漿又は血液試料中での保存安定性は以下のとおりであった。

血漿試料

- ベンチトップ（室温）：24 時間
- 凍結解凍安定性（-20°C 及び-80°C）：4 回
- 長期安定性（-20°C 及び-80°C）：197 日間

血液試料

- 氷浴上（室温）：2 時間

2.7.1.1.4.2.8 ヒト血漿中タモキシフェン、*N*-脱メチルタモキシフェン及び endoxifen 濃度測定法

血漿（抗凝固剤：EDTA-2K）中のタモキシフェン、*N*-脱メチルタモキシフェン及び endoxifen の定量法を米国 [redacted] 社（米国 [redacted]）にて確立し、D081CC00001 試験で得られた実試料の測定に用いた。

HB-14-030 法

検量線試料、QC 試料及び実試料（25 µL）に内標準物質（タモキシフェンの定量用に[$^2H_5$]-タモキシフェン、N-脱メチルタモキシフェンの定量用に[$^2H_5$]-*N*-脱メチルタモキシフェン、endoxifen の定量用に[$^2H_5$]-*N*-脱メチル-4 ヒドロキシタモキシフェン）を添加し、液-液抽出による前処理を行った後、逆相 HPLC-MS/MS 法によりタモキシフェン、*N*-脱メチルタモキシフェン及び endoxifen の同時定量を行った。MS/MS 分析におけるイオン化にはエレクトロスプレーイオン化法を用いた。内標準物質のピーク面積に対する各被験物質（タモキシフェン、*N*-脱メチルタモキシフェン及び endoxifen）のピーク面積比を用いて、$1/x^2$ の重み付けを行った最小二乗回帰分析により検量線を作成した。実試料での各被験物質と内標準物質のピーク面積比を検量線の同比と比較することで、各被験物質の定量を行った。

バリデーションの結果（試験 8301440）、クロマトグラムにおいて各被験物質の保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限はタモキシフェン及び *N*-脱メチルタモキシフェンが 1 ng/mL、endoxifen が 0.5 ng/mL であり、検量線の上限はタモキシフェン及び *N*-脱メチルタモキシフェンが 500 ng/mL、endoxifen が 250 ng/mL であった。タモキシフェンの分析単位内の真度は 95.5%～106.8%、精度は 2.6%～12.5%であり、分析単位間の真度は 98.7%～100.0%、精度は 4.1%～9.8%であった。*N*-脱メチルタモキシフェンの分析単位内の真度は 92.0%～112.0%、精度は 1.4%～13.2%であり、分析単位間の真度は 95.7%～103.0%、精度は 3.1%～8.6%であった。Endoxifen の分析単位内の真度は 87.6%～104.0%、精度は 1.3%～26.0%であり、分析単位間の真度は 93.2%～100.5%、精度は 3.7%～14.0%であった。

タモキシフェン、N-脱メチルタモキシフェン及び endoxifen の血漿又は血液試料中での保存安定性は以下のとおりであった。

血漿試料

- ベンチトップ（室温）：24 時間
- 凍結解凍安定性（-20°C 及び-80°C）：4 回
- 長期安定性（-20°C 及び-80°C）：362 日間

血液試料

- 氷浴上（室温）：2 時間

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験の一覧

食事の影響試験（試験 04）の他に生物薬剤学試験は実施していない。本概要で成績を引用した第 I 相及び第 II 相試験の概略を表 5に示す。

表 5　　本概要で薬物動態データを引用した進行固形癌患者を対象とした臨床試験の概略及び記載箇所

試験番号	試験内容	例数[a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
生物薬剤学試験					
試験 04 （D0816C00004 試験）	第 I 相試験 錠剤投与時の食事の影響及び QT 間隔への影響試験	56 例	300 mg（150 mg 錠×2） 2 期クロスオーバーデザインに従い、それぞれの投与期に空腹時あるいは食後投与	300 mg bd 5 日間 （150 mg 錠×2）	2.7.1.2.2.1.1項 第 5 部 3.1.1.1 項
カプセル及び錠剤の相対バイオアベイラビリティを検討した臨床試験					
試験 24 （D0810C00024 試験）[b]	第 I 相試験 錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ、錠剤の最大耐量（MTD）、及び第 III 相試験の適切な錠剤用量を検討する試験 <u>相対バイオアベイラビリティ試験パート（コホート 1～3）</u> 2 期クロスオーバーデザインに従い、それぞれの投与期にカプセル剤あるいは錠剤を単回投与	6 例	コホート 1：錠剤 25 mg（25 mg 錠×1）をカプセル剤 50 mg（50 mg カプセル×1）と比較	NA	2.7.1.2.2.1.2項及び臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2 項 第 5 部 3.1.2.1 項
		6 例	コホート 2：錠剤 50 mg（25 mg 錠×2）をカプセル剤 100 mg（50 mg カプセル×2）と比較	NA	
		6 例	コホート 3：錠剤 250 mg（100 mg 錠×2+25 mg 錠×2）をカプセル剤 400 mg（50 mg カプセル×8）と比較	NA	
	<u>継続投与拡大フェーズ CSEP の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）</u>	6 例	グループ 3：250 mg（100 mg 錠×2 錠+25 mg 錠×2）	グループ 3：250 mg bd（100 mg 錠×2+25 mg 錠×2）	
		6 例	グループ 4：300 mg（100 mg 錠×3）	グループ 4：300 mg bd（100 mg 錠×3）	
		5 例	グループ 5：350 mg（100 mg 錠×3+25 mg 錠×2）	グループ 5：350 mg bd（100 mg 錠×3+25 mg 錠×2）	

試験番号	試験内容	例数[a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
		6 例	グループ 5.1：400 mg（100 mg 錠×4）	グループ 5.1：400 mg bd（100 mg 錠×4）	
		5 例	グループ 5.2：450 mg（100 mg 錠×4+25 mg 錠×2）	グループ 5.2：450 mg bd（100 mg 錠×4+25 mg 錠×2）	
	CSEP の有効性拡大フェーズ カプセル剤及び錠剤投与時の安全性を比較する並行群間比較	12 例	NA	グループ 1：200 mg bd（100 mg 錠×2）	
		10 例	NA	グループ 1：400 mg bd（50 mg カプセル×8）	
		18 例	グループ 6：300 mg（200 mg 錠×1+100 mg 錠×1）	グループ 6：300 mg bd（200 mg 錠×1+100 mg 錠×1）	
		16 例	グループ 6：400 mg（200 mg 錠×2）	グループ 6：400 mg bd（200 mg 錠×2）	
		18 例	グループ 6：400 mg（50 mg カプセル×8）	グループ 6：400 mg bd（50 mg カプセル×8）	
	CSEP（グループ 2） 2 期クロスオーバーデザインに従い、それぞれの投与期にカプセル剤あるいは錠剤を反復投与	6 例	NA	400 mg bd（50 mg カプセル×8 又は 200 mg bd（100 mg 錠×2)	
	CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）	16 例	200 mg（200 mg 錠×1）	200 mg tds 連日投与（200 mg 錠×1）	
		14 例	250 mg（200 mg 錠×1+25 mg 錠×2）	250 mg tds 間欠投与（200 mg 錠×1+ 25 mg 錠×2）	
		16 例	400 mg（200 mg 錠×2）	400 mg bd 間欠投与（200 mg 錠×2）	
		15 例	400 mg（200 mg 錠×2）	400 mg od 連日投与（200 mg 錠×2）	

試験番号	試験内容	例数 [a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
その他の臨床試験（錠剤を使用した試験）					
試験 01 (D081BC00001 試験)	第 I 相試験 日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブ錠の用量漸増試験	4 例	200 mg（200 mg 錠×1）	200 mg bd 15 日間 （200 mg 錠×1）	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.8 項 第 5 部 3.3.2.1 項
		7 例	300 mg（200 mg 錠×1+ 100 mg 錠×1）	300 mg bd 15 日間 （200 mg 錠×1+100 mg 錠×1 ）	
試験 05 （D0816C00005 試験） （継続中）	第 I 相試験 肝機能障害患者における薬物動態試験： パート A（肝機能障害の影響評価）、パート B（継続投与で安全性評価）	合計 24 例 肝機能正常： 13 例 軽度機能障害： 10 例 中等度機能障害：1 例	300 mg（150 mg 錠×2）	NA	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.4 項 第 5 部 3.3.3.1 項
試験 06 （D0816C00006 試験）	第 I 相試験 腎機能障害患者における薬物動態試験： パート A（腎機能障害の影響評価）、パート B（継続投与で安全性評価）	合計 42 例 腎機能正常： 14 例 軽度障害： 14 例 中等度障害： 14 例	300 mg（150 mg 錠×2）	NA	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.3 項 第 5 部 3.3.3.2 項
D0816C00007 試験 （試験 07）	第 I 相試験 イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）との相互作用及び QT 間隔への影響試験	57 例	パート A オラパリブ：100 mg（100 mg 錠×1）を投与 1 日及び 9 日に単回投与 イトラコナゾール：200 mg を投与 5～11 日に od 投与	パート B 及び C 300 mg bd 投与 （150 mg 錠×2）	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.6 項 第 5 部 3.3.4.1 項

試験番号	試験内容	例数 [a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
試験 08（D0816C00008 試験）	第 I 相試験 リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）との相互作用試験	22 例	パート A オラパリブ：300 mg（150 mg 錠×2）を投与 1 日及び 14 日に単回投与 リファンピシン：600 mg を投与 5～17 日に od 投与	NA	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.7 項 第 5 部 3.3.4.2 項
D081CC00001 試験	第 I 相試験 内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾール）との相互作用試験	合計 76 例 コホート 1：29 例 コホート 2：22 例 コホート 3：25 例	NA	**パート A** 投与期間 1 300 mg bd（150 mg 錠×2）を投与 1～5 日に 5 日間。 投与期間 2 コホート 1：タモキシフェン 60 mg od（負荷用量）を 4 日間投与し、その後 20 mg od（維持用量）を 13 日間投与。 コホート 2：アナストロゾール 1 mg od を 10 日間投与。 コホート 3：レトロゾール 2.5 mg od を 29 日間投与。	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.10 項 第 5 部 3.3.2.3 項

試験番号	試験内容	例数[a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
				投与期間 3 コホート 1：オラパリブ 300 mg bd とタモキシフェン 20 mg od を 5 日間併用投与。 コホート 2：オラパリブ 300 mg bd とアナストロゾール 1 mg od を 5 日間併用投与。 コホート 3：オラパリブ 300 mg bd とレトロゾール 2.5 mg od を 5 日間併用投与。	
				パート B 300 mg bd（150 mg 錠×2）（原則、オラパリブ単独）	
SOLO2 試験（D0816C00002 試験）	第 III 相試験	94 例	300 mg（150 mg 錠×2）	300 mg bd（150 mg 錠×2）	臨床的有効性 2.7.3.2.2 項 第 5 部 3.5.1.1 項
その他の臨床試験（カプセルを使用した試験）					
D0810C00001 試験	第 I 相試験 日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブカプセルの用量漸増試験	3 例	100 mg（50 mg カプセル×2）	100 mg bd（50 mg カプセル×2）	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.9 項
		3 例	200 mg（50 mg カプセル×4）	200 mg bd（50 mg カプセル×4）	

試験番号	試験内容	例数 [a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
		6 例	400 mg（50 mg カプセル×8）	400 mg bd （50 mg カプセル×8）	第 5 部 3.3.2.3 項
試験 10 （D0810C00010 試験）	第 I 相試験 マスバランス試験	6 例	100 mg（[^{14}C]-オラパリブを含有する） （50 mg カプセル×2）	NA	臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1 項 第 5 部 3.3.2.2 項
母集団薬物動態解析又は IVIVC モデル解析					
カプセルの試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析及び薬物動態/薬力学（PK/PD）解析（Olaparib-MS-01）[c]	カプセル剤の臨床試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析並びに曝露量と有害事象又は有効性との関連性の解析	293 例	用量：10、20、40、60、80、100、200、400 及び 600 mg 製剤：カプセル剤	10、20、40 及び 80 mg od 並びに 60、100、200、400 及び 600 mg bd（カプセル剤）	2.7.1.4.4項 第 5 部 3.3.5.1 項
錠剤の試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析（Olaparib-MS-02）[c]	錠剤の第 I 相試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析並びに曝露量と有害事象又は有効性との関連性の解析	296 例	用量：100、200、250、300、350、400 及び 450 mg 製剤：錠剤	400 mg od、200、250、300、350、400 及び 450 mg bd 並びに 200 及び 250 mg tds	臨床薬理試験 2.7.2.2.4.1 項 第 5 部 3.3.5.2 項

試験番号	試験内容	例数 [a]	単回投与 用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	反復投与 用法・用量、剤形、含量及び錠数あるいはカプセル数	記載箇所
SOLO2 試験における母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析（Olaparib-MS-03）[c]	SOLO2 試験（錠剤を使用）で実施した母集団薬物動態解析並びに曝露量と有害事象又は有効性との関連性の解析	94 例	用量：300 mg （150 mg 錠×2）	300 mg bd （150 mg 錠×2）	臨床薬理試験 2.7.2.2.4.2 項 第 5 部 3.3.5.3 項
In vitro - in vivo 相関（IVIVC）解析（Olaparib-IVIVC-01）	試験 24 のコホート 1 のデータを用いた実施した、カプセル剤及び錠剤の溶出試験成績（*in vitro*）とヒトでの体内動態（*in vivo*）の関連性（IVIVC）を解析	6 例	錠剤の用量：25 mg （25 mg 錠×1） カプセル剤の用量：50 mg （50 mg カプセル×1）	NA	2.7.1.2.2.2 項 第 5 部 3.1.3.1 項

a　薬物動態解析対象集団の例数
b　相対バイオアベイラビリティ試験パートを除き、本概要には錠剤投与時の薬物動態データに限って提示する。g*BRCA* 変異陽性乳癌及び卵巣癌患者を継続投与拡大フェーズ（CSEP）に組み入れた。CSEP 及び有効性拡大フェーズでは、各投与レジメンにおいて、初回投与後に頻回採血により血漿中濃度を測定したが、次の投与までの評価であったため、C_{max}、C_{min} 及び投与間隔での AUC（$AUC_{(0-\tau)}$）のみを算出した。反復投与時には、次の投与までの間に少数時点で検体を採取し、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを求めた。
c　錠剤の含量及び錠数並びにカプセル剤の含量及びカプセル数は各臨床試験を参照のこと
bd：1 日 2 回、od：1 日 1 回、tds：1 日 3 回
NA：該当せず

2.7.1.2.2 個々の試験結果の要約

本項には個々の試験結果について、その要約を薬物動態の結果を中心に記載する。

2.7.1.2.2.1 臨床試験

試験 04 では錠剤投与時の曝露量に及ぼす食事の影響を検討し、試験 24 ではカプセル剤と錠剤の相対バイオアベイラビリティを評価した。試験 04 及び試験 24 の成績について2.7.1.2.2.1.1項及び2.7.1.2.2.1.2項に要約する。

当該 2 試験に加え、試験 07 及び試験 08 の成績を用いて以下の検討を行った。なお、試験 07 及び試験 08 はそれぞれ強力な CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物相互作用を評価した試験である。試験 07 及び試験 08 の成績はそれぞれ臨床薬理試験 2.7.2.2.2.6 項及び 2.7.2.2.2.7 項を参照のこと。

- 試験 04、07、08 及び 24 のオラパリブを単独療法で空腹時に単回投与したときの薬物動態データを併合し、オラパリブの曝露量及び用量比例性の評価に用いた。
- 試験 04、07 及び 08 で、オラパリブを 100 mg 錠あるいは 150 mg 錠を用いて単独療法で空腹時に単回投与したときの 2 製剤間で比較した。

2.7.1.2.2.1.1 試験 04（D0816C00004 試験）

表題：

進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠経口投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響及び QT 間隔に対する影響を検討する無作為化非盲検第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 3.1.1.1 項を参照のこと。

主要目的：

進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠経口投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響を検討する。

主な副次的目的：

オラパリブ錠を単回及び反復経口投与後の QT 間隔に対する影響、並びにオラパリブ錠経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

3 つのパートからなる無作為化、非盲検、第 I 相試験。パート A では、オラパリブ 300 mg（150 mg 錠 2 錠）を一晩絶食後、又は食後（高脂肪食を摂取）に少なくとも 5 日間の休薬期間を設けて単回投与した。パート A でオラパリブの体内動態に対する食事の影響及び単回投与後の QTc 間隔に対する影響を評価した。パート B では、オラパリブ 300 mg（150 mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回 5 日間投与し、反復投与後の QTc 間隔に対する影響を評価した。パート C では、パート B 終了後、患者及び治験担当医師が病勢進行を確認、又は臨床上のベネフィットがない若しくは他の中止理由があると治験担当医師が判断するまでオラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与を継続した。

対象集団：

パート A で標準治療が奏効しない進行固形癌患者 60 例がオラパリブの投与を受け、パート B に 57 例が移行し、さらにパート C に 55 例が移行した。大部分は女性で（60 例中 46 例）、年齢は 36～85 歳、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）は 0 又は 1 であった。原発巣は卵巣が最も多く、次いで乳房、肺、結腸直腸、腹膜及び前立腺の順で、大部分の患者が転移病変を有していた。

薬物動態の結果：

オラパリブ錠を食後投与（高脂肪食）した場合、オラパリブの吸収速度は変化したが、吸収量は影響を受けなかった。t_{max}（中央値）は空腹時投与の 1.5 時間（範囲：0.5～5.85 時間）に対し食後投与では 4 時間（範囲：1～11.97 時間）であり、食後投与でオラパリブの吸収は遅延した。また、C_{max} は食後投与により統計学的に有意に低下した（食後／空腹時の比：0.79、90%信頼区間：0.72～0.86）。一方、食後投与でオラパリブの AUC に臨床的に重要な影響は認められなかった（食後／空腹時の比：1.08、90%信頼区間：1.01～1.16）。また、C_{max} 及び AUC の個体間変動は食事による明らかな影響を受けなかった。AUC の幾何変動係数は食事条件に依らず 55～57%であった。

結論：

オラパリブ錠を食後投与したとき、オラパリブの体内動態に臨床上問題となる影響は認められず、オラパリブ錠は空腹時又は食後のいずれにおいても投与可能であることが示された。また、オラパリブ投与に関連して、QTc 間隔に臨床上問題となる影響は認められなかった。

2.7.1.2.2.1.2　試験 24（D0810C00024 試験）

表題：

進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤とカプセル剤の相対バイオアベイラビリティを評価する無作為化 2 期クロスオーバー第 I 相試験

試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2 項を参照のこと。治験総括報告書は第 5 部 3.1.2.1 項を参照のこと。

本試験は、「相対バイオアベイラビリティ試験パート」及び「継続投与拡大パート」の 2 つのパートより構成される。相対バイオアベイラビリティ試験パートは、3 コホートから成る「薬物動態フェーズ（PKP）」及び「継続投与フェーズ（CSP）」の 2 つのフェーズで構成される。継続投与拡大パートは、グループ 1 及び 2 から成る「継続投与拡大フェーズ（CSEP）」、グループ 3～6 から成る「継続投与フェーズの用量漸増フェーズ（CSEP の用量漸増フェーズ）」及びグループ 8 から成る「継続投与フェーズの錠剤無作為割付けフェーズ（CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ）」の 3 つのフェーズから構成される。

主要目的：

- PKP：錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価する。
- CSP：カプセル剤の更なる安全性及び忍容性を評価する。
- CSEP：錠剤の安全性及び忍容性をカプセル剤と比較する。
- CSEP の用量漸増フェーズ及び CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ：g*BRCA1/2* 変異陽性卵巣癌又は乳癌患者を対象とし、錠剤（200 mg 以上）又はカプセル剤（400 mg）を 1 日 2 回反復投与したときの安全性及び忍容性を製剤間で比較する。

主な副次的目的：

- PKP：錠剤及びカプセル剤を投与したときの末梢血単核球における PARP 阻害の程度を比較検討する。錠剤及びカプセル剤の安全性と忍容性を検討する。
- CSEP：錠剤（200 mg）及びカプセル剤（400 mg）を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における曝露量を比較する。錠剤及びカプセル剤の有効性を検討する。
- CSEP の用量漸増フェーズ及び CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ：錠剤（選択された用量）及びカプセル剤（400 mg）を 1 日 2 回反復投与したときの投与 1 日目及び定常状態における曝露量を製剤間で比較する。錠剤及びカプセル剤の有効性を検討する。

治験デザイン：

無作為化、クロスオーバー、相対バイオアベイラビリティ試験（錠剤及びカプセル剤）。続けて錠剤の用量漸増フェーズ（MTD 評価）、投与拡大フェーズ（錠剤及びカプセル剤の有効性及び忍容性の比較）及び有効性の比較を実施。

対象集団：計 197 例（18 歳以上、PKP 以外は大部分が女性患者）。標準治療が奏効しない進行固形癌患者を無作為化。CSEP では g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌又は乳癌患者を組み入れ。4 カ国（英国、スイス、ベルギー、オーストラリア）10 施設で試験に患者を組み入れ、無作為化。患者の大部分は ECOG PS が 0～1。ECOG PS が 2 の患者はグループ 1、4 及び 5.1 に各 1 例（それぞれ錠剤 200 mg、300 mg 及び 400 mg 群）、グループ 6 に 4 例（錠剤 200 mg 及び 300 mg 群に各 2 例）。原発巣は乳房及び卵巣が多く、次いで結腸直腸の順で、大部分の患者が転移病変を有していた。

薬物動態の結果：

相対バイオアベイラビリティ試験パート（PKP）：

3 コホートで相対バイオアベイラビリティを検討した（コホート 1：錠剤 25 mg とカプセル剤 50 mg との比較、コホート 2：錠剤 50 mg とカプセル剤 100 mg との比較、コホート 3：錠剤 250 mg とカプセル剤 400 mg との比較）。コホート 1 及び 2 では、用量補正した C_{max} はカプセル剤より錠剤投与後の方が高い傾向にあり、用量補正した AUC は両剤形間で同程度の値であった。しかしながらコホート 3 では、用量補正した C_{max} 及び AUC はカプセル剤（400 mg）より錠剤（250 mg）投与後の方がそれぞれ 2.5 倍及び 1.7 倍高い値を示した。したがって、錠剤とカプセル剤は生物学的に同等ではないと考えられ、高い用量におけるオラパリブの溶解度は錠剤の方が高かった。

以下には、3 コホートの患者に錠剤を投与したときの結果を示す。

オラパリブ錠を 25、50 及び 250 mg の用量で単回経口投与したとき、オラパリブの吸収は速やかで、概ね投与後 0.5～2 時間で C_{max} に達した。曝露量はほぼ用量比例的に増加し、用量増加 2 倍及び 10 倍に対し、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1.9 倍及び 7.5 倍、AUC の幾何平均値はそれぞれ 1.6 倍及び 12.2 倍増加した。

継続投与拡大フェーズ（CSEP）：

試験 24 のグループ 2 では 6 例の進行固形癌患者を対象として、錠剤及びカプセル剤の両方を異なる時期に反復経口投与し、定常状態における血漿中オラパリブ濃度を測定した。グループ 2 の患者を、2 つの投与群（Sequence 1：錠剤を 200 mg の用量で 1 日 2 回 7 日間投与した後、投与 8 日から投与 15 日までカプセル剤を 400 mg の用量で 1 日 2 回 8 日間投与した。Sequence 2：カプセル剤を 400 mg の用量で 1 日 2 回 7 日間投与した後、投与 8 日から投与 15 日まで錠剤を 200 mg の用量で 1 日 2 回 8 日間投与した）に無作為に割り付け、錠剤及びカプセル剤を投与したときの定常状態のオラパリブの薬物動態パラメータを同一患者で比較した。投与 15 日以降は、

全ての患者に対し、治療が終了するまで錠剤 200 mg の 1 日 2 回投与を継続した。用量で補正した $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値はカプセル剤（400 mg）に比べ錠剤（200 mg）の方がそれぞれ 98%及び 58%高かった（試験 24 の治験総括報告書 表 11.2.25.3 参照）。結果的にカプセル剤の 1/2 用量の錠剤を投与しても、オラパリブの曝露量は錠剤の方がやや低い程度であり、$C_{ss,max}$ の幾何平均値は同程度であり（錠剤：8.02μg/mL、カプセル剤：8.10 μg/mL）、AUCss の幾何平均値の差は約 20%であった（錠剤：38.4 μg·h/mL、カプセル剤：48.5μg·h /mL)（試験 24 の治験総括報告書 表 11.2.23.1 参照）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回反復投与時の $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値は、いずれもカプセル剤 400 mg 1 日 2 回反復投与時の値より高かった（概ね 1.5～2 倍）。また、錠剤を 200 mg 1 日 3 回（連日投与）、250 mg 1 日 3 回（間欠投与）及び 400 mg 1 日 2 回（間欠投与）のいずれの投与スケジュールで反復投与した場合でも、$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値はカプセル剤 400 mg 1 日 2 回反復投与時の値より高かった。

結論：

患者の利便性も考慮の上、有効性、安全性及び忍容性の結果から錠剤 300 mg 1 日 2 回投与により良好なベネフィット・リスクバランスが認められたことから、当該用法・用量を第 III 相試験における単独療法の推奨用量として選択した。

2.7.1.2.2.2 IVIVC モデル解析

表題：

オラパリブ錠及びカプセル剤の IVIVC モデルの確立（Olaparib-IVIVC-01）

報告書は第 5 部 3.1.3.1 項を参照のこと。

In vitro 溶出試験成績とヒトにおける体内動態（*in vivo*）との関連性を評価し、正式な *in vitro* - *in vivo* 相関（IVIVC）試験を実施した場合にレベル A の IVIVC（FDA Guidance 1997b）を確立できる可能性を評価する目的で、予備解析を実施し、[redacted]に実施する溶出試験で得られた溶出試験成績が臨床試験で得られたヒトでの体内動態と関係性があるか評価した。解析の結果、*in vitro* 放出と *in vivo* 吸収との間に時間に関する補正係数を設定することにより、溶出曲線とヒトでの累積吸収量の推移との関係を傾き約 1 の単純な線形モデルで記述可能であることが示唆された。当該 IVIVC モデルは内部バリデーションによりその頑健性が示されており、*in vitro* 溶出試験成績とヒトにおける体内動態（*in vivo*）に関連性があることが示された。

当該 IVIVC モデルは、臨床試験で認められた吸収速度の変動を予測することが可能であり、種々の錠剤の *in vivo* 性能を予測する際に適用した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 オラパリブ錠のバイオアベイラビリティ

オラパリブの pK_a は-1.16（塩基）及び 12.07（酸）であるため、生理学的な pH 範囲でオラパリブは非解離であり、pH に依存しない溶解度を示す（第 3 部 P.2.1.1 項参照）。[redacted]オラパリブのうち、最も高い溶解度（約 [redacted] mg/mL）を示す[redacted] [redacted] においても生理学的 pH 範囲にお

いて 300 mg の用量では 250 mL 以下の水性緩衝液には溶解しないことから、[redacted]オラパリブは BCS ガイダンスによると低溶解性の化合物に分類される。

Caco-2 を用いて膜透過性を探索的に検討したところ、オラパリブは中程度の膜透過性を示した。オラパリブは低濃度（10 μM）で P-糖蛋白質（P-gp）を介して排出されることが示唆されているが（試験 KMX006）、以下に示す理由から、この輸送系は錠剤の推奨臨床用量（300 mg 1 日 2 回投与）では飽和していると推察される。

- Caco-2 を用いた膜透過性試験において、オラパリブの濃度を 10 μM から 260 μM に増加させたとき、オラパリブの efflux ratio は 7 から 2 に低下した
- ヒトの腸液量を 250 mL と仮定し、300 mg を投与した場合、ヒト腸液中のオラパリブ濃度は 2762 μM（300 mg/250 mL=1.2 mg/mL）と推定されるが、[redacted]オラパリブの溶解度は約 [redacted]μM（約 [redacted]mg/mL）であった

溶解度及び膜透過性のデータから、オラパリブは FDA の BCS 分類クラス IV の化合物に分類される。なお、[redacted]オラパリブの溶解度に比べ、[redacted]オラパリブの溶解度（約 [redacted]mg/mL）は約 [redacted]倍高い。錠剤中のオラパリブは[redacted]であり、これを投与することにより、25～450 mg の用量範囲においてオラパリブの AUC に用量比例性が認められたことから（2.7.1.3.1.3.2項参照）、450 mg の用量以下では溶解度及び膜透過性に起因して吸収量は低下しないことが示唆された。[redacted]オラパリブを[redacted]として安定させ、*in vivo* で[redacted]オラパリブが溶出する製剤（錠剤）を選択することにより、生物薬剤学的特性に関連するリスクを低減させた。オラパリブを[redacted]として安定化することにより、*in vivo* での吸収時にみかけの溶解性を増加させ、製剤性能を改善することを意図した。

オラパリブ錠は、[redacted]及び[redacted]を両方とも含まない[redacted]の[redacted]である。そのため、従来の迅速に[redacted]する錠剤にみられる欠陥モードの影響を必ずしも評価する必要はない。錠剤の工程パラメータを緻密に調査しても、製造工程に関連する明らかに欠陥モードは認められない。工程パラメータに通常の範囲から著しく逸脱した変動が生じることを Design of Experiments（DOE）で想定したところ、[redacted]、[redacted]、[redacted]の[redacted]又は[redacted]の変動が[redacted]に実施する溶出試験の結果に著しい影響を及ぼすことはなかった（第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development 参照）。

しかしながら、上記の製剤設計を考慮すると、錠剤中での[redacted]オラパリブの残留量がこの種の製剤の重要な欠陥モードになることは明らかである。オラパリブは[redacted]に比べ[redacted]の方が *in vivo* で溶解度が低い。したがって、[redacted]で原薬の[redacted]が不十分な場合に以降の工程又は保存中に再結晶化が起こり、錠剤中に[redacted]オラパリブが残留した場合、錠剤の性能に影響が生じ、*in vivo* での溶出性能に影響を及ぼす可能性がある。

オラパリブ錠の製造の[redacted]では、その条件が頑健であり、工程内で高感度な外観検査を行うことから、[redacted]オラパリブを測定可能な濃度で含有する錠剤が製造されるリスクは極めて低い。しかしながら、[redacted]オラパリブの残留量が異なる変動錠を製造して、[redacted]オラパリブの残留量がオラパリブの溶出挙動に及ぼす影響及び *in vivo* 吸収に及ぼす可能性を調査し、結晶を含むオラパリブ錠の体内動態に及ぼす影響を検討した

検討の目的は以下のとおりである。

- [redacted]オラパリブの残留量が溶出プロファイルに及ぼす影響を定量的に評価する。
- [redacted] モデルを用いて、溶出率の低下が *in vivo* 吸収に及ぼすリスクを評価する。

- オラパリブの *in vitro* 溶出プロファイルと *in vivo* 曝露量の関係を定量的に評価し、*in vitro* 溶出試験の生物学的な関係性を評価するとともに、[redacted]オラパリブの残留量が異なる変動錠についてその *in vivo* 性能を予測する。

2.7.1.3.1.1　[redacted]オラパリブの含有量がオラパリブの溶出に及ぼす影響

[redacted]溶出試験結果を図　に示す。

[redacted]

図 4　[redacted]溶出プロファイル[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.7.1.3.1.2 [redacted] モデルを用いた試験

[redacted]

（図 5）。



図 5　　オラパリブ 150 mg 錠　　溶出プロファイル



図 6　　オラパリブ [redacted] 100 mg 錠 [redacted]
150 mg 錠 [redacted] 溶出プロファイル

[redacted]

[redacted]

[redacted]（図 7参照）。[redacted]
[redacted]（表 6参照）。

表 6 [redacted]

[redacted]



図 7

2.7.1.3.1.3 オラパリブ錠をヒトに投与したときの曝露量

複数の試験で実施したノンコンパートメント解析の結果を併合し、錠剤投与時の曝露量について、その用量比例性を評価するとともに、含量の異なる錠剤間（100 mg 錠及び 150 mg 錠）で比較を行った。

SOLO2 試験で使用した 150 mg 錠は市販用製剤と同一であり、臨床開発期間中に処方の変更は行っていない。また、当該試験では同一の製造施設にて実生産スケールで製造された錠剤を用いており、150 mg 錠に対する生物学的同等性試験は不要である。

オラパリブの毒性プロファイルから臨床試験は癌患者対象となるため、絶対バイオアベイラビリティを検討する臨床試験は実施しなかった。ただし、ヒトマスバランス試験（D0810C00010 試験［試験 10］）の結果から、オラパリブ（[^{14}C]-オラパリブを含有）を 100 mg の用量でカプセルとして単回経口投与したとき、尿中に排泄された放射能量が投与量の 44.1%、糞便中に排泄された代謝物の量が投与量の 39.4%であったことから、吸収率は 80%を上回るものと予測された。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルより、オラパリブの吸収率は 100%に近く、消化管での初回通過代謝を回避する薬物の割合も約 100%と予測された（Olaparib Tablet PBPK Model Report の 5.6.3 項参照）。

相対バイオアベイラビリティ試験（試験 24）で、錠剤及びカプセル剤投与後のオラパリブの体内動態を評価した（2.7.1.1.3項参照）。有効性、安全性及び忍容性プロファイル並びに 1 日 2 回投与の患者の利便性から総合的に判断した結果、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与が全般的に良好なベネフィット-リスクバランスを示し、以降の第 III 相試験における単独療法の推奨用量として選択された（2.7.1.2.2.1.2項参照）。

オラパリブ錠を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。食後投与（高脂肪食）で吸収速度は低下したが（t_{max} は 2.5 時間遅延、C_{max} は 20%低下）、AUC には有意な影響は認められなかった。したがって、オラパリブ錠は空腹時、食後のいずれにでも投与可能である（2.7.1.3.1.4項参照）。

2.7.1.3.1.3.1 錠剤及びカプセル剤を投与したときの曝露量の比較

試験 24 では、カプセル剤及び錠剤を投与したときの曝露量を比較した（2.7.1.1.3項参照）

SOLO2 試験において錠剤 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのオラパリブの曝露量を母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）により予測したところ、カプセル剤の臨床試験（D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00008 試験、D0810C00009 試験、D0810C00012 試験及び試験 24）成績を併合して実施した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-01）においてカプセル剤 400 mg を 1 日 2 回投与したときに予測される曝露量の範囲に概ね含まれており、個体間変動の程度も両解析で同程度であった（表 7参照）。

錠剤の複数の第 I 相試験（試験 01、04、07、08 及び 24）成績を併合して実施した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）の結果、錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値は、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回反復投与後の値（Olaparib-MS-01）に比べ、それぞれ 59%、24%及び 55%高い値を示した。錠剤における $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の個体間変動はそれぞれ 39%、50%及び 87%であった（表 7参照）。錠剤投与後の方が高い曝露量を示したが、オラパリブの安全性プロファイルに影響はないものと考えられた（臨床的安全性 2.7.4.3 項及び 2.7.4.5 項参照）。Olaparib-MS-02 及び SOLO2 試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）では、曝露量とヘモグロビン値低下及び疲労との間に関連性が認められたが、その他の

安全性に関する項目について、曝露量と有意な関連性を示すものは認められなかった。ヘモグロビン値の低下については、オラパリブの曝露量が増加するとヘモグロビン値の合成が阻害されるPK/PD モデルにより説明可能であった。曝露量と疲労との間に関連性は低く、オラパリブの曝露量が増加しても疲労の発現率の増加は僅かであった（Olaparib-MS-03）。なお、ヘモグロビン値低下、疲労ともに実臨床において観察及び管理が可能な事象と考えられる。

表 7　　錠剤及びカプセル剤投与後のオラパリブの定常状態における曝露量の比較

パラメータ	要約統計量	カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与	錠剤 300 mg 1 日 2 回投与	
		Olaparib-MS-01[a]	Olaparib-MS-03	Olaparib-MS-02
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	例数	68	94	131
	幾何平均値（範囲）	5.73 (1.57～14.2)	7.12 (3.9～15)	9.10 (4.26～25.5)
	幾何変動係数（%）	NC	26.9	38.7
AUC_{ss} (μg.h/mL)	例数	68	94	131
	幾何平均値（範囲）	48.1 (8.57～154)	40.7 (17～120)	59.7 (25.5～183)
	幾何変動係数（%）	NC	39.5	49.7
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	例数	68	94	131
	幾何平均値（範囲）	1.26 (0.08～8.08)	1.15 (0.28～6.2)	1.95 (0.35～11.5)
	幾何変動係数（%）	NC	72.3	86.5

a Olaparib-MS-01 から予測された D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00012 試験及び試験 24 における曝露量を要約した。Olaparib-MS-01 では幾何変動係数は算出せず。
Olaparib-MS-01 報告書の表 6、Olaparib-MS-02 報告書の表 9 及び Olaparib-MS-03 報告書の表 13 から引用した。

Olaparib-MS-03 から予測された錠剤 300 mg 1 日 2 回反復経口投与時のオラパリブの曝露量は、Olaparib-MS-02 で予測された同一用法・用量投与時の曝露量より僅かに低かった。$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値は Olaparib-MS-02 に比べ、S Olaparib-MS-03 の方がそれぞれ 22%、32%及び 41%低かった（表 7参照）。当該事象が認められた原因について、以下のように考察した。詳細は2.7.1.3.1.3.1項に記載する。

- Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03 で予測されたオラパリブの曝露量を腎又は肝機能、人口統計学的特性、ECOG PS で層別して視覚的に比較したところ、サブグループ間で曝露量は同程度であり、これらの因子で Olaparib-MS-02 と Olaparib-MS-03 との間の乖離を説明することはできなかった。
- 第 I 相試験（試験 01、04、07、08 及び 24）と SOLO2 試験で得られた試料は全て同一の分析法により測定しており、検量線又は QC 試料を調製する際に用いた標準液も共通である。QC 試料の測定結果に、一貫した傾向は認められなかった。したがって、上記乖離に生体試料分析が寄与している可能性は低いものと考えられた。
- [redacted]に実施する溶出試験の結果、臨床試験で用いた全てのロットで溶出プロファイルに明らかな差異は認められなかった。オラパリブの溶出率（%）には僅かな変動が認められたものの、設定した規格を満たしていた。したがって、上記乖離に溶出挙動の変動が寄与している可能性は低いものと考えられた。

Olaparib-MS-02 と Olaparib-MS-03 との間でオラパリブの曝露量に乖離が認められたが（表 7参照）、これは試験間差を反映しているものと推察された。図 8及び図 9より、錠剤を投与したときのオラパリブの曝露量には大きな試験間差が認められた。

錠剤では生物薬剤学上の特性が改良され、カプセル剤より少ない用量ユニット数でオラパリブが効果を発現する曝露量に達する。錠剤では AUC が用量比例的に増加し（2.7.1.3.1.3.2項参照）、オラパリブ 300 mg を錠剤で投与したときの AUC は、400 mg をカプセルで投与したときの AUC と同程度であった。

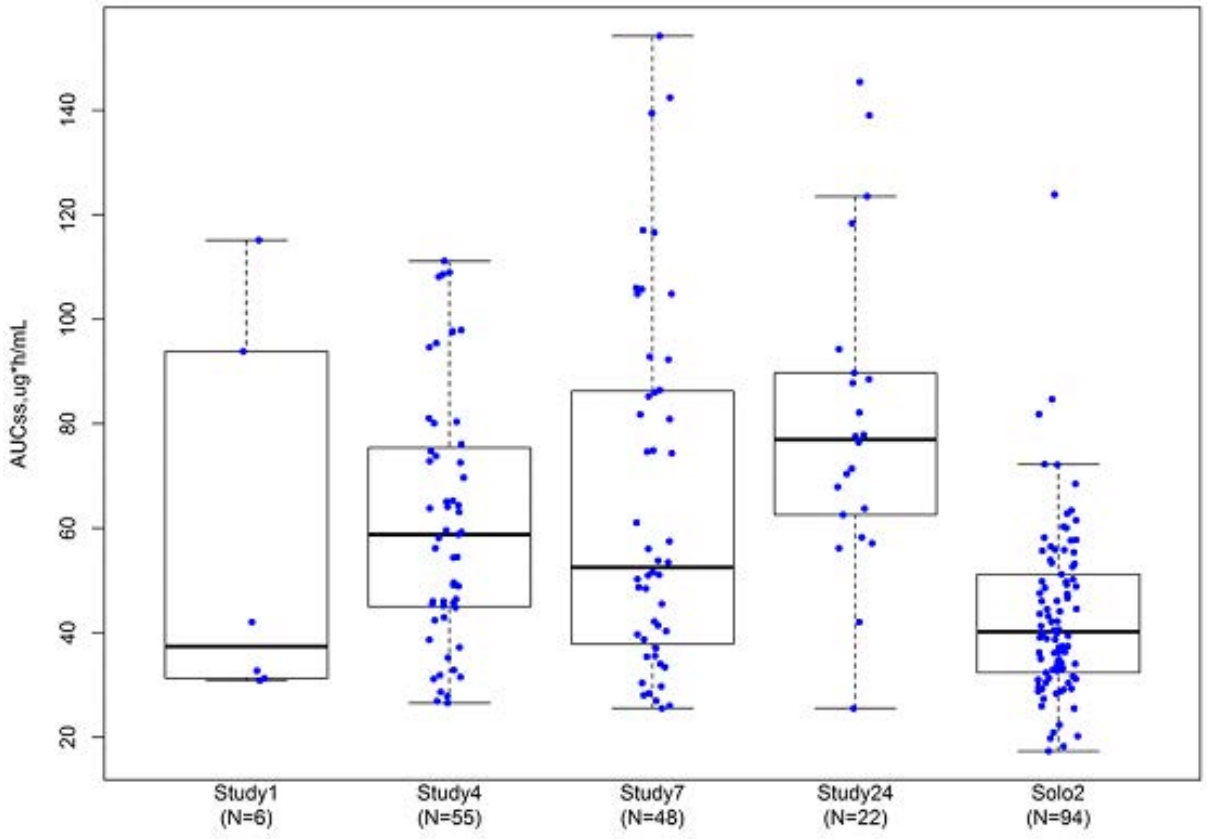


図 8　　錠剤の第 I 相試験及び SOLO2 試験の母集団薬物動態解析により、オラパリブを 300 mg の用量で錠剤として投与したときのオラパリブの AUC_{ss}

Olaparib-MS-03 報告書の補遺 23 から引用

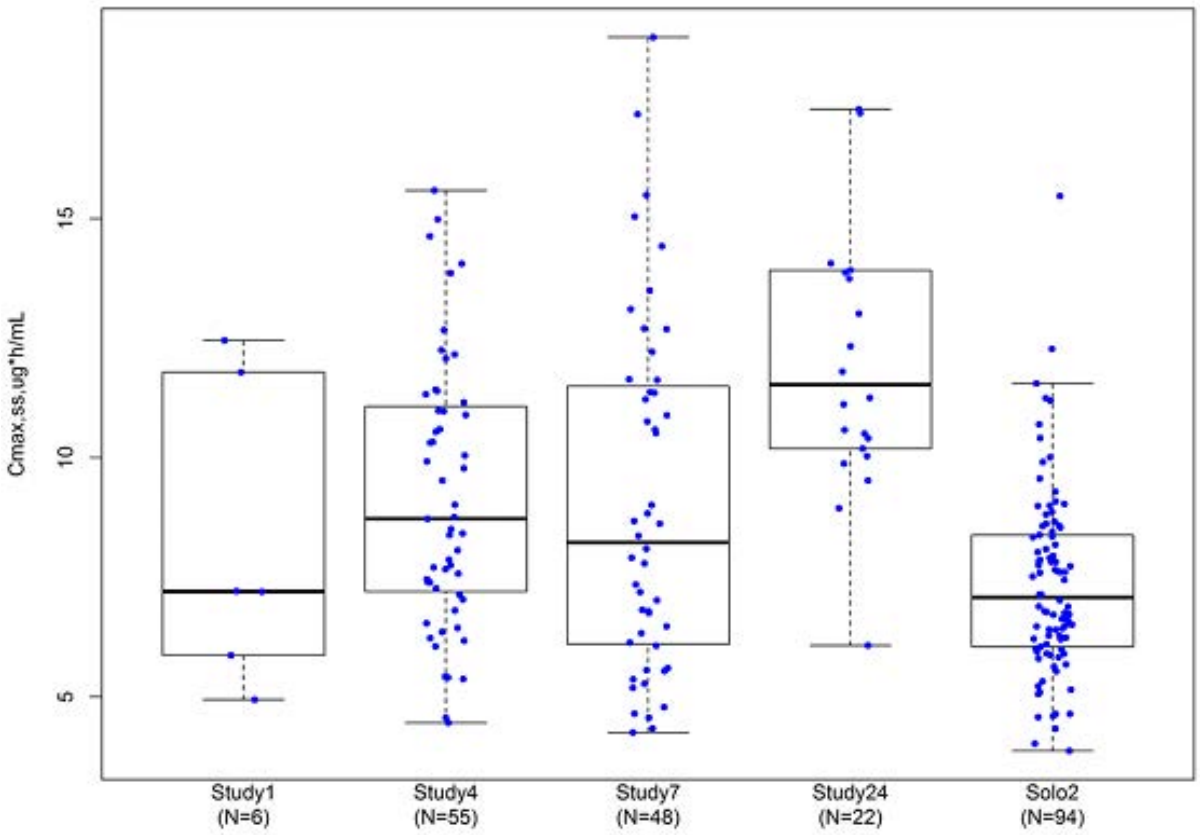


図 9　　錠剤の第 I 相試験及び SOLO2 試験の母集団薬物動態解析により、オラパリブを 300 mg の用量で錠剤として投与したときのオラパリブの $C_{ss,max}$

Olaparib-MS-03 報告書の補遺 23 から引用

2.7.1.3.1.3.2　　オラパリブ錠を投与したときの曝露量の用量比例性

試験 04（用量：300 mg）、試験 07（用量：100 mg）、試験 08（用量：300 mg）及び試験 24（25～450 mg）においてオラパリブを単回経口投与したときのオラパリブの曝露量（$AUC_{(0-12)}$及び C_{max}）を併合し、パワーモデルにより解析した（Hummel et al 2009）。オラパリブの曝露量と用量の関係を以下の式で定義した。

$$AUC_{(0-12)}\text{又は}C_{max} = \alpha \times \text{用量}^{\beta}$$

$AUC_{(0-12)}$及びC_{max}は対数変換した後、用量に対して線形回帰式に当てはめた。

上記式の傾きβの点推定値が 1 付近で、その 90%信頼区間が 0.8～1.25 のとき、曝露量と用量との関係は用量比例的であると判断した。

用量を 2 倍にした場合、$AUC_{(0-12)}$は 2.03 倍（90%信頼区間：1.92～2.15）に増加した（図 10参照）。βの点推定値は 1.02 であり、その 90%信頼区間は 0.94～1.10 と、0.8～1.25 の範囲内であっ

た。また用量補正した $AUC_{(0-12)}$のプロットからも、オラパリブの $AUC_{(0-12)}$はほぼ用量に比例して増加すると考えられた（図 11参照）。

用量を 2 倍にした場合、C_{max} は 1.78 倍（90%信頼区間：1.71～1.86）増加した（図 12参照）。βの点推定値は 0.83 であり、その 90%信頼区間は 0.77～0.89 と僅かに 0.8 を下回った。用量補正した C_{max} のプロットからもオラパリブの用量増加に伴い用量補正した C_{max} は若干低下する傾向が求められた（図 13参照）。錠剤 25～300 mg の用量範囲で同様の傾向が認められた。

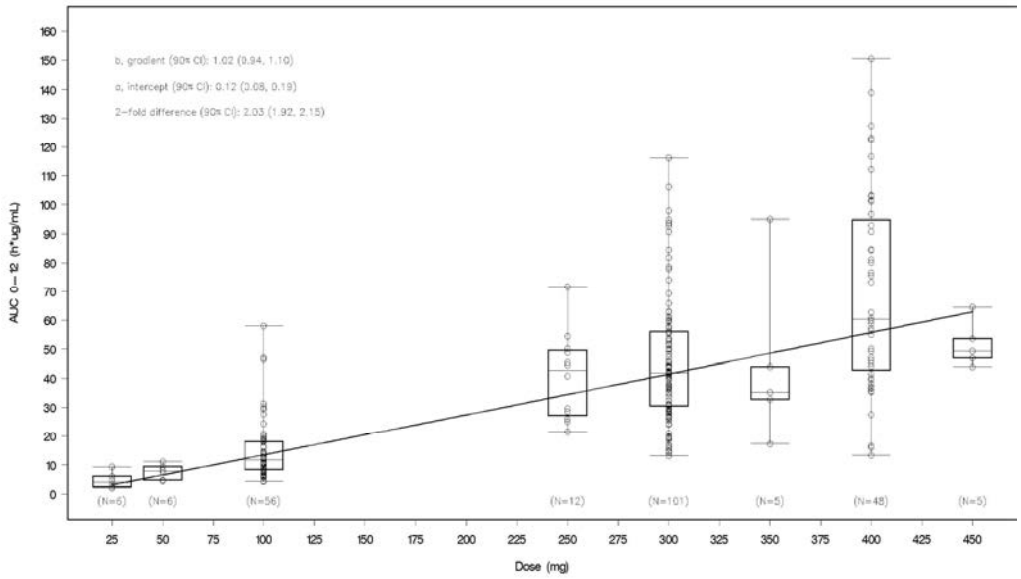


図 10　　オラパリブ錠を投与したときの $AUC_{(0-12)}$

注　試験 04（用量：300 mg）、試験 07（用量：100 mg）、試験 08（用量 300 mg）及び試験 24（用量 25～450 mg）の成績を併合して解析した。

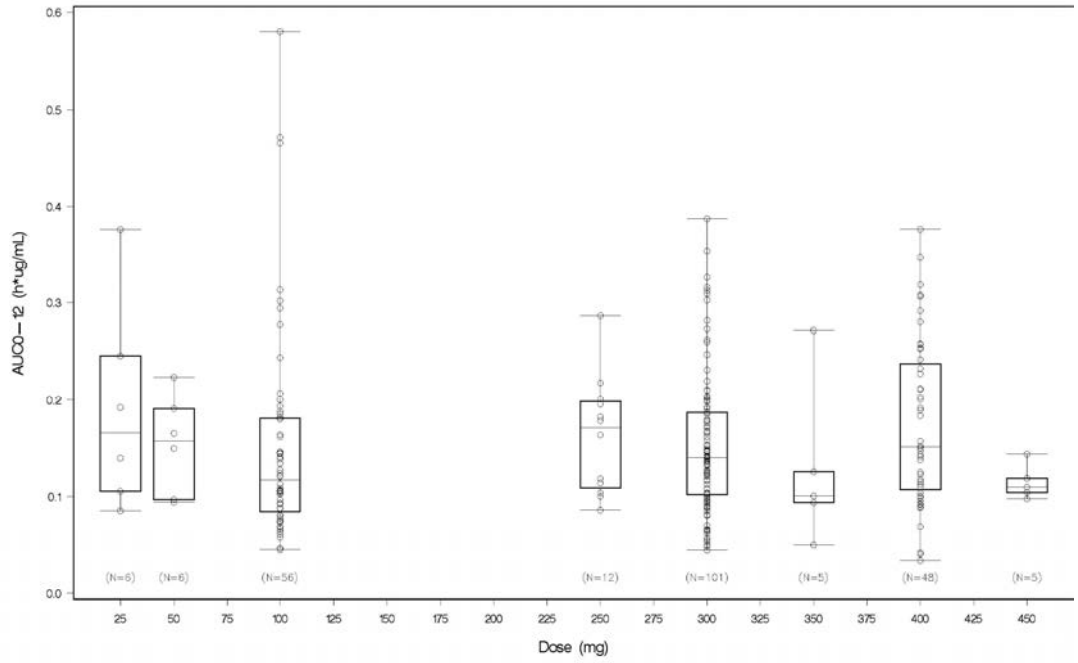


図 11　　オラパリブ錠を投与したときの用量で補正した $AUC_{(0\text{-}12)}$

注　試験 04（用量：300 mg）、試験 07（用量：100 mg）、試験 08（用量 300 mg）及び試験 24（用量 25～450 mg）の成績を併合して解析した。

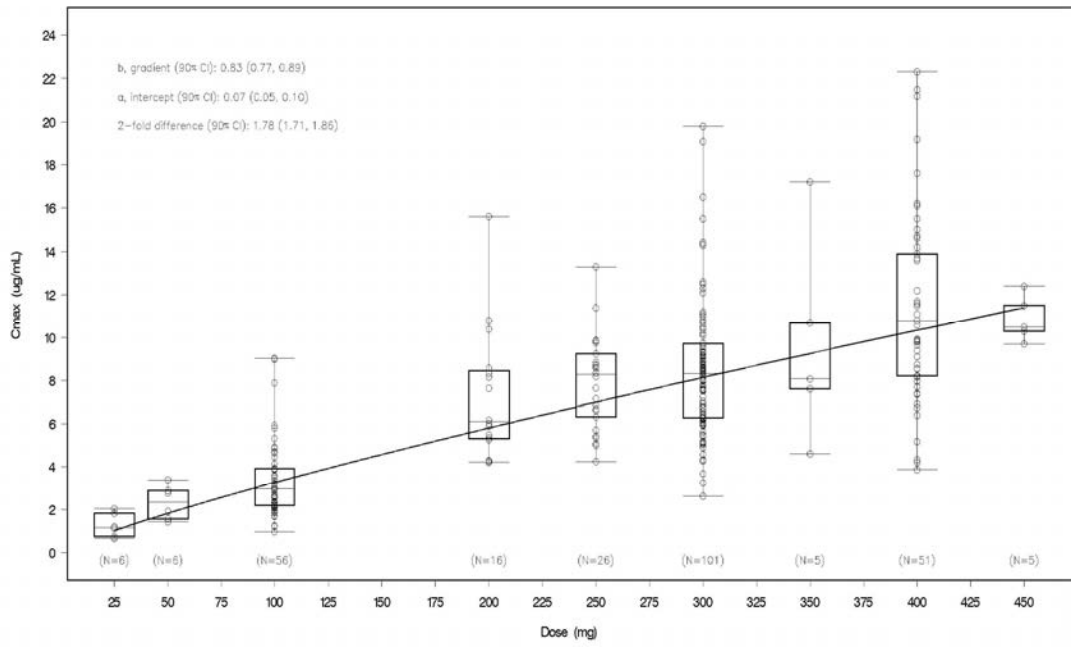


図 12　　オラパリブ錠を投与したときの C_{max}

注　試験 04（用量：300 mg）、試験 07（用量：100 mg）、試験 08（用量 300 mg）及び試験 24（用量 25～450 mg）の成績を併合して解析した。

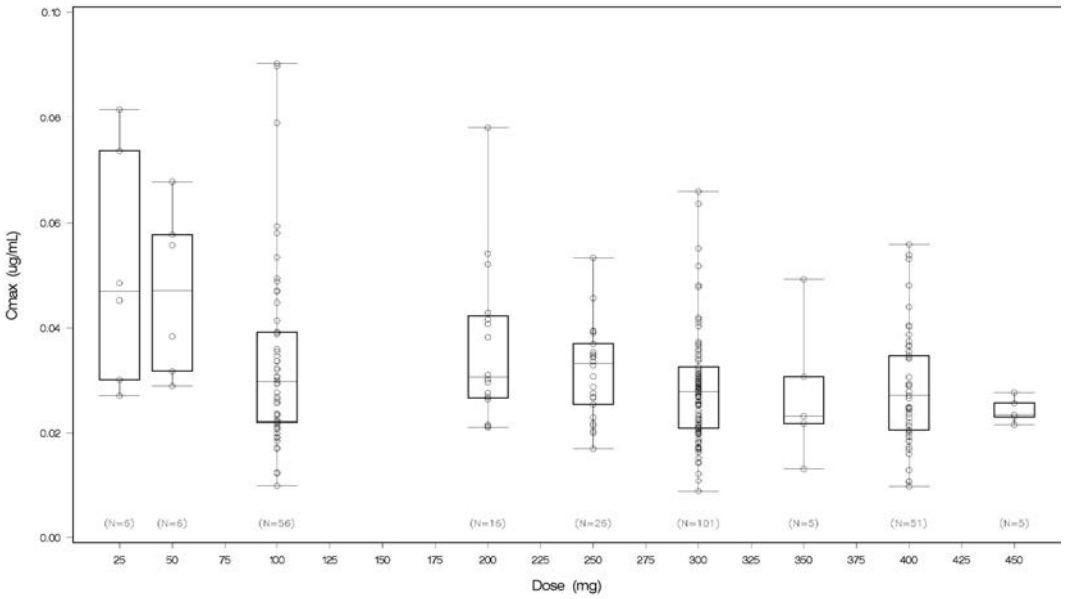


図 13　　オラパリブ錠を投与したときの用量で補正した C_{max}

注　試験 04（用量：300 mg）、試験 07（用量：100 mg）、試験 08（用量 300 mg）及び試験 24（用量 25～450 mg）の成績を併合して解析した。

2.7.1.3.1.3.3　　100 mg 錠及び 150 mg 錠の生物学的同等性に関する考察

SOLO2 試験では 100 mg 錠、150 mg 錠ともに使用され、用量 300 mg の場合 150 mg 錠が 2 錠使用され、用量を 250 mg 又は 200 mg への減量を必要とする場合のみ 100 mg 錠が使用された。両剤ともに核錠の処方成分及びその比率、並びにフィルム層の処方成分及びその比率は同一である（第 2 部 3.P.3 項参照）。「含量違い BE ガイドライン」（MHLW 2012 別紙 2）に基づくと 100 mg 錠及び 150 mg 錠間の処方変更水準は ■水準である。なお、両剤とも有効性及び安全性が確認されている SOLO2 試験で用いられており、上記ガイドラインにおける「基準処方」に相当する。

2.7.1.3.1.3.3.1 溶出挙動

2.7.1.1.2.2項に記載したように、100 mg 錠及び 150 mg 錠ともに[redacted]完全な溶出[redacted]を示した。しかしながら、100 mg 錠及び 150 mg 錠の溶出挙動は僅かに異なり、溶出は 150 mg 錠に比べ 100 mg 錠の方が速やかであった。これは、100 mg 錠が 150 mg 錠よりも容積当たりの表面積が大きく、[redacted]に起因すると考えられた。このため、100 mg 錠及び 150 mg 錠は同等の溶出挙動を示さなかった。

2.7.1.3.1.3.3.2 含量の違いがオラパリブの体内動態に及ぼす影響

上記の「溶出挙動」の項に記載したように、100 mg 錠及び 150 mg 錠は同等の溶出挙動を示さなかった。したがって、「含量違い BE ガイドライン」（MHLW 2012 別紙 2）に従うと、ヒト生物学的同等性試験を行うことが求められる。食事の影響試験（試験 04）で認められた C_{max} 及び AUC の個体内変動（C_{max} の標準偏差：0.2707、$AUC_{(0-12)}$の標準偏差：0.2425）に基づき、検出力を 90%として生物学的同等性試験の症例数を計算した。製剤間で C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$の真値に 5%の差異があると仮定した場合、C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$比の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 に含まれるためには 1 群 23 例（計 46 例）の症例数が必要となる。しかしながら、以下に示す理由により、ヒト生物学的同等性試験は実施しなかった。

- オラパリブは遺伝毒性を示すことから、健康被験者を対象に生物学的同等性試験を実施することはできない。また、*BRCA* 変異陽性の卵巣癌患者は非常に限られており、ヒト生物学的同等性試験への当該患者集団の組入れには長期間を要することが想定される。
- 既存の薬物動態の成績及び薬物動態と有効性又は安全性との関連性から、含量の異なる 2 製剤（100 mg 錠 3 錠あるいは 150 mg 錠 2 錠）間で臨床上の影響はほとんどないものと予測される。
- 100 mg 錠及び 150 mg 錠とも有効性及び安全性が確認されている SOLO2 試験で用いられており、「含量違い BE ガイドライン」（MHLW 2012 別紙 2）における「基準処方」に相当する。ただし、SOLO2 試験において 100 mg 錠は減量目的でのみ使用していることから、市販後においても同様の取り扱いを行う。

2.7.1.3.1.3.3.3 100 mg 錠及び 150 mg 錠を投与したときの薬物動態パラメータの統計解析結果

オラパリブの曝露量における用量比例性の検討（図 10～図 13参照）に用いた試験 04（300 mg）、試験 07（100 mg）、試験 08（300 mg）及び試験 24（25～450 mg）では、各臨床試験で規定した用量を達成するために含量の異なる錠剤を組み合わて使用した。ノンコンパートメント解析で薬物動態パラメータが算出されている錠剤の臨床試験より、100 mg 錠及び 150 mg 錠を単回投与時の AUC、C_{max} 及び t_{max} を比較検討した。試験 07（100 mg 錠 1 錠）と試験 04 及び試験 08（いずれも 150 mg 錠 2 錠）の薬物動態パラメータを用量補正して比較した。試験 24 の 300 mg の用量（100 mg 錠 3 錠［n=6］又は 200 mg 錠 1 錠+100 mg 錠 1 錠［n=18］）では 150 mg 錠を用いなかったため、比較に含めなかった。100 mg 錠 1 錠又は 150 mg 錠 2 錠投与時の用量補正した AUC は同程度であり、幾何平均の比は約 1 で、90%信頼区間は 1 を含み、生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲内にあった（表 8参照）。しかしながら、用量補正した C_{max} の幾何平均は 100 mg 錠 1 錠投与時の方が 150 mg 錠 2 錠投与時に比べ 23%高かった。Hoeges Lehmann 推定量から、t_{max} に統計学的に有意な差異は認められなかった（表 8参照）。

表 8　100 mg 錠と 150 mg 錠との間での薬物動態パラメータの比較

パラメータ	用量、例数	幾何平均値の比	90%信頼区間
$AUC_{(0-12)}$	100 mg 錠 1 錠、56[a] 150 mg 錠 2 錠、77[b]	1.02	0.88～1.18
$AUC_{(0-t)}$	100 mg 錠 1 錠、56[a] 150 mg 錠 2 錠、77[b]	0.97	0.81～1.15
AUC	100 mg 錠 1 錠、53[a] 150 mg 錠 2 錠、75[b]	0.96	0.80～1.15
C_{max}	100 mg 錠 1 錠、56[a] 150 mg 錠 2 錠、79[b]	1.23	1.10～1.38
t_{max}	100 mg 錠 1 錠、56[a] 150 mg 錠 2 錠、77[b]	Hodges Lehmann 推定量 -0.05	-0.50～0.00[c]

a　試験 07（100 mg 錠 1 錠）のデータを用量で補正した後、当該解析に用いた
b　試験 04 及び試験 08 の単回投与データを併合して当該解析に用いた。
c　95% CI.
$AUC_{(0-12)}$ 、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の幾何平均及びその比（100 mg 錠 3 錠：150 mg 錠 2 錠）は、2 標本の t 検定（分散が錠剤の含量に依らず等しいと仮定）により求めている。対数変換した薬物動態パラメータ値について解析した。t_{max} の中央値の差の検定には Hodge Lehmann 推定量を使用した。

錠剤 300 mg 及び 400 mg を異なる含量の錠剤を用いて単回投与したときの曝露量（ノンコンパートメント解析で算出）について、錠剤の含量による影響を視覚的に検討したところ、著しい影響は認められなかった。ただし、一部の組合せについては例数が 20 例未満と限られており、また、オラパリブの体内動態には比較的大きな個体間変動が認められるため、統計学的に十分な検出力はなく、視覚的な評価のみを行った

2.7.1.3.1.3.3.4　オラパリブ錠を投与した試験成績を用いた母集団薬物動態解析

錠剤の複数の第 I 相試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析の結果（Olaparib-MS-02 参照）、投与する錠剤の含量がオラパリブの吸収速度定数に影響を及ぼす有意な共変量であることが示された。吸収速度定数は 150 mg 錠に比較して 100 mg 錠の方が 1.74 倍高値を示した。AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$（幾何平均値）は 100 mg 錠 3 錠と 150 mg 錠 2 錠とで同程度であり、100 mg 錠 3 錠に対する 150 mg 錠 2 錠の幾何平均値の比は、AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ でそれぞれ 0.98 及び 1.28 であった。これは、ノンコンパートメント解析の結果と合致していた（2.7.1.3.1.3.3.3項参照）。

2.7.1.3.1.3.3.5　オラパリブの曝露量における変動が臨床効果に及ぼす影響

オラパリブの 100 mg 錠は、150 mg 錠に比べ、*in vitro* 溶出試験において速やかな溶出を示し、ヒトに投与したときの吸収速度も速い（用量補正した C_{max} が高い）ことが示された。ただし、吸収量は 100 mg 錠と 150 mg 錠とで同程度であった。錠剤の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）において、ヘモグロビン値の低下を除き、顕著な曝露量－安全性の関連性は認められなかった。オラパリブの曝露量増加に伴い、ヘモグロビン値の低下が認められた。

100 mg 錠 3 錠を投与した場合に、患者の安全性に及ぼす影響を評価した。ヘモグロビン値の低下を除き、その他の安全性の評価項目と $C_{ss,max}$ との間に明確な関連性は認められなかった。ヘモ

グロビン値の低下と曝露量との関連性を評価するに当たり、曝露量の指標として AUC を用いた方がより適切であると考えられた。しかしながら、$C_{ss,max}$ は一過性の高い血漿中濃度であり、曝露量－反応モデルの曝露量の指標として $C_{ss,max}$ を用いることにより最悪の事態を予測することが可能であると考えられる。そこで AUC_{ss} と $C_{ss,max}$ との間には高い相関関係（決定係数［R^2］=0.844）が認められたことから、AUC_{ss} を $C_{ss,max}$ で置換して、ヘモグロビン値と $C_{ss,max}$ との関係を示す曝露量－反応モデルを確立した。$C_{ss,max}$ は一過性の高い血漿中濃度であり、曝露量－応答モデルの曝露量の指標として $C_{ss,max}$ を用いることにより最悪の事態を予測することが可能であった。曝露量－反応モデルは間接反応モデル（indirect response model）を仮定し、100 mg 錠 3 錠又は 150 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回反復投与したときのヘモグロビン値への影響を予測した。解析の結果、150 mg 錠 2 錠に比べ、100 mg 錠 3 錠の方がヘモグロビン値の低下は大きく、その差は 0.3～0.6 g/dL と予測された。オラパリブの投与が可能とされるヘモグロビン値（ベースライン値）の最も低い（10 g/dL）患者を仮定した場合、100 mg 錠 3 錠を 1 日 2 回 85 日間反復投与したときの平均ヘモグロビン値は 8.5 g/dL に低下するものと予測された。さらに、Olaparib-MS-02 のデータセットにおいて、ヘモグロビン値の実測値の最低値は 6.8 g/dL であった。

SOLO2 試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）において、オラパリブの定常状態における曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）と有効性（無増悪生存期間［PFS］、全生存期間［OS］、無作為割付けから 2 回目の病勢進行までの期間［PFS2］）との間に関連性は認められなかった。Olaparib-MS-03 では、オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の低下及び疲労発現との間に関連性が認められ、オラパリブの曝露量増加に伴い、ヘモグロビン値の低下並びに疲労の発現頻度及び重症度の増加が認められた。疲労発現に対するオラパリブの曝露量の影響は軽度であり、300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における曝露量が低い場合及び高い場合（それぞれ曝露量分布の 2.5 パーセント点及び 97.5 パーセント点）で、疲労が発現していない患者が重症度に関係なく疲労が発現する確率（予測値）は、それぞれ 0.141%及び 0.258%と予測された。SOLO2 試験の用量は主に 300 mg 1 日 2 回投与であり、150 mg 錠 2 錠が投与されているため、Olaparib-MS-03 では錠剤の含量の影響については Olaparib-MS-02 の解析で推定された値を用いた。解析結果から、オラパリブの曝露量によるヘモグロビン値への影響は Olaparib-MS-02 の解析結果と同程度であり、疲労発現への影響も非常に小さいと予測されたことから、Olaparib-MS-03 では錠剤の含量がヘモグロビン値及び疲労発現に及ぼす影響については評価しなかった。

結論として、オラパリブ 300 mg を異なる含量の錠剤（100 mg 錠 3 錠あるいは 150 mg 錠 2 錠）で投与しても、ヘモグロビン値に臨床上問題となるような影響はないことが示唆された。

2.7.1.3.1.3.3.6 オラパリブ錠の含量がヒトにおける曝露量に及ぼす影響の要約

2.7.1.3.1.3.3.3項及び2.7.1.3.1.3.3.4項に示した所見は、*in vitro* 溶出試験で 100 mg 錠と 150 mg 錠の溶出速度に差が認められたことと一致し（2.7.1.1.2.2項及び2.7.1.3.1.3.3.1項参照）、ヒトに投与したときの吸収速度に若干差があると考えられた。含量の異なる錠剤間で吸収速度に僅かな差異があるものの、吸収量には差異がないことが以下の所見より示された。

- [redacted]に実施する溶出試験において、錠剤の含量に関わらず溶出は完全であったが、表面積：容積比の大きい低含量の錠剤の方が溶出速度はやや速いことが示された（図 1参照）。
- [redacted]モデルで試験したところ、錠剤の含量に関係なく、最終評価時点での%BAF は同程度であり、曝露量に錠剤の含量による影響は認められなかった（図 6参照）。
- オラパリブ錠の含量に依らず、AUC に基づくバイオアベイラビリティは一定であった（図 10参照）。

以上の解析結果を考慮の上、推奨臨床用量は 300 mg 1 日 2 回投与であり、150 mg 錠 2 錠を服用する。100 mg 錠は減量の際に用いる。なお、オラパリブ錠は分割、粉砕又は溶解等することなく、咀嚼せずにそのまま服用することが推奨される。

In vitro 溶出速度が C_{max} 及び AUC に及ぼす影響について、予備的に構築したプロトタイプの IVIVC モデルを用いて評価した。結果を2.7.1.3.1.4項に記載する。

2.7.1.3.1.4 *In vivo-in vitro* 相関（IVIVC）

正式な *in vitro-in vivo* 相関（IVIVC）試験を実施した場合にレベル A の IVIVC（FDA Guidance 1997b）を確立できる否か、その可能性を評価する目的で、[redacted]に実施する溶出試験法で得られた *in vitro* 溶出プロファイルと臨床試験で得られた曝露量との関連性を予備的に検討した。IVIVC モデルの構築及びバリデーションの結果は Olaparib-IVIVC-01 報告書を参照のこと。オラパリブ錠を投与したときの体内動態には中程度から大きい個体間変動及び試験間変動が認められた。そこで、上記検討には、同一被験者に錠剤及びカプセル剤を投与するクロスオーバーデザインが採用された試験 24 の薬物動態フェーズ（コホート 1）のデータを用いた。これにより、溶解度により吸収が影響を受けないと考えられる低用量（50 mg）のカプセル剤のデータを、低用量（25 mg）の錠剤のデータとともに得ることが可能であった。既に試験 24 で使用したカプセル剤のロットは残存していなかったため、本検討では、試験 24 で投与されたカプセル剤の溶出性能に対してほぼ中央値の溶出性能を示すロットを用いた。当該ロットの溶出プロファイルを、錠剤の[redacted]に実施する溶出試験法（[redacted] 法）を用いて後向きに評価した。溶出試験データを図 14、同製剤の血漿中濃度推移を図 15に示す。カプセル剤は、錠剤に比べ *in vitro* で溶出が遅く、*in vivo* で吸収が遅いことが示された。



図 14　　試験 24 の薬物動態フェーズ（コホート 1）で投与した錠剤（25 mg）及びカプセル（50 mg）の溶出プロファイル（試験法：[redacted]法）

[redacted]

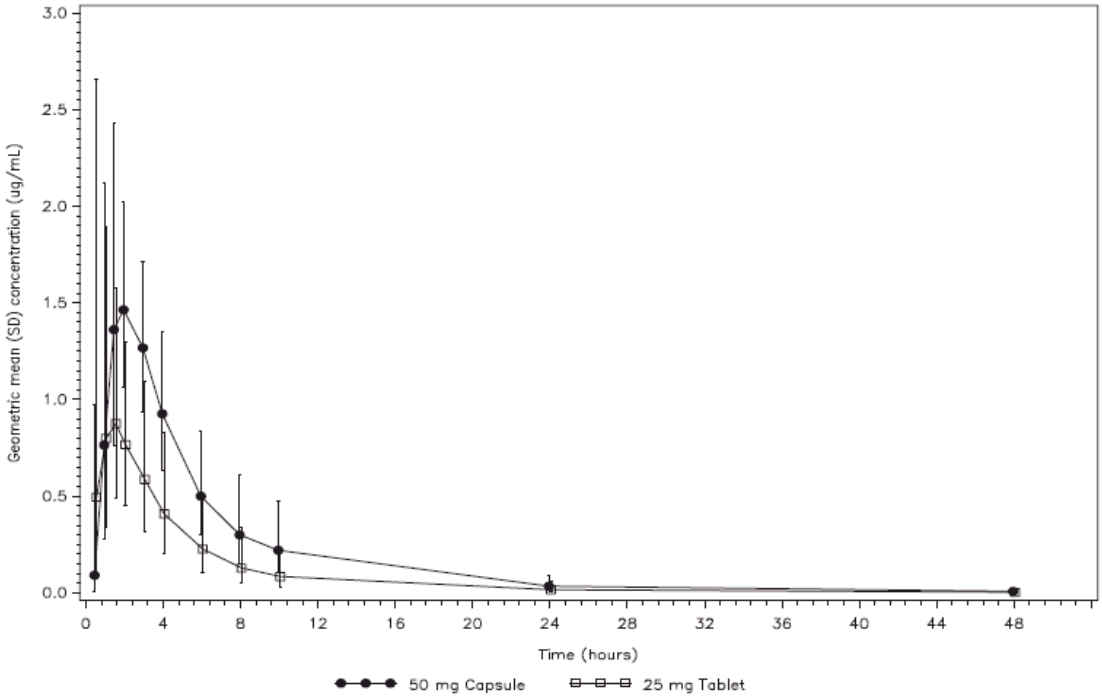


図 15　錠剤（25 mg）及びカプセル剤（50 mg）を単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値）（試験 24 の相対バイオアベイラビリティフェーズ［コホート 1］）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数変換後のデータの平均、s は対数変換後のデータの標準偏差である。
試験 24 の治験総括報告書 図 11.2.10.1.1 から引用

Phoenix version 6.3 及び IVIVC Toolkit 2.1 を用いて、2 段階法により IVIVC モデルを構築した。図 16にモデル構築の概念図を示す。各個体から得られた血漿中オラパリブ濃度－時間データに 1 次吸収及びラグタイムを伴う 2 コンパートメントモデルを当てはめ、単位量パルス投与応答（UIR）を個体別に算出した。錠剤及びカプセル剤の双方から得た個体別の血漿中濃度－時間データを、個々の被験者の UIR パラメータを使ってデコンボリューションし、*in vivo* 吸収／放出の時間推移を求めた。平均 *in vivo* 放出及び *in vitro* 溶出データを下記のモデルにあてはめ、IVIVC モデルパラメータを推定した。

$$Fabs=AbsScale \times Diss\ (Tscale \times Tvivo)$$

ここで、

Fabs＝時間 Tvivo に *in vivo* で吸収／放出された比率（最大＝1）

Diss＝*in vitro* での放出率（%、最大＝100%）

AbsScale＝傾き

Tscale＝*in vitro* 放出と *in vivo* 放出の間の時間に関する補正係数

である。

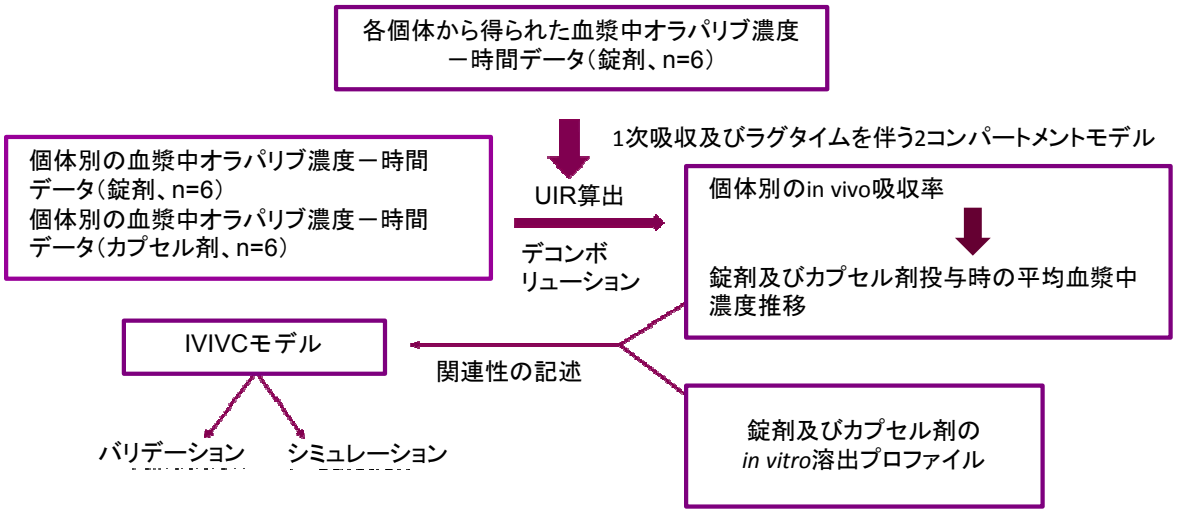


図 16　　IVIVC モデル確立の過程

UIR　unit impulse response（単位量パルス投与応答）
Olaparib-IVIVC-01 報告書 図 1 から引用

重み付けなしの線形回帰で推定した IVIVC モデルパラメータを表 9に示す。傾きが 1 に近い単純な線形関係（Fabs 及び Diss を同一スケールに補正）を仮定し、モデルに時間に関する補正係数を組み込むことにより、*in vitro - in vivo* 相関を記述できる。時間に関する補正係数が 0.627 と推定されたことから、*in vivo* での放出及び吸収の方が *in vitro* での溶出より緩徐であることが明らかになった。

表 9　　IVIVC モデルパラメータ

パラメータ	推定値	標準誤差	変動係数（%）
AbsScale（傾き）	0.0102	0.0002	2.23
Tscale（時間に関する補正係数）	0.627	0.058	9.21

Olaparib-IVIVC-01 報告書 表 2 から引用

IVIVC モデル構築に関する FDA のガイダンスによると、C_{max} 及び AUC の内部予測誤差（絶対予測誤差［%PE］）が全製剤について 10%を超えず、かつ全製剤の平均絶対%PE（MAPPE）が 10%を超えない場合に、IVIVC モデルは許容可能かつ妥当とみなされる（FDA Guidance 1997b）。オラパリブの IVIVC モデルについて、試験 24 のコホート 1 のデータを用いて実施した内部バリデーションの結果要約を表 10に示す。この結果から、試験 24 のコホート 1 のデータを用いて錠剤溶出試験法に関するレベル A の IVIVC モデルが確立し得ることが確認された。しかしながら、EMA のガイダンス（CHMP Guidance 2014）に照らし合わせると、被験者数（理想的には 12 例のデータが必要とされるが、6 例のデータしか得られていない）及び変動錠数（理想的には 2～3 種の変動錠が必要とされるが、対照となる標準的製剤に対し 2 種の変動錠しか検討していない）は

当該ガイダンスの要件を満たしておらず、当該 IVIVC モデルはプロトタイプであり、*in vitro* 放出から *in vivo* 吸収に至る過程のメカニズムを把握する目的のみに用いた。

表 10　オラパリブの IVIVC モデルについて、試験 24 のコホート 1 のデータを用いて実施した内部バリデーションの結果要約

製剤	薬物動態パラメータ	N	予測値	試験 24 コホート 1 で得られた実測値	%PE	比
カプセル剤	$AUC_{(0-48)}$ (μg·h/mL)	6	10.5	9.96	5.79	1.05
錠剤	$AUC_{(0-48)}$ (μg·h/mL)	6	5.15	5.13	0.49	1.00
両製剤のデータ	$AUC_{(0-48)}$ (μg·h/mL)	12	7.37	7.15	3.14	1.03
カプセル剤	C_{max} (μg/mL)	6	1.90	1.82	4.27	1.04
錠剤	C_{max} (μg/mL)	6	1.14	1.17	-3.09	0.97
両製剤のデータ	C_{max} (μg/mL)	12	1.47	1.46	3.68	1.01

$AUC_{(0-48)}$ 投与後 0～48 時間における血漿中濃度－時間曲線下面積
%PE 平均予測誤差
注　予測値、実測値、%PE 及び比はいずれも幾何平均値を示した。
試験 24 の治験総括報告書 表 69 及び Olaparib-IVIVC-01 報告書 表 3 から引用

構築したプロトタイプの IVIVC モデルを用いて、試験 24 のコホート 1 の各被験者に 100 mg 錠 1 錠及び 150 mg 錠 2 錠を投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移及び薬物動態パラメータを各製剤の *in vitro* 溶出プロファイルに基づき予測した。その結果を、試験 07（100 mg 錠 1 錠）、試験 04（150 mg 錠 2 錠）及び試験 08（150 mg 錠 2 錠）で得られた成績とともに表 11に示す。AUC 及び C_{max} の幾何平均値には試験 04 及び試験 08 との間で大きな差異が認められ、試験 24 の被験者から予測した 150 mg 錠 2 錠投与時の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、試験 08 の結果とはよく一致したものの、試験 04 の結果よりも大きかった。また、100 mg 錠 1 錠投与時の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）も試験 07 の結果に比べ大きかった。試験 04 及び試験 07 の双方の実測値に比べ、予測した平均 AUC は 48%、C_{max} は 41%～54%高かった。しかしながら、試験 24 の予測 AUC 及び C_{max} の個体値は両臨床試験における実測値の範囲内にあった。t_{max} 中央値の予測値も、全試験の実測値と一致していた。

予測された AUC 及び C_{max}（幾何平均値）について 2 用量（300 mg／100 mg）間で比を算出するとそれぞれ 2.9 及び 2.6 となり、AUC は用量比例性を示すものの、C_{max} の増加は用量比例的増加を下回ると予測された。この値は、試験 07 及び試験 04 の実データ（AUC：2.9、C_{max}：2.4）とほぼ合致していた。

表 11　100 mg 錠 1 錠及び 150 mg 錠 2 錠を投与したときの薬物動態パラメータの予測値及び実測値

薬物動態パラメータ	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
被験者	予測値－100 mg 錠 1 錠			予測値－150 mg 錠 2 錠		
1001	1	2.78	12.5	2.0	7.05	36.4
1002	1.1	2.92	10.2	1.5	7.14	29.9
2001	1	7.41	27.4	2.0	18.1	79.8
2002	1	4.80	30.9	1.6	11.6	89.4
3001	1	3.19	18.5	2	8.52	53.7
3002	1.02	6.19	55.0	2	17.6	159
幾何平均値	NA	4.23	21.9	NA	10.8	63.6
変動係数(%)	NA	43.5	69.0	NA	45.0	68.3
中央値	1.0	NA	NA	1.8	NA	NA
	試験 07 の実測値（100 mg 錠 1 錠）			試験 04 の実測値（150 mg 錠 2 錠）		
例数	56	56	53	55	55	54
幾何平均値	NA	2.99	14.8	NA	7.00	43.0
変動係数(%)	NA	48.2	75.4	NA	35.0	55.2
中央値	1.0	NA	NA	1.5	NA	NA
最小値	0.48	0.98	4.89	0.5	2.63	16.0
最大値	8.3	9.04	86.3	5.9	19.1	147
				試験 08 の実測値（150 mg 錠 2 錠）		
例数				22	22	21
幾何平均値				NA	8.05	55.2
変動係数(%)				NA	24.3	67.4
中央値				1.5	NA	NA
最小値				0.6	4.91	20.5
最大値				3.1	12.3	215

NA　該当せず
試験 04 の治験総括報告書 表 14、試験 07 の治験総括報告書 表 13、試験 08 の治験総括報告書 表 11 及び Olaparib-IVIVC-01 報告書 表 4 から引用

以上のように、[redacted]に実施する溶出試験法を用いて得られた溶出プロファイルから、試験 24 で投与された錠剤及びカプセル剤投与時の *in vivo* 性能を予測可能であることが示された。試験 24 のデータを用いて構築した IVIVC モデルは、*in vivo* で認められる C_{max} の傾向を予測できることが示唆された。また、当該 IVIVC モデルを用いて、含量の異なる錠剤を種々の組み合わせで投与したときの C_{max} への影響を予測することも可能かもしれない。EMA のガイダンスが求める要件を満たしてはいないものの、当該 IVIVC モデルにより、[redacted]に実施する溶出試験法が生物薬剤学に関連する情報を提供し得ることが示され、製剤性能の変化が体内動態に及ぼす影響について考察することが可能であった。当該 IVIVC モデルは、錠剤の処方又は製造工程に将来変更が生じた際に、その影響を予測し、リスクを低減する目的でも利用可能である。

IVIVC モデルを用いた予測結果を解釈する際には、溶出率の変動を考慮する必要がある。例えば、150 mg 錠で溶出の最も遅いロットと最も速いロットとでは[redacted]に実施する溶出試験において[redacted]分での平均溶出率に[redacted]%の差（[redacted]%[redacted]%の差、第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development の図 18 参照）が生じる。これは、個々の錠剤の含量に誤差があることに加え、分析法に起因して溶出試験結果に誤差が生じるためである。したがって、AUC の予測値に 5%以下の差が認められたとしても特に意義はないと考えられ、IVIVC モデル解析の結果を解釈する際にはこの点に留意する必要がある。

2.7.1.3.1.4.1　[redacted]オラパリブの含有量が異なる変動錠をヒトに投与したときの曝露量

[redacted]（表 12）。

表 12　[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.7.1.3.1.4.2 200 mg 錠及び 100 mg 錠をヒトに投与したときの曝露量の比較

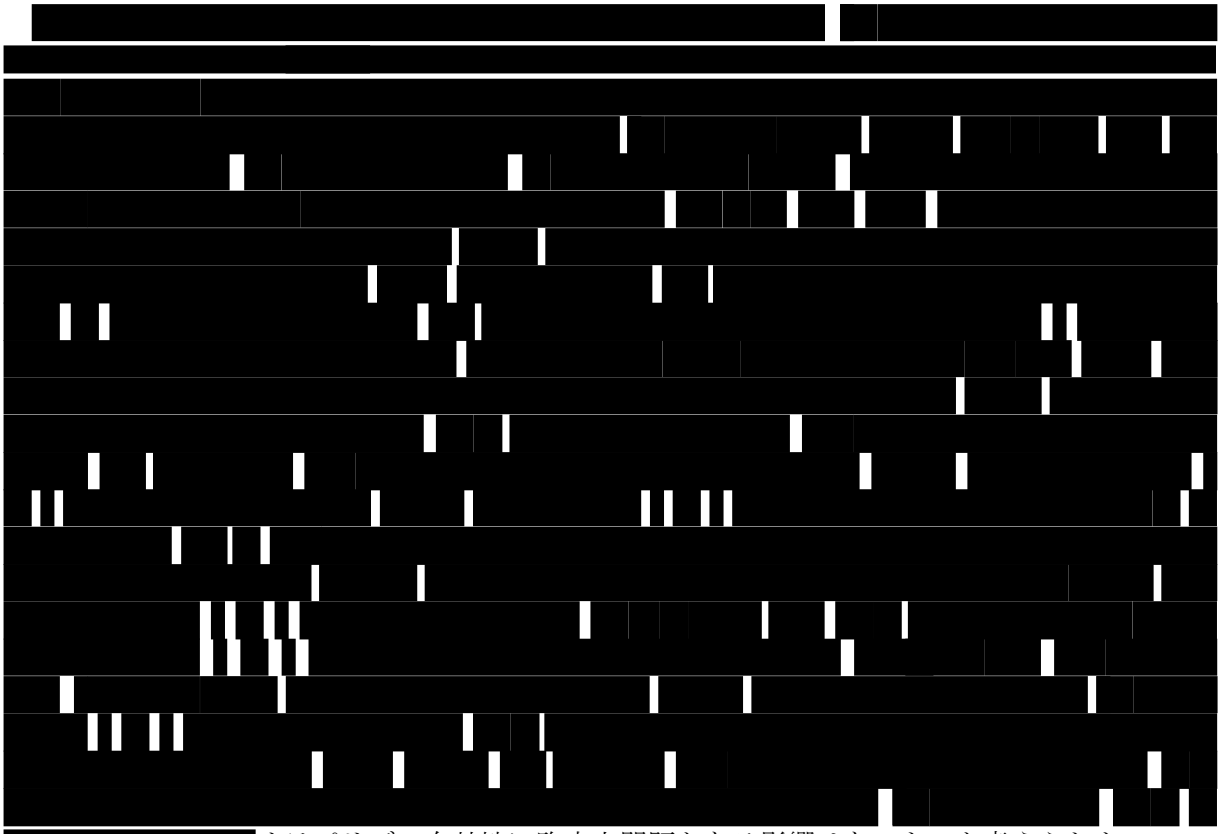
日本人固形癌患者を対象にした第 I 相試験（試験 01）では、設定用量（1 回用量）である 300 mg を達成するために 100 mg 錠 1 錠及び 200 mg 錠 1 錠を投与した。一方、SOLO2 試験では、設定用量（1 回用量）である 300 mg を達成するために 150 mg 錠 2 錠を投与した。そこで、試験 01 と SOLO2 試験で異なる含量の錠剤を用いて同一用量を投与した（100 mg 錠 1 錠+200 mg 錠 1 錠あるいは 150 mg 錠 2 錠を投与）ときのバイオアベイラビリティを比較する目的で、[redacted]に実施する溶出試験を用いて溶出プロファイルを評価した。得られた溶出プロファイルを用いて IVIVC モデル解析を実施し、薬物動態パラメータの予測値を異なる含量の製剤間で比較した。150 mg 錠 2 錠の投与に比べ、100 mg 錠 1 錠+200 mg 錠 1 錠を投与したとき C_{max} は 7%高く、AUC は 5%高いことが予測された。その差は僅かであったことから、100 mg 錠 1 錠+200 mg 錠 1 錠の投与と 150 mg 錠 2 錠の投与とで得られる臨床効果は同等であると考えられた。

2.7.1.3.1.5 オラパリブの曝露量における変動が臨床効果に及ぼす影響

オラパリブの体内動態－薬力学（PK/PD）の関連性は臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項に記載する。本項では、オラパリブ錠の生物薬剤学的特性に由来してオラパリブの曝露量が変動した場合に臨床効果へ及ぼす影響を議論する。

オラパリブの 100 mg 錠は、150 mg 錠に比べ、*in vitro* 溶出試験において速やかな溶出を示し、ヒトに投与したときの吸収速度も速い（用量補正した C_{max} が高い）ことが示された（2.7.1.3.1.3.3.3項及び2.7.1.3.1.3.3.4参照）。ただし、吸収量は 100 mg 錠と 150 mg 錠とで同程度であった（用量補正した AUC が同程度であった）。錠剤を用いた複数の第 I 相試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析の結果、オラパリブの吸収速度定数は 100 mg 錠に比べ、150 mg 錠の方が 74%高値を示した（Olaparib-MS-02 参照）。しかしながら、当該解析で 100 mg 錠 3 錠あるいは 150 mg 錠 2 錠を投与したときの AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ を予測したところ、AUC_{ss} は 100 mg 錠 3 錠と 150 mg 錠 2 錠とで同程度（幾何平均値の比は 0.98）であったが、$C_{ss,max}$ は 100 mg 錠 3 錠の方が僅かに高かった（幾何平均値の比は 1.28）。100 mg 錠 3 錠を投与した場合に、患者の安全性に及ぼす影響を評価した。ヘモグロビン値の低下を除き、その他の安全性の評価項目と $C_{ss,max}$ との間に明確な関連性は認められなかった。ヘモグロビン値の低下と曝露量との関連性を評価するに当たり、曝露量の指標として AUC を用いた方がより適切であると考えられた。しかしながら、$C_{ss,max}$ は一過性の高い血漿中濃度であり、曝露量－反応モデルの曝露量の指標として $C_{ss,max}$ を用いることにより最悪の事態を予測することが可能であると考えられる。そこで AUC_{ss} と $C_{ss,max}$ との間には高い相関関係（決定係数［R^2］=0.844）が認められたことから、AUC_{ss} を $C_{ss,max}$ で置換して、ヘモグロビン値と $C_{ss,max}$ との関係を示す曝露量－反応モデルを確立した。$C_{ss,max}$ は一過性の高い血漿中濃度であり、曝露量－応答モデルの曝露量の指標として $C_{ss,max}$ を用いることにより最悪の事態を予測することが可能であった。曝露量－反応モデルは間

接反応モデル（indirect response model）を仮定し、100 mg 錠 3 錠又は 150 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回反復投与したときのヘモグロビン値への影響を予測した。解析の結果、150 mg 錠 2 錠に比べ、100 mg 錠 3 錠の方がヘモグロビン値の低下は大きく、その差は 0.3～0.6 g/dL と予測された。オラパリブの投与が可能とされるヘモグロビン値（ベースライン値）の最も低い（10 g/dL）患者を仮定した場合、100 mg 錠 3 錠を 1 日 2 回 85 日間反復投与したときの平均ヘモグロビン値は 8.5 g/dL に低下するものと予測された（Olaparib-MS-02 報告書の表 16 参照）。さらに、Olaparib-MS-02 のデータセットにおいて、ヘモグロビン値の実測値の最低値は 6.8 g/dL であった。結論として、オラパリブ 300 mg を異なる含量の錠剤（100 mg 錠 3 錠あるいは 150 mg 錠 2 錠）で投与しても、ヘモグロビン値に臨床上問題となるような影響はないことが示唆された。



オラパリブの有効性に臨床上問題となる影響はないものと考えられた。



図 17

2.7.1.3.2 オラパリブ錠を投与したときの体内動態に及ぼす食事の影響

食事（軽食）の影響について、試験 24 の 400 mg od コホートの投与例で予備的に検討したが、この解析では統計学的有意性を検討するための検出力は設定しなかった。初回投与時（投与 1 日）には、被験者は空腹時（食後 2 時間以上の間隔を空ける）にオラパリブを服用し、投与 8 日には食後（朝食後 30 分以内）にオラパリブを服用した。朝食のカロリーは特に規定しなかったが、軽食（トースト 2 枚あるいはシリアル 1 カップ）を摂るように指導した。

オラパリブの 1 日 1 回反復投与で予想される僅かな蓄積（平均 $t_{½}$を約 7 時間として約 10%）の影響をわずかに受けるものの、食後投与／空腹時投与の比（90%信頼区間）は C_{max} について 1.13（1.00～1.27）、$AUC_{(0-24)}$について 1.15（1.01～1.31）であり、いずれの曝露量パラメータに対しても食事の大きな影響は認められなかった（15%未満の増加）。したがって、SOLO2 試験では軽食の摂取後にオラパリブを服用しても良いこととした。

次に、正式な食事の影響試験として試験 04 を実施し、錠剤を投与したときのオラパリブの体内動態に高脂肪食が及ぼす影響を評価した（同試験の詳細は2.7.1.2.2.1.1項に記載）。本試験には

60 例の固形癌患者が組み入れられ、第 1 期に食後投与、第 2 期に空腹時投与を受ける投与群に 32 例が割り付けられ、第 1 期に空腹時投与、第 2 期に食後投与を受ける投与群に 28 例が割り付けられた。薬物動態解析対象集団は 56 例であり、空腹時投与の血漿中オラパリブ濃度が 55 例で、食後投与時の血漿中オラパリブ濃度が 54 例から評価可能であった。オラパリブを錠剤として 300 mg の用量で空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移を図 18に示す。C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC の比（食後投与／空腹時投与）を表 13に示す。

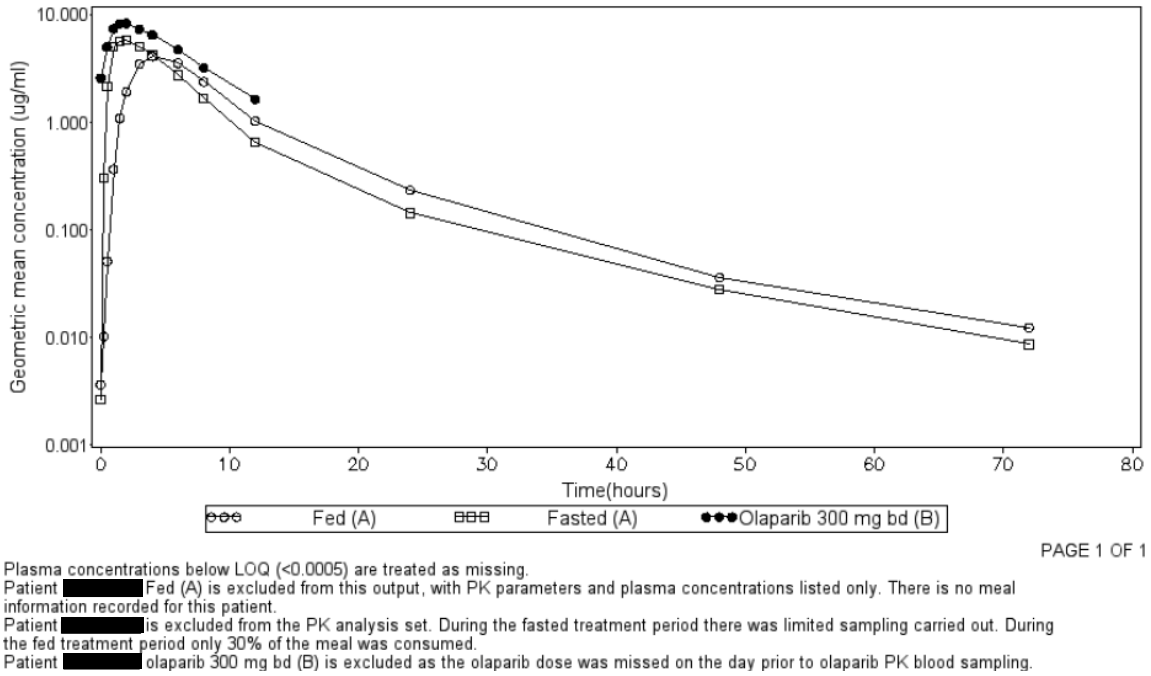


図 18　　オラパリブを錠剤として 300 mg の用量で空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（試験 04）

注　本試験のパート B でオラパリブを錠剤として 300 mg の用量で反復経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移も併せて示す。

表 13　　食後及び空腹時にオラパリブ錠剤 300 mg を投与したときの曝露量の比

比較	パラメータ	最小二乗幾何平均値	90%信頼区間
食後投与／空腹時投与	C_{max} (μg/mL)	0.79	0.72-0.86
	$AUC_{(0-t)}$ (μg.h/mL)	1.08	1.01-1.16
	AUC (μg.h/mL)	1.08	1.01-1.16

試験 04 の治験総括報告書 表 15 より引用

AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の食後投与／空腹時投与の比の点推定値より、食後投与によりオラパリブの曝露量はわずかに増加し（8%）、統計的に若干の有意差が認められた（食後投与／空腹時投与の比：1.08、90%信頼区間：1.01～1.16）。しかしながら、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の点推定値及び 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内あり、オラパリブの AUC 及び $AUC_{(0-t)}$に食事の影響はない

と考えられる。一方、食後投与により C_{max} は 21%低下し、統計学的に有意であった（食後投与／空腹時投与の比：0.79、90%信頼区間：0.72～0.86）。食後投与ではオラパリブの吸収が遅延するようであり、t_{max} 中央値は空腹時投与の 1.5 時間（範囲：0.5～5.85 時間）に対し食後投与では 4 時間（範囲 1～11.97 時間）であったが、これは胃内容物排出速度の低下による可能性がある。

試験 04 ではオラパリブの体内動態に及ぼす食事の影響を単回投与で評価しており、$C_{ss,min}$ に対する影響は検討していないものの、投与間隔に基づき単回投与後 12 時間での血漿中オラパリブ濃度を評価したところ、その幾何平均値は空腹時投与で 0.661 μg/mL（変動係数：114%）、食後投与で 1.03 μg/mL（変動係数：124%）であった。投与後 12 時間での血漿中オラパリブ濃度は食後投与の方が 56%高かった。これは食後投与では吸収速度が低下するためと推察された。食後投与により、投与後 12 時間の血漿中オラパリブ濃度は増加したことから、有効性が減弱することはないと考えられた。

AUC に食事の有意な影響は認められず、C_{max} に対する影響も軽微であったことから、オラパリブ錠剤は食事条件に依らず投与可能である。SOLO2 試験では、オラパリブを軽食摂取後に服用可能としていた。しかしながら、錠剤を投与したときのオラパリブの吸収量に食事の著しい影響が認められなかったことから、オラパリブ錠は原薬の溶解度及び溶出性を向上させ、かつ、原薬の溶解度が食事による影響をほとんど受けない製剤であることが示された。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1　　生物薬剤学試験の要約表

本臨床概要（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）に成績を引用した 4 件の臨床試験の薬物動態パラメータを表 14から表 17に要約する。なお、試験 24 については、錠剤投与時の成績のみを記載する。

表 14　　試験 04、試験 07 及び試験 08（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与例数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ							
					C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLMS 比 [d]
試験 04	オラパリブ錠を経口投与したときの体内動態に対する食事の影響及び QT 間隔に対するオラパリブの	3 つのパートから成る第 I 相試験 パート A：無作為化、非盲検、2 投与期クロ	パート A 60 例、 男性 14 例／女性 46 例）、 白人 59 例／その他 1 例、 59.3 歳（36～85 歳）	パート A 300 mg、錠剤 (150 mg 錠×2)、空腹時投与	7.00 (55, 35.0)	1.50 (55, 0.5-5.85)	42.98 (54, 55.2)	12.20 (54, 5.307)	7.947 (54, 4.226)	146.2 (54, 142.1)	NA	NA

表 14　　試験 04、試験 07 及び試験 08（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与例数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ							
					C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLMS 比 [d]
	影響を評価する。	スオーバー試験 パート B：パート A と同一被験者を対象とする非盲検試験 パート C：オラパリブ継続投与		パート A 300 mg、錠剤(150 mg 錠×2)、食後投与	5.48 (54, 40.5)	4.00 (54, 1-11.97)	45.42 (51, 57.1)	11.14 (51, 4.090)	7.548 (51, 3.989)	127.3 (51, 106.9)	0.79 (0.72-0.86)	1.08 (1.01-1.16)
試験 07	オラパリブ錠を経口投与したときの体内動態に対するイトラコナゾール	3 つのパートから成る第 I 相試験 パート A：非無作為化、非	パート A 59 例、男性 17 例／女性 42 例、白人 55 例／黒人又はアフリカ系アメリ	パート A 100 mg、錠剤(100 mg 錠×1)、単独投与	3.0 (56, 48.2)	1.03 (56, 0.48-8.25)	14.78 (53, 75.4)	15.01 (53, 8.234)	8.162 (53, 4.610)	191.8 (53, 172.4)	NA	NA

表 14　　試験 04、試験 07 及び試験 08（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与例数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ							
					C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLMS 比 [d]
	（CYP3A4 阻害剤）併用の影響及び QT 間隔に対するオラパリブの影響を評価する	盲検、2 投与デザイン パート B：パート A と同一被験者を対象とする非盲検試験 パート C：オラパリブ継続投与	カ人 1 例／アジア人 2 例／その他 1 例、60.3 歳（34～82 歳）	パート A 100 mg、錠剤(100 mg 錠×1)、イトラコナゾール (200 mg od 7 日間)との併用投与	4.236 (53, 37.7)	1.5 (55, 0.5-12)	40.09 (49, 72.1)	15.55 (49, 6.435)	3.054 (49, 2.104)	75.14 (49, 81.27)	1.42 (1.33-1.52)	2.70 (2.44-2.97)
試験 08	オラパリブ錠を経口投与したときの薬物動態に対する CYP 誘導剤	2 つのパートから成る第 I 相試験 パート A：非無作	パート A 22 例、男性 4 例／女性 18 例、白人 22 例、59.9 歳（31～	パート A 300 mg、錠剤（150 mg 錠×2）、単独投与	8.05 (22, 24.3)	1.49 (22, 0.57-3.05)	55.20 (21, 67.4)	13.02 (21, 4.161)	6.357 (21, 3.47)	112.1 (21, 59.84)	NA	NA

表 14　　試験 04、試験 07 及び試験 08（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与例数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ							
					C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLMS 比 [d]
	リファンピシン併用の影響を評価する	為化、非盲検、2 投与デザイン パート B：オラパリブ継続投与	79 歳）	パート A 300 mg、錠剤(150 mg 錠×2)、リファンピシン(600 mg od 13 日間）との併用投与	2.239 (18, 53.4)	0.78 (18, 0.27-5.95)	6.791 (17, 46.4)	15.8 (17, 9.552)	48.33 (17, 21.04)	1076 (17, 868.8)	0.29 (0.24-0.33)	0.13 (0.11-0.16)

a　幾何平均値（例数, 幾何変動係数［%］）を示す。
b　中央値（範囲）
c　算術平均値（例数, 標準偏差）を示す
d　幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）を示す。
NA　該当せず
od　1 日 1 回

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLSM 比 [d]
試験 24（相対バイオアベイラビリティ試験パートの薬物動態フェーズ）	2 種類のオラパリブ経口製剤の相対バイオアベイラビリティを検討する	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバーデザイン	コホート 1 6 例、男性 2 例／女性 4 例、白人 6 例、61.2 歳（49～76 歳）	25 mg、錠剤 (25 mg 錠 ×1)	1.172 (6, 47.53)	1.0 (6, 0.50-3.00)	5.154 (6, 69.00)	5.125 (6, 68.64)	7.271 (6, 0.7902)	5.650 (6, 3.286)	59.25 (6, 36.30)	1.29 (1.10-1.52)	1.03 (0.85-1.24)
				50 mg、カプセル剤 (50 mg カプセル ×1)	1.818 (6, 26.43)	1.5 (6, 1.00-3.00)	10.04 (6, 44.77)	9.903 (6, 43.42)	7.873 (6, 1.715)	5.378 (6, 2.366)	60.58 (6, 31.34)	Ref	Ref
			コホート 2 6 例、男性 4 例／女性 2 例、白人 6 例、57.0 歳（42～76 歳）	50 mg、錠剤 (25 mg 錠 ×2)	2.218 (6, 36.44)	0.5 (6, 0.5-2.00)	8.342 (6, 42.12)	8.303 (6, 41.88)	7.472 (6, 1.015)	6.415 (6, 2.595)	69.17 (6, 31.20)	1.53 (1.11-2.11)	0.99 (0.69-1.42)
				100 mg、カプセル剤 (50 mg カプセル ×2)	2.897 (6, 23.10)	1.25 (6, 1.00-2.00)	16.88 (6, 32.22)	16.61 (6, 32.75)	8.440 (6, 2.936)	6.183 (6, 2.081)	81.12 (6, 49.75)	Ref	Ref

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLSM 比 [d]
			コホート 3 6 例、 男性 3 例／女性 3 例、 白人 6 例、 53.8 歳（38～69 歳）	250 mg、錠剤 (100 mg 錠×2+25 mg 錠×2)	8.806 (6, 23.04)	1.25 (6, 1.00-4.00)	63.02 (6, 36.53)	62.74 (6, 36.33)	6.173 (6, 0.8816)	4.193 (6, 1.638)	36.23 (6, 10.74)	2.49 (1.87-3.31)	1.74 (1.36-2.23)
				400 mg、カプセル剤 (50 mg カプセル×8)	5.669 (6, 47.33)	1.25 (6, 1.00-8.00)	57.91 (6, 77.64)	54.68 (6, 79.14)	11.91 (6, 4.822)	8.642 (6, 7.106)	166.8 (6, 196.4)	NA	NA
試験 24（継続投与拡大の用量漸増フェーズ）	錠剤を高用量で単回及び反復投与したときのオ	用量漸増デザイン	グループ 3 6 例、 男性 0 例／女性 6 例、 白人 6 例、 61.2 歳（49～76 歳）	250 mg、錠剤 (100 mg 錠剤×2 + 25 mg 錠×2)	6.831 (6, 22.72)	NE	NE	31.28 [e] (6, 32.32)	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max}[a] (μg/L)	t_{max}[b] (hr)	AUC[a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$[a] (μg·h/mL)	$t_{½}$[c] (hr)	CL/F[c] (L/h)	V_z/F[c] (L)	C_{max} GLSM 比[d]	AUC GLSM 比[d]
	ラパリブの曝露量を評価する		グループ 4 6 例、 男性 1 例／女性 5 例、 白人 6 例、 56.0 歳（44～70 歳）	300 mg、錠剤 (100 mg 錠剤×3)	11.15 (6, 20.47)	NE	NE	57.88[e] (6, 28.75)	NE	NE	NE	NE	NE
			グループ 5 6 例、 男性 0 例／女性 6 例、 白人 6 例、 49.3 歳（41～54 歳）	350 mg、錠剤 (100 mg 錠剤×3 + 25 mg 錠×2)	8.782 (5, 51.26)	NE	NE	38.45[e] (5, 67.63)	NE	NE	NE	NE	NE
			グループ 5.1 7 例（登録例数）、 男性 2 例／女性 5 例、 白人 6 例／その他 1 例 53.4 歳（38～63 歳）	400 mg、錠剤 (100 mg 錠剤×4)	9.548 (6, 48.29)	NE	NE	50.74[e] (6, 90.38)	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max}[a] (μg/L)	t_{max}[b] (hr)	AUC[a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$[a] (μg·h/mL)	$t_{½}$[c] (hr)	CL/F[c] (L/h)	V_z/F[c] (L)	C_{max} GLSM 比[d]	AUC GLSM 比[d]
			グループ 5.2 6 例、男性 0 例／女性 6 例、白人 6 例、57.5 歳（48～68 歳）	450 mg、錠剤 (100 mg 錠剤×4 + 25 mg 錠×2)	10.84 (5, 9.681)	NE	NE	51.24[e] (5, 14.86)	NE	NE	NE	NE	NE
試験 24（継続投与拡大の有効性拡大フェーズ)	用量漸増フェーズで選択した用量で錠剤を単回及び反復投与したと	並行群間比較デザイン	グループ 6 18 例、男性 0 例／女性 18 例、白人 17 例／アジア人 1 例、55.8 歳（40～78 歳）	300 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×1 + 100 mg 錠×1)	10.37 (18, 40.01)	NE	NE	55.18[e] (18, 56.99)	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLSM 比 [d]
	きのオラパリブの曝露量をカプセル 400 mg 投与時の成績と比較する		グループ 6 17 例、男性 0 例／女性 17 例、白人 15 例／アジア人 2 例、54.2 歳（38～76 歳）	350 mg、錠剤 (100 mg 錠剤×3 + 25 mg 錠×2)	12.31 (16, 36.80)	NE	NE	76.39 [e] (16, 45.93)	NE	NE	NE	NE	NE
			グループ 6 18 例、男性 0 例／女性 18 例、白人 18、52.2 歳（31～75 歳）	450 mg、カプセル剤 (50 mg カプセル×8)	5.733 (18, 39.89)	NE	NE	28.80 [e] (18, 66.51)	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLSM 比 [d]
試験 24（継続投与拡大の錠剤無作為割付けフェーズ）	用量漸増フェーズで選択した用量で錠剤を単回及び反復投与したときのオラパリブの曝露量をカプセル 400 mg 投与時の成績と比較する	並行群間比較デザイン	グループ 8 16 例、男性 0 例／女性 16 例、白人 12 例／アジア人 2 例／その他 2 例、55.6 歳（34～71 歳）	200 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×1)	6.791 (16, 38.75)	1.0 (16, 0.5 – 3.0)	NE	23.24 (13, 43.42)*	NE	NE	NE	NE	NE
			グループ 8 15 例、男性 0 例／女性 15 例、白人 13 例／アジア人 2 例、53.1 歳（34～72 歳）	250 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×1 + 25 mg 錠×2)	7.582 (14, 33.06)	1.5 (14, 0.5 – 4.0)	NE	32.67 (12, 36.88)*	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLSM 比 [d]
			グループ 8 16 例、 男性 0 例／女性 16 例、 白人 15 例／アジア人 1 例、 54.5 歳（37～78 歳）	250 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×1 + 25 mg 錠×2)	10.11 (15, 43.82)	1.5 (15, 0.5 – 4.0)	NE	57.94 (13, 61.53)**	NE	NE	NE	NE	NE
			グループ 8 15 例、 男性 0 例／女性 15 例、 白人 13 例／アジア人 1 例／その他 1 例、 54.5 歳（41～76 歳）	400 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×2)	9.561 (14, 41.91)	1.0 (15, 0.5 – 2.0)	NE	68.39 (10, 63.40)***	NE	NE	NE	NE	NE

表 15　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ C_{max} [a] (μg/L)	t_{max} [b] (hr)	AUC [a] (μg·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ [a] (μg·h/mL)	$t_{½}$ [c] (hr)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	C_{max} GLSM 比 [d]	AUC GLSM 比 [d]
試験 24（継続投与拡大の錠剤無作為割付けフェーズ）	錠剤投与時のオラパリブの体内動態に及ぼす食事の影響を予備的に評価する	空腹時投与（投与 1 日）及び食後投与（投与 8 日）における薬物動態パラメータの被験者内比較	グループ 8 15 例、 男性 0 例／女性 15 例、 白人 13 例／アジア人 1 例／その他 1 例、 54.5 歳（41～76 歳）	400 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×2)、空腹時投与（投与 1 日）	9.724 (14)[f]	NE	NE	58.996 (11)[f]	NE	NE	NE	1.13 (1.00-1.27)	1.15 (1.01-1.31)
				400 mg、錠剤 (200 mg 錠剤×2)、食後投与（投与 8 日）	10.963 (14)[f]	NE	NE	67.727 (12)[f]	NE	NE	NE	NA	NA

a　幾何平均値（例数, 変動係数［%］）を示す。
b　中央値（範囲）
c　算術平均値（例数, 標準偏差）を示す
d　幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）を示す。
e　$AUC_{(0-12)}$
f　幾何最小二乗平均値（例数）を示す。
*　1 日 3 回投与時の $AUC_{(0-8)}$のデータ
**　1 日 2 回投与時の $AUC_{(0-12)}$のデータ
***　1 日 1 回投与時の $AUC_{(0-24)}$のデータ
NA　該当せず
NE　評価せず

表 16　　試験 04 及び試験 07（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ						
					$C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	CL_{ss}/F [c] (L/h)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)	TCP [c]	R_{ac} [c]
試験 04	オラパリブ錠を経口投与したときの体内動態に対する食事の影響及び QT 間隔に対するオラパリブの影響を評価する。	3 つのパートから成る第 I 相試験 パート A：無作為化、非盲検、2 投与期クロスオーバー試験 パート B：パート A と同一被験者を対象とする非盲検試験 パート C：オラパリブ継続投与	パート A の情報に基づく 60 例、 男性 14 例／女性 46 例）、 白人 59 例／その他 1 例、 59.3 歳（36～85 歳）	パート B 300 mg bd、錠剤 (150 mg 錠×2)、空腹時投与	9.173 (49, 34.3)	1.50 (49, 0.5-6.03)	58.32 (49, 44.5)	5.605 (49, 2.345)	1.759 (49, 97.7)	1.534 (47, 0.5911)	1.8 (48, 0.6133)

表 16　　試験 04 及び試験 07（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件）	薬物動態パラメータ						
					$C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	CL_{ss}/F [c] (L/h)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)	TCP [c]	R_{ac} [c]
試験 07	オラパリブ錠を経口投与したときの体内動態に対するイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用の影響及び QT 間隔に対するオラパリブの影響を評価する	3 つのパートから成る第 I 相試験 パート A：非無作為化、非盲検、2 投与デザイン パート B：パート A と同一被験者を対象とする非盲検試験 パート C：オラパリブ継続投与	パート A の情報に基づく 59 例、 男性 17 例／女性 42 例、 白人 55 例／黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例／アジア人 2 例／その他 1 例、 60.3 歳（34～82 歳）	パート B 100 mg bd、錠剤(100 mg 錠×1)、単独投与	8.443 (45, 37.3)	1.5 (45, 1.00 – 8.02)	55.45 (42, 52.6)	6.069 (42, 2.930)	1.611 (45, 109.5)	NA	NA

a　幾何平均値（例数, 幾何変動係数［%］）を示す。
b　中央値（範囲）
c　算術平均値（例数, 標準偏差）を示す
d　幾何最小二乗平均値（90%信頼区間）を示す。
bd　1 日 2 回
NA　該当せず

表 17　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件、評価日）	薬物動態パラメータ $C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)
試験 24（継続投与拡大フェーズ）	錠剤 200 mg 及びカプセル剤 400 mg を 1 日 2 回投与したときのオラパリブの体内動態を評価する	並行群間比較デザイン	クループ 1 13 例、 男性 0 例／女性 13 例、 白人 12 例／アジア人 1 例、51.9 歳（38～66 歳）	100 mg bd、錠剤 (100 mg 錠×1)、投与 29 日	NC (1, NC)	NC (1, NC)	NC (1, NC)	NC (1, NC)
				200 mg bd、錠剤 (100 mg 錠×2)、投与 29 日	6.881 (11, 37.63)	1.5 (6, 0.50-3.00)	36.07 (11, 52.59)	0.998 (11, 102.8)
			クループ 1 11 例、 男性 1 例／女性 10 例、 白人 10 例／アジア人 1 例、50.9 歳（37～69 歳）	400 mg bd、カプセル剤 (50 mg カプセル×8)、投与 29 日	5.704 (10, 52.58)	2.00 (6, 1.00-3.00)	43.09 (10, 62.68)	1.863 (10, 114.5)
		無作為化、非盲検、2 期クロスオーバーデザイン	グループ 2 9 例、 男性 1 例／女性 8 例、 白人 9 例、 58.3 歳（44～78 歳）	400 mg bd、カプセル剤 (50 mg カプセル×8)、投与 8 又は 15 日	8.096 (6, 35.12)	2.00 (6, 1.00-3.00)	48.48 (6, 52.19)	1.380 (5, 101.3)
				200 mg bd、錠剤 (100 mg 錠×2)、投与 8 又は 15 日	8.022 (6, 37.82)	1.500 (6, 0.50-3.00)	38.36 (6, 46.35)	0.6767 (6, 86.24)
試験 24（継続投与拡大の用量漸増フェーズ）	錠剤を高用量で単回及び反復投与したときのオラパリブ	用量漸増デザイン	グループ 3 6 例、 男性 0 例／女性 6 例、 白人 6 例、 53.2 歳（19～65 歳）	250 mg bd、錠剤 (100 mg 錠 ×2 + 25 mg 錠 ×2)、投与 29 日	8.297 (4, 25.03)	NC	50.50 (4, 40.44)	1.832 (4, 76.36)

表 17　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件、評価日）	薬物動態パラメータ $C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)
	の曝露量を評価する		グループ 4 6 例、 男性 1 例／女性 5 例、 白人 6 例、 56.0 歳（44～70 歳）	300 mg bd、錠剤（100 mg 錠×3）、投与 29 日	11.75 (6, 28.40)	NC	80.89 (6, 31.73)	3.335 (6, 36.36)
			グループ 5 6 例、 男性 0 例／女性 6 例、 白人 6 例、 49.3 歳（41～54 歳）	350 mg bd、錠剤（100 mg 錠×3+ 25 mg 錠×2）、投与 29 日	9.171 (5, 51.42)	NC	48.91 (5, 69.54)	1.435 (5,103.3)
			グループ 5.1 7 例（登録例数）、 男性 2 例／女性 5 例、 白人 6 例／その他 1 例、 53.4 歳（38～63 歳）	400 mg bd、錠剤（100 mg 錠×4）、投与 29 日	11.26 (4, 88.51)	NC	65.49 (4, 148.5)	2.223 (4, 327.8)
			グループ 5.2 6 例、 男性 0 例／女性 6 例、 白人 6 例、 57.5 歳（48～68 歳）	450 mg bd、錠剤（100 mg 錠×4 + 25 mg 錠×2）、投与 29 日	10.39 (4, 35.86)	NC	64.74 (4, 21.98)	1.661 (4, 35.12)
試験 24（継続投与拡大の有効性拡大フェーズ）	用量漸増フェーズで選択した用量で錠剤を単	並行群間比較デザイン	グループ 6 （錠剤 300 mg bd 投与群） 18 例、	300 mg bd、錠剤（200 mg 錠×1 + 100 mg 錠×1）、投与 29 日	9.370 (17, 46.53)	NC	58.35 (17. 44.38)	1.836 (17, 67.34)

表 17　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件、評価日）	薬物動態パラメータ $C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)
	回及び反復投与したときのオラパリブの曝露量をカプセル 400 mg 投与時の成績と比較する		男性 0 例／女性 18 例、白人 17 例／アジア人 1 例、55.8 歳（40～78 歳）	300 mg bd、錠剤 (200 mg 錠×1 + 100 mg 錠×1)、投与 57 日	9.149 (15, 20.20)	NC	53.95 (15, 32.44)	1.406 (15, 93.37)
			グループ 6（錠剤 400 mg bd 投与群）17 例、男性 0 例／女性 17 例、白人 15 例／アジア人 2 例、54.2 歳（38～76 歳）	400 mg bd、錠剤 (200 mg 錠×2)、投与 29 日	11.96 (10, 23.83)	NC	72.78 (10, 30.53)	2.006 (10, 57.21)
				400 mg bd、錠剤 (200 mg 錠×2)、投与 57 日	10.83 (8, 26.24)	NC	71.70 (8, 35.51)	2.242 (8, 95.06)
			グループ 6（カプセル剤 400 mg bd 投与群）18 例、男性 0 例／女性 18 例、白人 18 例、52.5 歳（31～75 歳）	400 mg bd、カプセル剤 (50 mg カプセル×8)、投与 29 日	6.360 (17, 33.47)	NC	41.54 (17, 62.83)	1.042 (17, 136.6)
				400 mg bd、カプセル剤 (50 mg カプセル×8)、投与 57 日	6.158 (14, 32.47)	NC	39.56 (14, 59.99)	0.9293 (14, 133.3)
			グループ 8（錠剤 200 mg tds 連続投与群）	200 mg tds 連続、錠剤 (200 mg 錠×1)、投与 8 日	8.365 (14, 7.125)	NC	37.32 (14, 9.862)	2.331 (14, 28.79)

表 17　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件、評価日）	薬物動態パラメータ $C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)
			16 例、 男性 0 例／女性 16 例、 白人 12 例／アジア人 2 例／その他 2 例、 55.6 歳（34～71 歳）	200 mg tds 連続、錠剤 (200 mg 錠×1)、投与 57 日	7.046 (14, 30.5)	NC	34.78 (14, 30.88)	2.707 (14, 46.0)
			グループ 8 （錠剤 250 mg tds 間欠投与群） 15 例、 男性 0 例／女性 15 例、 白人 13 例／アジア人 2 例、 53.1 歳（34～72 歳）	250 mg tds 間欠、錠剤 (200 mg 錠×1 + 25 mg 錠×2)、投与 8 日	10.04 (12, 5.888)	NC	45.66 (12, 11.19)	3.007 (12, 11.33)
				250 mg tds 間欠、錠剤 (200 mg 錠×1 + 25 mg 錠×2)、投与 57 日	8.337 (11, 29.84)	NC	40.15 (11, 37.01)	2.427 (11, 64.15)
			グループ 8 （錠剤 400 mg bd 間欠投与群） 16 例、 男性 0 例／女性 16 例、 白人 15 例／アジア人 1 例、 54.5 歳（37～78 歳）	400 mg bd 間欠、錠剤 (200 mg 錠×2)、投与 8 日	13.34 (14, 43.33)	NC	74.52 (14, 11.33)	2.690 (14, 50.14)
				400 mg bd 間欠、錠剤 (200 mg 錠×2)、投与 57 日	10.91 (9, 22.89)	NC	69.16 (9, 29.07)	1.690 (9, 83.96)
			グループ 8 （錠剤 400 mg od 連続投与群） 16 例、	400 mg od 連続、錠剤 (200 mg 錠×2)、投与 8 日	11.18 (14, 27.93)	1.5 (15, 1.00-3.00)	69.56 (12, 51.32)	0.28 (10, 172)

表 17　　試験 24（対象：進行固形癌患者）でオラパリブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的	試験デザイン	被験者数、性別、人種（例数）、年齢（平均、範囲）	投与法（用法・用量、剤型、投与条件、評価日）	薬物動態パラメータ $C_{ss,max}$ [a] (μg/mL)	$t_{ss,max}$ [b] (hr)	AUC_{ss} [a] (μg·h/mL)	$C_{ss,min}$ [a] (μg/mL)
			男性 0 例／女性 15 例、白人 13 例／アジア人 1 例／その他 1 例、54.5 歳（41～76 歳）	400 mg od 連続、錠剤 (200 mg 錠×2)、投与 57 日	10.34 (10, 27.89)	NC	70.26 (10, 43.34)	0.2768 (10, 171.7)

a　幾何平均値（例数, 幾何変動係数［%］）を示す。
b　中央値（範囲）
c　算術平均値（例数, 標準偏差）を示す
d　幾何最小二乗平均値（90%信頼区間）を示す。
od　1 日 1 回
bd　1 日 2 回
tds　1 日 3 回
NA　該当せず
NC　算出せず

2.7.1.4.2　　IVIVC モデル構築に用いた *in vitro* 溶出試験成績

IVIVC モデル構築に用いた *in vitro* 溶出試験成績を表 18に要約する。

表 18　　IVIVC モデル構築に用いた *in vitro* 溶出試験成績



2.7.1.4.3　　ヒト生体試料分析法の要約表

各臨床試験で使用したヒト生体試料分析法の一覧を表 19に示す。QC 試料の測定結果を表 20に示す。また、測定済み試料の残余分の再測定（incurred sample reproducibility［ISR］）の結果を表 21に示す。

表 19　　各臨床試験で使用した分析法の一覧

試験番号	被験物質	試料	分析法	バリデーション試験番号
D0810C00001 試験	オラパリブ	血漿	HB-06-065	D2281 KPV012 (2229/059)
D0810C00002 試験	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-06-065	D2281 KPV012 (2229/059)
D0810C00007 試験	オラパリブ	血漿	[redacted]100509-1	D2281 KPV010 ([redacted]100509-1)
	オラパリブ	尿	[redacted]100509-2	D2281 KPV011 ([redacted]100509-2)
	オラパリブ	腫瘍	[redacted]100730-1	D2281 KPV015 ([redacted]100730-1)
D0810C00008 試験	オラパリブ	血漿	[redacted]100509-1	D2281 KPV010 ([redacted]100509-1)
D0810C00009 試験	オラパリブ	血漿	[redacted]100509-1	D2281 KPV010([redacted]100509-1)
試験 10	オラパリブ	血漿	[redacted]100509-1	D2281 KPV010 ([redacted]100509-1)
	オラパリブ	尿	[redacted]100509-2	D2281 KPV011 ([redacted]100509-2)
D0810C00012 試験	オラパリブ	血漿	[redacted]100509-1	D2281 KPV010([redacted]100509-1)
試験 24	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-06-065	D2281 KPV012 (2229/059)
D081AC00001 試験	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
試験 04	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
試験 07	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
	イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール	血漿	HB-04-100	0000/495

表 19　　各臨床試験で使用した分析法の一覧

試験番号	被験物質	試料	分析法	バリデーション試験番号
試験 08	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
	リファンピシン	血漿	RIFHPC	8251-203
	4β-ヒドロキシコレステロール	血漿	BA-579	PBRL-RD-975 (AZE598EL-075983-B)
SOLO2 試験	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
試験 05	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
	オラパリブ	血漿及び緩衝液の混合試料 [a]	HB-13-046	8286720
試験 06	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
	オラパリブ	尿	HB-13-053	8286365
	オラパリブ	血漿及び緩衝液の混合試料 [a]	HB-13-046	8286720
試験 01	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
D081CC00001 試験	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)
	アナストロゾール	血漿	HB-09-098	8216406
	レトロゾール	血漿	HB-12-076	8264611
	タモキシフェン	血漿	HB-14-030	8301440
	N-脱メチルタモキシフェン	血漿		
	Endoxifen	血漿		

a　血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水を 1:1 の容積比で混合した試料

表 20　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

試験番号	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D0810C00001 試験	オラパリブ	血漿	60.0	10	95.5	5.1
			800	10	98.1	3.1
			14,000	10	97.9	2.2
D0810C00002 試験	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.5	34	101	6.6
			20.0	34	99.0	5.4
			350	34	101	4.7
			2,500	6	103	7.0
		血漿(高濃度範囲)	60.0	60	96.7	8.6
			800	59	99.0	8.8
			14,000	60	97.6	5.5
D0810C00007 試験	オラパリブ	血漿	60.0	17	108	14.6
			800	18	100	6.7
			15,000	17	105	6.1
		尿	60.0	6	104	9.3
			800	6	99.9	2.8
			15,000	6	105	2.1
			40,000	6	108	6.0
		腫瘍 [a]	60.0	8	108	3.2
			800	10	107	4.9
			15,000	9	101	5.4
D0810C00008 試験	オラパリブ	血漿	60.0	18	104	14.0
			800	16	99.1	8.7
			15,000	17	98.0	7.0
D0810C00009 試験	オラパリブ	血漿	60.0	26	100	6.6
			800	25	101	8.9
			15,000	25	100	7.3

表 20　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

試験番号	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
試験 10	オラパリブ	血漿	60.0	5	104	5.4
			800	6	99.7	4.6
			15,000	6	103	4.8
		尿	60.0	6	106	4.8
			800	6	102	8.2
			15,000	6	102	5.6
D0810C00012 試験	オラパリブ	血漿	60.0	22	103	4.7
			800	22	103	4.9
			15,000	22	98.0	4.5
			15,000（希釈 QC 試料）	3	99.3	1.7
試験 24	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	23	99.3	5.0
			8.00	14	103	3.7
			15.0	14	101	3.4
			20.0	24	101	3.2
			350	24	100	2.7
		血漿(高濃度範囲)	60.0	115	95.7	9.9
			800	115	100	4.1
			4000	88	99.0	3.2
			10,000	88	98.1	3.0
			14,000	115	100	3.9
			100,000	12	97.2	4.1
D081AC00001 試験	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	10	101	5.7
			20.0	10	100	4.3
			350	10	99.7	2.8
			2500	2	93.2	NC

表 20　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

試験番号	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
		血漿(高濃度範囲)	60.0	38	96.2	6.6
			800	38	98.8	4.0
			14,000	38	98.6	2.5
試験 04	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	24	101	5.2
			20.0	24	99.0	4.2
			350	24	98.6	3.1
		血漿(高濃度範囲)	60.0	74	95.3	6.1
			800	74	97.8	5.6
			14,000	74	98.6	2.6
			100,000	2	105	NC
試験 07	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	24	100	4.4
			20.0	24	98.0	3.7
			350	24	97.4	10.9
		血漿(高濃度範囲)	60.0	70	96.3	6.1
			800	70	98.5	2.9
			14,000	70	98.6	2.1
			100,000	2	104	NC
	イトラコナゾール	血漿	6.00	26	99.7	9.5
			150	26	101	11.4
			750	26	99.7	8.2
			5000	10	93.2	11.2
	ヒドロキシイトラコナゾール	血漿	6.00	28	99.0	8.8
			150	28	99.3	4.4
			750	28	102	6.0
			5000	8	95.8	9.6

表 20　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

試験番号	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
試験 08	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	14	100	5.2
			20.0	14	97.5	3.6
			350	14	98.9	3.0
		血漿(高濃度範囲)	60.0	22	95.0	5.9
			800	22	99.0	3.3
			14,000	22	100	5.9
	リファンピシン	血漿	150	10	102	5.0
			2000	10	97.0	3.9
			28000	10	102	2.5
	4β-ヒドロキシコレステロール[b]	血漿	32.9	14	96.0	12.2
			32.5	4	111	6.0
			82.9	14	91.4	7.5
			82.5	4	95.6	5.1
			183	17	93.4	4.7
			1530	3	85.0	2.8
			1600	14	92.5	7.4
SOLO2 試験	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	8	95.3	5.6
			20.0	8	99.5	6.4
			350	8	101.1	2.7
		血漿(高濃度範囲)	60.0	32	98.8	8.0
			800	32	102.8	4.6
			14,000	32	100	4.1
試験 05	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	12	94.7	9.6
			20.0	12	98.0	4.7
			350	12	98.9	5.5

表 20　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

試験番号	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
		血漿(高濃度範囲)	60.0	18	100.7	7.7
			800	18	104.0	7.6
			14,000	18	102.1	5.0
		血漿及び緩衝液の混合試料 [d]	15.0	10	96.7	7.9
			200	10	101.0	3.3
			3,500	10	100.3	2.8
			50,000	4	102.6	1.9
試験 06	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	14	102	9.7
			20.0	14	96.5	2.2
			350	14	98.9	3.3
		血漿(高濃度範囲)	60.0	20	99.8	7.8
			800	20	100.5	2.8
			14,000	20	99.3	3.8
		尿	60.0	14	96.8	5.4
			800	14	101.1	5.9
			15,000	14	99.3	1.9
			40,000	12	99.8	3.5
		血漿及び緩衝液の混合試料 [d]	15.0	8	98.7	9.9
			200	8	94.5	5.8
			3,500	8	102.9	5.0
			50,000	4	109.4	8.2
試験 01	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	2	99.3	NC
			20.0	2	99.5	NC
			350	2	99.7	NC
		血漿(高濃度範囲)	60.0	8	95.5	2.7
			800	8	98.8	2.5
			14,000	8	98.6	2.0

表 20　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

試験番号	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D081CC00001 試験	オラパリブ	血漿	60.0	62	98.5	6.4
			800	62	99.1	5.4
			14,000	62	98.6	3.8
			100,000	2	93.6	NC
	アナストロゾール	血漿	3.00	14	107	4.2
			40.0	14	107	3.4
			70.0	14	98.3	7.3
	レトロゾール	血漿	3.00	14	100.3	4.3
			50.0	14	102.4	4.7
			750	14	101.1	4.4
	タモキシフェン	血漿	3.00	16	97.3	9.0
			40.0	16	103.8	11.4
			400	15	101	5.6
	N-脱メチルタモキシフェン	血漿	3.00	16	96.7	6.6
			40.0	16(15) [c]	101(97.5) [c]	16.0(8.2) [c]
			400	15	98.8	4.9
	Endoxifen	血漿	1.50	16	98.0	11.8
			20.0	16	99.5	6.6
			200	15	97.5	3.3

a　腫瘍中濃度の単位は ng/g
b　4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度の単位は nmol/L
c　括弧内には外れ値を除外したときの値を記載する。
d　血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水を 1:1 の容積比で混合した試料
NC　n<3 であるため算出せず。

表 21　　ISR 結果

試験番号	分析対象	試料	試料数	測定結果が許容基準を満たした試料の割合（%）
試験 24	オラパリブ	血漿	192	98
D081AC00001 試験	オラパリブ	血漿	139	96
試験 04	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	134	100
		血漿(低濃度範囲)	26	96
試験 07	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	146	99.3
		血漿(低濃度範囲)	26	96.2
	イトラコナゾール	血漿	64	89
	ヒドロキシイトラコナゾール	血漿	64	95
試験 08	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	48	90
		血漿(低濃度範囲)	24	100
	リファンピシン	血漿	24	100
	4β-ヒドロキシコレステロール	血漿	24	100
SOLO2 試験	オラパリブ	血漿	84	100
試験 05	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	26	96.2
		血漿(低濃度範囲)	10	100
		血漿及び緩衝液の混合試料 [a]	24	95.8
試験 06	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	38	97.4
		血漿(低濃度範囲)	24	100
		尿	29	69
		血漿及び緩衝液の混合試料 [a]	23	87
試験 01	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	24	91.7
		血漿(低濃度範囲)	10	100

表 21　　ISR 結果

試験番号	分析対象	試料	試料数	測定結果が許容基準を満たした試料の割合（%）
D081CC00001 試験	オラパリブ	血漿	132	94.7
	アナストロゾール	血漿	34	94.4
	レトロゾール	血漿	38	100
	タモキシフェン	血漿	49	98.0
	N-脱メチルタモキシフェン	血漿	49	100
	Endoxifen	血漿	49	98.0

注　分析法の再現性を確認する目的で、測定済み試料の残余分の再測定（incurred sample reproducibility［ISR］）した。
a　血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水を 1:1 の容積比で混合した試料

2.7.1.4.4 カプセル剤の臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-01）

表題：

患者にオラパリブをカプセル剤として投与した D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00008 試験、D0810C00009 試験、D0810C00012 試験及び試験 24 の成績を用いた母集団薬物動態解析並びに曝露量－有効性又は安全性解析

詳細は報告書を参照のこと

目的：

カプセルの母集団薬物動態解析の目的は、

オラパリブの血漿中濃度推移を記述できる母集団薬物動態モデルを構築するとともに薬物動態パラメータ並びにその個体間及び個体内変動を推定する

人口統計学的特性（年齢、体重、性別、クレアチニンクリアランス、肝機能検査値等）及び病態生理学的因子について、オラパリブの体内動態に影響を及ぼす共変量を探索する

有効性の評価項目及び有害事象に関する曝露量－反応関係を探索する

である。

解析対象：

D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00008 試験、D0810C00009 試験、D0810C00012 試験及び試験 24 における患者 293 例を解析対象とした。母集団薬物動態解析には、オラパリブを 10～600 mg の用量範囲でカプセル剤として単回及び反復投与して得られた血漿中濃度データともに、人口統計学的特性、有害事象及び有効性のデータも用いた。

結果：

カプセル剤を投与したときの血漿中オラパリブ濃度は、投与薬物が 0 次速度によりデポジットコンパートメントに移行し、その後 1 次速度にて循環系に到達するという吸収過程をおいた線形 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）の母集団平均はそれぞれ 2.26 L/h 及び 64 L と推定された。用量を増加したとき、オラパリブの曝露量の増加比は用量比を下回った。定常状態における AUC（AUC_{ss}）の幾何平均値は 100 mg、200 mg 及び 400 mg 1 日 2 回投与時でそれぞれ 18.8 μg·h/mL、33.2 μg·h/mL 及び 40.4 μg·h/mL であり、個体値には用量間で大きな重なりが認められた。一部の因子（特に人種、性別、腎機能又は肝機能検査値）では十分なデータが得られていないものの、検討したいずれの因子も曝露量に大きく影響を及ぼす共変量ではなかった。D0810C00002 試験、D0810C00012 試験及び試験 24 の患者で推定された曝露量は、D0810C00008 試験及び D0810C00009 試験の推定値よりも高かった。これは、これらの試験で用いたカプセル剤のバッチ間で *in vitro* 溶出性能に差があることが一部関与している可能性が考えられた。有効性の評価項目（CA125 に基づく奏功率、腫瘍径の変化、抗腫瘍効果）について、用量との関連性は認められたものの、曝露量との関連性は認められなかった。血小板数の変化を除き、曝露量と有害事象（悪心、嘔吐、疲労、下痢、消化不良、好中球数の変化、ヘモグロビン値の変化、認知機能の変化）の関連性は認められなかった。

2.7.2　臨床薬理試験

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　　頁

目次 2

略語及び専門用語一覧表 7
本概要内における取り決め 10
本概要で引用した試験一覧 12

2.7.2.1　背景及び概観 16
2.7.2.1.1　オラパリブの臨床薬理試験の目的及び範囲 16
2.7.2.1.2　ヒト生体試料試験の概観 17
2.7.2.1.2.1　蛋白結合 17
2.7.2.1.2.2　代謝 17
2.7.2.1.2.3　薬物相互作用 17
2.7.2.1.3　臨床薬理試験の概観 18
2.7.2.1.3.1　臨床薬物動態 18
2.7.2.1.3.2　薬力学 19
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 19
2.7.2.2.1　本概要における試験一覧 20
2.7.2.2.2　個々の臨床試験の概略 29
2.7.2.2.2.1　試験 10（D0810C00010 試験、カプセル剤） 29
2.7.2.2.2.2　試験 24（D0810C00024 試験） 29
2.7.2.2.2.3　試験 04（D0816C00004 試験） 31
2.7.2.2.2.4　試験 05（D0816C00005 試験） 31
2.7.2.2.2.5　試験 06（D0816C00006 試験） 32
2.7.2.2.2.6　試験 07（D0816C00007 試験） 33
2.7.2.2.2.7　試験 08（D0816C00008 試験） 34
2.7.2.2.2.8　試験 01（D081BC00001 試験） 34
2.7.2.2.2.9　D0810C00001 試験（カプセル剤） 35
2.7.2.2.2.10　D081CC00001 試験 36
2.7.2.2.3　PBPK モデル解析 37
2.7.2.2.3.1　オラパリブ（錠剤）の PBPK モデル解析 37
2.7.2.2.4　母集団解析 37
2.7.2.2.4.1　Olaparib-MS-02 38
2.7.2.2.4.2　Olaparib-MS-03 38
2.7.2.2.4.3　Olaparib-MS-04 40
2.7.2.2.4.4　QTc 間隔の統計解析評価 40
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.2.3.1　患者におけるオラパリブの体内動態 42
2.7.2.3.1.1　吸収 42
2.7.2.3.1.2　分布 43

2.7.2.3.1.3 代謝 45
2.7.2.3.1.4 排泄 48
2.7.2.3.1.5 単回投与後の薬物動態 49
2.7.2.3.1.6 反復投与後の薬物動態 50
2.7.2.3.1.7 用量比例性 53
2.7.2.3.2 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 53
2.7.2.3.2.1 人種 53
2.7.2.3.2.2 年齢 54
2.7.2.3.2.3 肝機能障害 54
2.7.2.3.2.4 腎機能障害 55
2.7.2.3.2.5 性差 56
2.7.2.3.2.6 体重及び肥満 58
2.7.2.3.3 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 59
2.7.2.3.3.1 食事 59
2.7.2.3.3.2 薬物相互作用 60
2.7.2.3.3.2.1 オラパリブが受ける薬物相互作用 60
2.7.2.3.3.2.2 オラパリブが及ぼす薬物相互作用 64
2.7.2.3.3.2.3 内分泌療法剤との薬物相互作用 70
2.7.2.3.3.3 内因性及び外因性要因の影響 71
2.7.2.3.4 オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係 71
2.7.2.3.4.1 曝露量－有効性の関係 71
2.7.2.3.4.2 曝露量－安全性の関係 73
2.7.2.3.4.2.1 曝露量と有害事象の関係 73
2.7.2.3.4.2.2 心再分極に対するオラパリブの影響 76
2.7.2.4 付録 78
2.7.2.4.1 薬物動態パラメータ要約 78
2.7.2.4.2 *In vitro* 試験結果の要約 79
2.7.2.4.2.1 蛋白結合 79
2.7.2.4.2.1.1 試験 KPJ019 79
2.7.2.4.2.1.2 試験 DSM0031_8293107 79
2.7.2.4.2.1.3 試験 8305083 80
2.7.2.4.2.1.4 試験 BS001884-14 80
2.7.2.4.2.2 代謝 80
2.7.2.4.2.2.1 試験 KMX039 80
2.7.2.4.2.2.2 試験 KMX009 81
2.7.2.4.2.2.3 試験 KMX041 81
2.7.2.4.2.2.4 試験 KMX032 82
2.7.2.4.2.2.5 試験 KMX033 82
2.7.2.4.2.2.6 試験 ADME_426 及び試験 ADME_186 83
2.7.2.4.2.2.7 試験 BE001071-20 及び BE000726-40 83
2.7.2.4.2.2.8 試験 BE000726-54 83
2.7.2.4.2.3 薬物相互作用（代謝） 83
2.7.2.4.2.3.1 試験 KMX001 83

2.7.2.4.2.3.2　試験 ADME-AZS-Wave3-140725 84
2.7.2.4.2.3.3　試験 ADME-AZS-Wave4-131106 84
2.7.2.4.2.3.4　試験 KMX002 84
2.7.2.4.2.3.5　試験 1404083 (00008CYP_IND_HHEP) 85
2.7.2.4.2.3.6　試験 BE000778-11 86
2.7.2.4.2.3.7　試験 8305966 86
2.7.2.4.2.4　薬物相互作用（トランスポーター） 86
2.7.2.4.2.4.1　試験 KMX006 86
2.7.2.4.2.4.2　試験 KMN040 87
2.7.2.4.2.4.3　試験 ADME-AZS-Wave3-140714 87
2.7.2.4.2.4.4　試験 KMX020 87
2.7.2.4.2.4.5　試験 KMX042 88
2.7.2.4.2.4.6　試験 KMN037 88
2.7.2.4.2.4.7　試験 KMN046 89
2.7.2.4.2.4.8　試験 13ASTRUKP7S1 89
2.7.2.4.2.4.9　試験 13ASTRUKP7S2 89

表目次

表 1　本概要に引用した試験一覧 12
表 2　本概要にデータを引用した *in vitro* 試験の一覧 20
表 3　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧 23
表 4　本概要にデータを引用した母集団薬物動態解析の一覧 28
表 5　欧米人及び日本人固形癌患者にオラパリブを錠剤で 25 mg～300 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ 44
表 6　欧米人患者及び日本人患者にオラパリブを錠剤で 200～300 mg 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータ 51
表 7　肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者における薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害／肝機能正常） 54
表 8　腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者における薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比 56
表 9　オラパリブ空腹時投与に対する食後投与の曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI 59
表 10　オラパリブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のオラパリブの曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI 61
表 11　オラパリブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のオラパリブの曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI 62
表 12　薬物相互作用の評価に用いたパラメータ 65
表 13　CYP3A 阻害に関するパラメータ 65
表 14　ヒト肝細胞におけるオラパリブの CYP 誘導作用 66
表 15　オラパリブによる肝取り込みトランスポーターの阻害 67
表 16　オラパリブによる腎取り込みトランスポーターの阻害 68
表 17　オラパリブによる ATP 結合カセット排出トランスポーターの阻害 69

表 18　タモキシフェン併用によるオラパリブ曝露量への影響 71
表 19　オラパリブ併用によるタモキシフェン曝露量への影響 71
表 20　オラパリブ錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与時の平均 QTcF 間隔（ms）への影響（試験 04 及び 07 併合後の共分散分析） 76
表 21　欧米人患者に錠剤 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、05、06 及び 08 の併合解析） 78
表 22　欧米人患者に錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、07 及び D081CC00001 試験の併合解析） 78
表 23　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の用量別要約統計量（Olaparib-MS-02） 78
表 24　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の要約統計量（Olaparib-MS-03） 79

図目次

図 1　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回投与したときの血漿中放射能及びオラパリブ濃度推移 45
図 2　ヒトにおけるオラパリブの推定代謝経路 47
図 3　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回投与したときの尿及び糞便中放射能排泄率（算術平均値±標準偏差） 48
図 4　単回投与後の個体毎の薬物動態パラメータ （上段：300 mg 単回投与後の C_{max}、下段：300 mg に用量補正した AUC） 49
図 5　反復投与後の個体毎の薬物動態パラメータ （上段：300 mg 反復投与後の $C_{ss,max}$、下段：300 mg に用量補正した AUC_{ss}） 52
図 6　錠剤を用いた第 I 相試験及び SOLO2 試験における個体毎の $C_{ss,min}$ 53
図 7　腎機能の正常患者（青）、軽度腎機能障害患者（緑）及び中等度腎機能障害患者（赤）にオラパリブを単回投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値） 55
図 8　性別に集計した単回投与後の個体毎の薬物動態パラメータ （上段：300 mg 単回投与後の C_{max}、下段：300 mg に用量補正した AUC） 57
図 9　性別に集計した定常状態における個体毎の薬物動態パラメータ （上段：300 mg 反復投与後の $C_{ss,max}$、下段：300 mg に用量補正した AUC_{ss}） 58
図 10　オラパリブ錠剤 300 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値） 59
図 11　オラパリブ錠剤 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回）と併用で単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（幾何平均値） 61
図 12　オラパリブ錠剤 300 mg を単独及びリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）と併用で単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（幾何平均値） 62

図 13　オラパリブを CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用時のオラパリブ曝露量比（併用／単独の C_{max} 及び AUC 比と 95% CI）.....63
図 14　オラパリブ錠剤 300 mg 反復投与時の PBPK モデル解析による相互作用の予測（C_{max} 及び AUC の併用／単独投与時の比と 95% CI）.....70
図 15　錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の $C_{ss,min}$ と PARP 阻害の IC_{90} 値の非結合形濃度での比較.....72
図 16　オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係の予測（Olaparib-MS-02）.....74
図 17　オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係の予測（Olaparib-MS-03）.....75
図 18　QTcF のベースラインからの変化（ΔQTcF）とオラパリブ 300 mg を 1 日 2 回反復投与 5 日後の血漿中濃度（試験 04 及び試験 07 のパート B）.....77

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ABT	1-aminobenzotriazole：1-アミノベンゾトリアゾール
α1-AGP	Alpha 1- acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白質
ATP	Adenosine tri-phosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity： 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours： 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the last measurable time：投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
bd	Twice daily：1 日 2 回
BCRP	Breast cancer resistance protein
C_{av}	Average concentration during a dosing interval at steady state：平均血漿中濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent plasma clearance：経口クリアランス
CL_{ss}/F	Steady state apparent plasma clearance：定常状態における経口クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration：トラフ血漿中濃度
$C_{ss,max}$	Maximum observed plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	Minimum observed plasma concentration at steady state：定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome oxidase P450：シトクロム P450
EC_{50}	Concentration which causes 50% maximum induction：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	Maximal fold induction：最大誘導作用
F2	Concentration that causes doubling of the baseline expression ：mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FMO	Flavin-containing monooxygenase：フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数

略語及び専門用語	用語の説明
HEK-293	Human embryonic kidney-293 cells：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HPLC-RAD	High Performance Liquid Chromatography with Radiochemical Detection：放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric detection：高速液体クロマトグラフィー／質量分析
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration：90%阻害濃度
$[I_2]$	Maximum intestinal concentration：消化管内の最高濃度
$[I_{in\ free}]$	Maximum unbound liver inlet concentration：非結合形の門脈血漿中最高濃度
$[I_{in\ max}]$	Maximum total liver inlet concentration：門脈血漿中最高濃度
K_i	Inhibitory constant：阻害定数
K_I	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k_{inact}	最大不活性化速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDCKII	Madin-Darby canine kidney II cells：Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞
MDR1	Multi-drug resistance protein 1：多剤耐性蛋白質 1（P-糖蛋白質[P-gp]）
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium：1-メチル-4-フェニルピリジニウム
MRP	Multidrug resistance-associated protein
NCA	Non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NTCP	Sodium taurocholate co-transporting polypepetide
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
od	Once daily：1 日 1 回
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase enzyme：ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ酵素
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells：末梢血単核球
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PhIP	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b] pyridine：2-アミノ-1-メチル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic：薬物動態－薬力学
QTc	QT interval corrected for heart rate：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia correction：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected for heart rate using individual-specific correction：被験者毎の補正式による補正 QT 間隔
Sf9	Spodoptera frugiperda cells：ヨトウガ卵巣細胞
$t_{½}$	Half life：消失半減期

略語及び専門用語	用語の説明
TCP	Temporal Change Parameter：AUC_{ss}を単回投与後の AUC で除した値
tds	Three times daily：1 日 3 回
t_{max}	Time to reach maximum observed concentration following drug administration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{ss,max}$	Time to reach maximum observed concentration following drug administration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-galactose transporter：UDP グルクロン酸転移酵素
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after single dose：分布容積

本概要内における取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれている。例えば D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0816C00002 試験は、本概要を通じて SOLO2 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一 2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるので当該表記による記載は避ける）。

上記の取り決めの例外としては、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験及び D081CC00001 試験は D081BC00001 試験（試験 01）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D081A、D0810 及び D081C）、試験 01 との混同を避けるために省略せずに記載する。D0810C00008 試験及び D9010C00008 試験は D0816C00008 試験（試験 08）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D0810 及び D9010）、試験 08 との混同を避けるために省略せずに記載する。同様に、D0810C00004 試験及び D0810C00007 試験（いずれもプロジェクトコードは D0810）はそれぞれプロジェクトコードの異なる D0816C00004 試験（試験 04）及び D0816C00007 試験（試験 07）との混同を避けるために省略せずに記載する。

乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）関連用語

本概要で「*BRCA* 変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）の配列変化の解釈及び報告の基準に関する提言（Richards et al 2008、Richards et al 2015）に従い、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 変異又は *BRCA2* 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* 変異に特に言及する際は、g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、実施医療機関で実施した検査（症例報告書〔CRF〕に記録）のみに基づいて g*BRCA* 状態が判明している患者を除き、Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）に基づいて実施された Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査で g*BRCA* 変異を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、米国の Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRACAnalysis® コンパニオン診断検査（CDx）により g*BRCA* 変異を確認した患者の集団には、Myriad CDx g*BRCA* という略語を使用する。
- 腫瘍で *BRCA* 変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 変異であることを示す t*BRCA* という略語を用いる。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 変異を有し、g*BRCA* 変異がないことがわかっている患者については、体細胞に *BRCA* 変異があることを示す s*BRCA* という略語を用いる。
- 病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有する患者は、*BRCA* 変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCAm*）、血液又は腫瘍検体で検出された *BRCA* 変異陽性の状態によって、g*BRCAm*、s*BRCAm* 又は t*BRCAm* で示す。
- 意義不明の変異（VUS）については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS 又は t*BRCA* VUS）と記載する。

- *BRCA* 野生型又は *BRCA* 多型を有する患者は *BRCA* 野生型（略称 *BRCAwt*）に分類する。これには、g*BRCA* 野生型（g*BRCAwt*）又は t*BRCA* 野生型（t*BRCAwt*）及び *BRCA* 変異陰性（*BRCA* non-mutated）がある。
  – 解析にあたり、*BRCA* 野生型を有する患者と意義不明の変異（VUS）を有する患者は併合する（すなわち、*BRCAwt*/VUS）。

本概要内で D0810C00019 試験（試験 19）のデータについて記載する場合、「g*BRCA* 変異不明」という用語は、「g*BRCA* 変異に関するデータなし」と同義語として扱い、患者の g*BRCA* 変異状態が判定されていなかったことを示すものとする。

化合物名

「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」では、治験薬コード AZD2281 又は KU-0059436 として知られている原薬の名称として、一般名「オラパリブ」を一貫して用いる。治験総括報告書並びに「臨床概要」の 2.7.1 項及び 2.7.2 項では、原薬に言及する際に適宜、AZD2281 又は KU-0059436 を用いることがある。

他の文書との相互参照

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）の他の項及びモジュールを相互参照する場合、「第 2 部 2.7.3 項参照」のように記載する。

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、試験 19 の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、適宜、項番号のみ又は項目見出しを併記して、例えば「第 3 部 P.2.2.1 項」又は「第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development 参照」とする。

本概要で引用した試験一覧

表 1　　本概要に引用した試験一覧

試験番号	試験の表題	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
***In vitro* 又は ex vivo 試験**		
蛋白結合		
KPJ019	*In vitro* binding to plasma proteins and blood cell/plasma partitioning	4.2.2.3.1 項
8293107	The determination of the *in vitro* binding of [^{14}C]-Olaparib to plasma proteins in human, rat, dog and mouse	4.2.2.3.6 項
8305083	The determination of the *in vitro* binding of [^{14}C]-Olaparib to human serum albumin and human alpha-1 acid glycoprotein	4.2.2.3.7 項
BS001884-14	The determination of the *in vitro* binding of olaparib metabolites (AZ14102299, AZ14102296, AZ14102567) to plasma proteins in the mouse and human	4.2.2.3.8 項
代謝		
KMX039	Metabolism of [^{14}C]-AZD2281 in human hepatocytes	4.2.2.4.3 項
KMX009	Identification of the enzymes responsible for the *in vitro* metabolism of [^{14}C]-KU-0059436 in human liver microsomes	4.2.2.4.4 項
KMX041	Determination of the human enzymes involved in the *in vitro* metabolism of [^{14}C]-AZD2281	4.2.2.4.5 項
KMX032	The characterization and comparison of metabolites following administration of [^{14}C]-AZD2281 to female patients with advanced or metastatic solid tumours and to rats	4.2.2.4.1 項
KMX033	The profiling and characterisation of metabolites in plasma following multiple oral administration of AstraZeneca AZD2281 to patients	4.2.2.4.2 項
ADME_426	Metabolite characterisation: correction report for data interpretation of metabolites M17 and M18	4.2.2.4.7 項
ADME_186	Metabolite characterisation: correction report for data interpretation of metabolites M11b, M18, M39 and M15	4.2.2.4.6 項
BE001071-20	Investigation of metabolites M12, M15 and M18 in urine and plasma after oral dosing to man in clinical study D0816C00006	4.2.2.4.8 項
BE000726-40	Structural identification and confirmation of olaparib metabolites M12, M15 and M18	4.2.2.4.9 項
BE000726-54	Structural confirmation of olaparib metabolite M18	4.2.2.4.10 項
薬物相互作用 代謝		
KMX001	Effects of KU-0059436 on selected cytochrome P450 activities in human liver microsomes: Prediction of drug interactions	4.2.2.6.1 項

試験番号	試験の表題	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
ADME-AZS-Wave3-140725	Assessment of the Cytochrome P450 inhibition potential of AZ12627831 (AZD2281) in human liver microsomes for CYP3A4/5	4.2.2.6.9 項
ADME-AZS-Wave4-131106	Assessment of the CYP3A4/5 time dependent inhibition (K_I/k_{inact}) potential of AZD2281 in human liver microsomes	4.2.2.6.10 項
KMX002	Evaluation of the potential to affect CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 in human hepatocytes *in vitro*	4.2.2.6.2 項
1404083 (00008CYP_IND_HHEP)	Evaluation of induction potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD2281 in human hepatocytes	4.2.2.6.11 項
BE000778-11	Calculation of parameters for the *in vitro* induction of CYP3A4 mRNA by AZD2281 (Addendum to Study 1404083)	4.2.2.6.12 項
8305966	Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential of AZD2281 (olaparib) using human hepatic microsomes	4.2.2.6.13 項
薬物相互作用 トランスポーター		
KMX006	Determination of the involvement of human transport proteins MDR1 and BCRP in the transport of KU-0059436	4.2.2.6.3 項
KMN040	Determination of the potential of olaparib (AZD2281) to inhibit transport via the human multi drug resistance 1 protein (MDR1) and human breast cancer resistance protein (BCRP)	4.2.2.6.4 項
ADME-AZS-Wave 3-140714	Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, *ABCB1*) inhibition potential of AZ12627831 (AZD2281) in MDCKII-MDR1 cells	4.2.2.6.15 項
KMX020	Assessment whether KU-0059436 is a substrate and/or inhibitor of the human multi drug resistance protein 2 (MRP2)	4.2.2.6.8 項
KMX042	Investigation of the interactions of [^{14}C]-AZD2281 with human hepatic uptake transporters	4.2.2.6.5 項
KMN037	An *in vitro* investigation of the potential for AZD2281 to interact with the human organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1, *SLCO1B1*) transporter heterologously expressed in HEK293 cells	4.2.2.6.6 項
KMN046	An *in vitro* study on the inhibition of OATP-mediated [^{3}H]-pravastatin uptake by AZD2281 using HEK293 cells heterologously expressing the human organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1, *SLCO1B1*) transporter	4.2.2.6.7 項
13ASTRUKP7S1	Assessment of AZD2281 as a substrate of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 in transfected HEK293 cells	4.2.2.6.16 項
13ASTRUKP7S2	Assessment of AZD2281 as an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3 and of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells, and as an inhibitor of the human efflux transporter MRP2 using MRP2-expressing membrane vesicles	4.2.2.6.14 項
薬物相互作用 PBPK モデル解析		

試験番号	試験の表題	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
Olaparib Tablet PBPK Model Report	Simulating the drug-drug interaction potential of olaparib tablet formulation as a victim and perpetrator using [redacted] ([redacted]), based on data from *in vitro* and clinical studies	5.3.3.5.6 項

臨床試験

D0810C00010（試験 10、カプセル剤）	Open, non-randomised, single centre Phase I study to assess the metabolism, excretion and pharmacokinetics of a single oral 100 mg dose of [^{14}C]-olaparib in patients with advanced solid tumours refractory to standard treatments	5.3.3.2.2 項
D0810C00024*（試験 24、カプセル剤及び錠剤）	A Phase I, randomised, 2 period cross over study to determine the comparative bioavailability of two different oral formulations of AZD2281 in cancer patients with advanced solid tumours	5.3.1.2.1 項
D0816C00004（試験 04）	A randomised, open-label, three-part, Phase I study to determine the effect of food on the pharmacokinetics of olaparib and to provide data on the effect of olaparib on QT interval following oral dosing of a tablet formulation in patients with advanced solid tumours	5.3.1.1.1 項
D0816C00005（試験 05）継続中	An Open-label, Non-randomised, Multicentre, Comparative, Phase I Study to determine the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Olaparib Following a Single Oral 300 mg Dose to Patients with Advanced Solid Tumours and Normal Hepatic Function or Mild or Moderate Hepatic Impairment	5.3.3.3.1 項
D0816C00006（試験 06）	An Open-label, Non-randomised, Multicentre, Comparative, Phase I Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Olaparib Following a Single Oral 300 mg Dose to Patients with Advanced Solid Tumours and Normal Renal Function or Renal Impairment	5.3.3.3.2 項
D0816C00007（試験 07）	A non-randomised, open-label, sequential, three-part Phase I study to assess the effect of itraconazole (a CYP3A4 inhibitor) on the pharmacokinetics of olaparib following oral dosing of a tablet formulation, and to provide data on the effect of olaparib on QT interval following oral dosing of a tablet formulation to patients with advanced solid tumours	5.3.3.4.1 項
D0816C00008（試験 08）	A non-randomised, open-label, sequential, multicentre, two-part Phase I study to assess the effect of rifampicin, a CYP inducer, on the pharmacokinetics of olaparib following oral dosing of a tablet formulation in patients with advanced solid tumours	5.3.3.4.2 項
D081BC00001（試験 01、日本人、錠剤）	A Phase I, open label study to assess the safety and tolerability of doses of olaparib tablet in Japanese patients with advanced solid malignancies.	5.3.3.2.1 項
D0810C00001（日本人、カプセル剤）	A Phase I, open-label, dose escalation study to assess the safety and tolerability of AZD2281 following single and multiple oral doses in patients in Japan with advanced solid malignancies	5.3.3.2.4 項

試験番号	試験の表題	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
D081CC00001	An open-label, non-randomised, parallel group, multicentre, Phase I study to assess the safety and the effect of olaparib at steady state on the pharmacokinetics of the anti-hormonal agents anastrozole, letrozole and tamoxifen at steady state, and the effect of the anti-hormonal agents on olaparib, following administration in patients with advanced solid cancer	5.3.3.2.3 項
母集団薬物動態解析及び併合解析		
カプセル剤投与試験の母集団解析 (Olaparib-MS-01)	A pooled population analysis of the pharmacokinetic, efficacy and adverse event data obtained following dosing of olaparib capsule formulation to patients in D0810C00001, D0810C00002, D0810C00008, D0810C00009, D0810C00012 and D0810C00024	5.3.3.5.1 項
錠剤投与試験の母集団解析 (Olaparib-MS-02)	Population pharmacokinetic (PK) and exposure – adverse event response analysis for Phase 1 olaparib studies following dosing of olaparib tablet formulation to cancer patients (D0816C00004, D0816C00007, D0816C00008, D0810C00024, D081BC00001)	5.3.3.5.2 項
SOLO2 の母集団解析 (Olaparib-MS-03)	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of olaparib tablet formulation in patients: SOLO2 study (D0816C00002)	5.3.3.5.3 項
QTc に関する PK/PD 解析(Olaparib-MS-04)	C-QT Pharmacometic Report : Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analysis to evaluate the effect of Olaparib on corrected QT (QTcF and QTcI) interval prolongation using the pooled QT/QTc data from Studies Study 4 (D0816C00004) and Study 7 (D0816C00007)	5.3.3.5.4 項
QTc 間隔の統計解析評価 (QT statistical report)	Final report on the statistical analysis of the pooled QT/QTc data from studies D0816C00004 and D0816C00007	5.3.3.5.5 項

*　本概要にはオラパリブ錠を投与した患者のデータのみを記載した。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 オラパリブの臨床薬理試験の目的及び範囲

本項では、*in vitro* 試験、錠剤投与の第 I 相試験及び第 III 相試験の結果を中心に記載する。カプセル剤投与試験は、[^{14}C]-オラパリブを投与した D0810C00010 試験（試験 10）及び日本人患者対象の第 I 相試験 D0810C00001 について記載する。

ヒトにおけるオラパリブの基本的な薬物動態特性は、欧米人進行固形癌患者に錠剤 25～450 mg を単回及び反復経口投与して評価した（D0816C00004 試験［試験 04］、D0816C00005 試験［試験 05］、D0816C00006 試験［試験 06］、D0816C00007 試験［試験 07］、D0816C00008 試験［試験 08］及び D0810C00024 試験［試験 24］）。日本人患者対象の 2 つの第 I 相試験（錠剤投与の D081BC00001 試験［試験 01］及びカプセル剤投与の D0810C00001 試験）でも薬物動態を評価した。*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発（PSR）卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D0816C00002 試験［SOLO2 試験］）では、血漿試料を少数回の採血時点で採取し、得られた血漿中濃度データを母集団薬物動態解析に用いた。オラパリブの排泄及び代謝は、進行固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブをカプセル剤で投与したマスバランス試験（試験 10）で検討した。試験 24 では錠剤及びカプセル剤の相対バイオアベイラビリティを評価し、また複数の錠剤用法・用量を検討して第 III 相試験の用量選択に用いた。

肝機能障害及び腎機能障害のオラパリブの体内動態への影響はそれぞれ試験 05 及び試験 06 で検討した。

強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤のオラパリブの体内動態への影響はそれぞれ試験 07 及び試験 08 で検討した。中程度の CYP3A 阻害剤及び誘導剤の影響は、生理学的薬物速度論（PBPK）に基づくモデル解析で検討した。またオラパリブによるシトクロム P450（CYP）及びトランスポーターの阻害については、*in vitro* 試験及び PBPK モデル解析で評価した。オラパリブと CYP3A の典型基質との相互作用を検討する臨床試験は実施していないが、CYP3A の基質である内分泌療法剤（アナストロゾール、レトロゾール及びタモキシフェン）との相互作用は定常状態で評価した（D081CC00001 試験）。

食事の影響試験（試験 04）では、錠剤で高脂肪食のオラパリブのバイオアベイラビリティへの影響を検討した。また、補正 QT 間隔への影響を錠剤投与の 2 つの第 I 相試験（試験 04 及び試験 07）で評価した。

錠剤を投与した複数の第 I 相試験成績を用いて、オラパリブの体内動態と人口統計学的及び病態生理学的特性の関連性を母集団解析し、これら因子に応じて用量調節の必要性があるかを探索的に検討した（Olaparib-MS-02）。オラパリブの曝露量と有害事象の関係についても母集団解析を行った。なお、解析対象集団は申請する効能・効果以外の固形癌患者も含むため、薬物動態－有効性に関する母集団解析は実施しなかった。さらに SOLO2 試験の結果を用いて母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態パラメータに影響する共変量、曝露量と安全性・有効性の評価項目の関連性について評価した（Olaparib-MS-03）。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概観

In vitro 試験では、オラパリブの血漿蛋白結合率、代謝物、代謝酵素、CYP／トランスポーターを介した薬物相互作用について検討した。

試験一覧を表 2に、各試験の要約を2.7.2.4.2項に示す。詳細については「薬物動態試験の概要文 2.6.4 項」に記載する。

2.7.2.1.2.1 蛋白結合

オラパリブの蛋白結合率は新鮮血漿を用いて平衡透析法により *in vitro* で評価した（試験 KPJ019、8293107 及び 8305083）。また、ヒトの主代謝物 3 種（M12、M15 及び M18）についてマウス及びヒト血漿における蛋白結合率を *in vitro* で評価した（試験 BS001884-14）。

2.7.2.1.2.2 代謝

オラパリブの代謝物及び代謝酵素に関する検討を *in vitro* で実施した（試験 KMX039、KMX009 及び KMX041）。試験 KMX039 ではヒト肝細胞における[^{14}C]-オラパリブの代謝を検討した。試験 KMX009 では、ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系並びにヒトフラビン含有モノオキシゲナーゼ 3（FMO3）発現系を用い、代謝酵素の検討を行った。試験 KMX039 ではヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系において各 CYP 分子種の選択的阻害抗体を用い、代謝酵素の特定を行った。

ヒトにおける *in vivo* 代謝は、ヒトのマスバランス試験（試験 10、カプセル剤）で採取した血漿、尿及び糞便を分析（試験 KMX032）、並びに試験 24 で採取した血漿を分析（試験 KMX033）することで検討した。試験 24 はオラパリブ非標識体による検討で、高速液体クロマトグラフィー／質量分析（HPLC-MS）による分析のみのため、定量感度は限定的であった。

また、試験 10、試験 KMX032 及び試験 KMX033 で代謝物構造の特定が十分でなかった一部の代謝物について再評価した（試験 ADME_186、ADME 426、BE001071-20、BE000726-40 及び BE000726-54）。

2.7.2.1.2.3 薬物相互作用

オラパリブによる CYP 阻害作用（試験 KMX001、ADME-AZS-Wave3-140725 及びADME-AZS-Wave4-131106）及び CYP 誘導作用（試験 KMX002 及び 1404083）を *in vitro* で検討した。オラパリブによる CYP 阻害作用は、オラパリブをヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の典型基質とインキュベーションし、各基質の特異的代謝物を定量した。オラパリブによる CYP 誘導作用はヒト肝細胞を用いて検討した。各 CYP 分子種の典型的な誘導薬を陽性対照とし、酵素活性を指標に誘導作用を評価した。また mRNA 発現量の変化についても測定した。

オラパリブが各種トランスポーターの基質となる可能性及び阻害作用について *in vitro* で検討した（試験 KMX006、KMX020、KMN037、KMN040、KMX042、KMN046、ADME-AZS-Wave3-140714、13ASTRUKP7S1 及び 13ASTRUKP7S2）。基質となる可能性は、ヒト排出トランスポーター多剤耐性蛋白質 1（MDR1、又は P-糖蛋白質[P-gp]）、breast cancer resistance protein（BCRP）及び multidrug resistance-associated protein（MRP）2、肝取り込みトランスポーターorganic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3 及び organic cation transporter（OCT）1 について検討し、阻害作用は MDR1（P-gp）、BCRP、MRP2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2-K、OATP1B1、 OATP1B3、NTCP、OCT1、OCT2、organic anion transporter（OAT）1 及び OAT3 に対して検討した。MDR1 及び BCRP の検討には Madin-Darby イヌ腎臓 II（MDCKII）

細胞及び *Sf9*（ヨトウガ卵巣細胞）から単離した膜小胞を用い、MRP2 の検討には MDCKII 細胞及び MRP2 を発現させた膜小胞を用いた。OATP、NTCP 及び OCT1 の阻害試験にはヒト肝細胞を用い、QATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害試験にはヒト胎児由来腎臓細胞（HEK293）を用いた。

2.7.2.1.3　臨床薬理試験の概観

オラパリブ錠の薬物動態及び薬力学の臨床試験は、癌患者を対象に実施し、大部分が女性患者であった。表 3に本項に記載した試験一覧を試験の種類、用量、剤形及び投与例数と共に示す。個々の試験結果の要約は2.7.2.2項に記載する。

2.7.2.1.3.1　臨床薬物動態

オラパリブの錠剤を単回経口投与後の体内動態は、次の試験で欧米人患者対象に頻回採血し、ノンコンパートメント解析（NCA）法により評価した：試験 04（300 mg）、試験 05（300 mg）、試験 06（300 mg）、試験 07（100 mg）、試験 08（300 mg）及び試験 24（25～450 mg）。

同様に反復経口投与後の体内動態は次の試験で評価した：試験 04（300 mg 1 日 2 回）、試験 07（300 mg 1 日 2 回）、D081CC00001 試験（300 mg 1 日 2 回）及び試験 24（グループ 2、錠剤 200 mg 1 日 2 回）。

日本人患者における錠剤投与後の薬物動態は試験 01 で検討した。200 mg 及び 300 mg 単回投与後、また 200 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の薬物動態を評価した。日本人患者におけるカプセル剤投与後の薬物動態は D0810C00001 試験で検討した。100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回反復投与し、それぞれ単回投与後及び反復投与後の薬物動態を評価した。

また、試験 24 及び SOLO2 試験では少数回の採血時点で採取した血漿中濃度データがあり、それぞれ母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03）から薬物動態パラメータを算出した。

ヒトのマスバランス試験（試験 10）では、[^{14}C]-オラパリブ 100 mg（120 μCi）をカプセル剤で投与した。オラパリブ及び代謝物の消失には腎臓及び肝臓の両経路の関与が示された。腎機能障害の影響は試験 06、肝機能障害の影響は試験 05 で検討した。

薬物動態への食事（高脂肪食）の影響は、錠剤を用いて進行固形癌患者 56 例を対象に試験 04 で評価した。

オラパリブの主代謝酵素は CYP3A4 であることが *in vitro* 試験で確認された（試験 KMX009 及び KMX041）。そのため、強い CYP3A4 阻害剤又は誘導剤併用によるオラパリブの体内動態への影響を臨床評価した（試験 07 及び試験 08）。また、PBPK モデル解析で、強さの異なる CYP3A 阻害剤及び誘導剤併用によるオラパリブ曝露量への影響を評価した。

オラパリブの併用薬への影響は、*in vitro* 試験の結果（2.7.2.1.2.3項参照）及び PBPK モデル解析より、定常状態におけるオラパリブが CYP3A、P-gp 及び UGT1A1 の基質に及ぼす影響を検討した。また、種々のトランスポーターへの影響について *in vitro* で評価した。

2.7.2.1.3.2 薬力学

試験 24 では、オラパリブの錠剤又はカプセル剤を種々の用量及び投与スケジュールで投与し、g*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者において安全性及び腫瘍縮小効果を探索的に検討した。この結果に基づき、第 III 相試験の推奨用量を錠剤 300 mg 1 日 2 回とした。

マウスにおける PK/PD モデル解析で血漿中濃度が PARP 阻害の 50%阻害濃度（IC_{50}）及び 90%阻害濃度（IC_{90}）より高い濃度を示す時間の推定からも、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与が適切と考えられた。また、試験 24 及び D0810C00001 試験（日本人固形癌患者対象、カプセル剤）では末梢血単核球（PBMC）中の PARP-1 阻害率についても評価した。

SOLO2 試験の母集団薬物動態解析で、オラパリブの曝露量と有効性（無増悪生存期間［PFS］、全生存期間［OS］及び無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間［PFS2］）、並びにオラパリブの曝露量と主な有害事象との関係を評価した（2.7.2.3.4.1項及び2.7.2.3.4.2項参照）。

錠剤投与試験（試験 01、試験 04、試験 07、試験 08 及び試験 24）を併合した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）より、オラパリブの曝露量と安全性の関係を評価したが、対象患者が申請する効能・効果の患者に限定されていなかったため、曝露量と有効性の関係ついては解析しなかった。

補正 QT 間隔（QTc）と血漿中濃度の関係について試験 04 及び試験 07 で評価した。オラパリブの心血管系への影響は「臨床的安全性 2.7.4.7 項」に記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本概要で引用した薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び PK/PD 解析に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の一覧を表 2、表 3及び表 4に要約する。なお、*in vitro* 試験の個々の試験結果の要約を2.7.2.4.2項に記載する。

個々の試験結果の詳細については、第 4 部の各 *in vitro* 試験報告書、第 5 部の各臨床試験の治験総括報告書及び母集団薬物動態解析報告書を参照のこと。

2.7.2.2.1　本概要における試験一覧

表 2　　本概要にデータを引用した *in vitro* 試験の一覧

試験番号	試験内容	試験系	結果要約の記載項	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
蛋白結合				
KPJ019	血漿蛋白結合率及び血球移行率に関する *in vitro* 試験	マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿／血液	2.7.2.4.2.1.1項	4.2.2.3.1 項
8293107	[^{14}C]-オラパリブのマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿への *in vitro* 蛋白結合率	マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿	2.7.2.4.2.1.2項	4.2.2.3.6 項
8305083	[^{14}C]-オラパリブの HSA 及び α1-AGP への *in vitro* 結合率	HSA 及び α1-AGP	2.7.2.4.2.1.3項	4.2.2.3.7 項
BS001884-14	オラパリブ代謝物（M12、M15 及び M18）のマウス及びヒト血漿への *in vitro* 蛋白結合率	マウス及びヒトの血漿	2.7.2.4.2.1.4項	4.2.2.3.8 項
代謝				
KMX039	ヒト肝細胞における[^{14}C]-オラパリブの代謝	ヒト肝細胞	2.7.2.4.2.2.1項	4.2.2.4.3 項
KMX009	ヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝酵素の特定	ヒト肝ミクロソーム	2.7.2.4.2.2.2項	4.2.2.4.4 項
KMX041	ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系における[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝酵素の特定	ヒト肝ミクロソーム CYP 発現系	2.7.2.4.2.2.3項	4.2.2.4.5 項
KMX032	女性癌患者及びラットに[^{14}C]-オラパリブ単回経口投与後の代謝物組成及びその比較	ヒト及びラットの血漿並びに尿糞試料	2.7.2.4.2.2.4項	4.2.2.4.1 項
KMX033	癌患者にオラパリブ反復経口投与後の血漿中代謝物組成	ヒト血漿	2.7.2.4.2.2.5項	4.2.2.4.2 項
ADME_426	M17 及び M18 の再評価	ヒト試料	2.7.2.4.2.2.6項	4.2.2.4.7 項
ADME_186	M11a、M11b、M15 及び M39 の再評価	ヒト肝ミクロソーム	2.7.2.4.2.2.6項	4.2.2.4.6 項
BE001071-20	試験 D0816C00006 で得られた尿及び血漿中の M12、M15 及び M18 の評価	ヒト尿及び血漿	2.7.2.4.2.2.7項	4.2.2.4.8 項
BE000726-40	M12、M15 及び M18 の構造特定	菌由来 CYPBM3 変異体	2.7.2.4.2.2.7項	4.2.2.4.9 項
BE000726-54	M18 の構造特定	ヒト血漿	2.7.2.4.2.2.8項	4.2.2.4.10 項

表 2　　本概要にデータを引用した *in vitro* 試験の一覧

試験番号	試験内容	試験系	結果要約の記載項	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
薬物相互作用 **代謝**				
KMX001	ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP 酵素活性への影響：相互作用の予測	ヒト肝ミクロソーム	2.7.2.4.2.3.1項	4.2.2.6.1 項
ADME-AZS-Wave3-140725	ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP3A4/5 阻害作用の評価	ヒト肝ミクロソーム	2.7.2.4.2.3.2項	4.2.2.6.9 項
ADME-AZS-Wave4-131106	CYP3A4/5 時間依存的阻害作用の評価	ヒト肝ミクロソーム	2.7.2.4.2.3.3項	4.2.2.6.10 項
KMX002	CYP 誘導作用の評価	ヒト肝細胞	2.7.2.4.2.3.4項	4.2.2.6.2 項
1404083 (00008CYP_IND_HHEP)	CYP1A2、2B6 及び 3A4 誘導作用の評価	ヒト肝細胞	2.7.2.4.2.3.5項	4.2.2.6.11 項
BE000778-11	CYP3A4 誘導パラメータの算出	ヒト肝細胞	2.7.2.4.2.3.6項	4.2.2.6.12 項
8305966	UGT1A1 及び UGT2B7 の阻害作用の評価	ヒト肝ミクロソーム	2.7.2.4.2.3.7項	4.2.2.6.13 項
薬物相互作用 **トランスポーター**				
KMX006	MDR1 及び BCRP の基質となる可能性評価	MDCKII-MDR1 細胞 MDCKII-BCRP 細胞	2.7.2.4.2.4.1項	4.2.2.6.3 項
KMN040	MDR1 及び BCRP の阻害作用の評価	MDCKII-MDR1 細胞 MDCKII-BCRP 細胞	2.7.2.4.2.4.2項	4.2.2.6.4 項
ADME-AZS-Wave3-140714	P-gp 阻害作用の評価	MDCKII-MDR1 細胞	2.7.2.4.2.4.3項	4.2.2.6.15 項
KMX020	MRP2 の基質となる可能性及び阻害作用の評価	MDCKII-MRP2 細胞	2.7.2.4.2.4.4項	4.2.2.6.8 項
KMX042	ヒト肝取り込みトランスポーターの基質となる可能性及び阻害作用の評価	ヒト肝細胞	2.7.2.4.2.4.5項	4.2.2.6.5 項
KMN037	OATP1B1 阻害作用の評価	HEK293-OATP1B1 細胞	2.7.2.4.2.4.6項	4.2.2.6.6 項
KMN046	OATP1B1 によるプラバスタチン取り込み阻害作用の評価	HEK293-OATP1B1 細胞	2.7.2.4.2.4.7項	4.2.2.6.7 項

表 2　　本概要にデータを引用した *in vitro* 試験の一覧

試験番号	試験内容	試験系	結果要約の記載項	第 4 部又は第 5 部の記載箇所
13ASTRUKP7S1	OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質となる可能性の評価	HEK293-OATP1B1 細胞 HEK293-OATP1B3 細胞 HEK293-OCT1 細胞	2.7.2.4.2.4.8項	4.2.2.6.16 項
13ASTRUKP7S2	OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 及び MRP2 の阻害作用の評価	OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、並びに MRP2 を発現させた膜小胞	2.7.2.4.2.4.9項	4.2.2.6.14 項
薬物相互作用のシミュレーション				
Olaparib Tablet PBPK Model Report	[redacted] による薬物相互作用のシミュレーション	[redacted] ([redacted])	2.7.2.2.3.1項	5.3.3.5.6 項

表 3　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0810C00010 /KU36-37 （試験 10）	第 I 相試験 非盲検、非無作為化、単一施設、薬物動態試験	**単回投与**：[^{14}C]-オラパリブ 100 mg、カプセル剤	進行固形癌患者 6 例	2.7.2.2.2.1項

表 3　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0810C00024（試験 24）	第 I 相試験 オラパリブ錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価する多施設共同、無作為化、2 期クロスオーバー試験 継続投与で錠剤の用量漸増（MTD 判定）及び拡大フェーズ（錠剤の有効性及び忍容性をカプセル剤と比較）	**薬物動態フェーズ（PKP）、クロスオーバー** - 錠剤 25 mg（25 mg 錠×1）、カプセル剤 50 mg - 錠剤 50 mg（25 mg 錠×2）、カプセル剤 100 mg - 錠剤 250 mg（100 mg 錠×2＋25 mg 錠×2）、カプセル剤 400 mg **継続投与フェーズ（CPS）** カプセル剤 400 mg bd **継続投与拡大フェーズ（CSEP）、並行** グループ 1：錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×2）、カプセル剤 400 mg bd グループ 2：8 日目まで錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×2）、その後 15 日目までカプセル剤 400 mg bd 8 日目までカプセル剤 400 mg bd、その後 15 日目まで錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×2） **CSEP の用量漸増フェーズ、並行** グループ 3：錠剤 250 mg bd（100 mg 錠×2＋25 mg 錠×2） グループ 4：錠剤 300 mg bd（100 mg 錠×3） グループ 5：錠剤 350 mg bd（100 mg 錠×3＋25 mg 錠×2） グループ 5.1：錠剤 400 mg bd（100 mg 錠×4） グループ 5.2：錠剤 450 mg bd（100 mg 錠×4＋25 mg 錠×2） **CSEP の有効性拡大フェーズ、並行** グループ 6：錠剤 300 mg bd（200 mg 錠×1＋100 mg 錠×1）、カプセル剤 400 mg bd、錠剤 400 mg bd（200 mg 錠×2） グループ 7：実施せず **CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ、並行** グループ 8：錠剤 200 mg tds（200 mg 錠×1）、錠剤 250mg tds（200 mg 錠×1＋25 mg 錠×2）、錠剤 400 mg bd（200 mg 錠×2）、錠剤 400 mg od（200 mg 錠×2）	進行固形癌患者 197 例 錠剤投与例数は以下の通り： **PKP**：18 例 **CSEP**：33 例 **CSEP の用量漸増フェーズ**：31 例 **CSEP の有効性拡大フェーズ**：53 例 **CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ**：62 例	2.7.2.2.2.2項

表 3　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0816C00004（試験 04）	第 I 相試験 錠剤投与時の食事の影響及び QT 間隔への影響試験：**パート A**（単回投与後の食事及び QT 間隔への影響評価）、**パート B**（反復投与後 QT 間隔への影響）、**パート C**（継続投与で安全性評価）	**パート A（クロスオーバー）**：錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）の単回投与を 2 回（空腹時及び高脂肪食摂取後） **パート B**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）5 日間反復投与。5 日目の朝は空腹時投与（投与前 10 時間以上、投与後 4 時間絶食） **パート C**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）	進行固形癌患者 60 例 **パート A**：60 例 **パート B**：56 例 **パート C**：55 例	2.7.2.2.2.3項
D0816C00005（試験 05） 継続中	第 I 相試験 肝機能障害患者における薬物動態試験：**パート A**（肝機能障害の影響評価）、**パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A**：錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）反復投与	進行固形癌患者 24 例 肝機能正常：13 例 軽度肝機能障害：10 例 中等度肝機能障害：1 例（継続中）	2.7.2.2.2.4項
D0816C00006（試験 06）	第 I 相試験 腎機能障害患者における薬物動態試験：**パート A**（腎機能障害の影響評価）、**パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A**：錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）反復投与	進行固形癌患者 44 例 腎機能正常：15 例 軽度腎機能障害：15 例 中等度腎機能障害：14 例	2.7.2.2.2.5項

表 3　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0816C00007（試験 07）	第 I 相試験 CYP3A4 阻害剤との相互作用及び QT 間隔への影響試験：**パート A**（イトラコナゾール併用の影響及び単回投与後の QT 間隔への影響）、**パート B**（反復投与後の QT 間隔への影響）、**パート C**（継続投与で安全性評価）	**パート A：**投与 1 日目及び 9 日目にオラパリブ 100 mg（錠剤、100 mg 錠×1）単回投与（10 時間絶食後）；投与 5 日目～11 日目にイトラコナゾール（錠剤）200 mg od 反復投与（投与 9 日目はオラパリブ併用で空腹時投与、他は食後投与） **パート B：**オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）5 日間反復投与し、投与 5 日目の朝は空腹時投与（投与前 10 時間以上、投与後 4 時間絶食） **パート C：**オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）	進行固形癌患者 59 例 **パート A**：59 例 **パート B**：53 例 **パート C**：54 例	2.7.2.2.2.6項
D0816C00008（試験 08）	第 I 相試験 CYP 誘導剤との相互作用試験：**パート A**（リファンピシン併用の影響）、**パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A：**オラパリブ 300 mg（錠剤、150 mg 錠×2）単回投与（一夜絶食後）、リファンピシン 600 mg od（カプセル剤、150 mg カプセル×2）13 日間反復投与（一夜絶食後） **パート B：**オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）	進行固形癌患者 22 例 **パート A**：22 例 **パート B**：19 例	2.7.2.2.2.7項
D081BC00001（試験 01、錠剤）	第 I 相試験 日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブ錠の用量漸増試験	**単回投与**：錠剤 200 mg（100 mg 錠×1）及び 300 mg（100 mg 錠×1+200 mg 錠×1） **反復投与**：錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×1）及び 300 mg bd（100 mg 錠×1+200 mg 錠×1）	進行固形癌患者 23 例 薬物動態解析対象 11 例	2.7.2.2.2.8項

表 3　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0810C00001（カプセル剤）	第 I 相試験 日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブカプセルの用量漸増試験	**単回投与**：カプセル剤 100 mg、200 mg 及び 400 mg **反復投与**：カプセル剤 100 mg bd、200 mg bd 及び 400 mg bd	進行固形癌患者 12 例 **単回投与**：12 例 **反復投与**：11 例	2.7.2.2.2.9項
D081CC00001	第 I 相試験 内分泌療法剤との相互作用試験： **パート A**（内分泌療法剤併用の影響）、 **パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A**： 投与期間 1（全コホート） オラパリブ（錠剤）300 mg bd 5 日間投与し、4 日間休薬 投与期間 2 **コホート 1**：タモキシフェン 60 mg od（負荷用量）4 日間投与し、その後 20 mg od（維持用量）13 日間投与 **コホート 2**：アナストロゾール 1 mg od 10 日間投与 **コホート 3**：レトロゾール 2.5 mg od 29 日間投与 投与期間 3（投与期間 2 から継続） **コホート 1**：オラパリブ 300 mg bd とタモキシフェン 20 mg od を 5 日間併用投与 **コホート 2**：オラパリブ 300 mg bd とアナストロゾール 1 mg od を 5 日間併用投与 **コホート 3**：オラパリブ 300 mg bd とレトロゾール 2.5 mg od を 5 日間併用投与 **パート B：**オラパリブ（錠剤）300 mg bd 反復投与	進行固形癌患者 79 例 タモキシフェン：30 例 アナストロゾール：23 例 レトロゾール：26 例	2.7.2.2.2.10項

od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与

表 4　　本概要にデータを引用した母集団薬物動態解析の一覧

解析番号	概要	解析に用いた試験番号	用量、剤形	例数	解析結果の要約を記載した項
Pooled population PKPD analysis of olaparib tablet (Olaparib-MS-02)	オラパリブ錠を投与した患者における母集団薬物動態解析及び曝露量－有害事象発現の解析	D0816C00004 （空腹時投与のみ）	**パート A**：錠剤 300 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	60	2.7.2.2.4.1項
		D0816C00007	**パート A**：錠剤 100 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	59	
		D0816C00008	**パート A**：錠剤 300 mg 単回投与	22	
		D0810C00024	**単回投与**：錠剤 200、250、300、350、400 及び 450 mg **反復投与**：錠剤 400 mg od 200、250、300、350、400 及び 450 mg bd 200 及び 250 mg tds	144	
		D081BC00001	**単回投与**：錠剤 200 及び 300 mg **反復投与**：錠剤 200 mg bd 及び 300 mg bd	11	
				合計 296	
Population analysis of SOLO2 (Olaparib-MS-03)	SOLO2 試験におけるオラパリブ錠投与後の母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析	D0816C00002	錠剤 300 mg bd プラセボ錠	195 99	2.7.2.2.4.2項
C-QT Pharmacometric Report (Olaparib-MS-04)	QT/QTc の併合データからオラパリブの補正 QT 間隔（QTcF 及び QTcI）への影響を評価した PK/PD 解析	D0816C00004	**パート A**：錠剤 300 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	60	2.7.2.2.4.3項
		D0816C00007	**パート A**：錠剤 100 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	59	
				合計 119	
QT statistical report	QT/QTc の併合データからオラパリブの QT/QTc 間隔への影響を評価した統計解析	D0816C00004	**パート A**：錠剤 300 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	60	2.7.2.2.4.4項
		D0816C00007	**パート A**：錠剤 100 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	59	
				合計 119	

od：1 日 1 回、bd：1 日 2 回、tds：1 日 3 回

2.7.2.2.2　個々の臨床試験の概略

2.7.2.2.2.1　試験 10（D0810C00010 試験、カプセル剤）

標準治療が奏効しない進行固形癌を有する患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回経口投与したときの代謝、排泄及び薬物動態を検討する非盲検第 I 相試験

主要目的：進行固形癌を有する患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回経口投与したときの代謝、排泄及び薬物動態を検討する。

主な副次的目的：安全性及び忍容性（有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン）；血漿、尿及び糞便試料を用いたヒト代謝物の特定；臨床効果の予備的評価（RECIST ガイドラインによる客観的抗腫瘍効果）。

治験デザイン：第 I 相、非盲検、非無作為化、単一施設、マスバランス試験。各患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg（120 μCi；4.44 MBq、[^{14}C]-オラパリブ 50 mg カプセル×1 及び非標識オラパリブ 50 mg カプセル×1）を単回経口投与した。尿及び糞便中の放射能量が検出限界未満まで低下し、忍容しがたい毒性がなく、治験担当医師が適格と判断した患者には、非標識オラパリブ 100 mg（50 mg カプセル×2）1 日 2 回の経口投与を継続した。

患者：標準治療が奏効しない進行固形癌（ECOG PS 0 又は 1）を有する女性患者 6 例（年齢 34～72 歳）に[^{14}C]-オラパリブを投与し、継続して非標識オラパリブ 100 mg を投与した。

薬物動態の結果：[^{14}C]-オラパリブ 100 mg をカプセル剤で単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は概ね未変化体濃度よりも高く、未変化体濃度と平行して減少した。未変化体：血漿中放射能の平均濃度比は 0.6 であり、血漿中に代謝物があることが示された。放射能の血漿：血液中濃度比より、オラパリブ又は代謝物の血球移行はわずかであることが示唆された。7 日間の放射能回収期間で、放射能回収率は合計 85.8%であり、尿及び糞便中からの回収率はそれぞれ約 44%及び約 42%であった。オラパリブの尿中排泄率は投与量の約 15%であった。

結論：[^{14}C]-オラパリブをカプセル剤で投与したとき、放射能回収率は合計 85.8%であり、尿及び糞便中からの回収率は同程度で、回収した放射能は主に代謝物であった。未変化体：血漿中放射能の平均濃度比は 0.6 であり、血漿中に代謝物があることが示された。

2.7.2.2.2.2　試験 24（D0810C00024 試験）

進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価する無作為化 2 期クロスオーバー第 I 相試験

主要目的：**PKP** 錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価する。**CSP** カプセル剤の更なる安全性及び忍容性を評価する。**CSEP**：錠剤の安全性及び忍容性をカプセル剤と比較検討する。**CSEP の用量漸増フェーズ及び錠剤無作為割付けフェーズ** g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌又は乳癌患者を対象とし、錠剤 200 mg 1 日 2 回投与以上の用量における安全性及び忍容性プロファイルをカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与した場合と比較検討する。

主な副次的目的：**PKP** 錠剤及びカプセル剤を投与したときに PBMC における PARP-1 阻害の程度を比較検討する。錠剤及びカプセル剤の安全性と忍容性を検討する。**CSEP** 錠剤 200 mg 1 日 2 回及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与における定常状態の曝露量を比較する。錠剤及びカプセル剤の有効性を検討する。**CSEP の用量漸増フェーズ及び錠剤無作為割付けフェーズ** 特定用量の錠剤及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回について投与 1 日目及び定常状態の曝露量を比較する。錠剤及びカプセル剤の有効性を検討する。

治験デザイン：無作為化、クロスオーバー、相対バイオアベイラビリティ試験（錠剤及びカプセル剤）。続けて錠剤の用量漸増フェーズ（MTD 評価）、継続投与拡大フェーズ（錠剤及びカプセル剤の有効性及び忍容性の比較）及び錠剤無作為割付けフェーズを実施。

患者：計 197 例（19 歳以上、PKP 以外は大部分が女性患者）。標準治療が奏効しない進行固形癌患者を無作為化。CSEP では g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌又は乳癌患者も組み入れ。4 カ国（英国、スイス、ベルギー、オーストラリア）10 施設で試験に患者を組み入れ、無作為化。患者の大部分は ECOG PS が 0 又は 1。ECOG PS が 2 の患者はグループ 1、4 及び 5.1 に各 1 例（それぞれ錠剤 200 mg、300 mg 及び 400 mg 群）、グループ 6 に 4 例（錠剤 300 mg 及び 400 mg 群に各 2 例）。病理学的な病変部位は乳房及び卵巣が最も多く、次いで結腸直腸の順。大部分の患者に転移病変があった。

薬物動態の結果：

PKP：錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ

2 期クロスオーバー法により 3 用量で相対バイオアベイラビリティを検討した（各投与群 n=6、錠剤 25 mg vs カプセル剤 50 mg、錠剤 50 mg vs カプセル剤 100 mg、錠剤 250 mg vs カプセル剤 400 mg）。低い 2 用量では、用量補正した C_{max} は錠剤の方がカプセル剤より高い傾向にあったが、用量補正した AUC は剤形間で同程度であった。最も高い用量（錠剤 250 mg vs カプセル剤 400 mg）では、用量補正した C_{max} 及び AUC は錠剤投与時の方がそれぞれ 2.49 倍及び 1.74 倍高い値を示した。C_{max} 及び AUC の変動係数（CV%）も錠剤の方が小さかった。

錠剤 25 mg、50 mg 及び 250 mg を単回経口投与したとき、オラパリブの吸収は速やかであり、t_{max}（中央値）は 0.5～1.25 時間であった。曝露量はほぼ用量比例的に増加した（用量 2 倍及び 10 倍に対し、C_{max} は 1.9 倍及び 7.5 倍、AUC は 1.6 倍及び 12.2 倍に増加）。

CSEP：錠剤及びカプセル剤の定常状態の曝露量比較

グループ 2 で錠剤及びカプセル剤反復投与後の定常状態における薬物動態をクロスオーバー（6 例）で検討した。グループ 2 の患者を無作為に Sequence 1（7 日目まで錠剤 200 mg 1 日 2 回、その後 14 日目までカプセル剤 400 mg 1 日 2 回）又は Sequence 2（7 日目までカプセル剤 400 mg 1 日 2 回、その後 14 日目まで錠剤 200 mg 1 日 2 回）に割付け、錠剤及びカプセル剤反復投与後の定常状態における薬物動態を直接比較した。その結果、両製剤の生物学的同等性を示すことはできなかった。錠剤及びカプセル剤投与後の $C_{ss,max}$（幾何平均値）は両製剤で同程度であったが（8.02 μg/mL vs 8.10 μg/mL）、AUC_{ss}（幾何平均値）は錠剤の方が約 20%低く（38.4 μg·h/mL vs 48.5 μg·h/mL）、$C_{ss,min}$ も錠剤の方が約 50%低かった（0.68 μg/mL vs 1.38 μg/mL）。

また、錠剤 300 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回反復投与後の曝露量（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$）は、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回反復投与後の曝露量より一貫して高かった（概ね 1.4～2 倍）。錠剤 200 mg 1 日 3 回、250 mg 1 日 3 回（間欠）及び 400 mg 1 日 2 回（間欠）反復投与後の $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び 1 日の累積 AUC_{ss} も、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回反復投与後の値と同程度又はそれより高い値であった。

薬力学の結果（PKP）：錠剤及びカプセル剤単回投与後の PBMC の PARP-1 阻害率は個体間変動が大きく、平均の阻害率はベースライン値との比較で約 20～80%であった。投与後 10 時間で阻害率は最高値に達し、投与後 24 時間である程度回復した。明らかな用量反応関係はなく、また製剤間で阻害率に明らかな違いは認められなかった。

結論：有効性及び安全性／忍容性プロファイル、並びに 1 日 2 回投与の患者の利便性から総合的に判断し、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与が第 III 相試験の単独療法の推奨用量として選択された。

2.7.2.2.2.3　試験 04（D0816C00004 試験）

進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠経口投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響及び QT 間隔に対する影響を検討する無作為化非盲検第 I 相試験

主要目的：進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠経口投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響を検討する。

主な副次的目的：オラパリブ錠を単回及び反復経口投与後の QT 間隔に対する影響、並びにオラパリブ錠経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン：3 つのパートからなる無作為化、非盲検、第 I 相試験。パート A では、オラパリブ 300 mg（150 mg 錠×2）を空腹時（一晩絶食後）及び食後（高脂肪食）に少なくとも 5 日間の休薬期間を設けて単回投与した。パート A でオラパリブの体内動態に対する食事の影響及び単回投与後の QTc 間隔に対する影響を評価した。パート B では、300 mg（150 mg 錠×2）を 1 日 2 回 5 日間反復投与し、反復投与後の QTc 間隔に対する影響を評価した。パート C では、パート B 終了後、患者及び治験担当医師が病勢進行を確認、又は臨床上のベネフィットがない若しくは他の中止理由があると治験担当医師が判断するまで錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）1 日 2 回を継続投与した。

患者：パート A で標準治療が奏効しない進行固形癌患者 60 例にオラパリブを投与し、パート B に 57 例が移行（完了 56 例）、パート C に 55 例が移行した。大部分は女性で（60 例中 46 例）、年齢は 36～85 歳、ECOG PS は 0 又は 1 であった。原発腫瘍部位は卵巣が最も多く、次いで乳房、肺、結腸直腸、腹膜及び前立腺の順で、大部分の患者に転移病変があった。

薬物動態及び薬力学の結果：オラパリブの AUC は食事による影響を受けなかった（食後／空腹時の比：1.08、90% CI：1.01～1.16）。一方、C_{max} は食後投与により統計学的に有意に低下した（食後／空腹時の比：0.79、90% CI：0.72～0.86）。これは吸収速度の低下に起因するものと推察され、t_{max}（中央値）は約 2.5 時間遅延した。また、C_{max} 及び AUC の個体間変動は食事による明らかな影響を受けなかった。錠剤 300 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC は（パート B）、単回投与時（投与 1 日目、空腹時）に比べそれぞれ 1.4 倍及び 1.8 倍に増加した。Temporal change parameter（TCP：AUC_{tau}/AUC）の平均値は 1.5 であり、時間依存的な体内動態を示すことが示唆された。

QTcF のベースラインからの変化量の最大値（平均値：標準偏差〔SD〕）は、パート A では食後及び空腹時投与後でそれぞれ 0.8 ms（SD 10.38 ms）及び 7.3 ms（SD 9.84 ms）、パート B では 4.1 ms（SD 10.88 ms）であった。QTcF 間隔が 500 ms を超えた患者はなく、ベースライン（投与前値）からの QTcF の変化量が 30 ms を超えた患者はパート A で 7 例及びパート B の 2 例であった。ほとんどの場合が投与後 1 時点のみであり、3 時点以上で 30 ms を超えた患者はいなかった。本試験ではオラパリブの単回及び反復投与後に臨床的に意味のある QTcF 間隔への影響は認められなかった。

結論：本試験ではオラパリブの体内動態に食事による明らかな影響は認められず、オラパリブ錠は食事の有無に関わらず投与可能であることが示唆された。また、本試験ではオラパリブ投与後に臨床的に意味のある QTcF 間隔への影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.4　試験 05（D0816C00005 試験）

肝機能正常又は肝機能障害（軽度又は中等度）を有する進行固形癌患者を対象にオラパリブ 300 mg 単回経口投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検非無作為化多施設共同比較第 I 相試験

肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）の最終結果についてのみ要約する。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）は本試験への組入れを継続している。

主要目的：肝機能障害（軽度又は中等度）を有する進行固形癌患者にオラパリブ錠 300 mg を単回経口投与したときの体内動態を肝機能正常患者と比較評価する。

主な副次的目的：肝機能正常又は肝機能障害（軽度又は中等度）を有する進行固形癌患者にオラパリブ錠を単回及び反復経口投与したときの安全性と忍容性を評価する。

治験デザイン：2 つのパートからなる多施設共同、第 I 相試験。パート A はオラパリブの体内動態を肝機能正常患者と肝機能障害患者（軽度又は中等度）で比較評価する非盲検、並行群間試験。中等度肝機能障害患者を組み入れる前に肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者を組み入れた。各患者にオラパリブ 300 mg を錠剤で単回経口投与した。

パート A を完了した患者はパート B に移行し、オラパリブの投与（錠剤、300 mg 1 日 2 回）を継続した。パート B 期間中及びその後に、治験担当医師及び患者が投与継続を適切と判断した場合、病勢進行を認める、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットなしと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで投与を継続可能とした。

患者：パート A の肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者のデータのみ示す。パート A に計 24 例（肝機能正常 13 例、軽度肝機能障害 10 例、中等度肝機能障害 1 例）が組み入れられ、オラパリブが単回投与された。全患者がパート A を完了し、パート B に移行した。肝機能正常患者及び軽度肝機能障害 23 例において、半数は女性（男性 11 例、女性 12 例）で、年齢は 41～70 歳であり、原発腫瘍部位は卵巣が最も多く、次いで乳房及び結腸が多かった。ECOG PS はいずれの患者も 1 以下であった。

薬物動態の結果：軽度肝機能障害患者におけるオラパリブ（錠剤、300 mg）単回投与後の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常患者に比べ、それぞれ 13%（幾何最小二乗平均値の比：1.13、90% CI：0.82～1.55）及び 15%（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：0.77～1.73）高い値を示したが、臨床的な影響はないと考えられた。両側 90% CI はいずれも 1.0 を含み、90% CI の上限は 2.0 未満であったことから、軽度肝機能障害患者で曝露量が肝機能正常患者の 2 倍になる可能性は非常に低いと考えられた。

結論：軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）でオラパリブの曝露量はわずかに増加するが（C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 1.13 及び 1.15）、臨床的な影響はなく、用量調整の必要はないと考えられた。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）におけるオラパリブ曝露量への影響は検討中である。

2.7.2.2.2.5　試験 06（D0816C00006 試験）

腎機能正常又は腎機能障害を有する進行固形癌患者を対象にオラパリブ 300 mg 単回経口投与後の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検非無作為化多施設共同比較第 I 相試験

主要目的：腎機能障害（軽度又は中等度）を有する進行固形癌患者にオラパリブ錠 300 mg を単回経口投与したときの体内動態を腎機能正常患者と比較評価する。

主な副次的目的：腎機能正常又は腎機能障害（軽度又は中等度）を有する進行固形癌患者にオラパリブ錠を単回及び反復経口投与したときの安全性と忍容性を評価する。

治験デザイン：2 つのパートからなる多施設共同、第 I 相試験。パート A はオラパリブの体内動態を腎機能正常患者と腎機能障害（軽度又は中等度）患者で比較評価する非盲検、並行群間試験。各患者にオラパリブ 300 mg を錠剤で単回経口投与した。引き続きパート B ではオラパリブ 300 mg（錠剤）を 1 日 2 回 12 カ月間投与した。パート B 期間中及びその後に、治験担当医師及び患者が投与継続を適切と判断した場合、病勢進行を認める、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットなしと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで投与を継続可能とした。

患者：パート A に計 44 例（腎機能正常 15 例、軽度腎機能障害 15 例、中等度腎機能障害 14 例）が組み入れられ、オラパリブが単回投与された。大部分（43 例、97.7%）の患者がパート A を完了し、有害事象のため試験を中止した 1 例を除く 43 例がパート B に移行した。約半数が女性（男性 19 例、女性 25 例）で、年齢は 32～76 歳であり、原発腫瘍部位は卵巣、腎臓及び乳房が多かった。ECOG PS はいずれの患者も 1 以下であった。

薬物動態の結果：腎機能障害患者におけるオラパリブ（300 mg、錠剤）単回投与後の曝露量（C_{max}及び AUC）は腎機能正常患者に比べ概ね高値を示した。軽度腎機能障害患者（CrCL：51～80 mL/min）では、腎機能正常患者（CrCL：81 mL/min 以上）に比べ、AUC は 24%高く（幾何最小二乗平均値の比：1.24、90% CI：1.06～1.47）、C_{max}は 15%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：1.04～1.27）。中等度腎機能障害患者（CrCL：31～50 mL/min）では、腎機能正常患者に比べ、AUC は 44%高く（幾何最小二乗平均値の比：1.44、90% CI：1.10～1.89）、C_{max}は 26%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.26、90% CI：1.06～1.48）。

結論：中等度腎機能障害患者には、オラパリブ錠の開始用量として 200 mg 1 日 2 回（1 日用量 400 mg）が推奨される。重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（CrCL：30 mL/min 以下）に関するデータはないため、これら患者へのオラパリブの投与は推奨されない。軽度腎機能障害患者に用量調整の必要はないと考えられる。

2.7.2.2.2.6　試験 07（D0816C00007 試験）

進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠経口投与後のオラパリブの体内動態に対するイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用の影響を評価し、オラパリブ錠経口投与後の QT 間隔への影響に関するデータを収集する逐次的な 3 つのパートからなる非無作為化非盲検第 I 相試験

主要目的：進行固形癌患者にオラパリブ錠を経口投与後のオラパリブの体内動態に対するイトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）併用の影響を評価する。

主な副次的目的：オラパリブ錠を単回及び反復投与後の QTc 間隔に対する影響、並びにオラパリブ錠経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン：逐次的な 3 つのパートからなる非無作為化、非盲検、第 I 相試験。パート A では、投与 1 日目にオラパリブ 100 mg（100 mg 錠×1）を空腹時に単回経口投与した。投与 5 日目から 11 日目までイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間、食後投与（投与 9 日目のみ絶食下）した。投与 9 日目にオラパリブ 100 mg（100 mg 錠×1）を絶食下で単回経口投与（イトラコナゾールと併用）した。パート A ではオラパリブの体内動態に対する強い CYP3A4 阻害剤の影響、及びオラパリブを単回投与後の QTc 間隔に対する影響を評価した。パート B では、オラパリブ 300 mg（150 mg 錠×2）を 1 日 2 回 5 日間経口投与し、反復投与後の QTc 間隔に対する影響を評価した。パート C では、オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回を 12 カ月間継続した。パート C 期間中及びその後に、治験担当医師及び患者が投与継続を適切と判断した場合、病勢進行を認める、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットなしと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで投与を継続可能とした。

患者：標準治療が奏効しない進行固形癌患者 59 例がパート A に組み入れられ、全例がパート A を完了した。パート A を完了した 59 例中 58 例がパート B に移行し（1 例は直接パート C に移行）、53 例がパート B を完了した。パート C には 54 例が移行した。大部分が女性（59 例中 42 例）で、年齢は 34～82 歳であり、ECOG PS は 0、1 又は 2 であった。原発腫瘍部位は卵巣、膵臓及び直腸が多く、大部分の患者に転移病変があった。

薬物動態及び薬力学の結果：オラパリブ（100 mg、錠剤）の t_{max}は、空腹時に単独単回投与したときに約 1 時間であり、イトラコナゾール併用でわずかに遅延した（中央値：1.5 時間）。オラパリブの C_{max}及び AUC は、イトラコナゾール併用でそれぞれ 1.42 倍（90% CI：1.33～1.52）及び 2.70 倍（90% CI：2.44～2.97）に有意に増加した。オラパリブの CL/F 及び V_z/F はイトラコナゾール併用で減少したが、$t_{½}$（算術平均値：15 時間）に変化はなかった。イトラコナゾール（200 mg ）1 日 1 回 5 日間反復投与後のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの曝露量は、同じ用法・用量で実施した過去の相互作用試験における曝露量と同程度であった。パート B のオラパリブ 300 mg 1 日 2 回反復投与後の曝露量（$C_{ss,max}$及び AUC_{ss}）は、食事の影響試験（試験 04、パート B）の錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後（空腹時）の定常状態における曝露量と同程度であった。QTcF のベースライン値からの変化量の最大値（算術平均値〔SD〕）は、パート A のオラパリブ単独投与期及びイトラコナゾ

ール併用投与期でそれぞれ 2.3 ms（SD 7.31 ms）及び 2.8 ms（SD 7.20 ms）、パート B で 3.1 ms（SD 8.90 ms）であった。QTcF 間隔が 500 ms を超えた患者はいなかった。ベースラインからの変化量が 30 ms を超えた患者は、パート A のオラパリブ単独投与期に 1 例で増加、2 例で減少、イトラコナゾール併用投与期に 1 例で減少、増加した患者なしであった。パート B ではベースラインからの変化量が 30 ms を超えて増加した患者はなく、減少した患者は 3 例であった。本試験ではオラパリブの単回及び反復投与後に臨床的に意味のある QTc 間隔への影響は認められなかった。

結論：イトラコナゾール併用によりオラパリブの曝露量は有意に増加したことから、オラパリブと強い CYP3A 阻害剤の併用は避けることが推奨される。

2.7.2.2.2.7　試験 08（D0816C00008 試験）

進行固形癌患者における錠剤経口投与後のオラパリブの体内動態に対する CYP 誘導剤リファンピシンの影響を評価するための逐次的な 2 つのパートからなる非無作為化非盲検多施設共同第 I 相試験

主要目的：進行固形癌患者にオラパリブ錠を経口投与後のオラパリブの体内動態に対するリファンピシン（強い CYP 誘導剤）併用の影響を評価する。

主な副次的目的：オラパリブ錠経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン：逐次的な 2 つのパートからなる非無作為化、非盲検、第 I 相試験。パート A では、投与 1 日目にオラパリブ 300 mg（150 mg 錠×2）を単独で単回経口投与し、投与 5 日目から 17 日目までリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与した。投与 14 日目にリファンピシン 600 mg と併用でオラパリブ 300 mg を単回経口投与した。パート A でオラパリブの体内動態に対するリファンピシン併用の影響を評価した。パート B ではオラパリブを 300 mg 1 日 2 回 12 カ月間継続した。パート B 期間中及びその後に、治験担当医師及び患者が投与継続を適切と判断した場合、病勢進行を認める、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットなしと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで投与を継続可能とした。

患者：標準治療が奏効しない進行固形癌患者 22 例がパート A に組み入れられ、19 例がパート B に移行した。大部分が女性（22 例中 18 例）で、年齢は 31～79 歳であり、ECOG PS は 2 以下であった。原発腫瘍部位は卵巣、乳房、膀胱及び結腸が多く、大部分の患者に転移病変があった。

薬物動態の結果：リファンピシン併用でオラパリブの AUC は 87%低下し（併用／単独の比：0.13、90% CI：0.11～0.16）、C_{max} は 71%低下した（併用／単独の比：0.29、90% CI：0.24～0.33）。CL/F 及び V_z/F はリファンピシン併用で顕著に増加したが、$t_{½}$に顕著な変化は認められなかった。リファンピシンの曝露量は、同じ用法・用量で実施した過去の相互作用試験における曝露量と同程度であった。すべての患者で内因性マーカーの 4β-ヒドロキシコレステロール値が一貫して上昇し（5.3 倍）、CYP3A4 の誘導が確認された。

結論：リファンピシン併用でオラパリブの曝露量は有意に低下したことから、オラパリブと強い CYP3A 誘導剤の併用は避けることが推奨される。

2.7.2.2.2.8　試験 01（D081BC00001 試験）

日本人進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠の安全性及び忍容性を検討する非盲検第 I 相試験

主要目的：日本人進行固形癌患者にオラパリブ錠を経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

主な副次的目的：オラパリブ錠を単回経口投与後及び 1 日 2 回反復経口投与後の定常状態におけるオラパリブの体内動態を評価する。可能であれば MTD を決定する。

治験デザイン：多施設共同、非盲検、第 I 相試験。用量漸増パートとしてコホート 1（200 mg 単回投与後、1 日休薬し、200 mg 1 日 2 回 28 日間反復投与）及びコホート 2（300 mg 単回投与後、1 日休

薬し、300 mg 1 日 2 回 28 日間反復投与）を実施した。コホート 2 の用量の忍容性が確認された後、拡大パート（コホート 3、300 mg 1 日 2 回）を開始した。全ての患者は最終カットオフ後であっても中止基準に合致するまでオラパリブの投与を継続できることとした。

患者：用量漸増パートで計 11 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例）、拡大パート（コホート 3）で 12 例が組み入れられた。コホート 1 及び 2 の全 11 例が薬物動態解析対象となった。全体として目的とする患者集団が組み入れられ、大部分が女性（23 例中 15 例）で、年齢は 34～77 歳であり、ECOG PS は 1 以下であった。全般的な患者の疾患の分類としては転移性及び局所の進行癌患者であり、原発腫瘍部位は乳房、卵巣及び肺が多かった。

薬物動態の結果：薬物動態データは単回投与後で 11 例（1 日目）、反復投与後（15 日目）で 9 例の患者から得られた。単回投与後のオラパリブの吸収は 200 mg 及び 300 mg のいずれの用量でも比較的速やかであった（t_{max} 中央値：2 時間）。血漿中濃度は C_{max} 到達後に二相性の消失を示し、$t_{½}$はコホート 1 で 13.24 時間、コホート 2 で 9.43 時間であった。用量補正した C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は単回投与後及び反復投与後のいずれでも 2 用量間で同程度であった。

結論：日本人癌患者でオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回反復投与の忍容性は良好であった。

2.7.2.2.2.9　D0810C00001 試験（カプセル剤）

日本人進行固形癌患者を対象にオラパリブの単回及び反復経口投与時の安全性及び忍容性を検討する非盲検、用量漸増、第 I 相試験

主要目的：日本人進行固形癌患者にオラパリブカプセルを経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

主な副次的目的：日本人進行固形癌患者におけるオラパリブの体内動態を評価する。可能であれば MTD を決定する。

治験デザイン：日本人、単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験。用量漸増期と用量拡大期の 2 つのフェーズに分けられ、両フェーズはともに 2 つの投与期（a）単回投与期、及び（b）反復投与期（28 日間投与、単回投与後 48 時間より開始）から成る。用量漸増期の開始用量は 100 mg 1 日 2 回とした。

患者：オラパリブは計 12 例に投与された（100 mg 1 日 2 回 3 例、200 mg 1 日 2 回 3 例、400 mg 1 日 2 回 6 例）。人種はアジア人（日本人）のみであり、平均年齢は 55.8 歳で、WHO PS は 0 又は 1 であった。原発腫瘍部位は、乳房（4 例）、肺（2 例）、食道、肝、結腸、直腸、胸腺（各 1 例）及び不明（1 例）であった。

薬物動態及び薬力学の結果：100～400 mg を単回及び反復投与後の吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 1～2.5 時間であった。CL/F（幾何平均値）は 7.3～10.8 L/h、V_{ss}/F（幾何平均値）は 57.6～107 L であった。両パラメータの平均値は用量増加に伴って増加したことから、オラパリブのバイオアベイラビリティは用量増加に伴い減少することが示唆された。終末相の $t_{½}$（算術平均値）は 6.86～10.7 時間であった。大部分の患者で反復投与後に蓄積はほとんど認められず、オラパリブに体内動態に時間依存性はないと考えられた。曝露量の個体間変動はすべての用量で大きかった。PBMC 中の PARP-1 活性は、単回投与後 6 時間で約 50～60%阻害され、1 日 2 回反復投与の 7 日後及び 14 日後も同程度の阻害が認められた。阻害の程度と用量に相関関係は認められなかった。

結論：日本人患者でオラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回投与の忍容性は良好であった。オラパリブの体内動態は非線形であったが、反復投与後に蓄積性は認められなかった。

2.7.2.2.2.10　D081CC00001 試験

進行固形癌患者を対象に内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾール）及びオラパリブを併用したときの安全性及び内分泌療法剤並びにオラパリブの体内動態への影響を定常状態で評価する非盲検非無作為化並行群間比較多施設共同第 I 相試験

主要目的：**パート A**：進行固形癌患者にオラパリブ（錠剤）及び内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾール）を併用し、オラパリブの体内動態及び内分泌療法剤の体内動態への影響を評価する。**パート B**：オラパリブ単独投与、又は各内分泌療法剤と併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン：2 つのパートからなる非盲検、非無作為化、並行群間、第 I 相試験。**パート A** は 3 つの投与期間で構成。投与期間 1 ではオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与。投与期間 2 ではタモキシフェン（コホート 1）、アナストロゾール（コホート 2）又はレトロゾール（コホート 3）を 1 日 1 回反復投与。投与期間 3 では投与期間 2 と同じ処方を継続し、併用でオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与。**パート B** は、パート A 終了後にパート B への移行が適格となった患者で継続投与を行い、更に安全性について評価した。パート B で薬物動態は評価しなかった。

患者：オラパリブを少なくとも 1 回投与された患者は計 79 例であった。大部分の患者がパート A を完了（72 例）し、パート B に移行（69 例）した。大部分が女性（81%）で、年齢は 29～79 歳であり、ECOG PS は 2 以下であった。原発腫瘍部位は卵巣及び乳房が多く、大部分の患者が転移病変を有していた。

薬物動態の結果

内分泌療法剤併用によるオラパリブの体内動態への影響：オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）とアナストロゾール（1 mg 1 日 1 回）又はレトロゾール（2.5 mg 1 日 1 回）を併用投与したとき、オラパリブの定常状態の曝露量は影響を受けなかった。オラパリブ $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の併用／単独の比は、アナストロゾール併用時にそれぞれ 0.94（90% CI：0.84～1.04）及び 0.89（90% CI：0.76～1.05）であり、レトロゾール併用時にそれぞれ 1.09（90% CI：0.99～1.21）及び 1.15（90% CI：1.07～1.25）であった。オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）とタモキシフェン（20 mg 1 日 1 回）を併用投与したとき、オラパリブ単独投与時に比べ、オラパリブの $C_{ss,max}$ は 20%低下し（併用／単独の比：0.80、90% CI：0.71～0.90）、AUC_{ss} は 27%低下した（併用／単独の比：0.73、90% CI：0.63～0.84）。

オラパリブ併用による内分泌療法剤の体内動態への影響：アナストロゾール及びレトロゾールの定常状態の曝露量は、オラパリブ併用による明らかな影響を受けなかった。アナストロゾール $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の併用／単独の比はそれぞれ 0.90（90% CI：0.84～0.97）及び 0.86（90% CI：0.80～0.93）であり、レトロゾール $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の併用／単独の比はそれぞれ 0.94（90% CI：0.91～0.98）及び 0.95（90% CI：0.91～0.99）であった。タモキシフェンの $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の併用／単独の比はそれぞれ 1.13（90% CI：1.06～1.22）及び 1.16（90% CI：1.11～1.21）であり、タモキシフェンの曝露量はわずかな影響を受けた。

結論：タモキシフェン（20 mg 1 日 1 回）併用によりオラパリブ及びタモキシフェンの曝露量はわずかな影響を受け、タモキシフェン併用により相互作用が生じる可能性が示唆された。オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）とアナストロゾール（1 mg 1 日 1 回）又はレトロゾール（2.5 mg 1 日 1 回）併用による相互作用はいずれの薬物にも認められなかった。

2.7.2.2.3　PBPK モデル解析

2.7.2.2.3.1　オラパリブ（錠剤）の PBPK モデル解析

オラパリブ（錠剤）が被相互作用薬及び相互作用薬として作用する可能性の [redacted] ([redacted])による *in vitro* 及び臨床試験データに基づく予測

目的：*In vitro* の試験データ及び臨床試験データを用いてオラパリブ（錠剤）の PBPK モデルを構築し、その PBPK モデルを用いてオラパリブが CYP3A4 阻害／誘導の被相互作用薬及び相互作用薬として、また P-gp 及び UGT1A1 阻害の相互作用薬として作用する可能性並びにその程度を検討する。

デザイン：PBPK モデル解析の汎用ソフトウェア [redacted]（[redacted] UK）を用いてシミュレーションを実施した。オラパリブの吸収、分布、代謝、排泄データを用いて PBPK モデルを構築し（[redacted] Model 5）、癌患者におけるオラパリブ単回及び反復投与後の血漿中濃度推移を予測した。モデルの信頼性は錠剤投与時の臨床薬物動態試験成績を用いて評価した。オラパリブが被相互作用薬となる可能性については、イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）、フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害剤）、フルボキサミン（弱い CYP3A4/5 阻害剤）、リファンピシン（強い CYP3A4/5 誘導剤）、エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）及びデキサメタゾン（弱い CYP3A4 誘導剤）との相互作用を予測した。同様にオラパリブが相互作用薬となる可能性については、ミダゾラム（CYP3A の典型基質）、シンバスタチン（CYP3A の典型基質）、ジゴキシン（P-gp の基質）及びラルテグラビル（UGT1A1 の基質）との相互作用を予測した。

結果：構築した PBPK モデルによる単回及び反復投与後の曝露量の予測値は実測値の 1.5 倍以内と良好であった。本モデルの信頼性については、臨床薬物相互作用試験成績を用いて確認し、CYP3A 阻害／誘導剤併用時のオラパリブの曝露量変化の予測値は試験 07 及び 08 の実測値と概ね合致した。

中程度及び弱い CYP3A 阻害剤併用のシミュレーションでは、オラパリブ（錠剤、100 mg）とフルコナゾール併用でオラパリブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ平均 1.14 倍及び 2.21 倍増加すると予測されたが、フルボキサミン併用ではオラパリブの曝露量に影響はないと予測された。中程度及び弱い CYP3A 誘導剤併用のシミュレーションでは、オラパリブ（錠剤、300 mg）とエファビレンツ（中程度の誘導剤）併用でオラパリブの C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$はそれぞれ平均 0.69 倍及び 0.4 倍に低下すると予測されたが、デキサメタゾン（弱い誘導剤）併用ではオラパリブの曝露量に影響はないと予測された。

錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与時の CYP3A、UGT1A1 及び P-gp への影響をシミュレーションした結果、ミダゾラム（CYP3A の典型基質）との併用では C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$をそれぞれ 1.18 倍及び 1.61 倍増加させると予測され、シンバスタチンを CYP3A の典型基質としたときにも同様の結果が予測された。ジゴキシンを P-gp の基質とした場合、オラパリブによる P-gp 阻害の影響は認められなかった。ラルテグラビルを UGT1A1 の基質とした場合も、オラパリブによる UGT1A1 阻害の影響は認められなかった。

結論：オラパリブ錠剤の PBPK モデルは CYP3A の相互作用薬及び基質とオラパリブの相互作用を適切に推定しており、臨床試験成績がない場合、オラパリブの用量設定に利用可能と考えられた。

2.7.2.2.4　母集団解析

3 種類の母集団解析を実施した。錠剤を投与した複数の第 I 相試験における薬物動態及び安全性データを併合した解析（Olaparib-MS-02）、SOLO2 試験の薬物動態、有効性及び安全性データを用いた PK/PD モデル解析（Olaparib-MS-03）、及び試験 04 及び試験 07 のオラパリブ曝露量と QTc 間隔の関連性について評価した解析（Olaparib-MS-04）である。なお、試験 04 及び 07 における QTc 間隔の統計解析結果についても記載した。

2.7.2.2.4.1 Olaparib-MS-02

目的：オラパリブ錠剤の母集団薬物動態解析の目的は、1）癌患者におけるオラパリブの血漿中濃度推移を記述可能な母集団薬物動態モデルを構築し、薬物動態パラメータに対する共変量の影響を探索すること、また解析に用いた患者の個体毎の薬物動態パラメータを推定すること、2）可能なら安全性に関する曝露量－反応モデルを構築することであった。

方法：錠剤を投与した第 I 相試験（試験 01、04、07、08 及び 24：用量範囲 100～450 mg）で得られた単回及び反復投与後の血漿中濃度を用い、母集団薬物動態モデルを構築した。モデル構築には 296 例の患者から採取した合計 7020 点の血漿中濃度を用いた。

非線形混合効果モデルにより血漿中濃度データを解析し、ベースモデル確定後、ステップワイズ法で共変量の探索を行った。

結果：錠剤の薬物動態モデルとして、投与薬物が 0 次速度によりデポジットコンパートメントに移行し、その後 1 次速度で循環系に到達する吸収過程の線形 2-コンパートメントモデルを選択した。時間依存的な薬物動態を記述するため、単回投与と反復投与（定常状態）でオラパリブの消失に異なるクリアランス（CL）を用いた。単回及び反復投与後の CL/F の母集団平均値はそれぞれ 6.19 L/h 及び 5.04 L/h と推定された。中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）の母集団平均値はそれぞれ 4.4 L 及び 23.6 L と推定された。CL/F 及び分布容積に対する個体間変動は 45～73%であり、中程度から大きな変動を示した。最終モデルでオラパリブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量を探索した結果、錠剤含量がオラパリブの吸収速度定数の有意な共変量と認められ、吸収速度定数は 150 mg 錠に比べ 100 mg 錠で 74%増加した。肝又は腎機能の指標（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アルブミン、ビリルビン及び CrCL）はオラパリブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかったが、解析対象の肝機能障害患者数は少なく（施設基準値上限 2.5 倍超の AST 又は ALT：0.68%、ビリルビン 2 mg/dL 超：0%、アルブミン 3.5 g/dL 未満：16.2%）、また中等度又は重度の腎機能障害患者（CrCL：29～50 mL/min）は解析対象の 5%のみであった。

最終モデルから解析データセットの個々の患者におけるオラパリブの薬物動態パラメータ及び曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）の経験的ベイズ推定値を求めた。これら推定値の要約統計量を表 23に示す。

曝露量と有害事象の関連性について最初に視覚的評価を行い、次に可能な項目でモデル構築を行った。曝露量－反応解析では、オラパリブ投与後 85 日以内に発現したすべての安全性情報について曝露量の影響を評価した。試験 01、04、07 及び 08 の患者（合計 151 例）が安全性解析データセットに入いり、大部分の患者で反復投与期の用量は 300 mg 1 日 2 回投与であった。視覚的評価では、曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）が有害事象（貧血、悪心、嘔吐、疲労、消化不良、上腹部痛、味覚異常、頭痛、下痢、好中球数の変化、血小板数の変化、食欲減退及び便秘）の予測因子となる傾向は認められなかった。ヘモグロビン値については、オラパリブ曝露量の増加に伴い、ヘモグロビン値の低下傾向が認められたため、AUC_{ss} を指標とした曝露量－反応関係のモデル構築を行った。オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係は、ヘモグロビン合成をオラパリブが阻害する間接反応モデルで適切に記述でき、AUC_{ss} に対する反応性の傾きは 0.002 (g/dL)/(μg·h/mL)と推定された。オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与時の AUC_{ss} 幾何平均値（予測値：59.7 μg·h/mL）では、ヘモグロビン値は投与前値 10、11、12、13 及び 14 g/dL から、投与 85 日目にそれぞれ 8.7、9.6、10.5、11.5 及び 12.3g/dL に低下すると予測された。

2.7.2.2.4.2 Olaparib-MS-03

目的：本解析の目的は、1）Olaparib-MS-02 で構築したオラパリブの母集団薬物動態モデルを用いて SOLO2 試験データを評価し、必要に応じ SOLO2 試験におけるオラパリブの母集団薬物動態モデルを再構築すること、2）解析に用いた患者の薬物動態パラメータのベイズ推定値を個別に推定すること、

3）オラパリブの曝露量と有効性及び安全性パラメータの関連性を探索し、可能ならモデル構築することであった。

方法：SOLO2 試験で 195 例にオラパリブ 300 mg、99 例にプラセボを 1 日 2 回投与した。オラパリブ投与群のうち 94 例から得られた合計 651 点の血漿中濃度データを解析に用いた。採血時点は投与 1 日目が投与前及び投与後 1 時間、投与 15 日目が投与前（トラフ）及び投与後 1 時間、並びに投与 29 日目が投与前（トラフ）、投与後 0.5～1、1～3、3～6 及び 6～12 時間の 9 点であった。Olaparib-MS-02 で構築した母集団薬物動態モデルに基づきモデルを検討し、必要に応じてモデルを改良した。ステップワイズ法で共変量の探索を行った。患者の個体毎の薬物動態パラメータ及び曝露量を推定し、曝露量－反応解析に用いた。評価時点までの減量／投与中断を考慮した投与履歴に応じて累積曝露量（C_{av}及び AUC）を求め、これを評価時点までの日数で除した 1 日曝露量を解析に供した。試験間比較のため、AUC_{ss}、$C_{ss,max}$及び$C_{ss,min}$についても推定した。オラパリブの曝露量と有効性の関連は Kaplan-Meier 法で、曝露量と安全性の関連は視覚的に評価し、可能ならモデル構築を行った。

結果：SOLO2 試験で得られた血漿中濃度データは Olaparib-MS-02 で構築した母集団薬物動態モデルで記述できた（パラメータ過多を避けるため、一部のパラメータについては過去の解析からの推定値に固定した）。体重、年齢、人種、CrCL 及び肝機能障害に関して共変量探索を行ったが、統計学的に有意な共変量はなかった。反復投与時の CL/F 及び Vc/F の母集団平均はそれぞれ 7.40 L/h（相対誤差［RSE］：4.21%）及び 7.92 L（RSE：14.6%）と推定され、CL/F 及び Vc/F の個体間変動はそれぞれ 36.5%（RSE：17.6%）及び 39.2%（RSE：38.5%）と推定された。本解析による反復投与時の CL/F 推定値は Olaparib-MS-02 による推定値 5.04 L/h より大きかった。

最終モデルを用いてオラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における患者の個体毎の曝露量を推定し、その要約統計量を表 24に示した。AUC_{ss}の幾何平均値は Olaparib-MS-02 では 59.7 μg·h/mL であったが、本解析では 40.7 μg·h/mL と推定され、SOLO2 試験における曝露量は錠剤投与の第 I 相試験に比べて約 30%低いことが示唆された。しかしながら、AUC_{ss}、$C_{ss,max}$及び$C_{ss,min}$の範囲は Olaparib-MS-02 と同程度であり、SOLO2 試験の患者の 5%のみが Olaparib-MS-02 で推定した曝露量最小値より低い値を示した（Olaparib-MS-03 報告書の図 A.23.2、A.23.3 及び A.23.4 参照）。

Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-02 におけるオラパリブの曝露量を、腎機能別、肝機能別、被験者背景別、ECOG PS 別に分類し、卵巣癌患者のみで視覚的に比較した（Olaparib-MS-03 報告書の Appendix A.23 参照）。第 I 相試験と SOLO2 試験で年齢、体重及び体表面積の分布は同程度であったため、これら項目で曝露量は比較しなかった。

曝露量と有効性（PFS、OS 及び PFS2）の関連性は、四分位点で区切った曝露量毎に Kaplan-Meier 曲線を描き評価した。その結果、曝露量により有効性が異なる傾向は認められず、モデルを用いた検討は行わなかった。

貧血、ヘモグロビン値、悪心、嘔吐、血小板数の変化、味覚異常、便秘、疲労（無力症を含む）、消化不良及び好中球減少に関する曝露量－安全性の関連性を探索するために視覚的に評価した結果、貧血の重症度、ヘモグロビン値及び疲労は曝露量の影響を受ける傾向が認められた。しかし、ヘモグロビン値は連続量であり、「貧血」を変数とするよりも多くの情報量を有すると考えられることから、事前の取り決め通り、ヘモグロビン値を用いてモデル構築を行った。

オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係について、次の手順でモデル構築した。まず、SOLO2 試験のプラセボ群のデータに対するモデルを構築し、次に Olaparib-MS-02 で構築したモデルをオラパリブの曝露量とヘモグロビン値の低下との関連性について当てはめた。プラセボ投与群のデータから時間経過に従いヘモグロビン値の上昇が示唆されたため、E_{max}モデルを用いて数式化した。オラパリブの曝露量（評価時点までの投与履歴に応じた AUC 平均値）とヘモグロビン値の関係は、ヘモグロビンの合成をオラパリブが阻害する間接反応モデルで適切に記述できた。投与 1 日目と 6 カ月目の曝露量－反応曲線を予測した。300 mg 1 日 2 回投与時の AUC（中央値）で、投与 1 日目のヘモグロビン値は投与前値の 11.6 g/dL（ヘモグロビン値の実測平均値）から 10.3 g/dL（95%CI：9.98～10.6 g/dL）

に低下し、AUC が 2 倍となった場合、8.93 g/dL（95%CI：8.33～9.52 g/dL）に低下すると予測された。これは Olaparib-MS-02 の予測結果とほぼ同じであった。

疲労に関しては重症度を用いてモデルを構築した。オラパリブの C_{av} と疲労の発現、又はより高い重症度の疲労の発現頻度に有意な相関が認められたが、疲労の発現確率に対する血漿中濃度の影響は小さかった。疲労発現のなかった患者が重症度に関係なく疲労発現する確率（予測値）は、曝露量の低い患者及び高い患者でそれぞれ 0.141%及び 0.258%であった（それぞれ 300 mg 1 日 2 回投与時の C_{av} 分布の 2.5 パーセント点及び 97.5 パーセント点）。貧血及び疲労の共通性について視覚的に検討したところ、より重度の貧血発現時に疲労の発現頻度が高くなる関係が認められた。また、より重度の疲労発現時に貧血の発現頻度が高くなる関係が認められた（Olaparib-MS-03 報告書の Appendix A.20 参照）。

悪心、嘔吐、血小板数、味覚異常、便秘、消化不良及び好中球減少については、視覚的検討（一部はモデル構築も実施）の結果、明らかな曝露量－安全性の関連性は認められなかった。

2.7.2.2.4.3 Olaparib-MS-04

オラパリブの QT/QTc 間隔への影響を検討するため、試験 04 及び 07 で単回及び反復投与後にデジタル心電図（dECG）の計測を行った。QTc 間隔のベースラインからの変化（ΔQTc）とオラパリブの血漿中濃度との関連性について PK/PD モデル解析を実施し、高い血漿中濃度での QTc 間隔延長の予測に用いた。

合計 119 例の患者データ（3342 点の ΔQTcF 及び 3306 点の ΔQTcI）を用い、試験別及び 2 試験併合で解析した。試験別の解析で、オラパリブの ΔQTcF 及び ΔQTcI への直接的な影響は認められなかった。ΔQTcF の併合解析で、ΔQTcF とオラパリブの血漿中濃度の関連性は線形モデルで最もよく記述でき、その係数は 0.238 ms/(μg/mL)と推定され、オラパリブの血漿中濃度の変化に伴う QTcF の変化は小さいことが示唆された。ΔQTcI の併合解析では、ΔQTcI とオラパリブの血漿中濃度の関連性は切片（ベースライン値に該当）を有する対数線形モデルで最もよく記述でき、自然対数をとったオラパリブ血漿中濃度（濃度単位：μg/mL）の増分に対する QTcI の変化量は 0.86 ms と推定された。これらの関連性から、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時の最高血漿中濃度において、QTc 間隔は臨床的意義のある程度、又は ICH E14 ガイドラインに記載の規制当局が関心を持つ基準値（5 ms）まで延長しないと予測された。

2.7.2.2.4.4 QTc 間隔の統計解析評価

試験 04 及び 07 で QT/QTc 評価を行った。合計 119 例の患者（試験 04：60 例、試験 07：59 例）における QTc 間隔の主な統計解析結果を以下に要約する。

反復投与（試験 04 及び 07：300 mg 1 日 2 回投与）

オラパリブ反復投与時（試験04及び試験07のパートB）と、両試験の投与前日（対照群）のQTc間隔について、共分散分析（ANCOVA）を行った。錠剤300 mg 1日2回反復投与したとき、心室再分極（QTc間隔延長として検出）に臨床的に意義のある影響は認められなかった。主解析では、300 mg 1日2回反復投与後のすべての時点でΔQTcFの両側90%CIの上限は10 ms未満であった。「試験」と「処方」の交互作用があり（p=0.0098）、試験毎に反復投与時の解析を行った。両試験とも、いずれの時点もΔQTcFの両側90%CIの上限は10 ms未満であった。dECGに影響を及ぼす可能性のある重大なプロトコル違反のあった症例を除外した感度分析を行った結果、試験04及び07の試験別及び併合で行った主解析を支持するものであった。

QTcIを用いた副次的解析では、対照群との比較で、すべての時点でΔQTcIの両側90%CIの上限は10 ms未満であった。したがって、錠剤300 mg 1日2回投与による心室再分極への臨床的影響はないと考えられた。

単回投与（試験 04：300 mg、試験 07：100 mg）

オラパリブ単回投与時の試験データを併合し補完的な解析を行った。試験04（パートA、300 mg）及び試験07（パートA、100 mg）の空腹時投与のデータを併合した空腹時投与群、試験04（パートA、300 mg、食後）及び試験07（パートA、100 mg、イトラコナゾール併用）のデータを併合した食後／イトラコナゾール併用時投与群、両試験の投与前日のデータを併合した対照群の3群でANCOVAを行った。この結果、ΔQTcFの両側90%CIの上限は10 ms未満であった。dECGに影響を及ぼす可能性のある重大なプロトコル違反のあった症例を除外した感度分析を行った結果、すべてのデータを用いた単回投与時のQTcFの解析結果と合致していた。「試験」と「処方（空腹時投与、食後／イトラコナゾール併用時投与及び投与前日）」の交互作用があり（$p<0.0001$）、単回投与時の解析は試験別に行った。試験別の解析結果でも、ΔQTcFの両側90%CIの上限は10 ms未満であった。

QTcI を用いた副次的解析では、対照群との比較で、すべての時点で ΔQTcI の両側 90%CI の上限は 10 ms 未満であり、QTcF の解析結果と一貫していた。

試験 04 において、オラパリブの空腹時単回投与群の患者 1 例（0.9%）及び反復投与群（パート B）の患者 1 例（1.0%）において、絶対値で 480 ms を超える QTcF を示したが、500 ms を超える QTcF を示した患者はいなかった。また、60 ms 又は 90 ms を超える QTcF 延長を示した患者はいなかった。オラパリブによる PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数への臨床的影響は認められなかった。

安全性

両試験において、オラパリブの忍容性は良好で、安全性情報はオラパリブの既知の安全性プロファイルに一致するものであり、新たな安全性上の懸念はなかった。オラパリブによる PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数への臨床的影響は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、個々の試験結果及び複数の試験結果の併合解析を含め、全試験を通しての結果の比較について考察する。本項で引用した個々の試験の方法及び結果の詳細は、2.7.2.2項及び2.7.2.4.2項に記載した。

2.7.2.3.1 患者におけるオラパリブの体内動態

本項では、オラパリブの吸収、分布、代謝及び排泄、並びに癌患者における単回及び反復投与時の体内動態の概括を記載する。主に錠剤を用いた検討であるが、一部はカプセル剤による検討（試験 10 及び D0810C00001 試験）である。

第 III 相 SOLO2 試験における錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後のオラパリブの曝露量（Olaparib-MS-03）は、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与で認められた曝露量（Olaparib-MS-01）の範囲内であり、錠剤を投与した複数の第 I 相試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）で算出した曝露量に比べわずかに低かった（AUC_{ss} で 32%低値）。母集団薬物動態解析で推定した錠剤及びカプセル剤投与後の定常状態における曝露量を「生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1」の表 7 に要約した。

2.7.2.3.1.1 吸収

オラパリブは錠剤の経口投与後、速やかに吸収され、概ね投与後 1.5 時間で C_{max} に到達した（表 5参照）。C_{max} 及び AUC は中程度から大きな個体間変動を示し、AUC は 25～450 mg の用量範囲で概ね用量比例的に増加した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1.3.2.項参照）。

オラパリブの絶対バイオアベイラビリティはヒトで検討していない。ヒトのマスバランス試験（試験 10）で、[^{14}C]-オラパリブ 100 mg をカプセル剤で単回経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は 44.1%であり、代謝物の糞便中排泄率は 39.4%であったことから、オラパリブの吸収率は 80%以上と考えられた。試験 24 で錠剤 50 mg とカプセル剤 100 mg の用量補正した AUC は剤形間で同程度であったこと、錠剤投与後の AUC は 25～450 mg で概ね用量比例的に増加したことから、錠剤 300 mg 投与後の吸収率も 80%以上と考えられる。

錠剤投与の第 I 相試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）から、オラパリブの吸収は 0 次及び 1 次の吸収過程を逐次的に組み込んだモデルで最も良く説明でき、0 次吸収時間の個体間変動は大きく（87.7%）、1 次吸収速度定数は錠剤含量で異なった。同様のモデルを SOLO2 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）でも用いた。吸収速度定数と含量の関係は 150 mg 錠及び 100 mg 錠投与後の NCA 法算出の C_{max} 及び AUC の比較でも確認された。100 mg 錠×1 及び 150 mg 錠×2 投与後の C_{max} 及び AUC を用量補正して比較すると、AUC は同程度であったが、C_{max} は 100 mg 錠×1 の方が 25%高かった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 8 参照）。これらの解析結果は、100 mg 錠の方が 150 mg 錠より速い溶出プロファイルを示すことと一致するものであった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項参照）。

FDA の Biopharmaceutics Classification System（BCS）ガイダンスに従うと、オラパリブの溶解度及び膜透過性の結果から、オラパリブは BCS クラス IV に分類される化合物である。しかしながら、[redacted]では溶解度（約[redacted] mg/mL）が[redacted]の溶解度の最大[redacted]倍になる。[redacted]で[redacted]した[redacted]の[redacted]は錠剤中で安定であり、*in vivo* で高い溶解度を示すと考えられ、錠剤投与後の AUC は 450 mg まで概ね用量比例的に増加した。

2.7.2.3.1.2　分布

欧米人患者に錠剤 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法）を併合解析した結果（表 21 参照）、V_z/F の算術平均値は 158 L（SD：136 L）と高い値を示し、オラパリブは組織内まで分布することが示唆された。定量的全身オートラジオグラフィー試験で、ヒト結腸直腸腫瘍細胞株の HCT-116 を移植した担癌ヌードマウス（BALB/c、雌）に[^{14}C]-オラパリブ 30 mg/kg を単回経口投与したとき、腫瘍組織中の放射能濃度は、血液中より高い濃度で緩徐に消失したことから、オラパリブは腫瘍組織に移行することが示された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.2.2 項参照）。

オラパリブの蛋白結合率について *in vitro* で検討した（試験 KPJ019 及び 8293107、薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1.1 項参照）。ヒト血漿における結合率は中程度で濃度依存的であった（濃度 0.01、0.1、1、10/10、20 及び 40 µg/mL で結合率はそれぞれ 91.1%、91.2%、90.9%、81.9/84.8%、77.1%及び 70.2%）。オラパリブはヒト血漿中で主にヒト血清アルブミン（HSA）に結合し（約 56%）、ヒト α-1 酸性糖蛋白質（α1-AGP）への結合は少なかった（約 17%～41%、試験 8305083）。患者ではオラパリブの血漿蛋白結合率を測定していない。ヒトに[^{14}C]-オラパリブを投与したとき、全血／血漿の放射能濃度比の全測定時点の平均は約 0.8 であり、赤血球移行はわずかと考えられた（試験 10）。

表 5　　欧米人及び日本人固形癌患者にオラパリブを錠剤で 25 mg～300 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

		試験 24、PKP			試験 04	試験 05	試験 06	試験 07	試験 08	試験 01 日本人	
	要約統計量	25 mg N=6	50 mg N=6	250 mg N=6	300 mg N=56	300 mg N=13	300 mg N=14	100 mg N=57	300 mg N=22	200 mg N=4	300 mg N=7
C_{max} (μg/mL)	例数	6	6	6	55	13	13	56	22	4	7
	幾何平均	1.17	2.22	8.81	7.004	7.320	7.227	2.992	8.052	6.697	7.743
	(GCV)	(48)	(36)	(23)	(35.0)	(47.6)	(31.0)	(48.2)	(24.3)	(95.69)	(34.76)
t_{max} (h)	例数	6	6	6	55	13	12	56	22	4	7
	中央値	1.0	0.5	1.25	1.50	1.53	1.99	1.03	1.49	2.00	1.98
	（範囲）	(0.5–3.0)	(0.5–2.0)	(1.0–4.0)	(0.50–5.85)	(0.93-6)	(1.07-3.03)	(0.48-8.25)	(0.57-3.05)	(1.00–3.00)	(1.00–3.00)
AUC (μg·h/mL)	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	3	7
	幾何平均	5.15	8.34	63.0	42.98	52.33	43.70	14.78	55.20	61.97	46.21
	(GCV)	(69)	(42)	(37)	(55.2)	(65.6)	(50.1)	(75.4)	(67.4)	(473.4)	(64.64)
$t_{½}$ (h)	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	3	7
	算術平均	7.27	7.47	6.17	12.20	20.34	24.26	15.01	13.02	13.24	9.430
	(SD)	(0.79)	(1.02)	(0.88)	(5.307)	(12.54)	(9.749)	(8.234)	(4.161)	(4.929)	(2.862)
CL/F (L/h)	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	3	7
	算術平均	5.65	6.42	4.19	7.947	6.612	7.598	8.162	6.357	6.376	7.400
	(SD)	(3.29)	(2.60)	(1.64)	(4.226)	(3.237)	(3.649)	(4.610)	(3.470)	(5.998)	(3.681)
V_z/F (L)	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	3	7
	算術平均	59.3	69.2	36.2	146.2	166.4	283.4	191.8	112.1	93.96	91.87
	(SD)	(36.3)	(31.2)	(10.7)	(142.1)	(91.71)	(177.9)	(172.4)	(59.84)	(75.52)	(37.30)

各治験総括報告書の次表から引用：表 69（試験 24）、表 14（試験 04）、表 14（試験 05）、表 13（試験 06）、表 13（試験 07）、表 11（試験 08）、表 14（試験 01）

2.7.2.3.1.3　代謝

ヒトにおけるオラパリブの代謝は、進行固形癌患者 6 例に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg（120 μCi）を単回投与した試験で検討した（試験 10、2.7.2.2.2.1項参照）。図 1に血漿中放射能濃度及び血漿中オラパリブ濃度の時間推移を示す。放射能濃度とオラパリブ濃度は同じ時点で最高濃度に達した。また、オラパリブ／放射能の平均濃度比は 0.6 であり、血漿中代謝物の存在が示された。血漿中のオラパリブ濃度及び放射能濃度は投与後 16 時間まで概ね並行して低下した（6 例中 4 例でオラパリブ濃度は投与後 24 時間に定量限界［20 ng/mL］未満となった）。

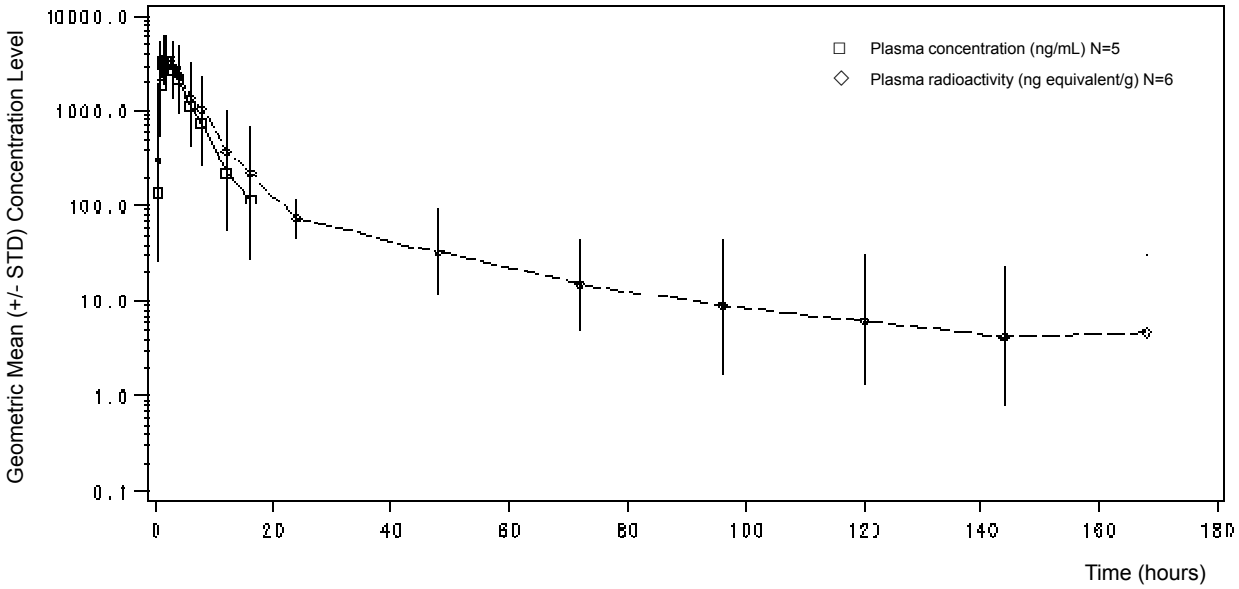


図 1　　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回投与したときの血漿中放射能及びオラパリブ濃度推移

試験 10 の治験総括報告書 図 3 から引用

また試験 10 で得られた試料を用いて代謝物の分析を行った（試験 KMX032、2.7.2.4.2.2.4項参照）。血漿中放射能を分析したところ、クロマトグラム上の平均 70%（範囲：56.2～83.9%）がオラパリブであった。血漿中の主代謝物は、M12（ピペラジン開環体の 3 位水酸化体）、M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）及び M18（ピペラジン環の 3 位水酸化体）で、いずれも血漿中放射能の 9～14%であり、これら代謝物は雄ラットの血漿中主代謝物と同じあった（図 2参照）。他に約 20 種類の代謝物が HPLC-MS で検出されたが、いずれも定量限界未満であった。このうち 14 種類はラット及びイヌ血漿中では検出されなかったが、13 種類はラットの尿又は糞中で認められた。

ヒト血漿中の主代謝物 3 種（M12、M15 及び M18）について、マウス及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率を 0.1～100 μM の濃度範囲で評価した結果、M12 及び M18 は濃度依存的な結合率を示したが、M15 の濃度依存性は認められなかった。ヒトにおける血漿中濃度付近（1 μM）の非結合率は、M12、M15 及び M18 でそれぞれ 6.74%、55.0%及び 12.0%であった。各代謝物の曝露量、血漿蛋白結合率、並びに各代謝物の薬理学的活性が低いこと（薬理試験の概要文 2.6.2.2.8 項参照）を考慮すると、これら代謝物の薬理学的活性全体への寄与はほとんどないと考えられる。

ヒトの尿及び糞便中放射能の主成分はオラパリブであり、投与放射能量の平均 21%（尿中 15%、糞便中 6%）であった。ヒトの尿及び糞便中には約 37 種類の代謝物が検出され、主代謝物（M15）は投与放射能量の約 11%（尿中 6%、糞便中 5%）であった。

オラパリブの主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。ヒト及びラット血漿中の主代謝物 2 種類（M15 及び M18）は、それぞれフルオロベンジル環及びピペラジン環の一水酸化体であった。M12 は M18 のピペラジン環が開環した代謝物である。ヒト尿中の主代謝物（M15）は一水酸化体であるが、糞便中の主代謝物（M12、M15、M23 及び M28）は、1 カ所又は 2 カ所で酸化／水酸化された代謝物である。血漿、尿及び糞便中には上記代謝の組み合わせで生成した多くの微量代謝物が検出されている。ヒトにおける推定代謝経路を図 2に示す。

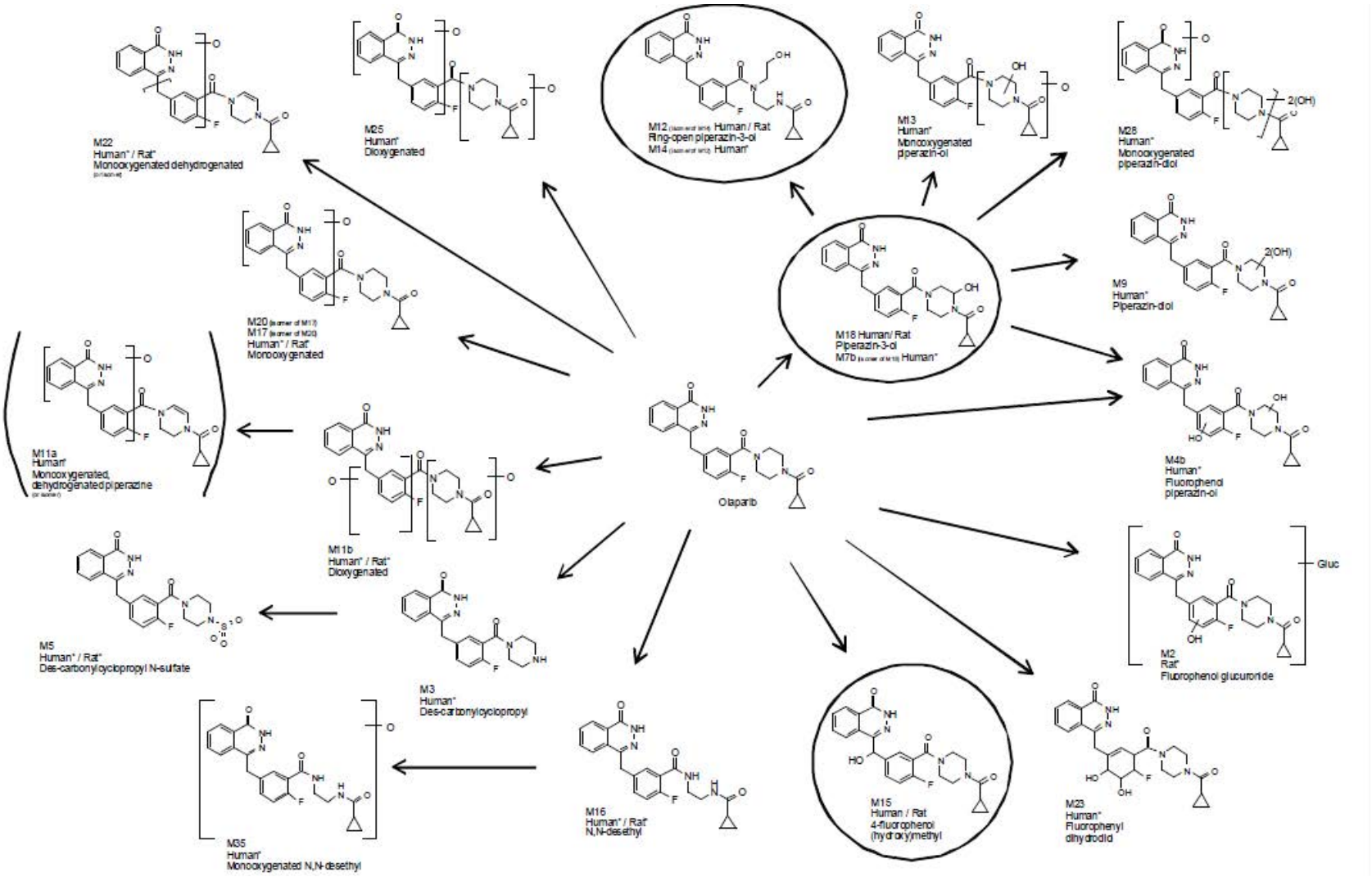


図 2　　ヒトにおけるオラパリブの推定代謝経路

*：微量のみ　矢印は推定代謝経路、円で囲った代謝物はヒト血漿中の主代謝物、（）は HPLC-MS 分析時の分解物を示す。
U：尿、P：血漿、F：糞便

2.7.2.3.1.4　排泄

ヒトのマスバランス試験（試験 10、2.7.2.2.2.1項参照）で、女性癌患者に[^{14}C]-オラパリブ単回投与後 7 日間尿及び糞便を採取した。この期間中の放射能の総回収率は平均 85.8%であり、尿中に 44%、糞便中に 42%が排泄された。患者 4 例における放射能の総回収率は良好であったが（90%超）、残りの 2 例では糞便中排泄率が低かった。図 3に採取時点毎の尿、糞便及び尿糞便合計の累積放射能排泄率を示す。

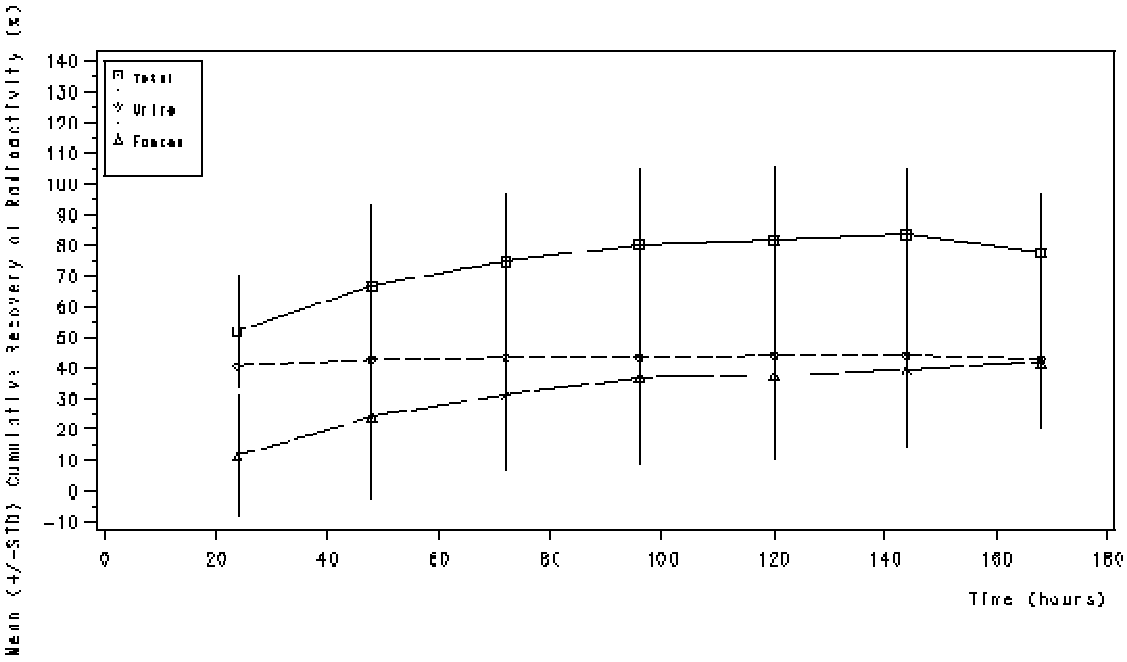


図 3　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回投与したときの尿及び糞便中放射能排泄率（算術平均値±標準偏差）

試験 10 の治験総括報告書 Errata List 図 11.2.10 から引用

ヒト尿を個体毎に分析した結果、約 37 種の代謝物が検出され、そのうち 18 種は放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC-RAD）で定量可能であった。尿中で最も多い成分はオラパリブであった（投与放射能量の 10～19%）。代謝物では M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）が最も多く、投与放射能量の平均 6.1%（範囲：4～8%）であった。他の代謝物は投与放射能量の 2%以下であった。ヒト糞便を個体毎に分析した結果、少なくとも 20 種の成分が認められ、オラパリブは投与放射能量の 1%未満～14%であった。糞便中の主代謝物は M15 であったが（投与放射能量の 1%未満～8%）、この他に M9（ピペラジン環の二水酸化体、投与放射能量の 6%未満）、M12（ピペラジン開環体の 3 位水酸化体、投与放射能量の 6%以下）、M23（フルオロベンゼン環の二水酸化体、投与放射能量の 6%以下）、及び M28（一酸化+ピペラジン環の二水酸化体、投与放射能量の 6%以下）も比較的多く存在した。約 10 種の代謝物は HPLC-MS で検出可能であったが、定量限界未満であった。

同試験での腎クリアランスは平均 0.95 L/h であった。このクリアランス値は、GFR の基準値 120～125 mL/min 及び非結合率 18%（オラパリブ濃度 10 μg/mL の値、試験 KPJ019）から推定したオラパリブの理論的なろ過速度（GFR × 非結合率＝22 mL/min）と概ね一致した。

2.7.2.3.1.5　単回投与後の薬物動態

錠剤を単回投与後の薬物動態は、欧米人患者（試験 04、05、06、07、08 及び 24）並びに日本人患者（試験 01）で検討した。各試験で算出された薬物動態パラメータ（NCA 法）を表 5に、曝露量個体値の分布を図 4に示す。比較のため、単独療法、空腹時投与、腎機能及び肝機能正常患者のデータのみ用いた。

欧米人患者に 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法）を併合解析した結果（表 21）、C_{max} 及び AUC の幾何平均値（GCV%）はそれぞれ 7.28 µg/mL（34.3%）及び 46.6 µg·h/mL（58.9%）であった。

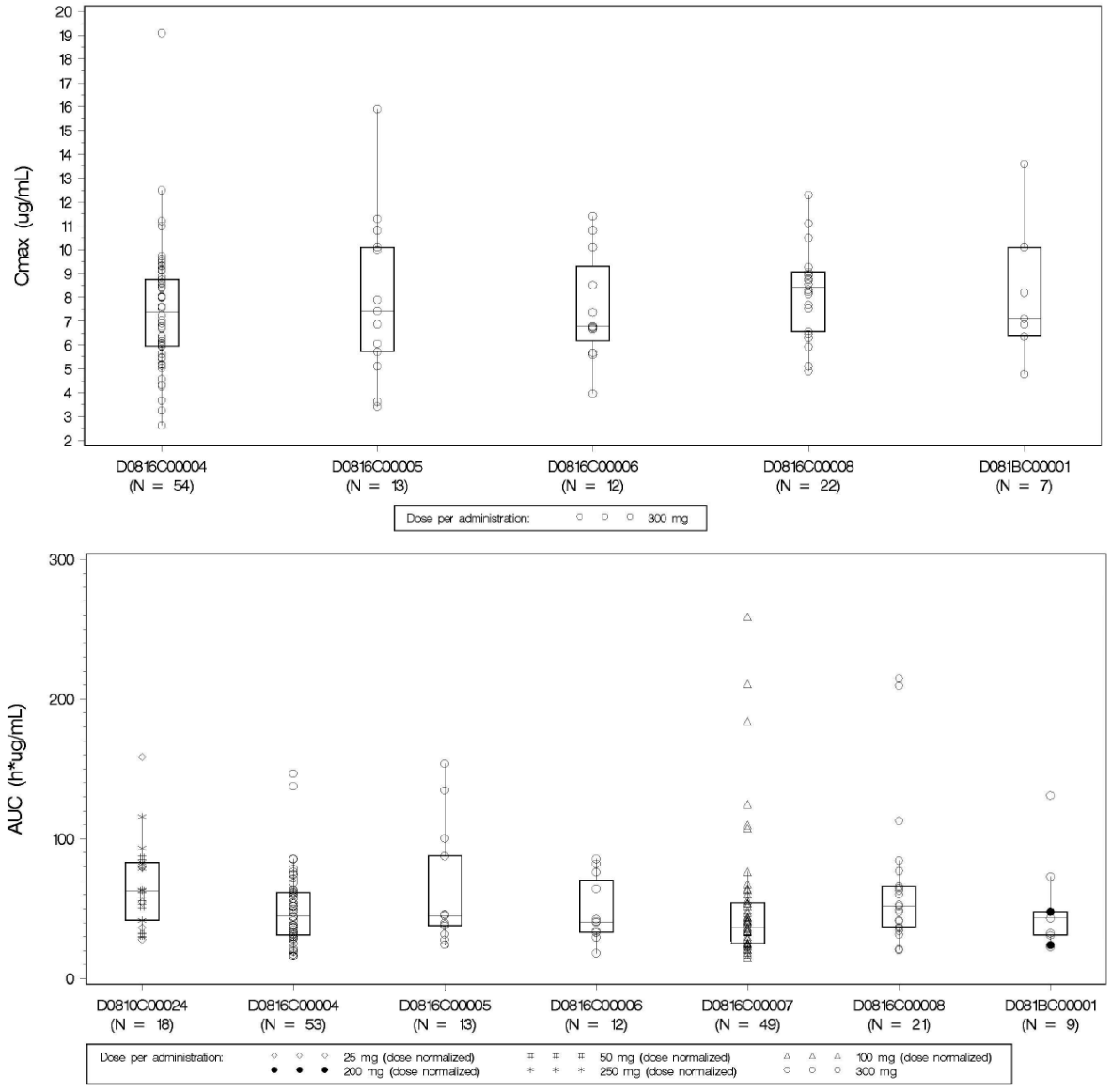


図 4　　単回投与後の個体毎の薬物動態パラメータ
（上段：300 mg 単回投与後の C_{max}、下段：300 mg に用量補正した AUC）

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の図 2.7.2.2.1 及び図 2.7.2.2.2 から引用

2.7.2.3.1.6　反復投与後の薬物動態

錠剤を反復投与後の薬物動態は、欧米人患者（試験 04、試験 07 及び D081CC00001 試験）並びに日本人患者（試験 01）で検討した。各試験で算出された薬物動態パラメータ（NCA 法）を表 6に、曝露量個体値の分布を図 5に示す。また、欧米人患者に錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（NCA 法）を併合解析した結果を表 22に示す。

反復投与後、オラパリブは速やかに吸収され（$t_{ss,max}$ 中央値 1.5 時間）、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値（GCV%）はそれぞれ 9.13 µg/mL（36%）、57.9 µg·h/mL（49%）及び 1.76 µg/mL（104%）であった（表 22参照）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の蓄積性を試験 04 で評価した。C_{max} 及び AUC の累積係数（R_{Cmax} 及び R_{AUC}）は 1.4 及び 1.8 であり、大きな値ではなかった。TCP は 1.5 であり、オラパリブの体内動態はわずかに時間依存的であることが示唆された。日本人患者の例数は少ないものの（試験 01）、累積係数及び TCP の値は欧米人患者で得られた値と同程度であった。なお、オラパリブによる CYP3A の時間依存的阻害が *in vitro* で示されており（2.7.2.4.2.3.3項参照）、また母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）でも単回及び反復投与後のクリアランス推定値（それぞれ 6.19 L/h 及び 5.04 L/h）は異なった。

図 6には錠剤を用いた第 I 相試験及び SOLO2 試験における個体毎の $C_{ss,min}$ 値を示す。SOLO2 試験では $C_{ss,min}$ の中央値は第 I 相試験に比べて低かったが、個体値の分布範囲は同程度であった。

表 6　欧米人患者及び日本人患者にオラパリブを錠剤で 200～300 mg 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

		試験 04	試験 07	D081CC 00001 試験	試験 01 日本人	
	要約統計量	300 mg N=56	300 mg N=57	300 mg N=76	200 mg N=4	300 mg N=7
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	例数	49	45	71	3	6
	幾何平均	9.173	8.443	9.646	7.668	8.434
	(GCV)	(34.3)	(37.3)	(35.6)	(46.93)	(35.05)
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	例数	49	45	71	3	6
	幾何平均	1.759	1.611	1.881	0.607	1.290
	(GCV)	(97.7)	(109.5)	(105.0)	(157.0)	(157.6)
$t_{ss,max}$ (h)	例数	49	45		3	6
	中央値（範囲）	1.50 (0.5–6.03)	1.50 (1.00-8.02)	NC	1.50 (1.00-3.00)	3.00 (1.50-3.93)
AUC_{ss} (μg·h/mL)	例数	49	42	69	3	6
	幾何平均	58.32	55.45	59.915	36.5	52.34
	(GCV)	(44.5)	(52.6)	(49.22)	(71.94)	(68.17)
CL_{ss}/F (L/h)	例数	49	42			
	算術平均	5.605	6.069	NC	NC	NC
	(SD)	(2.345)	(2.930)			
R_{AUC}	例数	48			3	6
	算術平均	1.802	NC	NC	1.930	1.834
	(SD)	(0.6133)			(0.7335)	(0.7935)
R_{Cmax}	例数	49			3	6
	算術平均	1.400	NC	NC	1.770	1.225
	(SD)	(0.3573)			(0.8898)	(0.2885)
TCP	例数	47			2	6
	算術平均	1.534	NC	NC	1.430	1.290
	(SD)	(0.5911)			(0.490)	(0.5171)

各治験総括報告書の次表から引用：表 16（試験 04）、表 17（試験 07）、表 15（試験 01）
D081CC00001 試験については「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の表 2.7.2.4.1 から引用
NC 算出せず

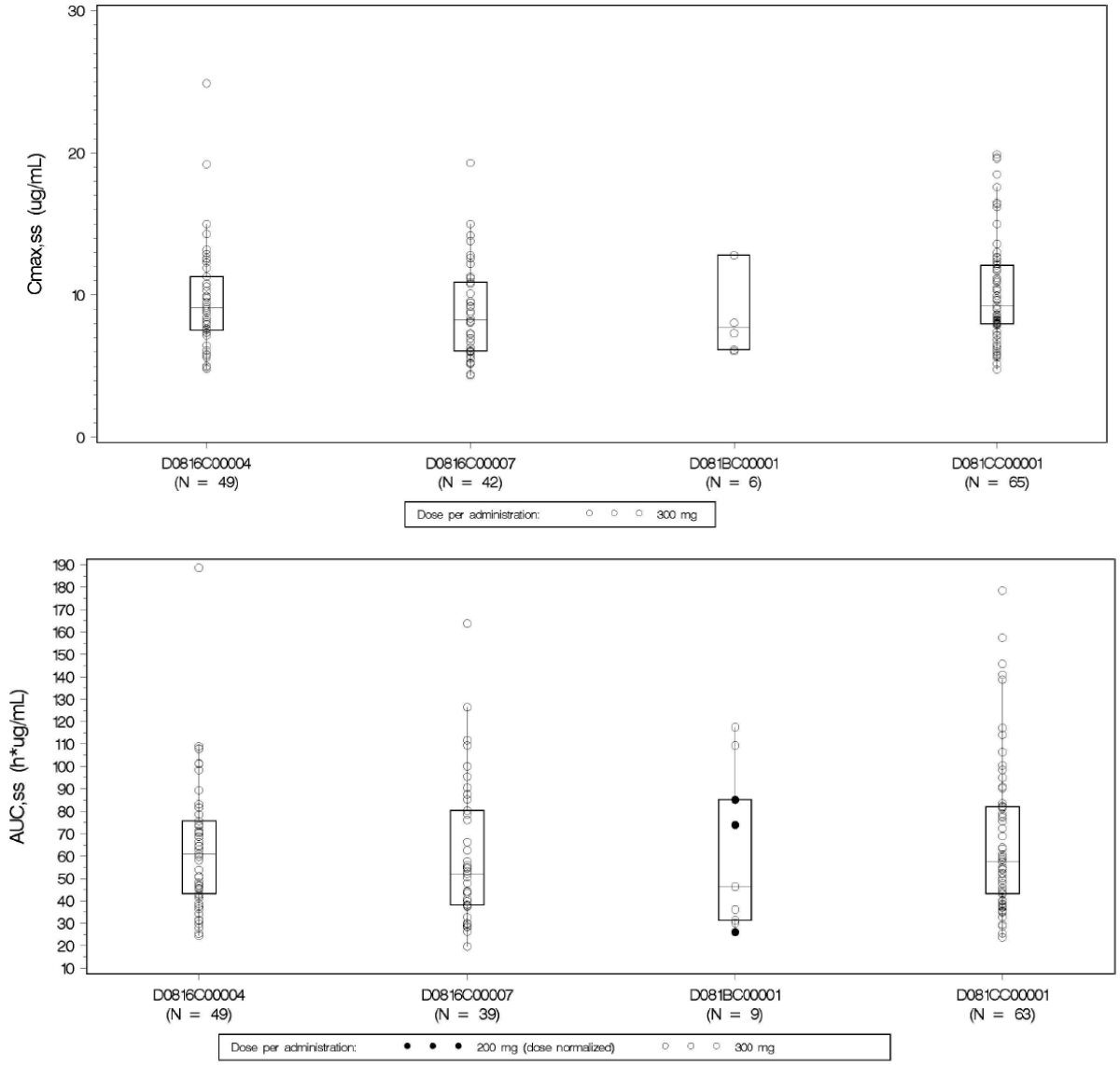


図 5　　反復投与後の個体毎の薬物動態パラメータ
（上段：300 mg 反復投与後の $C_{ss,max}$、下段：300 mg に用量補正した AUC_{ss}）

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の図 2.7.2.2.4 及び図 2.7.2.2.5 から引用

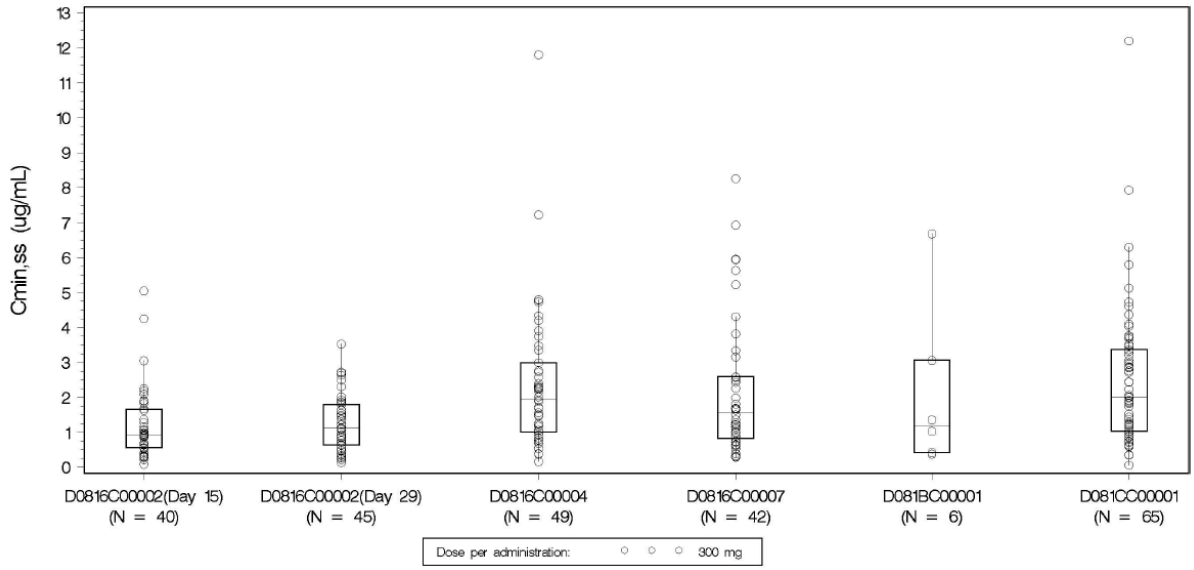


図 6　　錠剤を用いた第 I 相試験及び SOLO2 試験における個体毎の $C_{ss,min}$

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の図 2.7.2.2.3 から引用

2.7.2.3.1.7　用量比例性

単回投与

試験 04（300 mg）、試験 07（100 mg）、試験 08（300 mg）及び試験 24（25～450 mg）で得られた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ を用い、パワーモデルで用量比例性について解析した。用量 100%増加で、C_{max} は 78%増加（90%CI：71～86%）、$AUC_{0\text{-}12}$ は 102%増加（90%CI：92～115%）すると推定された（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1.3.2 項参照）。したがって、$AUC_{0\text{-}12}$ は用量比例的に増加するが、C_{max} の増加は用量比例性よりわずかに低いと推定された。

反復投与

Olaparib-MS-02 で、用量補正した血漿中濃度推移の視覚的評価から用量比例性について検討し、反復投与後も用量比例性からの逸脱は認められなかった（Olaparib-MS-02 報告書の図 3 参照）。

2.7.2.3.2　オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

ここではオラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響について要約する。臨床試験で検討していない内因性要因及び人口統計学的要因については母集団薬物動態解析で探索的に共変量を評価した。

2.7.2.3.2.1　人種

錠剤

各試験における曝露量の個体値の分布を図 4及び図 5に示した。日本人患者における曝露量（試験 01）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にあった。また、日本人患者における

300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F、表 5参照）及び 300 mg 1 日 2 回投与後の薬物動態パラメータ（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び CL_{ss}/F、表 6参照）も同量を投与した欧米人患者における値と同程度あった。

母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03）では解析対象は主に白人であったが（Olaparib-MS-02：白人 89.9% vs アジア人 7.8%、Olaparib-MS-03：白人 86% vs アジア人 14%）、人種は有意な共変量ではなかった。

カプセル剤

カプセル剤投与の場合もオラパリブの曝露量は日本人及び欧米人患者で同程度の分布を示した。全試験で一貫した薬物動態パラメータが得られており、日本人患者（試験 D0810C00001）及び欧米人患者（試験 D0810C00002、D0810C00008、D0810C00009、D0810C00012 及び試験 24）で明らかな差は認められなかった（Olaparib-MS-01 報告書の表 5 参照）。

2.7.2.3.2.2 年齢

母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03）で年齢の影響を評価した。各解析における年齢の分布は同程度であり、中央値（範囲）は Olaparib-MS-02 で 57 歳（19～85 歳）、Olaparib-MS-03 では 56 歳（37～83 歳）であった。解析の結果、年齢は単回投与後及び定常状態のオラパリブの体内動態に有意に影響しなかった。

2.7.2.3.2.3 肝機能障害

ヒトのマスバランス試験（試験 10）でオラパリブは主に代謝により消失することが示された。オラパリブの体内動態への肝機能障害の影響は試験 05 で評価した（軽度肝機能障害患者の検討は終了し、中等度肝機能障害患者の検討は継続中）。

肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）の結果を表 7に要約した。軽度肝機能障害患者にオラパリブ（300 mg）を単回投与後の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常患者に比べ、それぞれ 13%及び 15%高い値を示した。CL/F は肝機能正常患者に比べわずかに低かった。C_{max} 及び AUC への影響は臨床的意味のある影響とは考えられず、軽度肝機能障害患者にオラパリブの用量調節は必要ないと考えられた。

表 7　肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者における薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害／肝機能正常）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（90% CI）
	軽度肝機能障害患者 9 例	肝機能正常患者 13 例	
C_{max} (μg/mL)	8.25	7.32	1.13 (0.82, 1.55)
AUC (μg·h/mL)	60.25	52.33	1.15 (0.77, 1.73)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	59.64	51.82	1.15 (0.77, 1.72)
CL/F (L/h)	4.98	5.73	0.87 (0.58, 1.31)

試験 05 の治験総括報告書 表 11.2.1.3 から引用

2.7.2.3.2.4　腎機能障害

腎排泄はオラパリブの主要な消失径路ではなかったが（試験 10）、オラパリブの消失に及ぼす腎機能障害の影響について評価した（試験 06）。

腎機能正常患者（CrCL：81 mL/min 以上）、軽度腎機能障害患者（CrCL：51～80 mL/min）及び中等度腎機能障害患者（CrCL：31～50 mL/min）における血漿中濃度推移を図 7に、薬物動態パラメータを表 8に示す。オラパリブの曝露量は腎機能正常患者に比べ腎機能障害患者の方が高い値を示した。腎機能が低下するに従い曝露量は増加し、C_{max} より AUC の方が顕著であった（腎機能正常患者に比べ、軽度及び中等度腎機能障害患者で AUC はそれぞれ 24%及び 44%増加、C_{max} でそれぞれ 15%及び 26%増加）。なお、腎機能とオラパリブの蛋白結合率に相関は認められなかった（CrCL とオラパリブの蛋白結合率の相関係数 r^2=0.000）。

軽度腎機能障害患者での曝露量の増加程度は、臨床的に影響するとは考えられなかった。

中等度腎機能障害患者では、腎機能正常患者と同程度の AUC になる用量として 200 mg 1 日 2 回に減量することが推奨される（300 mg/1.44 = 208 mg）。

重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者（CrCL：30 mL/min 以下）に関するデータはないため、これらの患者にオラパリブの投与は推奨されない。軽度腎機能障害患者（CrCL：51～80 mL/min）にオラパリブの用量調節は必要ない。

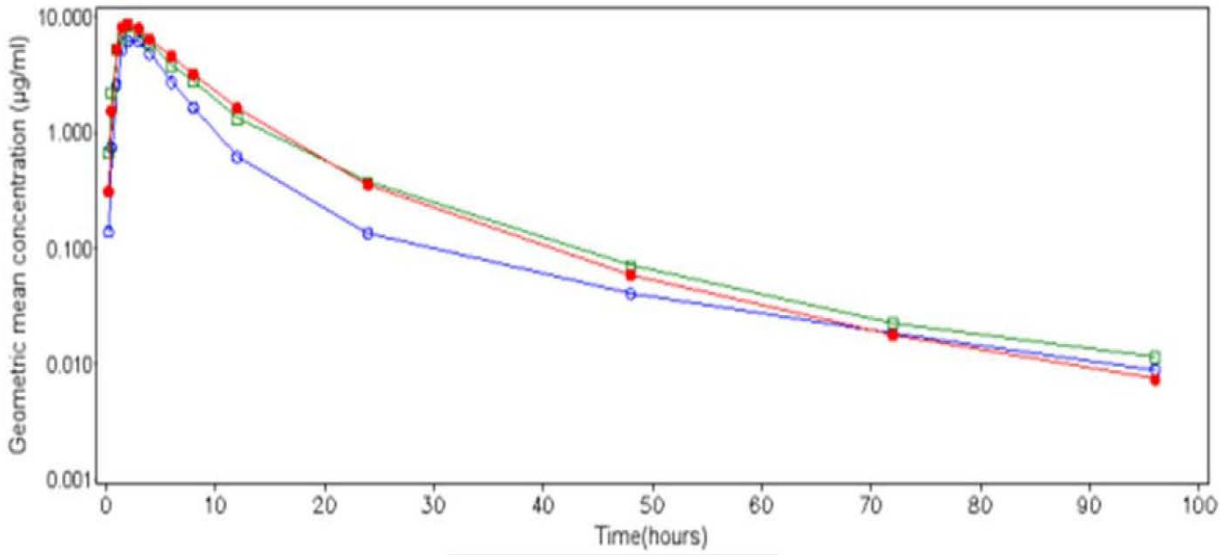


図 7　　腎機能の正常患者（青）、軽度腎機能障害患者（緑）及び中等度腎機能障害患者（赤）にオラパリブを単回投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値）

試験 06 の治験総括報告書 図 2 から引用

表 8　腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者における薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比

パラメータ	腎機能正常		軽度障害		中等度障害		軽度／正常	中等度／正常
	N	幾何最小二乗平均値	N	幾何最小二乗平均値	N	幾何最小二乗平均値	点推定値（90% CI）	点推定値（90% CI）
C_{max} (μg/mL)	12	8.30	13	9.52	13	10.42	1.15 (1.04, 1.27)	1.26 (1.06, 1.48)
AUC (μg·h/mL)	12	57.55	13	71.61	13	82.85	1.24 (1.06, 1.47)	1.44 (1.10, 1.89)
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	12	51.99	13	64.60	13	74.66	1.24 (1.06, 1.45)	1.44 (1.11, 1.86)

試験 06 の治験総括報告書 表 11.2.1.3 及び表 11.2.1.4 から引用

2.7.2.3.2.5　性差

母集団薬物動態解析 Olaparib-MS-02 で性別は有意な共変量でなかった。ただし、解析対象の大部分（85.1%）は女性であった。Olaparib-MS-03 の解析対象は女性のみであった。

また、薬物動態評価用に頻回採血した試験で得られた C_{max} 及び AUC を性別に集計した。単回投与後及び定常状態におけるパラメータをそれぞれ図 8及び図 9に示す。図からは明らかな性差は認められなかった。

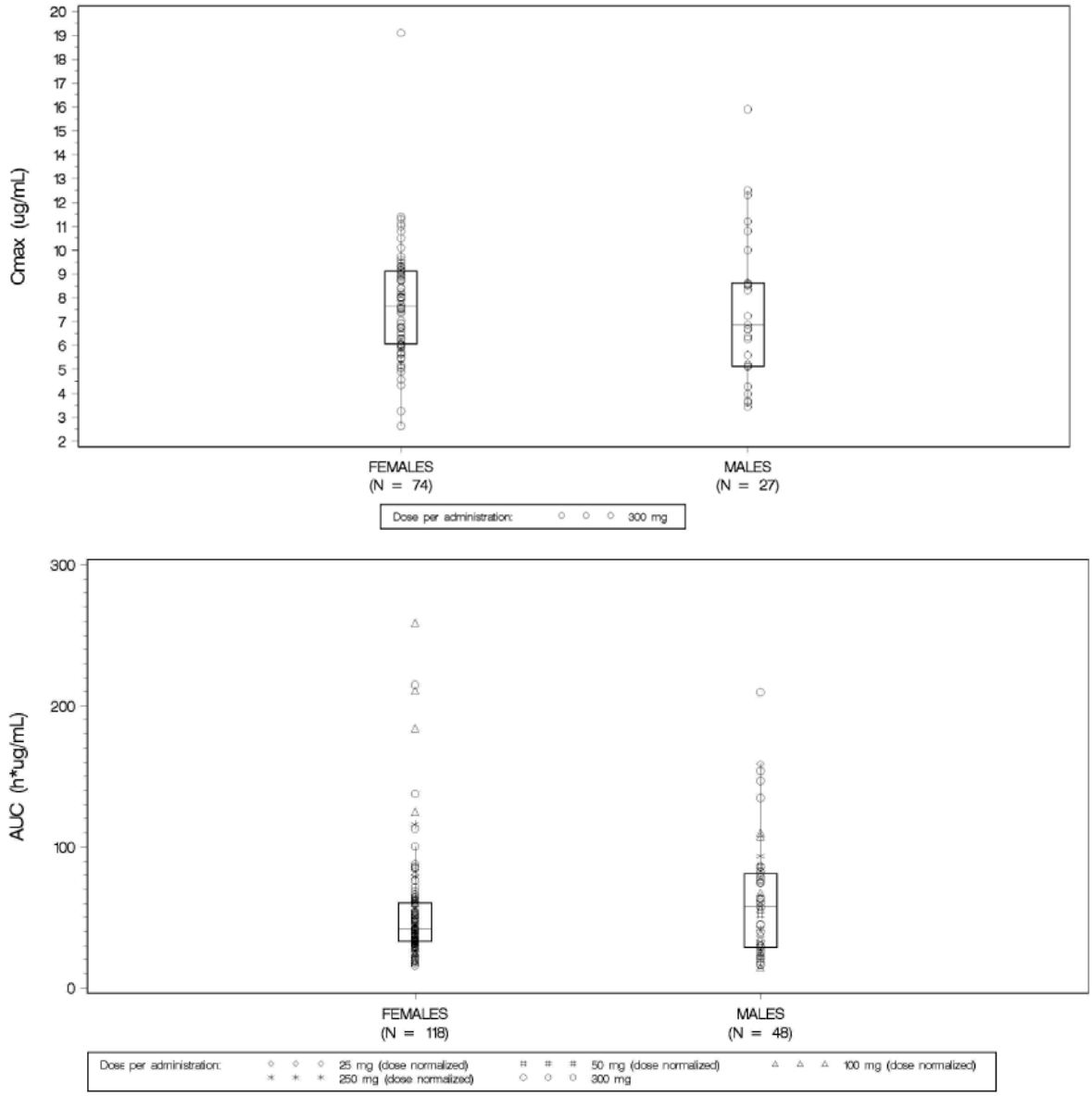


図 8　　性別に集計した単回投与後の個体毎の薬物動態パラメータ
（上段：300 mg 単回投与後の C_{max}、下段：300 mg に用量補正した AUC）

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の図 2.7.2.3.1 及び図 2.7.2.3.2 から引用

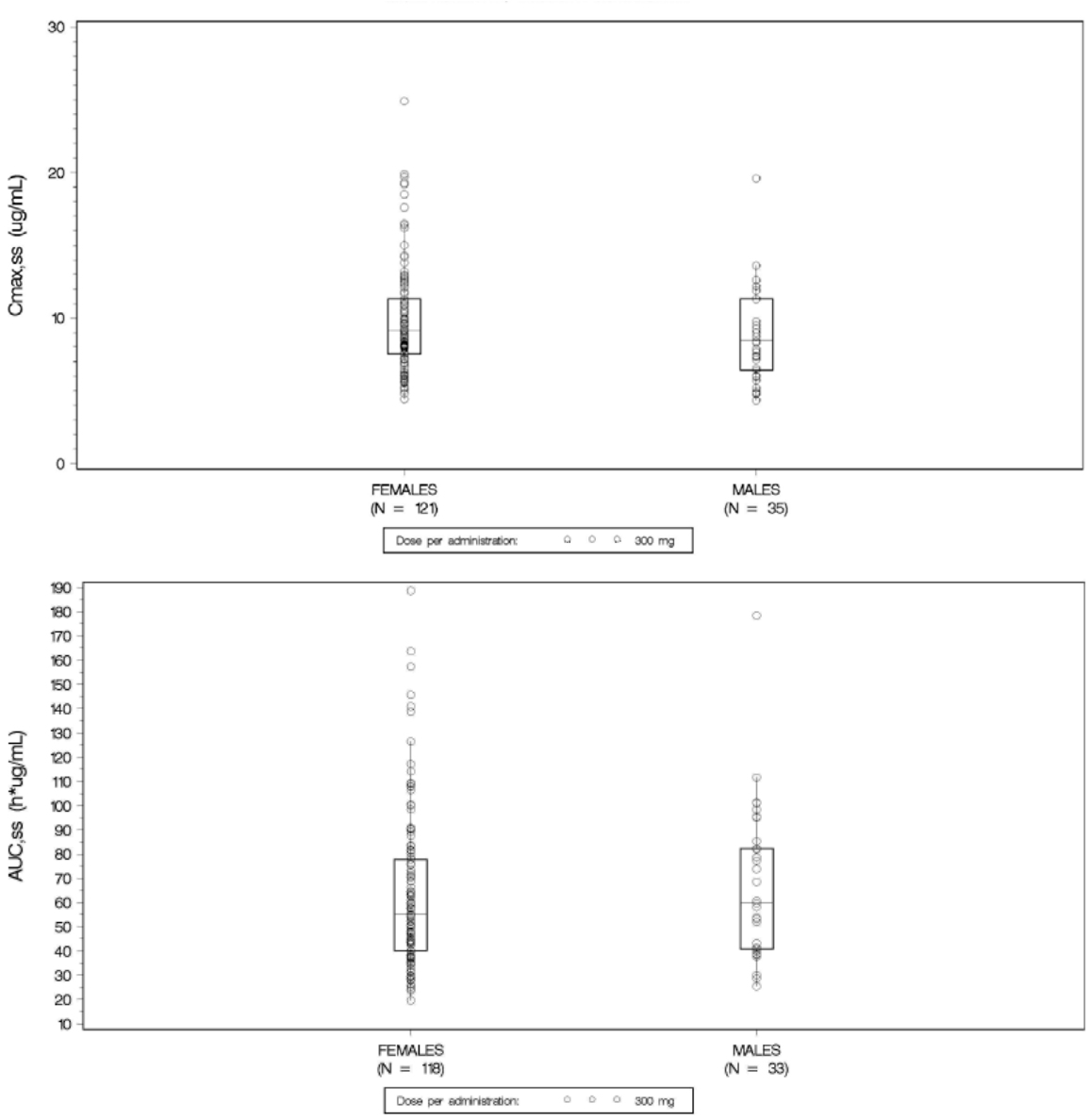


図 9　　性別に集計した定常状態における個体毎の薬物動態パラメータ
（上段：300 mg 反復投与後の $C_{ss,max}$、下段：300 mg に用量補正した AUC_{ss}）

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の図 2.7.2.3.3 及び図 2.7.2.3.4 から引用

2.7.2.3.2.6　体重及び肥満

母集団薬物動態解析 Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03 で、体重は単回投与後及び定常状態におけるオラパリブの薬物動態パラメータに有意に影響しなかった。両解析対象集団の体重の平均値（SD）はそれぞれ 72（17）kg 及び 70.7（17）kg であり、体重分布は同程度であった。

2.7.2.3.3　オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1　食事

試験 24 の錠剤 400 mg 1 日 1 回投与群で予備的に食事（軽食）の影響を検討した。1 回目の投与（1 日目）を空腹時（食後 2 時間以上）、8 回目（8 日目）の投与を食後（朝食後 30 分以内）に行った。オラパリブの C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$の食後／空腹時の比（90%CI）はそれぞれ 1.13（90%CI：1.00～1.27、14 例）及び 1.15（90%CI：1.01～1.31、14 例）であった。1 日 1 回反復投与による累積もわずかにあることを考慮すると、食事による曝露量への顕著な影響はないと考えられた。

正式な食事の影響の評価は試験 04 で実施した。患者 56 例で錠剤投与での食事（高脂肪食）の影響を評価した。各患者に錠剤 300 mg を空腹時及び食後の 2 回、休薬期間を挟んで単回投与した。空腹時及び食後投与の血漿中濃度推移を図 10に、各薬物動態パラメータの比（食後／空腹時）を表 9に示す。

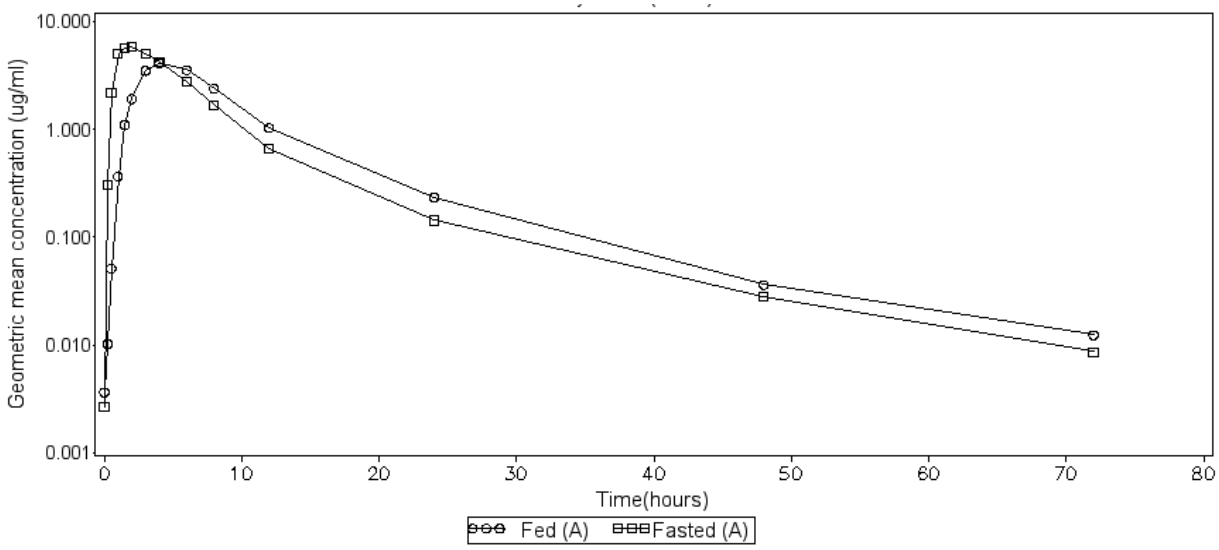


図 10　オラパリブ錠剤 300 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの血漿中濃度推移（幾何平均値）

試験 04 の治験総括報告書 図 11.2.2.1 から引用

表 9　オラパリブ空腹時投与に対する食後投与の曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI

	パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	90% CI
食後／空腹時	C_{max}	0.79	0.72, 0.86
	AUC	1.08	1.01, 1.16
	$AUC_{(0-t)}$	1.08	1.01, 1.16

試験 04 の治験総括報告書 表 11.2.6 から引用

AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の食後／空腹時の比より、食後投与（高脂肪食）でオラパリブの曝露量は若干増加した（食後／空腹時の比：1.08、90% CI 1.01～1.16）。しかしながら、AUC の点推定値及び 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあり、AUC に食事の影響はないと考えられた。一方、食後投与により C_{max} は 21%の有意な低下を示した（食後／空腹時の比：0.79、90% CI 0.72～0.86）。食事によりオラパリブの吸収は遅延すると考えられ、食後の t_{max}（中央値 4.00 時間、範囲 1.00～11.97 時間）は空腹時（中央値 1.50 時間、範囲 0.50～5.85 時間）より遅延した。これは食事により胃排出が遅延したためと考えられた。

AUC は食事の影響を受けず、C_{max} への影響も軽度であったため、オラパリブの錠剤は食事条件に関わりなく投与可能と考えられる。

2.7.2.3.3.2　薬物相互作用

オラパリブの薬物相互作用について、*in vitro* 試験及び臨床薬物相互作用試験（試験 07 及び 08）から評価した。錠剤でオラパリブ 300 mg を 1 日 2 回投与した臨床試験の成績から、ヒトにおける定常状態の C_{max} は 9.13 μg/mL（21.0 μM）であった（表 22参照）。この濃度はヒト血漿蛋白結合率が非線形を示す濃度範囲内にあったため、これに近いオラパリブ濃度（10 μg/mL [23.0 μM]）のヒト血漿蛋白非結合率（18.1%）を用いて非結合形 C_{max}（1.65 μg/mL [3.80 μM]）を算出した。

2.7.2.3.3.2.1　オラパリブが受ける薬物相互作用

(a) シトクロム P450

臨床薬物相互作用試験

オラパリブの主代謝酵素は CYP3A4 であることが *in vitro* 試験（試験 KMX009 及び試験 KMX041）で示された。また、ヒトのマスバランス試験（試験 10）及びその代謝物評価試験（試験 KMX032）から、未変化体の尿中及び糞便中排泄率はそれぞれ投与量の 10～19%及び 0.6～14%であり、オラパリブの主な消失は代謝によることが示された。したがって、CYP3A の阻害剤又は誘導剤と併用した場合、オラパリブの体内動態は影響を受けると考えられる。

イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用によるオラパリブ曝露量への影響を評価する臨床試験を実施した。この臨床試験結果に基づき PBPK モデルを構築し、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤並びに CYP3A 誘導剤併用の影響を推定した。以下に臨床試験の結果及び PBPK モデルによる推定を示す。

試験 07 でイトラコナゾール併用の影響を検討した。オラパリブ（錠剤、100 mg）を単独投与、及びイトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回）が定常状態のときにオラパリブを併用で単回投与し、オラパリブの体内動態への影響を評価した。オラパリブの血漿中濃度推移を図 11に、薬物動態パラメータの併用／単独の比を表 10に示す。イトラコナゾール併用によりオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 42%及び 170%増加し、オラパリブの曝露量は顕著な影響を受けた。$AUC_{(0-t)}$ の増加も AUC と同程度であった。イトラコナゾール併用によりオラパリブの t_{max} はわずかに遅延した（中央値：単独 1.03 時間、併用 1.50 時間）。AUC 増加に伴い CL/F 及び V_z/F は低下したが、終末相の $t_{½}$は約 15 時間でほとんど変化しなかった。

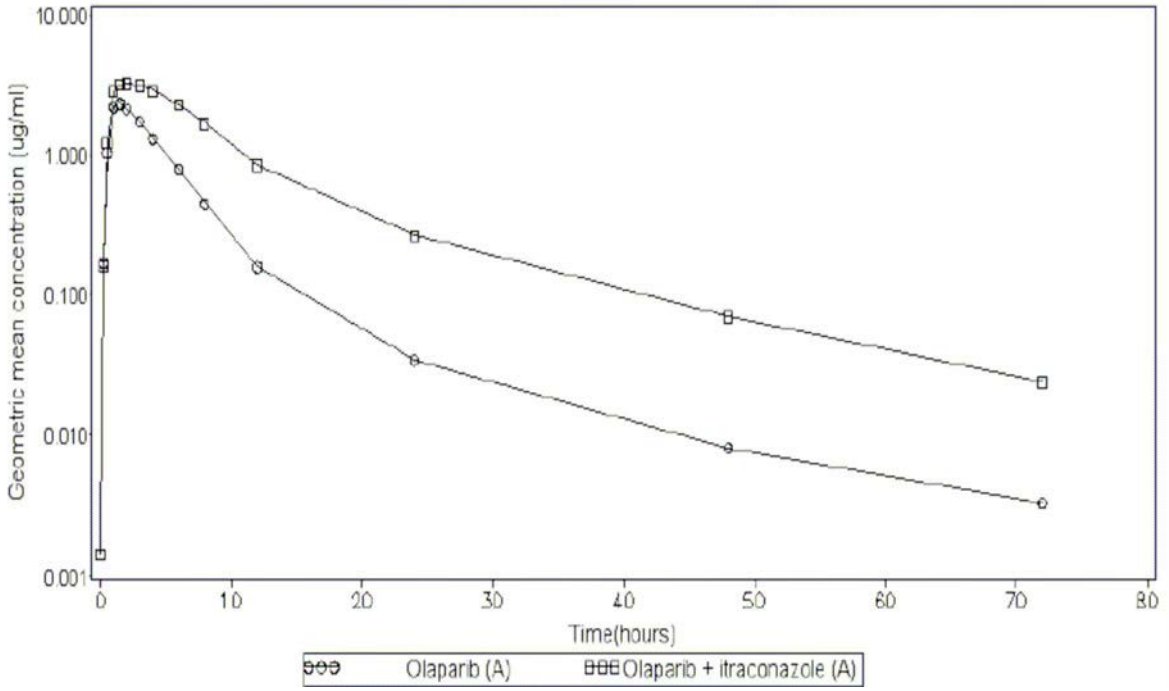


図 11　　オラパリブ錠剤 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回）と併用で単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（幾何平均値）

試験 07 の治験総括報告書 図 2 から引用

表 10　　オラパリブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のオラパリブの曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI

	パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	90% CI
併用／単独	C_{max}	1.42	1.33, 1.52
	AUC	2.70	2.44, 2.97
	$AUC_{(0\text{-}t)}$	2.66	2.41, 2.93

試験 07 の治験総括報告書 表 11.2.6 から引用

試験 08 でリファンピシン併用の影響を検討した。オラパリブ（錠剤、300 mg）を単独投与、及びリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）が定常状態のときにオラパリブを併用で単回投与し、オラパリブの体内動態への影響を評価した。オラパリブの血漿中濃度推移を図 12に、薬物動態パラメータの併用／単独の比を表 11に示す。リファンピシン併用によりオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 71%及び 87%低下し、オラパリブの曝露量は顕著な影響を受けた。$AUC_{(0\text{-}t)}$の低下も AUC と同程度であった。AUC 低下に伴い CL/F 及び V_z/F は増加したが、終末相の $t_{½}$はほとんど変化しなかった。

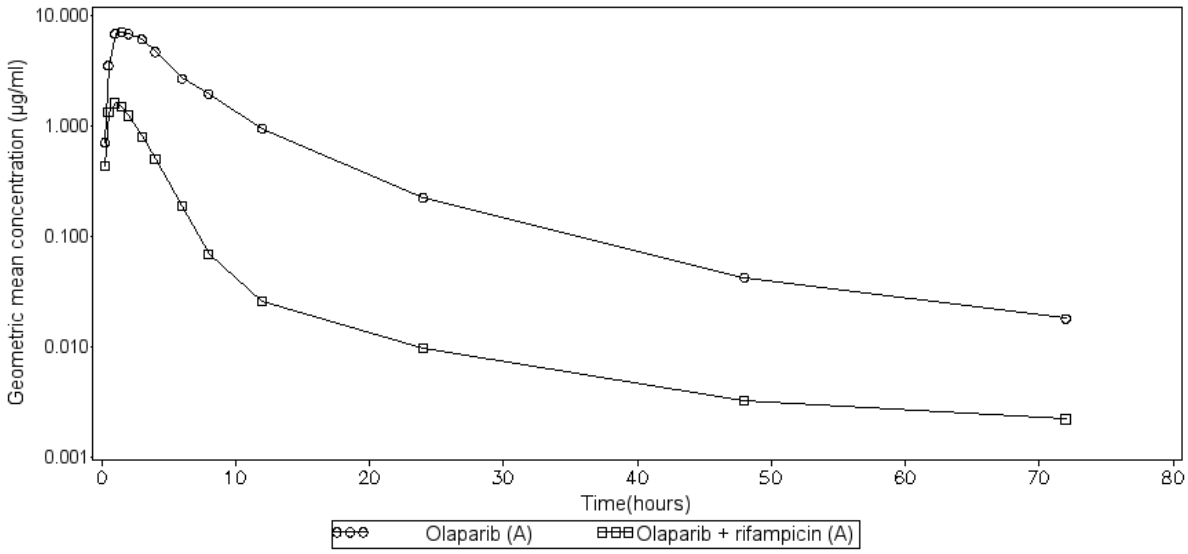


図 12　　オラパリブ錠剤 300 mg を単独及びリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）と併用で単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（幾何平均値）

試験 08 の治験総括報告書 図 2 から引用

表 11　　オラパリブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のオラパリブの曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI

	パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	90% CI
併用／単独	C_{max}	0.29	0.24, 0.33
	AUC	0.13	0.11, 0.16
	$AUC_{(0-t)}$	0.12	0.10, 0.15

試験 08 の治験総括報告書 表 12 から引用

PBPK モデルによる予測

PBPK モデルを用い、CYP3A 阻害剤又は誘導剤併用時のオラパリブ曝露量への影響を予測した。予測による曝露量比（併用／単独）は試験 07 及び試験 08 で得られた結果と概ね一致した（図 13参照）。試験 07 及び試験 08 の結果を内挿し、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤／誘導剤を併用したときのオラパリブ曝露量への影響を予測した。予測した結果を図 13に示す。

- フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）及びオラパリブ（錠剤、100 mg）を単回併用投与時の相互作用を予測（n=100）した結果、 相互作用は顕著であり、オラパリブの C_{max} 幾何平均値は 1.14 倍（95% CI：1.13～1.16）、$AUC_{(0-t)}$ 幾何平均値は 2.21 倍（95% CI：2.14～2.28）に増加すると予測された。フルボキサミン等の弱い CYP3A 阻害剤併用時には、オラパリブの曝露量に変化はないと予測された。
- エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）及びオラパリブ（錠剤、100 mg）を単回併用投与時の相互作用を予測（n=100）した結果、オラパリブの C_{max} 幾何平均値は 0.69 倍（95% CI：0.66～0.71）、$AUC_{(0-t)}$ 幾何平均値は 0.40 倍（95% CI：0.38～0.48）に低下すると予測された。デキサメタゾン等の弱い CYP3A 誘導剤併用時には、オラパリブの曝露量に変化はないと予測された。

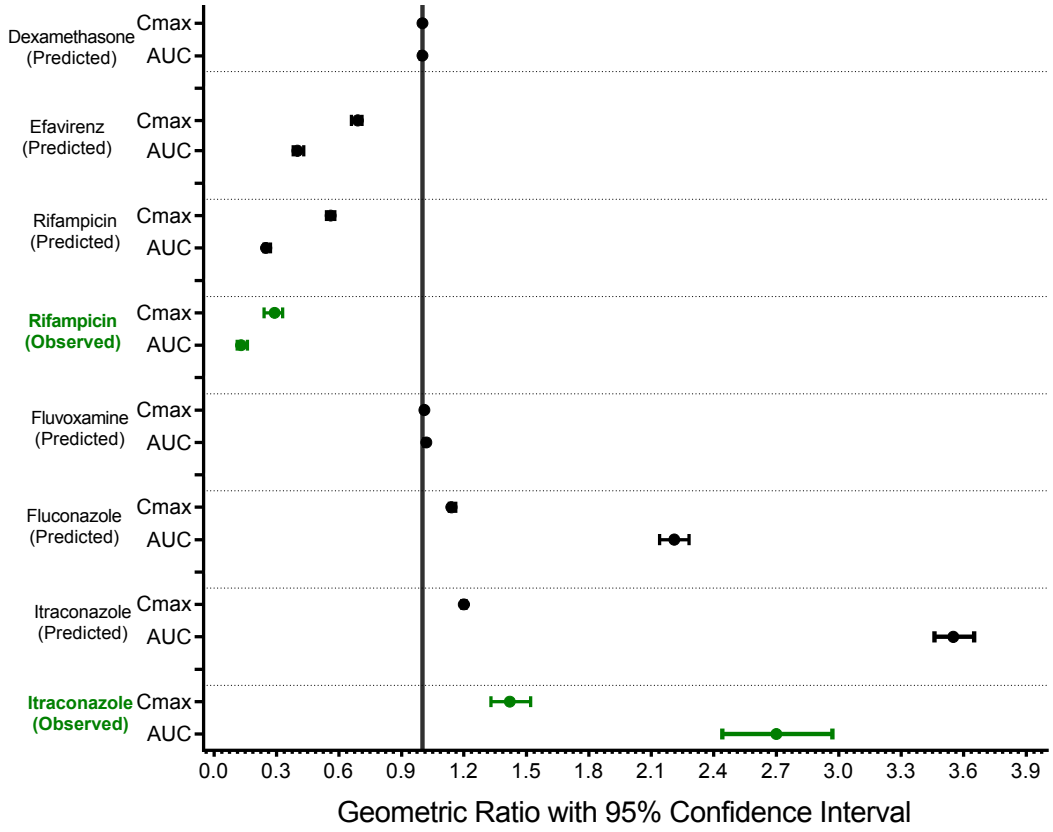


図 13　オラパリブを CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用時のオラパリブ曝露量比（併用／単独の C_{max} 及び AUC 比と 95% CI）

デキサメタゾン：弱い CYP3A 誘導剤、エファビレンツ：中程度の CYP3A 誘導剤、リファンピシン：強い CYP3A 誘導剤、フルボキサミン：弱い CYP3A 阻害剤、フルコナゾール：中程度の CYP3A 阻害剤、イトラコナゾール：強い CYP3A 阻害剤、Predicted：PBPK モデルによる推定値、Observed：試験 07 又は試験 08 の実測値（幾何最小二乗平均値の比及びその 90%CI）
Olaparib Tablet PBPK Model Report の図 1 から引用

CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用に関する注意事項

臨床試験の結果及び PBPK モデルの予測に基づき、以下の注意喚起を行う予定である。

- CYP3A 阻害剤：副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力及び中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。
  強力な CYP3A 阻害剤を併用する際には 100 mg（100 mg 錠 1 錠）1 日 2 回への減量を、中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際には 150 mg（150 mg 錠 1 錠）1 日 2 回への減量を考慮すること。
- CYP3A 誘導剤：本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。

(b) トランスポーター

オラパリブがトランスポーターの基質として被相互作用薬となる可能性を以下に要約する。

排出トランスポーター

オラパリブは排出トランスポーターMDR1（P-gp）の基質であることが *in vitro* 試験で示された（試験 KMX006、2.7.2.4.2.4.1項参照）。CYP を介した薬物相互作用では曝露量が 10 倍以上増加することもあるが、P-gp を介した薬物相互作用では曝露量増加は概して 2 倍未満であり、臨床的影響は少ない（Fenner et al 2009）。P-gp は小腸上皮細胞の管腔側、脳毛細血管内皮細胞の血液側、近位尿細管上皮細胞の管腔側に発現しており、主に小腸管腔からの薬物吸収及び薬物の脳内移行の制限に関与する（Lin and Yamazaki 2003）。オラパリブの場合、オラパリブの溶解度（第 3 部 P.2.1 項参照）及び P-gp の輸送活性を考慮すると、オラパリブの吸収全体に及ぼす小腸 P-gp の影響は少ないと考えられる。実際にオラパリブの AUC は 25～450 mg で用量比例的に増加したことから、この用量範囲で P-gp による輸送は飽和状態と考えられる。市販の MDR1 阻害剤は、血液脳関門の MDRI に顕著に影響するほど強くはなく、また中枢神経系への作用もないと推定されるため（Kalvass et al 2013）、オラパリブの中枢神経系への分布には影響しないと考えられる。なお、オラパリブの腎及び胆汁からの消失は消失全体の 25%未満と考えられた（試験 10）。したがって、MDR1 阻害剤によりオラパリブの全身曝露量が顕著に増加する可能性は低いと考えられる。

In vitro 試験の結果、オラパリブは BCRP 及び MRP2 の基質ではなかった（それぞれ試験 KMX006 及び試験 KMX020）。したがって、オラパリブの体内動態はこれらトランスポーター阻害剤による影響を受けないと考えられる。

取り込みトランスポーター

ヒト肝細胞と[^{14}C]-オラパリブ（0.04～43.5 µg/mL [0.1～100 µM]）をインキュベーションしたところ、[^{14}C]-オラパリブの肝細胞への取り込みが認められ、オラパリブの肝細胞への取り込みに OATP の関与が示唆されたが（試験 KMX042）、引き続き実施した試験 13ASTRUKP7S1（2.7.2.4.2.4.8項参照）で、オラパリブは OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された。したがって、これらトランスポーター阻害剤との臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.7.2.3.3.2.2 オラパリブが及ぼす薬物相互作用

薬物相互作用の検討に関する欧州医薬品庁ガイドライン（EMA 2013）、米国食品医薬品局ガイダンス草案（FDA 2012）及び厚生労働省ガイドライン最終案（MHLW 2014b）に記載のカットオフ基準に照らし、*in vitro* 薬物相互作用試験の結果を評価した。用量 300 mg で溶解度及びバイオアベイラビリティが完全と仮定し、表 12に示すパラメータを算出した。

表 12　薬物相互作用の評価に用いたパラメータ

投与量 (mg)	非結合率 (%)	C_{max} 又は[I]		非結合形 C_{max}		[$I_{in\ max}$] (μM)	[$I_{in\ free}$]		[I_2]又は[I]$_g$	
					50 倍値			25 倍値		x 0.1
		(μg/mL)	(μM)	(μM)	(μM)		(μM)	(μM)	(μM)	(μM)
300	18.1	9.13	21.0	3.80	190	67.0	20.0	500	2762	276

C_{max}：試験 04、試験 07 及び D081CC00001 試験で得られた $C_{ss,max}$ より算出
[I_2] 又は[I]$_g$：消化管内の最高濃度（投与量 300 mg／250 mL）
[$I_{in\ max}$]：門脈血漿中最高濃度
[$I_{in\ free}$]：非結合形の門脈血漿中最高濃度（非結合率 29.8%で算出）

(a) CYP 阻害（可逆的及び時間依存的阻害）

オラパリブによる CYP3A4/5 の可逆的及び時間依存的阻害を静的薬物速度論モデルにより評価した（表 13）。オラパリブによる CYP 直接的阻害の可能性は限定的で（最も大きい CYP3A4 阻害で IC_{50} 値 119 μM、K_i 値 59.5 μM）、CYP3A の時間依存的阻害作用は弱いと考えられたが（K_I 値 72.2 μM、K_{inact} 値 4.05 h^{-1}）、EMA 2013、FDA 2012 及び MHLW 2014b に基づく評価では、肝及び小腸の CYP3A4/5 阻害による相互作用リスクのあることが示唆された。

なお、CYP に対する可逆的及び時間依存的阻害を検討した *in vitro* 試験より（試験 KMX001）、オラパリブ濃度 43.5 μg/mL（100 μM）まで CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 に対する直接的阻害はほとんど又は全くなく、これら CYP に対する時間依存的阻害も起きないと考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2.1 項及び 2.6.4.7.2.2 項参照）。

表 13　CYP3A 阻害に関するパラメータ

パラメータ	値	閾値	相互作用の可能性
競合的阻害：			
IC_{50} (μM)	119	NA	NA
K_i (μM)	59.5	NA	NA
R (EMA)	46.4	10	有り（小腸）
R_{1_GI} (FDA)	47.4	11	有り（小腸）
R_{imax} (EMA)	0.06	0.02	有り（肝）
R_{1_L} (FDA)	1.35	1.1	有り（肝）
時間依存的阻害：			
K_I (μM)	72.2	NA	NA
K_{inact} (h^{-1})	4.05	NA	NA
R_{2_L} (EMA)	153	1.25	有り（肝）
R_{2_L} (FDA/MHLW)	48	1.1	有り（肝）
R_{2_GI} (EMA)	132	1.25	有り（小腸）
R_{2_GI} (FDA/MHLW)	132	1.1	有り（小腸）

NA：該当せず
$K_i = IC_{50}/2$（基質濃度が K_m 値付近）
$R = [I_2]/K_i$, $R_{1_G} = 1+[I_2]/K_i$、$R_{1_L} = 1+[\text{total } C_{max}]/]/K_i$、$R_{imax} = [$非結合形 $C_{max}]/K_i$
R_{2_L} (EMA) = $(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$、ただし $K_{obs}= k_{inact}\times[I]/(K_I+[I])$、[I]：非結合形 C_{ma}x の 50 倍値
R_{2_L} (FDA/MHLV) = $(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$、ただし $K_{obs}= k_{inact}\times[I]/(K_I+[I])$、[I]：$C_{max}$（結合形濃度+非結合形濃度）
R_{2_GI} (EMA) = R_{2_GI} (FDA/MHLW) = $(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$、ただし $K_{obs}= k_{inact}\times[I]/(K_I+[I])$、$[I]= [I_2]$

(b) CYP 誘導

オラパリブによる CYP 誘導作用を 2 つの *in vitro* 試験で評価した（試験 KMX002 及び試験 1404083、それぞれ2.7.2.4.2.3.4項及び2.7.2.4.2.3.5項参照）。

試験 KMX002 では CYP の酵素活性を指標に評価し、CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 に対する誘導作用はないと考えられた。CYP2B6 はオラパリブの検討した最高濃度（30 μM）でわずか誘導されたが、陽性対照に比べて誘導の程度は小さかった。

試験 1404083 では、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を酵素活性及び mRNA 発現量を指標とし、オラパリブ濃度 133 μM まで検討した。結果を表 14に示す。CYP1A2 に対する誘導作用は、FDA ガイダンスの基準（E_{max} 又は陽性対照%による評価）では作用なしであるが、EMA 2013 の基準（F2 による評価：ベースラインから mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度）では臨床的に影響する可能性が示唆された。しかしながら、CYP1A2 の酵素活性の増加は認められず、臨床的影響は軽微と考えられる。CYP2B6 及び 3A4 の mRNA はいずれも濃度依存的に増加した。ベースラインからの増加率、陽性対照に対する%及び F2 から、CYP2B6 及び 3A4 は誘導される可能性が示唆された。

表 14　ヒト肝細胞におけるオラパリブの CYP 誘導作用

CYP 分子種	測定対象	EC_{50} (μM)	E_{max}	E_{max} による評価	陽性対照に対する%[a]	陽性対照%による評価	F2[b] (μM)	F2 による評価
CYP1A2	mRNA	2.6 ± 0.81	2.7 ± 0.26	なし	0.94	なし	2.8	有り
CYP1A2	酵素活性	NI	NI	なし	NC	NC	NI	なし
CYP2B6	mRNA	NC	>6.1	有り	57	有り	13	有り
CYP2B6	酵素活性	NC	>2.4	なし	41	なし	NC	NC
CYP3A4	mRNA	NC	>65	有り	18	なし	5.6	有り
CYP3A4	酵素活性	NI	NI	なし	NI	なし	NI	なし

EC_{50}：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度、E_{max}：最大誘導作用、NI：誘導せず、NC：算出せず
a　陽性対照に対する%：（オラパリブの平均 E_{max} / 陽性対照の平均 E_{max}）×100 で算出
b　F2：ベースラインから mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度

(c) CYP3A 阻害

CYP3A の阻害及び誘導に関するパラメータを組み入れた PBPK モデルから（2.7.2.2.3.1項参照）、ミダゾラム（CYP3A の典型基質）の C_{max} は 1.18 倍（95% CI：1.10～1.27）、AUC は 1.61 倍（95% CI：1.42～1.83）に増加すると予測された。同様にシンバスタチン（CYP3A の典型基質）では、C_{max} は 1.33 倍（95% CI：1.18～1.49）、AUC は 1.54 倍（95% CI：1.33～1.78）に増加すると予測された。

臨床では試験 D081CC00001 でオラパリブと内分泌療法剤（CYP3A の基質：アナストロゾール、レトロゾール及びタモキシフェン）の相互作用を定常状態で評価した（2.7.2.2.2.10項参照）。PBPK 及び D081CC00001 試験の結果より、オラパリブは CYP3A をわずかに阻害すると考えられた。

(d) UGT 阻害

オラパリブによる UGT1A1 及び 2B7 の阻害作用を *in vitro* 試験で評価した（試験 8305966）。オラパリブは 9～100 μM の範囲で UGT1A1 を濃度依存的に阻害し、IC_{50} 値は 96.7 μM と算出された。競合阻害と仮定し、K_i は 48.4 μM と算出された。UGT2B7 に対する阻害作用は検討したオラパリブの最高濃度（100 μM）でも認められなかった。

オラパリブの肝における UGT1A1 阻害は、EMA 2013 の基準（K_i [48.4 μM]が非結合形 C_{max} の 50 倍[190 μM]以下）及び MHLW 2014b の基準（R＝1 + [I] (21.0 μM) / Ki (48.4 μM) > 1.1）より、相互作用リスクありと判定された。

また、小腸における UGT1A1 阻害も、EMA 2013 の基準（K_i [48.4 μM] ≤ 0.1 x [I_2] [276 μM]）及び MHLW 2014b の基準（R＝1 + $[I]_g$ [2762 μM] / Ki [48.4 μM] > 11）より、相互作用リスクありと判定された。

しかしながら、PBPK モデル解析でラルテグラビル（UGT1A1 の基質）との相互作用をシミュレーションした結果、オラパリブ併用によるラルテグラビルの AUC 及び C_{max} の増加はそれぞれ 1.07 倍（95% CI：1.06～1.08）及び 1.04 倍（95% CI：1.04～1.04）であり、UGT1A1 に対する阻害作用はほとんどないと予測された。

(e) トランスポーター阻害

肝取り込みトランスポーターの阻害

OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び NTCP 阻害の可能性について表 15に要約した。

表 15　オラパリブによる肝取り込みトランスポーターの阻害

トランスポーター	試験系	基質	最大阻害率（%）	IC_{50} 値 [a]（μM）	IC_{50}／$[I_{in\ free}]$の 25 倍値 [b]	R 値 [c]
OATP1B1	ヒト肝細胞	$[^3H]$-エストロン-3-硫酸	25.7	NC	NC	NC
OATP1B1	HEK-293	$[^3H]$-エストラジオールグルクロニド	79.5	20.3	0.041	1.97
OATP1B1	HEK-293	$[^3H]$-プラバスタチン	66.5	27.1	0.054	1.74
OATP1B3	HEK-293	アトルバスタチン	24.8	NC	NC	NC
OCT1	ヒト肝細胞	$[^3H]$-MPP^+	77.7	11.9 [d]	NC	NC
OCT1	HEK-293	MPP^+	66.4	37.9	0.076	1.53
NTCP	ヒト肝細胞	$[^3H]$-タウロコール酸	22.7	NC	NC	NC

MPP^+：1-メチル-4-フェニルピリジニウム、NC：算出せず

a　$IC_{50} = K_i$ と仮定

b　EMA 2013：$IC_{50}/[I_{in\ free}]$の 25 倍値が 1 以上の場合、肝取り込みトランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

c　FDA 2012 及び MHLW 2014b：R 値が 1.25 以下の場合、肝取り込みトランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

d　参考値（IC_{50} 値の頑健性に懸念）

薬物動態試験の概要文 2.6.4 の表 28 から引用

EMA 2013、FDA 2012 及び MHLW 2014b の基準では、OATP1B3 及び NTCP 阻害による相互作用リスクは低いと考えられるが、OATP1B1 及び OCT1 阻害による相互作用リスクはあると考え

られる。しかしながら、オラパリブの[redacted]での溶解度は [redacted]mg/mL（[redacted] μM）のため（第 3 部 P.2.1 項参照）、評価に用いた[$I_{in\ free}$]には達せず、相互作用リスクは低いと考えられる。

腎取り込みトランスポーターの阻害

OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K 阻害の可能性について表 16に要約した。

表 16　　オラパリブによる腎取り込みトランスポーターの阻害

トランスポーター	試験系	基質	最大阻害率（%）	IC_{50} 値 [a]（μM）	非結合形 C_{max}/ IC_{50} [b]
OCT2	HEK-293	MPP^+	87.4	19.9	0.191
OAT1	HEK-293	PAH	13.5	NC	NC
OAT3	HEK-293	フロセミド	90.7	18.4	0.207
MATE1	HEK-293	メトホルミン	95.1	5.50	0.691
MATE2-K	HEK-293	ASP	66.9	47.1	0.081

MPP^+：1-メチル-4-フェニルピリジニウム、PAH：パラアミノ馬尿酸、ASP：4(4-(ジエチルアミノ)スチリル)-N-メチルピリジニウムヨウ化物、NC：算出せず

a　$IC_{50} = K_i$ と仮定

b　非結合形 C_{max}/IC_{50} 値が、EMA 2013 では 0.02 以下、FDA 2012 では 0.1 未満、MHLW 2014b では 0.25 未満の場合、腎トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

薬物動態試験の概要文 2.6.4 の表 29 から引用

EMA 2013 の基準では OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に対して、FDA 2012 の基準では OCT2、OAT3 及び MATE1 に対して、MHLW 2014b の基準では MATE1 に対して、阻害による相互作用リスクありと判定された。

ATP 結合カセット排出トランスポーターの阻害

3 種のアデノシン三リン酸（ATP）結合カセット（ABC）排出トランスポーターMDR1（P-gp）、BCRP 及び MRP2 阻害の可能性について表 17に要約した。

表 17　　オラパリブによる ATP 結合カセット排出トランスポーターの阻害

トランスポーター	試験	試験系	基質	最大阻害率（濃度）	非結合形 C_{max}/K_i [a]	C_{max}/K_i [b]	0.1×$[I_2]/K_i$ [c]
MDR1	KMX006	MDCKII	硫酸ビンブラスチン	14% (10 μM)	NC	NC	NC
MDR1	KMN040	MDCKII	ジゴキシン	阻害せず (100 μM)	NC	NC	NC
MDR1	ADME-AZS-Wave3-140714	MDCKII	ジゴキシン	100% (500 μM) IC_{50} = 76.0 μM	0.050	0.276	3.63
BCRP	KMX006	MDCKII	シメチジン	59% (10 μM)	NC	NC	NC
BCRP	KMN040	MDCKII	[^{3}H]-PhIP	47% (100 μM)	NC	NC	NC
MRP2	KMX020	MDCKII	カルセイン AM	24% (10 μM)	NC	NC	NC
MRP2	13ASTRUKP7S2	膜小胞	CDCF	阻害せず (100 μM)	NC	NC	NC

PhIP：2-アミノ-1-メチル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、CDCF：5(6)-カルボキシ-2',7'-ジクロロフルオレセイン、NC：算出せず
IC_{50} = K_i と仮定
a　EMA 2013：非結合形 C_{max}/K_i が 0.02 以下の場合、肝排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
b　FDA 2012 及び MHLW 2014b：C_{max}/K_i が 0.1 未満の場合、肝排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
c　EMA 2013、FDA 2012 及び MHLW 2014b：0.1×$[I_2]/K_i$ 値が 1 以下の場合、消化管排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
薬物動態試験の概要文 2.6.4 の表 30 から引用

オラパリブの *in vitro* における MDR1（P-gp）阻害作用は EMA 2013、FDA 2012 及び MHLW 2014b のカットオフ基準より高かった。しかしながら、PBPK モデル解析でジゴキシン（P-gp の基質）との相互作用をシミュレーションした結果、オラパリブ併用によるジゴキシンの AUC 及び C_{max} の増加はそれぞれ 1.02 倍（95% CI：1.02～1.02）及び 1.05 倍（95% CI：1.04～1.05）であり、P-gp 阻害による相互作用リスクはほとんどないと予測された。

オラパリブを反復投与したときに相互作用薬となる可能性を図 14に示す。ミダゾラム及びシンバスタチン（CYP3A の典型基質）の曝露量が軽度に増加し、オラパリブは CYP3A を弱く阻害することが示唆された。

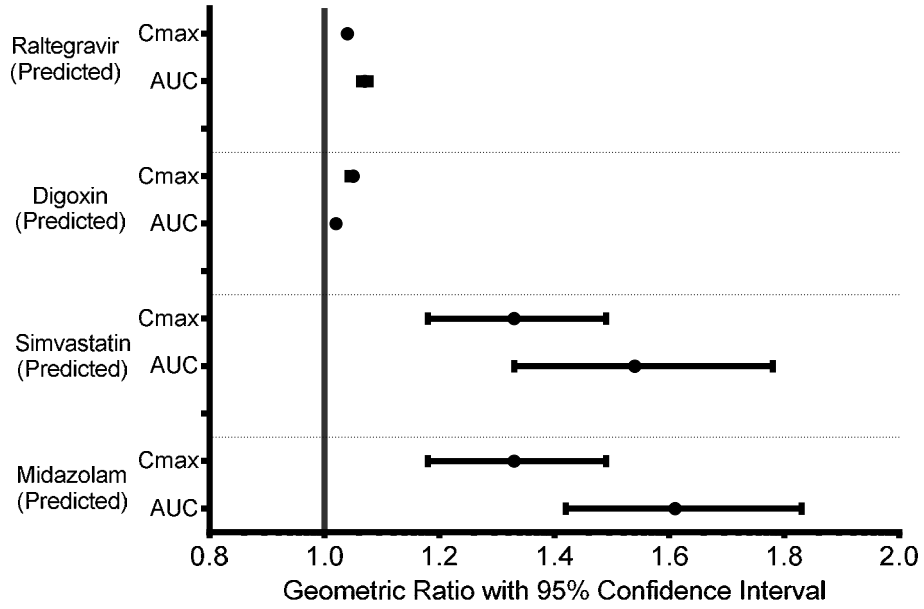


図 14　　オラパリブ錠剤 300 mg 反復投与時の PBPK モデル解析による相互作用の予測（C_{max} 及び AUC の併用／単独投与時の比と 95% CI）

ラルテグラビル：UGT1A1 基質、ジゴキシン：P-gp 基質、シンバスタチン及びミダゾラム：CYP3A 基質
Olaparib Tablet PBPK Model Report の図 1 から引用

2.7.2.3.3.2.3　　内分泌療法剤との薬物相互作用

試験 D081CC00001 でオラパリブと内分泌療法剤アナストロゾール（1 mg 1 日 1 回）、レトロゾール（2.5 mg 1 日 1 回）及びタモキシフェン（20 mg 1 日 1 回）との薬物相互作用を定常状態で検討した。

タモキシフェン併用でオラパリブの定常状態の曝露量はわずかに低下した（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ 20%及び 27%低下、表 18参照）。タモキシフェンの CYP3A4 誘導作用が *in vitro* で確認され（Desai et al 2002）、臨床でも CYP3A 基質（レトロゾール、アナストロゾール等）の曝露量低下が認められている（Dowsett et al 1999, The ATAC Trialists' Group 2001）。したがって、タモキシフェン併用によるオラパリブの曝露量低下は、タモキシフェンの CYP3A 誘導によるものと考えられる。しかしながら、オラパリブの曝露量低下はわずかであり、定常状態では PARP 阻害の IC_{90} 値より高い曝露量が維持されることから（2.7.2.3.4.1項参照）、用量調節の必要はないと考えられる。

また、オラパリブ併用でタモキシフェンの定常状態の曝露量はわずかに増加した（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} はそれぞれ 13%及び 16%増加、表 19参照）。タモキシフェンの主代謝酵素は CYP3A4 であることから、この増加はオラパリブの弱い CYP3A 阻害作用（2.7.2.3.3.2.2項参照）によると考えられる。

オラパリブとアナストロゾール又はレトロゾールを併用した場合、いずれの薬物の曝露量も明らかな影響を受けなかった（2.7.2.2.2.10項参照）。

表 18　　タモキシフェン併用によるオラパリブ曝露量への影響

オラパリブの薬物動態パラメータ	オラパリブ＋タモキシフェン		オラパリブ		幾何最小二乗平均値の比（併用／単独）	
	例数	幾何最小二乗平均値	例数	幾何最小二乗平均値	点推定値	90% CI
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	19	7.553	26	9.444	0.80	0.71, 0.90
AUC_{ss} (μg·h/mL)	18	44.81	25	61.58	0.73	0.63, 0.84

D081CC00001 試験の治験総括報告書 表 14 から引用

表 19　　オラパリブ併用によるタモキシフェン曝露量への影響

タモキシフェンの薬物動態パラメータ	オラパリブ＋タモキシフェン		タモキシフェン		幾何最小二乗平均値の比（併用／単独）	
	例数	幾何最小二乗平均値	例数	幾何最小二乗平均値	点推定値	90% CI
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	18	147.9	24	130.3	1.13	1.06, 1.22
AUC_{ss} (μg·h/mL)	18	2583	24	2233	1.16	1.11, 1.21

D081CC00001 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

2.7.2.3.3.3　内因性及び外因性要因の影響

臨床的に影響すると考えられる薬物動態の変化を以下に示す。

- 中等度腎機能障害患者（CrCL：31～50 mL/min）：オラパリブの曝露量増加。オラパリブの開始用量を 200 mg 1 日 2 回に減量することを推奨。
- 強い又は中程度の CYP 阻害剤併用：オラパリブの曝露量増加。オラパリブの開始用量を、強い CYP3A 阻害剤併用時には 100 mg 1 日 2 回、中程度の CYP3A 阻害剤併用時には 150 mg 1 日 2 回に減量することを推奨。
- 強い又は中程度の CYP 誘導剤併用：オラパリブの曝露量低下。オラパリブ増量を支持する安全性データはなく、用量調節は推奨しない。

その他の内因性及び外因性要因（食事、年齢、体重、人種、性別等）の臨床的影響はないと考えられた。なお、中等度肝機能障害によるオラパリブ体内動態への影響は検討継続中である。

2.7.2.3.4　オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係

2.7.2.3.4.1　曝露量－有効性の関係

第 III 相試験（SOLO2 試験）における用法・用量（錠剤 300 mg 1 日 2 回）は、試験 24 で g*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者にカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与時の有効性（腫瘍縮小効果を指標）が同程度であり、忍容性も許容可能であったことから選択された。試験 24 において、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時の $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値は、カプセル剤 400 mg 1 日

2 回投与時よりいずれも高い値（約 1.5 倍）を示したが、忍容性プロファイルは同様と考えられた。

SOLO2 試験におけるオラパリブの平均曝露量は、錠剤を用いた第 I 相試験で認められた値より約 30%低かったが、個体値の分布は第 I 相試験の範囲内であった（図 6参照）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回の用法・用量は、マウスにおける PK／PD 関係、並びに血漿中濃度が PARP 阻害の IC_{50} 値超及び IC_{90} 値超となる時間からも妥当と考えられた。オラパリブ感受性の患者由来腫瘍の異種移植（PDX）モデルを用い、*in vivo* における PK／PD／有効性の関係を解析したところ、オラパリブの腫瘍 PARP の IC_{50} 値は 56.5 nM、IC_{90} 値は 382 nM であり、有効性を示す用量として、血漿中濃度が IC_{50} 値超を 13 時間以上持続するか、IC_{90} 値超を 6 時間維持する必要があり、DNA 一本鎖切断は血漿中濃度が IC_{90} 値超のときに顕著に増加することが示唆された。臨床試験で得られた $C_{ss,min}$ を IC_{90} 値と比較した結果、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与で、IC_{90} 値（及び 95% CI 上限値）超の血漿中濃度が投与間隔（12 時間）を通して維持されると考えられた（薬理試験の概要文 2.6.2.2.5 項参照）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回投与試験における定常状態の $C_{ss,min}$（±90% CI）と非臨床試験から求めた PARP 阻害の IC_{90} 値（±95% CI）を非結合形濃度で比較した（図 15参照）。D081CC00001 試験ではタモキシフェン併用によりオラパリブの曝露量はわずかに低下したが、個体毎の $C_{ss,min}$ 値は IC_{90} 値より高く、タモキシフェン併用による曝露量低下は臨床的に影響しないと考えられた。日本人患者対象の第 I 相試験（試験 01)では個体間変動が大きかったが、$C_{ss,min}$ の 90% CI の下限値は IC_{90} 値の 95% CI の上限値より高かった。また、SOLO2 試験における曝露量も IC_{90} 値より高かった。

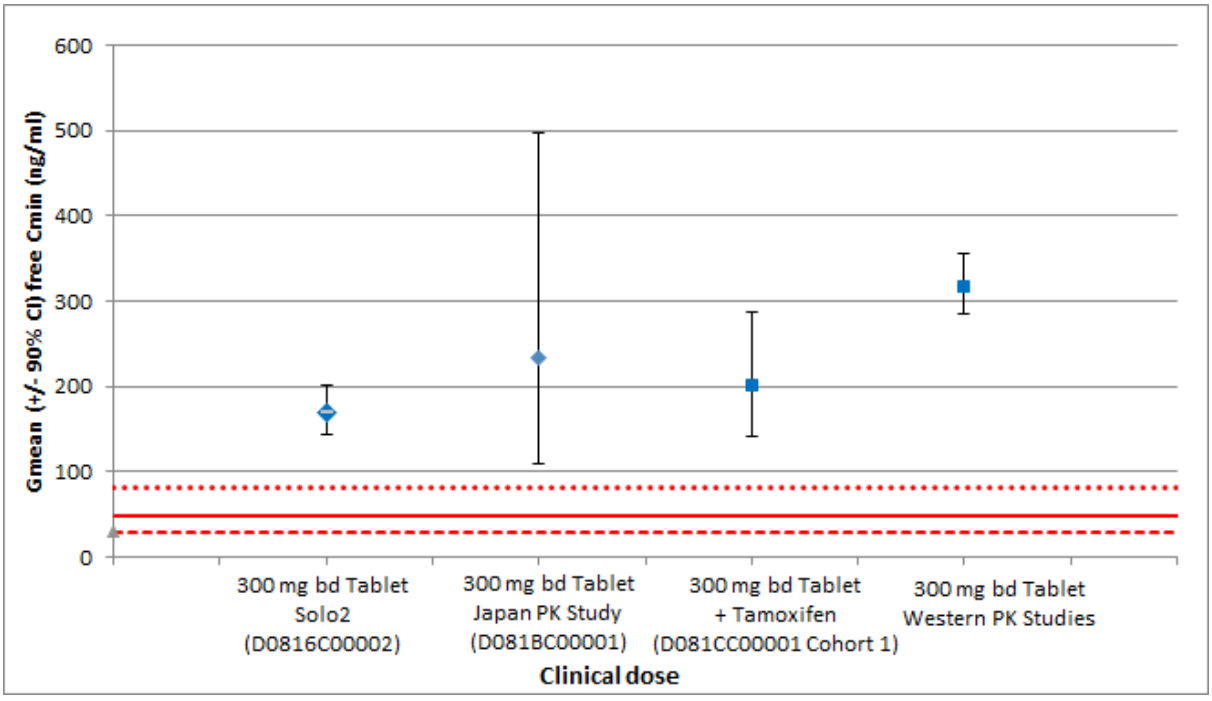


図 15　錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の $C_{ss,min}$ と PARP 阻害の IC_{90} 値の非結合形濃度での比較

PARP 阻害の非結合形 IC_{90} 値 (—) 及び 95% CI (…)

PBMC 中の PARP-1 阻害についても臨床試験で評価した（試験 24 及び D0810C00001 試験）。PARP-1 阻害率と用量の間に用量相関性は認められなかった（試験 24 の治験総括報告書 表 77、D0810C00001 試験の治験総括報告書 表 15 参照）。

SOLO2 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）でオラパリブの曝露量と有効性の関係について評価した。PFS、OS 及び PFS2 と曝露量に関連性は認められなかった。Olaparib-MS-02 では、解析対象集団に申請する効能・効果以外の固形癌患者も含むため、薬物動態－有効性に関する母集団解析は実施しなかった。

2.7.2.3.4.2 曝露量－安全性の関係

2.7.2.3.4.2.1 曝露量と有害事象の関係

Olaparib-MS-02

Olaparib-MS-02 ではオラパリブの曝露量と有害事象（ヘモグロビン値の変化、好中球数の変化、血小板数の変化、貧血、悪心、嘔吐、上腹部痛、味覚異常、消化不良、食欲減退、下痢、便秘、頭痛及び疲労）の関連性を探索した。オラパリブの定常状態における曝露量として、母集団薬物動態解析の最終データセットに含めた各被験者の AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ のベイズ推定値を用いた。

視覚的検討の結果、曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）と貧血、嘔吐、上腹部痛、味覚異常、消化不良、食欲減退、下痢、便秘、頭痛及び疲労に明らかな関連性は認められなかった。悪心の発現頻度は他の安全性の指標に比べて高かったものの、オラパリブの曝露量と悪心の発現頻度の関連性を示唆する明らかな傾向は認められなかった。オラパリブの曝露量と上記の有害事象の間に明らかな関連性は認められなかったため、更なる検討は行わなかった。

オラパリブの曝露量と投与前値からの好中球数の変化及び血小板数の変化の間に明らかな相関は認められなかった。しかしながら、ヘモグロビン値及び投与前値からのヘモグロビン値の変化量は、オラパリブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）と明らかな関連性が認められた（Olaparib-MS-02 報告書の図 13 及び図 14 参照）。そのためオラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関連性について更なる検討を行った。AUC_{ss} と $C_{ss,max}$ は高い相関性（r^2=0.844）を示すため、AUC_{ss} のみを用いてモデル解析を行った。

最終モデルを用い、オラパリブ錠剤 300 mg 1 日 2 回投与 85 日後の仮想患者 1000 例のヘモグロビン値を予測した。4 段階の AUC_{ss} 及びヘモグロビン値の投与前値 10～14 g/dL の範囲でシミュレーションを実施し、AUC_{ss} 増加に伴いヘモグロビン値は低下すると予測された（図 16参照）。AUC_{ss} が 59.7 μg·h/mL の場合（300 mg 1 日 2 回投与時の幾何平均値、表 23参照）、ヘモグロビン値は投与前値 10、11、12、13 及び 14 g/dL から投与 85 日目にそれぞれ平均 8.7、9.6、10.5、11.5 及び 12.3 g/dL に低下し、AUC_{ss} が 2 倍となった場合、それぞれ平均 8.0、8.7、9.3、10.0 及び 10.8 g/dL に低下すると予測された。

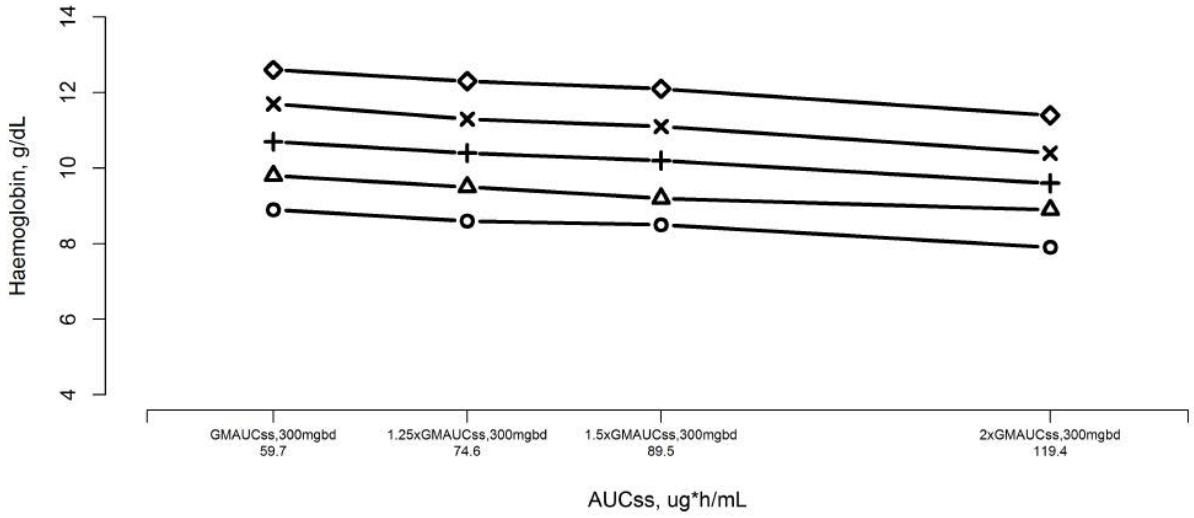


図 16　　オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係の予測（Olaparib-MS-02）

投与前値のヘモグロビン値 10 g/dL（○）、11 g/dL（△）、12 g/dL（＋）、13 g/dL（×）、14 g/dL（◇）に対するオラパリブ投与後のヘモグロビン値の予測値を示す。
GMAUCss,300mgbd：オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与後の定常状態における AUC の幾何平均値
Olaparib-MS-02 の報告書 図 18 から引用

Olaparib-MS-03

Olaparib-MS-03 では SOLO2 試験の結果のみで Olaparib-MS-02 と同様の解析を行った。本解析では、オラパリブの曝露量増加とヘモグロビン値の低下並びに疲労の発現頻度／重症度について曝露量－安全性の関係をモデル化した。悪心、嘔吐、血小板数の変化、味覚異常、便秘、消化不良及び好中球減少に関して、明らかな血漿中濃度との関連性は認められなかった。貧血の重症度の割合とオラパリブの曝露量には関連性が認められた（Olaparib-MS-03 報告書の図 14 参照）。しかしながら、ヘモグロビン値は連続量で、貧血を変数とするより多くの情報量があると考えられることから、事前の取り決めに従い、ヘモグロビン値を用いてモデル構築を行った。

オラパリブの曝露量（評価時点までの投与履歴に応じた AUC 平均値）とヘモグロビン値の関係についてモデル解析した。投与 1 日目及び 6 カ月目の曝露量－反応曲線を予測した（図 17参照）。300 mg 1 日 2 回投与時の AUC（中央値）で、投与 1 日目のヘモグロビン値は投与前値の 11.6 g/dL（ヘモグロビン値の実測平均値）から 10.3 g/dL（95%CI：9.98～10.6 g/dL）に低下し、AUC が 2 倍となった場合、8.93 g/dL（95%CI：8.33～9.52 g/dL）に低下すると予測された。これは Olaparib-MS-02 の予測結果とほぼ同じであった。

疲労に関しては重症度を用いてモデルを構築した。オラパリブの C_{av} と疲労の発現、又はより高い重症度の疲労の発現確率に有意な相関が認められたが、疲労の発現確率に対する血漿中濃度の影響は小さかった。疲労発現のなかった患者が重症度に関係なく疲労発現する確率（予測値）は、曝露量の低い患者及び高い患者でそれぞれ 0.141%及び 0.258%であった（それぞれ 300 mg 1 日 2 回投与時の C_{av} 分布の 2.5 パーセント点及び 97.5 パーセント点）。貧血及び疲労の共通性について視覚的に検討したところ、より重度の貧血発現時に疲労の発現頻度が高くなり、また、より重度の疲労発現時に貧血の発現頻度が高くなる関係が認められた（Olaparib-MS-03 報告書の Appendix A.20 参照）。

悪心、嘔吐、血小板数、味覚異常、便秘、消化不良及び好中球減少については、視覚的検討（一部モデル構築も実施）の結果、明らかな曝露量－安全性の関連性は認められなかった。

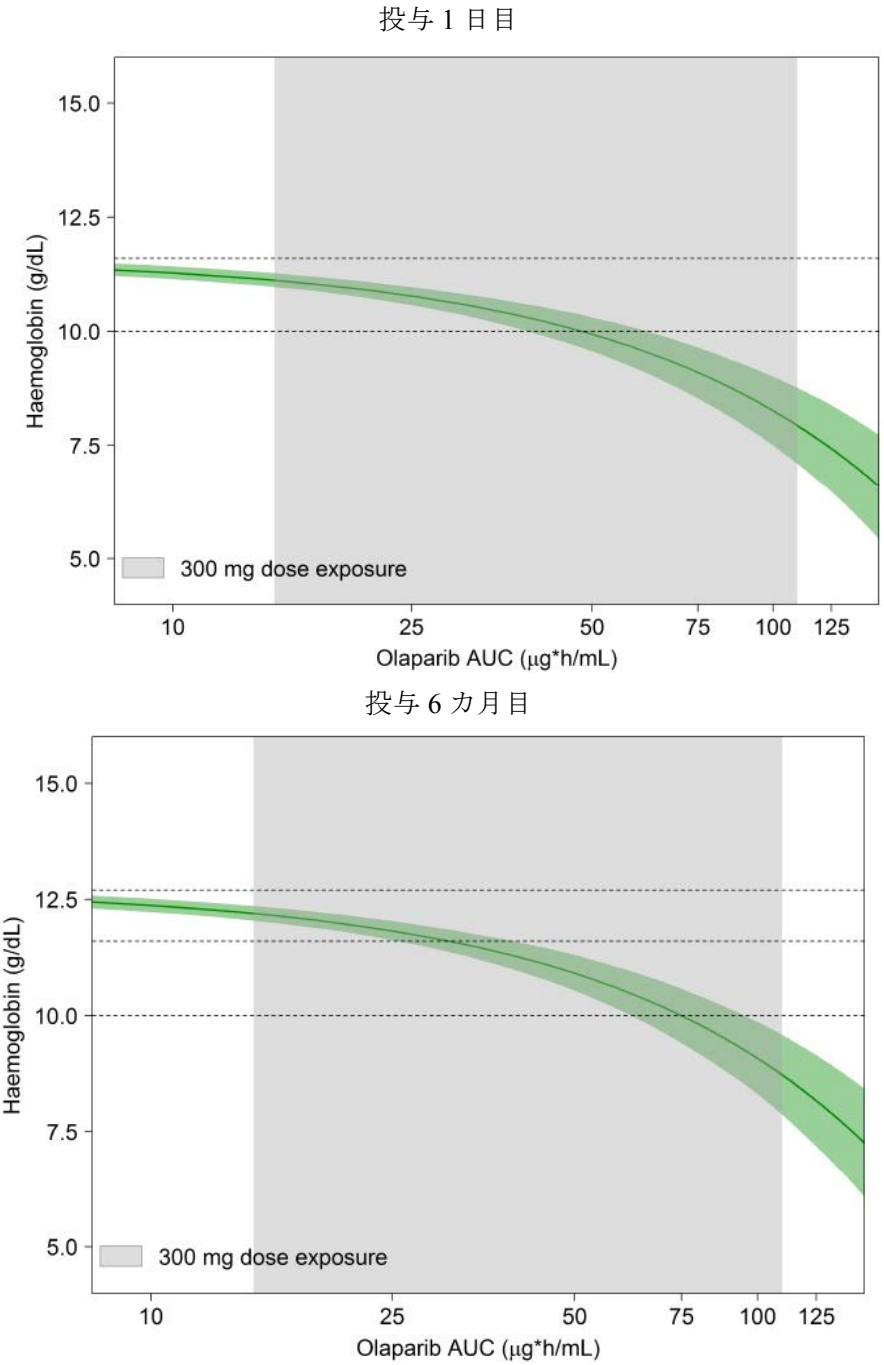


図 17　　オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係の予測（Olaparib-MS-03）

灰色の網掛け部は 300 mg 投与時の AUC の 95%予測区間、緑色の網掛け部は 300 mg 1 日 2 回投与時の薬物動態とヘモグロビン値の両方に定常状態を仮定した曝露量－反応関係の 95%予測区間を表す。
Olaparib-MS-03 の報告書 図 32 から引用

2.7.2.3.4.2.2 心再分極に対するオラパリブの影響

オラパリブの QT 間隔への影響は試験 04 及び試験 07 で検討した。デジタル心電図をオラパリブ単回及び反復投与後の同じ時間に記録し、独立した心臓専門医が背景情報の盲検下で分析した。

試験 04 及び試験 07 の結果を併合し、共分散分析（ANCOVA）を行った（表 20参照）。オラパリブによる心再分極への影響は認められなかった。

表 20 オラパリブ錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与時の平均 QTcF 間隔（ms）への影響（試験 04 及び 07 併合後の共分散分析）

時点	オラパリブ反復投与時最小二乗平均値（例数）	ベースライン（-1 日目）最小二乗平均値（例数）	オラパリブ投与による影響（ベースラインとの比較）	
			最小二乗平均値の差	90% CI
投与前（時間 0）	415.1 (103)	417.0 (104)	-1.95	-3.81, -0.10
投与 1 時間後	416.3 (104)	419.3 (103)	-2.93	-4.79, -1.07
投与 1.5 時間後	418.5 (103)	419.2 (104)	-0.70	-2.56, 1.15
投与 2 時間後	418.0 (104)	419.0 (104)	-0.93	-2.78, 0.92
投与 3 時間後	417.9 (103)	417.9 (104)	-0.01	-1.86, 1.85
投与 4 時間後	416.7 (104)	416.7 (104)	0.00	-1.85, 1.86
投与 6 時間後	410.7 (103)	411.7 (105)	-1.07	-2.92, 0.78
投与 8 時間後	408.3 (103)	412.1 (104)	-3.76	-5.62, -1.91
投与 12 時間後	409.5 (98)	413.3 (91)	-3.78	-5.72, -1.83

QT statistical report の表 1 から引用

また、QTcF（又は QTcI）のベースラインからの変化とオラパリブの血漿中濃度の関係について PK/PD モデル解析を実施した（Olaparib-MS-04）。試験毎及び 2 試験併合のデータを用いて解析した。その結果、オラパリブの血漿中濃度と QTcF（又は QTcI）のベースラインからの変化に関連性は認められたが、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の血漿中濃度範囲では臨床的な影響はないと考えられた。

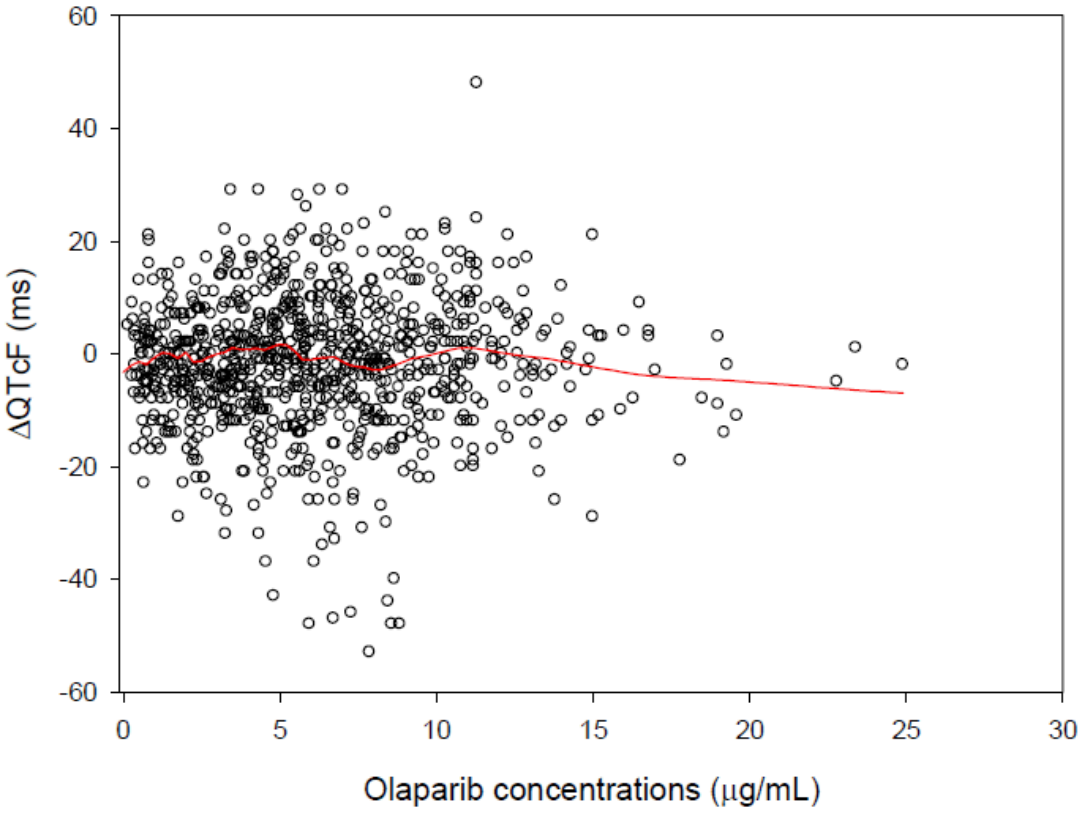


図 18　　QTcF のベースラインからの変化（ΔQTcF）とオラパリブ 300 mg を 1 日 2 回反復投与 5 日後の血漿中濃度（試験 04 及び試験 07 のパート B）

Olaparib-MS-04 報告書の図 3 から引用
図中の赤線は局所平滑化曲線（loess）を示す。

2.7.2.4 付録

2.7.2.4.1 薬物動態パラメータ要約

表 21 欧米人患者に錠剤 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、05、06 及び 08 の併合解析）

薬物動態パラメータ	例数	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	GCV (%)	算術平均値	SD	CV (%)
C_{max} (μg/mL)	102	2.63	19.1	7.57	7.29	34.3	7.69	2.55	33.2
t_{max} (h)	102	0.50	6.00	1.50	-	-	-	-	-
AUC (μg·h/mL)	100	16.0	214.9	44.8	46.6	59.0	54.5	35.8	65.6
$t_{½}$ (h)	100	3.79	45.6	12.9	13.2	51.4	14.9	8.21	55.2
CL/F (L/h)	100	1.40	18.80	6.69	6.44	58.9	7.40	3.90	52.7
V_z/F (L)	100	28.1	927	114	122.4	78.2	158	136	86.0

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の表 2.7.2.1.1 から引用

表 22 欧米人患者に錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、07 及び D081CC00001 試験の併合解析）

薬物動態パラメータ	例数	最小値	最大値	中央値	幾何平均値	GCV (%)	算術平均値	SD	CV (%)
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	166	4.35	24.9	9.00	9.13	36.2	9.72	3.64	37.4
$t_{ss,max}$ (h)	95	0.500	8.02	1.50	-	-	-	-	-
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	166	0.063	12.2	1.87	1.76	104	2.44	2.09	85.6
C_{av} (μg/mL)	92	1.64	15.7	4.63	4.70	48.8	5.23	2.55	48.8
AUC_{ss} (μg·h/mL)	161	19.6	189	56.8	57.9	48.9	64.7	32.7	50.5

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.3 項）の表 2.7.2.1.2 から引用

表 23 母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の用量別要約統計量（Olaparib-MS-02）

	パラメータ	幾何平均値	GCV (%)	最小値	最大値
200 mg	AUC_{ss} (μg·h/mL)	42.8	42.0	16.9	78.2
(N=16)	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	7.29	34.6	3.38	11.1
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	1.22	87.1	0.21	3.45
250 mg	AUC_{ss} (μg·h/mL)	49.6	35.3	30.4	73.0
(N=6)	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8.60	20.3	6.33	11.6
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	1.48	72.0	0.70	3.45
300 mg	AUC_{ss} (μg.h/mL)	59.7	49.7	25.5	183
(N=131)	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	9.10	38.7	4.26	25.5
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	1.95	86.5	0.35	11.5

Olaparib-MS-02 報告書の表 2 から引用

表 24　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の要約統計量（Olaparib-MS-03）

	パラメータ	幾何平均値	GCV (%)	最小値	最大値
300 mg (N=94)	AUC_{ss} (μg·h/mL)	40.7	39.5	17	120
	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	7.12	26.9	3.9	15
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	1.15	72.3	0.28	6.2

Olaparib-MS-03 報告書の表 7 から引用

2.7.2.4.2　*In vitro* 試験結果の要約

2.7.2.4.2.1　蛋白結合

2.7.2.4.2.1.1　試験 KPJ019

血漿蛋白結合率及び血球移行率に関する *in vitro* 試験

目的：マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける[^{14}C]-オラパリブの血漿蛋白結合率及び血球移行率の *in vitro* 評価。

試験方法：マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率は、[^{14}C]-オラパリブ濃度 0.01、0.1、1 及び 10 μg/mL（23 nM～23 μM）、37ºC、4 時間の平衡透析により評価。血球移行率はオラパリブ濃度 0.1 及び 1 μg/mL、37ºC で 2 時間のインキュベーション後に評価。

結果：マウス及びラットにおける血漿蛋白結合率の平均値はそれぞれ 70.4 及び 73.2%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。イヌにおける血漿蛋白結合率はマウス及びラットに比べ低く（58.9%）、濃度依存性がわずかに認められた。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、0.01、0.1、1 及び 10 μg/mL でそれぞれ 91.1、91.2、90.9 及び 81.9%であり、マウス、ラット及びイヌよりも高く、また結合の飽和が認められた。[^{14}C]-オラパリブのマウス及びラットにおける血球移行率は検討した濃度で 24～25%であり、血液／血漿放射能濃度比はマウスで 0.67、ラットで 0.71 であった。イヌにおける血球移行率はマウス及びラットよりも高く、濃度 0.1 及び 10 μg/mL で血球移行率はそれぞれ 34 及び 44%、血液／血漿放射能濃度比はそれぞれ 0.79 及び 0.92 であった。ヒトにおける血球移行率は 0.1 及び 10 μg/mL でそれぞれ 12 及び 30%、血液／血漿放射能濃度比はそれぞれ 0.60 及び 0.74 であった。

結論：ヒトにおける血漿蛋白結合率はマウス、ラット及びイヌよりも高く、濃度依存性が認められた（1 μg/mL 以下で約 91%、10 μg/mL で 81.9%）。ヒトにおける血球移行率は 0.1 μg/mL では他の動物種よりも低かったが、10 μg/mL ではマウス及びラットと同程度であった。

2.7.2.4.2.1.2　試験 DSM0031_8293107

[^{14}C]-オラパリブのマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率

目的：マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける[^{14}C]-オラパリブの血漿蛋白結合率の *in vitro* 評価。本試験は試験 KPJ019 の追加試験として実施。

試験方法：マウス及びラットでは[^{14}C]-オラパリブ濃度 1、10 及び 20 μg/mL、イヌ及びヒトでは 10、20 及び 40 μg/mL、37ºC、4 時間の平衡透析により蛋白結合率を評価。

結果：マウス及びラットにおける血漿蛋白結合率の平均値はそれぞれ 66.9 及び 69%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。イヌにおける血漿蛋白結合率の平均値は 10、20 及び 40 μg/mL でそれぞれ 62.1、57.3 及び 52.3%であった。ヒトにおける血漿蛋白結合率は顕著に高く、10、20 及び 40 μg/mL でそれぞれ 84.8、77.1 及び 70.2%であった。

結論：試験 KPJ019 の結果と一致し、ヒトにおける血漿蛋白結合率はマウス、ラット及びイヌよりも高く、濃度依存性が認められた（10 μg/mL で 84.8%から 40 μg/mL で 70.2%に低下）。

2.7.2.4.2.1.3　試験 8305083

[^{14}C]-オラパリブの HSA 及び α1-AGP への *in vitro* 結合率

目的：HSA 及び α1-AGP に対する[^{14}C]-オラパリブの結合率の *in vitro* 評価。

試験方法：HSA（40 mg/mL）及び α1-AGP（0.8 mg/mL）に対する結合率をオラパリブ濃度 0.1、1、10、20 及び 40 μg/mL、37ºC、4 時間の平衡透析により評価。

結果：0.1、1、10、20 及び 40 μg/mL で HSA 結合率の平均値はそれぞれ 56.6、56.7、56.0、56.0 及び 55.1%であり、濃度依存性は認められなかった。α1-AGP 結合率はそれぞれ 34.5、41.3、29.3、27.5 及び 17.3%であり、濃度依存性が認められ、結合の飽和によるものと考えられた。

結論：ヒト血漿における主な結合蛋白は HSA であった。

2.7.2.4.2.1.4　試験 BS001884-14

オラパリブ代謝物（M12、M15 及び M18）のマウス及びヒト血漿における *in vitro* 蛋白結合率

目的：ヒトの主代謝物（M12、M15 及び M18）について、マウス及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率を評価した。マウスはこれら代謝物の薬理学的評価に用いた動物種であることから蛋白結合率の評価にも用いた。

試験方法：ヒト及びマウス血漿において各代謝物濃度 0.1、1、10 及び 100 μM、37ºC、18 時間の平衡透析により蛋白結合率を評価。

結果及び結論：M12 のマウス血漿における蛋白結合率に濃度依存性は認められず、非結合率は 0.1 μM で 44.0%、100 μM で 45.0%であった。M12 のヒト血漿における非結合率は高濃度になるに従い高くなる傾向が認められ、0.1 μM で 6.82%、100 μM で 47.1%であった。

M15 のマウス及びヒト血漿における蛋白結合率に濃度依存性は認められず、非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 60.1%、100 μM で 57.1%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 56.8%、100 μM で 60.3%であった。

M18 のマウス及びヒト血漿における蛋白結合率は濃度依存性を示し、非結合率は高濃度になるに従い高くなる傾向が認められた。非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 24.6%、100 μM で 31.5%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 11.6%、100 μM で 23.4%であった。

2.7.2.4.2.2　代謝

2.7.2.4.2.2.1　試験 KMX039

ヒト肝細胞における[^{14}C]-オラパリブの代謝

目的：ヒト肝細胞による[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝の評価。

試験方法：[^{14}C]-オラパリブ（20 μM；8.69 μg/mL）をヒト凍結肝細胞の懸濁液と非特異的 CYP 阻害薬 ABT の存在及び非存在下で 3 時間、37ºC でインキュベーションした。各試料の代謝物組成は HPLC-RAD で評価し、代謝物構造の特定には HPLC-MS を用いた。

結果：代謝は緩徐であったが（クロマトグラム上の放射能の 89%がオラパリブ未変化体）、11 種類の代謝物が確認された。主代謝物は M15（2.47%）であり、次に M39 と M18 共溶出ピーク（M39/M18：2.88%）が多かった。M18 は質量分析時に M39 から生成した分解物と考えられる。また、M3、M9 及び M11（M11a/M11b の共溶出ピーク）がそれぞれクロマトグラム上の放射能の 0.96、0.70 及び 0.72%の量で認められた。M11a は質量分析時に M11b から生成した分解物と考えられる。さらに 2 種類の一酸化体（M17 及び M40）が検出された。ABT 存在下では、M3 以外の代謝物の生成量は減少したことから、M3 以外の代謝物は CYP により生成することが示唆された。M39 及び M40 以外の代謝物はヒトの *in vivo* 試料中でも認められた。

結論：代謝は緩徐であったが、主代謝物は肝ミクロソーム及び CYP3A4 発現系を用いた検討（KMX009）で認められたものと同じであった。主代謝物は CYP により生成することが示唆された。

2.7.2.4.2.2.2 試験 KMX009

ヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝酵素の特定

目的：ヒト肝ミクロソーム及び発現系を用いた[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝に関与する代謝酵素の特定。

試験方法：[^{14}C]-オラパリブ（20 μM；8.69 μg/mL）をプールしたヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系並びにヒトフラビン含有モノオキシゲナーゼ 3（FMO3）発現系と 30 分間インキュベーションした。

結果：ヒト肝ミクロソームとのインキュベーションにより 3 種の代謝物が定量された。3 種の代謝物の生成はいずれもケトコナゾールで強く阻害されたことから、これら代謝物の生成は主に CYP3A4 によることが示された。CYP3A4 発現系とのインキュベーションでも同じ 3 種の代謝物が生成した。CYP2A6、CYP3A5 及び CYP1A1 発現系でも CYP3A4 と同じ 3 種の代謝物が認められたが生成量は非常に少なかった。ABT とプレインキュベーションしたヒト肝ミクロソームとオラパリブをインキュベーションした検討から、FMO はオラパリブの代謝に関与しないことが示された。ヒト FMO3 発現系での検討でも代謝物の生成量は微量であった。

結論：ヒト肝ミクロソームを用いたオラパリブの *in vitro* 代謝で主に関与する CYP は CYP3A4 であった。

2.7.2.4.2.2.3 試験 KMX041

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系における[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝酵素の特定

目的：ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系を用いた[^{14}C]-オラパリブの代謝に関与する代謝酵素の特定。

試験方法：ヒト CYP 分子種の選択的阻害抗体の存在及び非存在下で[^{14}C]-オラパリブ（20 μM；8.69 μg/mL）とヒト肝ミクロソームを 37 ºC で 20 分間インキュベーションした。また、これらの結果確認のため、ヒト CYP 発現系でも[^{14}C]-オラパリブ（20 μM；8.69 μg/mL）をインキュベーションした。

結果：3 種の主要ピークが認められ、いずれも共溶出ピークであり、それぞれ M11a/M11b、M15/M16 及び M18/M39 であった。CYP3A4/5 の選択的阻害抗体の存在下で 3 種の主要ピークの生成はいずれも減少した（それぞれ 61.7、64.2 及び 78.1%の阻害）。CYP 発現系の検討でも、オラパリブの主代謝酵素は CYP3A4 及び CYP3A5 であることが確認された。

結論：ヒト肝ミクロソームを用いた検討でオラパリブの主代謝酵素は CYP3A4 及び CYP3A5 であった。

2.7.2.4.2.2.4　試験 KMX032

女性癌患者及びラットに[^{14}C]-オラパリブ単回経口投与後の代謝物組成及びその比較

目的：女性癌患者におけるオラパリブの代謝物組成及び主代謝物を特定し、ラットの場合と比較。

試験方法：ラットの血漿及び尿糞試料は、[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与後（雄 15 mg/kg、雌 5 mg/kg）に所定時間で採取した各試料を雄雌別にプールした（試験 KMR027）。ヒトの血漿、尿及び糞便試料は、ヒト・マスバランス試験（試験 10）で所定時間に採取した各試料をプールした。各試料の代謝物組成は HPLC-RAD で評価し、代謝物構造の特定には HPLC-MS を用いた。

結果：ヒト及びラット血漿中放射能の主成分はオラパリブであった（ヒト、雄ラット及び雌ラットでそれぞれ血漿中放射能量の 70%、70%及び 100%）。ヒト血漿中には 23 種類の代謝物が認められた。ヒト血漿中で認められた代謝物は、1 種（M35、非常に微量）を除き、すべてラットの血漿、尿又は糞のいずれかで認められた。

ヒト尿及び糞便中放射能の主成分はオラパリブであり、投与放射能量の平均 21%であった（尿中 15%、糞便中 6%）。ヒト尿及び糞便中には最大 37 種の代謝物が認められ、最も多い代謝物（M15）は投与放射能量の 11%であった（尿中 6%、糞便中 5%）。ヒト尿及び糞便中で認められた代謝物のうち 5 種はラット尿糞中では認められなかったが、これらはいずれも投与放射能量の 1%未満の非常に微量の代謝物であった。主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であり、フタラジノン環も代謝された。代謝の大部分は酸化によるものであった。多くに代謝物はさらにグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受けたが、ヒト尿糞便中で抱合体はわずかであった。

結論：ヒト血漿中の主成分はオラパリブであり（血漿中放射能量の 70%）、また主代謝物として M12、M15 及び M18 が認められた（血漿中放射能量のそれぞれ 9～14%）。ヒト尿糞便中の主成分はオラパリブであり、尿糞便中に最大 37 種の代謝物が認められた。ヒト血漿中で認められた代謝物は 1 種（M35、非常に微量）を除きすべてラットの血漿、尿又は糞のいずれかで認められた。ヒト尿糞便中で認められた代謝物のうち 5 種の代謝物（いずれも投与放射能量の 1%未満）はラット尿糞中で認められなかった。代謝の大部分は酸化によるものであり、主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。

2.7.2.4.2.2.5　試験 KMX033

癌患者におけるオラパリブ反復経口投与後の血漿中代謝物組成

目的：オラパリブ反復経口投与後の血漿中の主代謝物組成を特定。

試験方法：血漿試料は試験 24 で採取した（2.7.2.2.2.2項参照）。試験 24 では非標識オラパリブ投与で HPLC-MS による分析のみのため、定量感度は限定的である。

結果：カプセル剤及び錠剤投与後の血漿中代謝物組成に質的な違いは認められなかった。しかしながら、この試験で認められた血漿中代謝物は 9 種類であり、試験 KMX032 で認められた 23

種類より少なかった。血漿中の主代謝物は M17 としたが、次に記載の再評価の結果、M17 は M18（M39 の MS 分析中の分解物）であった。

2.7.2.4.2.2.6 試験 ADME_426 及び試験 ADME_186

試験 KMX039、KMX032 及び KMX041 の報告書作成後、代謝物 M11a、M11b、M15、M18 及び M39 の構造を再評価した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.5.1 項参照）。M11a、M11b、M15 及び M39 の構造に軽微な変更があり、M11a 及び M18 はそれぞれ M11b 及び M39 の MS 分析中の分解物であった。

また、試験 KMX033 で血漿中の主代謝物とした M17 は M18（M39 の MS 分析中の分解物）であった。これらの再評価結果は試験 KMX032 で得られた結果により近いものであった。さらに、血漿中代謝物として M38 が新たに検出された。そのため試験 KMX032 の結果を再評価したところ、M38 はヒト及びラット両方の血漿中に低い濃度で認められた。

2.7.2.4.2.2.7 試験 BE001071-20 及び BE000726-40

ヒト血漿中の主代謝物 3 種（M12、M15 及び M18）の構造を同定するために追加の検討を行った。試験 BE001071-20 では、試験 06 で採取した血漿及び尿試料を用い、超高速液体クロマトグラフィー／UV 質量分析（UHPLC-UV-MS）及びプロトン核磁気共鳴（^{1}H-NMR）により M12、M15 及び M18 を同定した。M15 はフルオロベンジル環のメチレン基水酸化体と同定され、試験 BE000726-40 でも確認された。M12 は ^{1}H-NMR では同定できなかった。M18 は NMR 分析を行う前に分解した。試験 BE000726-40 では合成標品を用いて M12、M15 及び M18 の構造同定を行った。M12 はピペラジン開環体の 3 位水酸化体と同定された。M18 はピペラジン環の水酸化体であることは確認されたが、ピペラジン環の 2 位又は 3 位のどちらの水酸化体かは特定できなかった。

2.7.2.4.2.2.8 試験 BE000726-54

本試験で代謝物 M18 の構造を同定した。合成標品（AZ14102567）と試験 KMX032 のヒト血漿試料を用い、クロマトグラフィー及び質量分析における結果から M18 は合成標品 AZ14102567 と一致することを確認した。AZ14102567 はオラパリブピペラジン環の 3 位水酸化体である。

2.7.2.4.2.3 薬物相互作用（代謝）

2.7.2.4.2.3.1 試験 KMX001

ヒト肝ミクロソームを用いたオラパリブの CYP 酵素活性への影響評価：相互作用の予測

目的：ヒト肝ミクロソームを用い、オラパリブの CYP 酵素活性（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）への影響の検討し IC_{50} 値を算出する。また臨床的な影響を予測する。

試験方法：オラパリブ（0.1～100 μM：0.043～43.4 μg/mL）存在下、ヒト肝ミクロソーム及び各種 CYP（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の典型基質を 37ºC でインキュベーションし、CYP 酵素活性の阻害を評価した。インキュベーション時間は CYP 分子種に依存して 10～30 分間とした。CYP3A4 の評価には基質にテストステロン及びミダゾラムを用いた。また、時間依存的阻害の評価では、各種 CYP の基質を添加する前に、ヒト肝ミクロソームをオラパリブ（10 μM）及び NADPH と 37ºC で 15 分間プレインキュベーションした。

結果：オラパリブは検討した濃度範囲で CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4（基質テストステロン）をほとんど又は全く阻害しなかった。CYP3A4 では基質をミダゾラムとした場合、最高濃度（100 μM；43.4 μg/mL）で軽度の阻害が認められた。いずれの場合も CYP の阻害は溶媒対照値の 50%未満であり、IC_{50} 値及び K_i 値は算出できなかった。

結論：いずれの CYP に対しても IC_{50} 値は 100 μM より大きく、検討した濃度範囲ではオラパリブの CYP 阻害作用を適切に検討できなかった。

2.7.2.4.2.3.2　試験 ADME-AZS-Wave3-140725

ヒト肝ミクロソームを用いたオラパリブの CYP3A4/5 阻害作用の評価

目的：オラパリブによる CYP3A4/5 阻害について評価。本試験は試験 KMX001 の追加試験として実施。

試験方法：オラパリブ（17～500 μM：7.4～217 μg/mL）存在下、ヒト肝ミクロソームとミダゾラム（3 μM）及び NADPH を 37ºC でインキュベーションした。ケトコナゾールを阻害剤の陽性対照に用いた。CYP3A4/5 阻害はミダゾラム 1'-水酸化体の生成速度測定により評価した。

結果：オラパリブは CYP3A4/5 によるミダゾラム 1'-水酸化体の生成を阻害し、IC_{50} 値は 119 μM であった。競合的阻害と仮定し、K_i 値は 59.5 μM と算出された。

結論：オラパリブは肝及び小腸の CYP3A4/5 を阻害し、臨床的に影響する可能性が示唆された。

2.7.2.4.2.3.3　試験 ADME-AZS-Wave4-131106

ヒト肝ミクロソームを用いたオラパリブの CYP3A4/5 時間依存的阻害作用（K_I 値及び k_{inact} 値）の評価

目的：オラパリブによる CYP3A4/5 の時間依存的阻害について評価する。

試験方法：オラパリブ（2～200 μM）存在下、ヒト肝ミクロソーム及び NADPH を 37ºC で 1～30 分間プレインキュベーションした。Mifepristone（0.123～30 μM）を陽性対照に用いた。ミダゾラム 1'-水酸化体を測定し、不活性化速度の非線形回帰により K_I 値及び k_{inact} 値を求め、プレインキュベーション時間延長による影響を評価した。

結果：オラパリブ及び mifepristone はいずれも CYP3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化活性）を時間依存的及び濃度依存的に阻害した。オラパリブの K_I 値及び k_{inact} 値の平均値はそれぞれ 72.2 μM 及び 0.0675 min^{-1} であり、mifepristone ではそれぞれ 2.85 μM 及び 0.0609 min^{-1} であった。

結論：検討したオラパリブ濃度範囲（2～200 μM）で CYP3A4/5 の時間依存的阻害が認められ、K_I 値及び k_{inact} 値の平均値はそれぞれ 72.2 μM 及び 0.0675 min^{-1} であった。したがって、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与で、肝及び小腸の CYP3A4/5 は時間依存的に阻害され、臨床的に影響する可能性が示唆された。

2.7.2.4.2.3.4　試験 KMX002

ヒト肝細胞を用いたオラパリブの CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 への影響評価

目的：ヒト初代培養肝細胞を用い、オラパリブ曝露後の CYP（1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4）酵素活性への影響を評価。

試験方法：新鮮なヒト肝細胞を 36 時間培養し、オラパリブ（0.3、3 及び 30 μM；0.13～13.0 μg/mL）又は陽性対照の誘導剤（オメプラゾール：CYP1A2、フェノバルビタール：CYP2B6、

リファンピシン：CYP2C9、2C19 及び 3A4）を添加した。48 時間インキュベーション後、各 CYP の典型基質の代謝の程度を測定して酵素活性を求めた。

結果：新鮮なヒト肝細胞を用いた検討で、オラパリブは CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性を誘導しなかった。CYP2B6 は、オラパリブ濃度 30 μM で酵素活性に軽度の誘導が認められたが、陽性対照に比べて誘導の程度は小さかった。

結論：オラパリブは CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性を誘導しなかった。CYP2B6 はオラパリブの検討最高濃度で軽度の誘導が認められたが、陽性対照に比べて誘導の程度は小さかった。

2.7.2.4.2.3.5 試験 1404083 (00008CYP_IND_HHEP)

ヒト肝細胞を用いたオラパリブによる CYP1A2、2B6 及び 3A4 誘導の評価

目的：ヒト初代培養肝細胞を用い、オラパリブによる CYP1A1/2、2B6 及び 3A4/5 誘導について評価。

試験方法：各 CYP の誘導は mRNA 発現量の変化及び酵素活性の測定により評価した。オラパリブ（0.061～133 μM）をヒトの凍結肝細胞（ドナー3 人）から調製した培養肝細胞とインキュベーションした。陽性対照についても検討した。2 日間のインキュベーション後、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量を定量的な逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法で評価し、各 CYP の典型基質を用いて酵素活性を測定した。

結果：オラパリブ濃度 44 μM までいずれの肝細胞（3 ロット：ドナー別）にも生存率に明らかな変化は認めれらなかったが、133 μM では形態変化により生存率は 64%に低下した。また、133 μM では mRNA 発現量及び酵素活性に明らかな低下もしくは増加幅の減少が認められ、さらに細胞毒性も示唆された。したがって、133 μM で得られた結果は解析から除外した。

オラパリブと肝細胞の 2 日間のインキュベーションにより、CYP1A2 の mRNA 発現量は肝細胞 2 ロットで最大 4.7 倍に増加した（陽性対照の 3.5%）。残りの 1 ロットでは mRNA 発現量に明らかな変化は認められなかった。CYP1A1/2 の酵素活性は、肝細胞 1 ロットでわずかに誘導された（最大で>2.9 倍：陽性対照の 6.3%）。残りの 2 ロットでは CYP1A1/2 の酵素活性に明らかな変化は認められなかった。

CYP2B6 の mRNA 発現量は 3 ロットのすべてで濃度依存的に増加し、最大で 6.1 倍であった（陽性対照の 71%）。CYP2B6 の酵素活性は 3 ロット中 2 ロットで濃度依存的に増加し、最大で 4.2 倍であった（陽性対照の 41%）。

CYP3A4 の mRNA 発現量は濃度依存的に増加し、最大で 65 倍であった（陽性対照の 40%）。一方、3 ロットすべてで CYP3A4/5 の酵素活性に明らかな変化は認められなかった。

結論：オラパリブにより CYP2B6 の mRNA 発現量及び酵素活性は誘導された。CYP1A2 への影響は非常に小さく、臨床で CYP1A2 基質への影響はほとんどないと考えられた。CYP3A4 については、酵素活性の変化は認められなかったが、mRNA 発現量は濃度依存的に顕著に増加し、肝及び小腸の CYP3A4 誘導は臨床的に影響する可能性が示唆された。したがって、CYP2B6 及び CYP3A4 の基質はオラパリブの影響を受け、臨床的に影響する可能性が示唆された。

2.7.2.4.2.3.6　試験 BE000778-11

オラパリブによる *in vitro* での CYP3A4 mRNA 誘導のパラメータ算出（試験 1404083 の追加解析）

試験 1404083 で得られた結果について追加解析を行った。CYP3A4 mRNA 誘導に関し、EC_{50} 値、E_{max} 値及び陽性対照に対する比率（%）を肝細胞ドナー毎に算出した。試験 1404083 の結果と同様、オラパリブによる CYP3A4 誘導作用は臨床的に影響する可能性が示唆された。

2.7.2.4.2.3.7　試験 8305966

ヒト肝ミクロソームを用いたオラパリブによる UGT1A1 及び 2B7 阻害の評価

目的：ヒト肝ミクロソームを用い、オラパリブによる UGT1A1 及び 2B7 阻害について評価。

試験方法：プールしたヒト肝ミクロソームを用い、オラパリブによる UGT1A1 及び 2B7 阻害作用（それぞれの典型基質にエストラジオール及びモルヒネを使用）を評価した。

結果：オラパリブは UGT1A1 を 30 及び 100 μM で濃度依存的に阻害したが、これより低い濃度（0.243、0.81、2.7 及び 9 μM）では阻害しなかった。UGT1A1 の酵素活性の平均値はオラパリブ 30 及び 100 μM で溶媒対照のそれぞれ 81.3 及び 48.1%であった（それぞれ 18.7 及び 51.9%の阻害）。UGT1A1 阻害の IC_{50} 値は 96.7 μM と算出された。同じ試験条件でトログリタゾン（UGT1A1 阻害剤）は 25 μM で UGT1A1 を阻害（74.7%）した。

検討したオラパリブ濃度（最高 100 μM）で UGT2B7 に対する阻害作用は認められなかった。UGT2B7 の酵素活性の平均値は検討したオラパリブ濃度で溶媒対照の 87.3%以上を示したが、同じ試験条件でメフェナム酸（UGT2B7 阻害剤）は 50 μM で UGT2B7 を阻害（91.2%）した。

結論：オラパリブは UGT1A1 を阻害し（検討最高濃度 100 μM で 51.9%阻害）、IC_{50} 値は 96.7 μM であった。UGT2B7 に対する阻害作用は検討最高濃度 100 μM でも認められなかった。

2.7.2.4.2.4　薬物相互作用（トランスポーター）

2.7.2.4.2.4.1　試験 KMX006

オラパリブ輸送におけるトランスポーターMDR1 及び BCRP 関与の評価

目的：オラパリブによる MDR1 及び BCRP 阻害について評価。

試験方法：ヒトの MDR1、BCRP 又はベクターのみを導入した MDCKII 細胞単層膜を用いてオラパリブの双方向輸送を評価した。また、ATPase 活性を測定することにより MDR1 及び BCRP の阻害を評価した。ATPase 活性測定には、MDR1 を発現させたヨトウガ（*Sf9*）昆虫細胞及び BCRP を過剰発現させた哺乳類細胞よりそれぞれ単離した膜小胞を用いた。

結果：オラパリブ濃度 1、3 及び 10 μM で膜透過性を評価した。Efflux ratio からオラパリブは MDR1 の基質ではあるが BCRP の基質ではないことが示された。また、オラパリブ（10 μM）は MDR1 によるビンブラスチンの輸送にわずかに影響し、MDR1 の ATPase 活性を阻害した。BCRP によるシメチジンの輸送はオラパリブにより阻害されたが、スルファラジン存在下で ATPase 活性は阻害されなかった。

結論：オラパリブは MDR1 の基質ではあるが BCRP の基質ではなかった。また、オラパリブは MDR1 及び BCRP を阻害する可能性が示された。

2.7.2.4.2.4.2　試験 KMN040

オラパリブによる MDR1 及び BCRP 阻害の評価

目的：オラパリブによる MDR1 及び BCRP 阻害について評価。

試験方法：MDCKII-MDR1 細胞及びコントロールの MDCKII 細胞を用い、オラパリブ非存在下、オラパリブ存在下（0.1～100 μM で 8 濃度）又はケトコナゾール（MDR1 阻害剤）存在下で、[^{3}H]-ジゴキシンの双方向輸送を評価した。同様に、MDCKII-BCRP 細胞及びコントロールの MDCKII 細胞を用い、オラパリブ非存在下、オラパリブ存在下（0.1～100 μM で 8 濃度）又は Ko143（BCRP 阻害剤）存在下で、[^{14}C]-PhIP の双方向輸送を評価した。

結果：MDCKII-MDR1 細胞で、オラパリブは[^{14}C]-ジゴキシンの基底膜側から頂端膜側への輸送を阻害しなかった。一方、ケトコナゾールでは efflux ratio はコントロールの 2.94%に低下した。MDCKII-BCRP 細胞で、オラパリブは[^{3}H]-PhIP の基底膜側から頂端膜側への輸送を阻害しなかったが、頂端膜側から基底膜側への輸送は増加した。オラパリブ濃度 100 μM で[^{14}C]-PhIP の efflux ratio はコントロールの 53%に低下したが、IC_{50} 値はデータの変動が大きく求めることができなかった。一方、Ko143 では efflux ratio はコントロールの 2.98%に低下した。

結論：オラパリブは MDR1 を阻害しなかったが、BCRP を阻害する可能性が示された。

2.7.2.4.2.4.3　試験 ADME-AZS-Wave3-140714

MDCKII-MDR1 細胞を用いたオラパリブによる MDR1 阻害の評価

目的：オラパリブによる MDR1（P-gp）阻害について評価。本試験は試験 KMN040 の追加試験として実施。

試験方法：MDCKII-MDR1 細胞を用い、ジゴキシン（5 μM）の膜透過性（基底膜側から頂端膜側）に対する高濃度のオラパリブ（17～500 μM で 6 濃度）の影響を検討した。阻害剤の陽性対象としてベラパミル（0.3～100 μM）を用いた。インキュベーション開始時の基底膜側、インキュベーション終了時の基底膜側及び頂端膜側の両方からインキュベーション溶媒を採取し、ジゴキシン濃度を HPLC-MS/MS で測定した。

結果：ジゴキシンの膜透過係数（P_{app}）は、オラパリブ非存在下では 15.5±0.426 cm/s (x10^{-6})であり、オラパリブ最高濃度 500 μM では 3.18±0.606 cm/s (x10^{-6})であった。検討した濃度範囲で阻害率は 11.1～108%であり、オラパリブによる MDR1（P-gp）阻害が認められた。見かけの IC_{50} 値は 76.0 μM であった。

結論：オラパリブと MDR1（P-gp）基質を併用した場合、MDR1（P-gp）基質の排出は阻害される可能性がある。

2.7.2.4.2.4.4　試験 KMX020

オラパリブが MRP2 の基質及び阻害剤であるかの評価

目的：オラパリブがヒト MRP2 の基質及び阻害剤であるかを評価。

試験方法：MDCKII-MRP2 細胞を用い、オラパリブ（0.1、1 及び 10 μM）の膜透過を MRP2 阻害剤 MK571 の非存在下又は存在下で評価した。また、ヒト MRP2 を発現させた *Sf9* 昆虫細胞から単離した膜小胞を用い、オラパリブ（0.3～100 μM）の ATP 依存的な取り込みについて検討し、オラパリブ（0.05～100 μM）の MRP2 阻害を ATPase 活性測定により評価した。

結果：MDCKII-MRP2 及び MDCKII-コントロール細胞における[^{14}C]-オラパリブの膜透過性は同程度であり、MK571 はオラパリブの膜透過を阻害しなかった。また、[^{14}C]-オラパリブの取り込みは *Sf9*-MRP2 及び *Sf9*-コントロール膜小胞のいずれでも測定できなかった。オラパリブ（10 μM）は MDCKII-MRP2 細胞におけるカルセインの透過を 24%阻害した（MK571 は 75%阻害）。*Sf9*-MRP2 膜小胞における検討で、オラパリブはプロベネシドで活性化した MRP2 の ATPase 活性に対して阻害作用を示さなかった。

結論：オラパリブは MRP2 の基質ではなかったが、阻害剤の可能性がある。

2.7.2.4.2.4.5　試験 KMX042

[^{14}C]-オラパリブを用いたヒト肝取り込みトランスポーターの基質及び阻害剤であるかの評価

目的：[^{14}C]-オラパリブのヒト肝細胞への取り込み、及び典型基質の取り込みに対する阻害作用の評価。

試験方法：[^{14}C]-オラパリブ（0.1～100 μM）とヒト肝細胞を 37ºC で 30 秒間インキュベーションし、肝細胞中の[^{14}C]-オラパリブを測定することで[^{14}C]-オラパリブの肝細胞への取り込みを評価した。次に[^{14}C]-オラパリブを各種トランスポーターの阻害剤（リファマイシン SV、タウロケノデオキシコール酸、シプロヘプタジン、ジクロフェナク及びシクロスポリン A）の非存在下及び存在下でインキュベーションし、肝取り込みトランスポーターの基質であるかを評価した。肝細胞への能動的輸送をオラパリブが阻害する可能性については、オラパリブ（1～100 μM）の非存在下及び存在下で典型基質の取り込みを測定することにより評価した。OATP、NTCP 及び OCT1 の典型基質として、それぞれ[^{3}H]-エストロン-3-硫酸、[^{3}H]-タウロコール酸及び[^{3}H]-1-メチル-4-フェニルピリジニウム（MPP^{+}）を用いた。

結果：[^{14}C]-オラパリブ濃度の肝細胞：培地比は 4.24～11.7 であり、[^{14}C]-オラパリブの肝細胞への取り込みが認められたが、データ変動が大きく濃度依存的な取り込みかどうかは評価できなかった。トランスポーター阻害剤によるオラパリブ取り込み阻害の程度は、12.4%（タウロケノデオキシコール酸）から 41.8%（シクロスポリン A）の範囲にあった。しかしながら、阻害剤非存在下（溶媒対照）のデータ変動が大きいこと、及び試験期間を通してオラパリブの取り込み速度が低下したことから阻害剤による取り込み阻害の結果は解釈が困難であった。これら結果の定量的評価から[^{14}C]-オラパリブの肝細胞への取り込みに OATP の関与が示唆された。[^{3}H]-エストロン-3-硫酸及び[^{3}H]-タウロコール酸の取り込み阻害はオラパリブ濃度 100 μM のみで認められ、それぞれ 25.7 及び 22.7%であった。[^{3}H]-MPP^{+}の取り込み阻害はオラパリブ濃度 10 μM 以上で 50%超であり、オラパリブは OCT1 による取り込みを阻害することが示唆された。MPP^{+}測定の技術的問題から測定値の信頼性に懸念はあるが、暫定的に算出した IC_{50} 値は 11.9 μM（5.2 μg/mL）であった。

結論：[^{14}C]-オラパリブの肝細胞への取り込みが認められたが、濃度依存的な取り込みかどうかは評価できなかった。[^{14}C]-オラパリブの肝細胞への取り込みには OATP が関与すると考えられた。オラパリブは検討した最高濃度（100 μM）でのみ OATP 及び NCTP を阻害した。オラパリブによる OCT1 阻害の暫定的な IC_{50} 値は 11.9 μM（5.2 μg/mL）であった。

2.7.2.4.2.4.6　試験 KMN037

HEK-293-OATP1B1 細胞を用いたオラパリブによる OATP1B1（*SLCO1B1*）阻害の評価

目的：HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、オラパリブによる OATP1B1 阻害について評価。

試験方法：HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、オラパリブ（1～100 μM）存在及び非存在下で[^{3}H]-エストラジオールグルクロニド（OATP1B1 の典型基質）の取り込みを評価した。

結果：HEK-293-OATP1B1 細胞で、オラパリブ濃度に依存して[^{3}H]-エストラジオールグルクロニドの取り込みは減少した。IC_{50} 値は 20.3 μM（8.8 μg/mL）であった。

結論：オラパリブは HEK-293-OATP1B1 細胞で[^{3}H]-エストラジオールグルクロニドの取り込みを阻害し、IC_{50} 値は 20.3 μM（8.8 μg/mL）であった。

2.7.2.4.2.4.7　試験 KMN046

HEK-293-OATP1B1 細胞を用いたオラパリブによる[^{3}H]-プラバスタチンの取り込み阻害の評価

目的：HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、オラパリブによる OATP1B1 を介した[^{3}H]-プラバスタチン取り込み阻害を評価。

試験方法：HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、オラパリブ（0.1～100 μM）存在及び非存在下、37ºC で 1 分間インキュベーションし、[^{3}H]-プラバスタチンの取り込みを評価した。

結果：HEK-293-OATP1B1 細胞で、オラパリブ濃度に依存して[^{3}H]-プラバスタチンの取り込みは減少した。IC_{50} 値は 27.1 μM（11.8 μg/mL）であった。

結論：オラパリブは HEK-293-OATP1B1 細胞で[^{3}H]-プラバスタチンの取り込みを阻害し、IC_{50} 値は 27.1 μM（11.8 μg/mL）であった。

2.7.2.4.2.4.8　試験 13ASTRUKP7S1

HEK-293 細胞を用いたオラパリブの OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質であるかの評価

目的：HEK-293-OATP1B1、HEK-293-OATP1B3 及び HEK-293-OCT1 細胞を用い、オラパリブが OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質である可能性を評価。

試験方法：HEK-293-OATP1B1、HEK-293-OATP1B3 及び HEK-293-OCT1 細胞を用い、オラパリブ（1、10 及び 100 μM）の輸送を評価した。OATP1B1 及び OATP1B3 の検討では陽性対照にアトルバスタチン（0.15 μM）を用い、OCT1 の検討では陽性対照に MPP^+（5 μM）を用いた。

結果：HEK-293-OATP1B1 及び HEK-293-OATP1B3 細胞におけるオラパリブの influx rate の HEK-293-コントロール細胞における influx rate の比は、検討した 3 濃度すべてで OATP1B1 及び OATP1B3 の両方とも 2.0 未満であった。これに対しアトルバスタチンの influx rate の比は OATP1B1 及び OATP1B3 でそれぞれ 20.3 及び 13.1 であった。また、HEK-293-OCT1 細胞と HEK-293-コントロール細胞における influx rate の比も検討した濃度すべてで 2.0 未満であり、MPP^+の influx rate の比は 59.6 であった。

結論：オラパリブは OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなかった。

2.7.2.4.2.4.9　試験 13ASTRUKP7S2

HEK-293 細胞を用いたヒト取り込みトランスポーターOATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、ヒト排出トランスポーターMATE1 及び MATE2-K に対するオラパリブ阻害作用の評価、並びに膜小胞を用いたヒト排出トランスポーターMRP2 に対するオラパリブ阻害作用の評価

目的：HEK-293 細胞に発現させた OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 に対するオラパリブの阻害評価、HEK-293 細胞に発現させた MATE1 及び MATE2-K に対するオラパリブの阻害評価、並びに膜小胞に発現させた MRP2 に対するオラパリブの阻害評価。

試験方法：OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K をそれぞれ発現させた HEK-293 細胞を用い、オラパリブ（0.3～100 μM）存在下及び非存在下で各トランスポーターの典型基質の取り込みを測定した。また各陽性対照の存在下でも取り込みを測定した。各トランスポーターの典型基質には、それぞれアトルバスタチン（0.15 μM）、MPP^+（5 μM）、MPP^+（5 μM）、パラアミノ馬尿酸（PAH；10 μM）、フロセミド（5 μM）、メトホルミン（50 μM）及び 4(4-(ジエチルアミノ)スチリル)-N-メチルピリジニウムヨウ化物（ASP：1 μM）を用いた。陽性対照にはそれぞれリファマイシン SV（10 μM）、レパグリニド（600 μM）、イミプラミン（300 μM）、プロベネシド（100 μM）、プロベネシド（100 μM）、シメチジン（100 μM）及びオンダンセトロン（100 μM）を用いた。

MRP2 発現膜小胞への 5(6)-カルボキシ-2',7'-ジクロロフルオレセイン（CDCF、5 μM）の取り込みをオラパリブ（0.3～100 μM）存在下及び非存在下で測定し、陽性対照には MK571（100 μM）を用いた。

結果：OATP1B3 によるアトルバスタチンの輸送は検討したオラパリブ濃度範囲（0.3～100 μM）で濃度依存的な阻害を受けなかったが、最高濃度では 24.8%阻害された。したがって OATP1B3 阻害の IC_{50} 値は 100 μM 超であった。OCT1 及び OCT2 による MPP^+の輸送は濃度依存的に阻害され、IC_{50} 値はそれぞれ 37.9 及び 19.9 μM であった。OAT1 による PAH の輸送はオラパリブ濃度（0.3～100 μM）に依存した阻害ではなかったが、最高濃度では 13.5%阻害された。したがって OAT1 阻害の IC_{50} 値は 100 μM 超であった。OAT3 によるフロセミドの輸送、MATE1 によるメトホルミンの輸送及び MATE2-K による ASP の輸送はいずれも濃度依存的に阻害され、IC_{50} 値はそれぞれ 18.4、5.5 及び 47.1 μM であった。

MRP2 による CDCF の取り込み阻害については異なる試験形で 2 回検討を実施した。濃度依存的な阻害は認められず、オラパリブは MRP2 の阻害剤ではなかった。

結論：オラパリブは OATP1B3、OAT1 及び MRP2 を阻害しなかった。しかしながら、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 37.9、19.9、18.4、5.5 及び 47.1 μM であった。したがって、これらトランスポーターの基質と併用した場合、オラパリブはこれらの体内動態に影響する可能性がある。

2.7.3　臨床的有効性

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　　頁

	目次	2
	略語及び専門用語一覧表	7
	本概要内における取り決め	9
2.7.3.1	背景及び概観	12
2.7.3.1.1	背景	12
2.7.3.1.1.1	卵巣癌の満たされていない医療ニーズ	12
2.7.3.1.1.2	生物学的根拠	14
2.7.3.1.2	オラパリブの臨床開発プログラムの概観	14
2.7.3.1.3	重要な試験デザインの特徴及び方法の概観	15
2.7.3.1.3.1	対象患者集団の選択	16
2.7.3.1.3.2	有効性データの併合解析	17
2.7.3.1.3.3	無作為化及び盲検化	17
2.7.3.1.3.4	対照薬の選択	17
2.7.3.1.3.5	投与期間	17
2.7.3.1.3.6	オラパリブの用量	17
2.7.3.1.3.7	有効性の評価項目	17
2.7.3.1.3.7.1	PFS に関する方法論的 / 統計学的検討事項	18
2.7.3.1.3.7.2	有効性の副次評価項目	20
2.7.3.1.3.7.3	RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく病勢進行又は死亡までの期間	21
2.7.3.1.3.7.4	SOLO2 試験における統計学的検定手順及び多重性の調整	21
2.7.3.1.3.7.5	試験 19 における統計学的検定手順及び多重性の調整	22
2.7.3.1.3.7.6	有効性の他の副次評価項目	22
2.7.3.1.3.7.7	健康関連 QoL（HRQoL）	23
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	23
2.7.3.2.1	評価資料として提出する臨床試験の一覧表	24
2.7.3.2.2	個々の試験の説明的記述	25
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	29
2.7.3.3.1	SOLO2 試験（主要な第 III 相白金製剤感受性再発卵巣癌維持療法試験）	29
2.7.3.3.1.1	主な選択基準／除外基準	31
2.7.3.3.1.1.1	主な選択基準	31
2.7.3.3.1.1.2	主な除外基準	32
2.7.3.3.1.2	解析方法	32
2.7.3.3.1.3	感度分析	33
2.7.3.3.1.4	*BRCA* 変異の有無	33
2.7.3.3.1.5	患者の内訳	34

2.7.3.3.1.5.1 人口統計学的特性及び基準値特性 37
2.7.3.3.1.6 治験実施計画書からの逸脱 40
2.7.3.3.1.7 全般的な曝露状況 40
2.7.3.3.1.8 有効性の結果 41
2.7.3.3.1.8.1 無増悪生存期間 44
2.7.3.3.1.8.2 二次進行（又は死亡）までの期間 50
2.7.3.3.1.8.3 全生存期間 52
2.7.3.3.1.8.4 投与中止（又は死亡）までの期間（TDT） 53
2.7.3.3.1.8.5 最初の後治療又は死亡までの期間（TFST） 54
2.7.3.3.1.8.6 2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST） 55
2.7.3.3.1.8.7 病勢進行後の後治療 56
2.7.3.3.1.8.8 健康関連 QoL 57
2.7.3.3.1.8.9 その他の有効性の副次評価項目 58
2.7.3.3.2 試験 19（第 II 相白金製剤感受性再発卵巣癌維持療法試験） 59
2.7.3.3.2.1 主な選択基準／除外基準 60
2.7.3.3.2.1.1 主な選択基準 60
2.7.3.3.2.1.2 主な除外基準 60
2.7.3.3.2.2 解析方法 60
2.7.3.3.2.3 *BRCA* 変異の有無 61
2.7.3.3.2.4 患者の内訳 62
2.7.3.3.2.5 人口統計学的特性及び基準値特性 64
2.7.3.3.2.6 治験実施計画書からの逸脱 68
2.7.3.3.2.7 全般的な曝露状況 68
2.7.3.3.2.8 有効性の結果 68
2.7.3.3.2.8.1 無増悪生存期間 71
2.7.3.3.2.8.2 全生存期間 73
2.7.3.3.2.8.3 探索的解析：投与中止（又は死亡）までの期間 75
2.7.3.3.2.8.4 探索的解析：最初の後治療（又は死亡）までの期間 77
2.7.3.3.2.8.5 探索的解析：2 番目の後治療（又は死亡）までの期間 79
2.7.3.3.2.8.6 健康関連 QoL 81
2.7.3.3.2.8.7 後治療 81
2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討 83
2.7.3.3.3.1 オラパリブの臨床開発プログラムを通しての有効性の要約 83
2.7.3.3.3.1.1 SOLO2 試験と試験 19 の有効性データの比較 83
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 87
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 87
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 89
2.7.3.5.1 試験 19：長期投与と忍容性 89
2.7.3.5.2 SOLO2 試験：長期投与と忍容性 92

表目次

表 1　本申請において提出する卵巣癌患者を対象としたオラパリブの有効性試験の主な試験デザイン特徴 16
表 2　オラパリブ維持療法の臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験 24
表 3　SOLO2 試験における実施医療機関と Myriad の検査による生殖細胞系 *BRCA* 変異状態（FAS） 33
表 4　SOLO2 試験（錠剤）：*BRCA1* 変異及び *BRCA2* 変異の状態（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 34
表 5　SOLO2 試験（錠剤）：患者の内訳（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 36
表 6　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性の要約（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団及び日本人集団） 38
表 7　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける、前治療の白金製剤を含む化学療法のレジメン数（FAS） 40
表 8　SOLO2 試験（錠剤）における主要な有効性評価項目の結果（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団及び日本人患者集団：データカットオフ 2016 年 9 月 19 日） 42
表 9　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における PFS の感度分析（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 47
表 10　SOLO2 試験（錠剤）：Informative な打ち切り例を含めた PFS（BICR 評価による）の要約（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 48
表 11　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における後治療の内容（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 57
表 12　TOI スコアのベースラインからの変化量：MMRM（FAS） 58
表 13　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異及び t*BRCA* 変異の状態 62
表 14　試験 19（カプセル剤）：患者の内訳（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 63
表 15　試験 19（カプセル剤）：人口統計学的特性及び基準値特性（FAS、g*BRCA* 変異陽性サブグループ、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループ） 65
表 16　試験 19（カプセル剤）：主な有効性評価項目の結果 69
表 17　試験 19（カプセル剤）：FAS における PFS の感度分析（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日） 72
表 18　試験 19（カプセル剤）：変異の有無別にみた後治療を受けた患者の例数及び後治療として PARP 阻害薬を投与された患者の例数 82
表 19　SOLO2 試験及び試験 19 の主な有効性評価項目の結果 85
表 20　SOLO2 試験（錠剤）：オラパリブの時期別平均 1 日投与量 88
表 21　試験 19（カプセル剤）：投与期間（年）別の患者数（%） 91
表 22　SOLO2 試験（錠剤）：投与期間（年）別の患者数（%）（安全性解析対象集団） 92

図目次

図 1　多重検定手順 19
図 2　有効性の評価項目の概観 20
図 3　SOLO2 試験の試験デザインの概観 30
図 4　SOLO2 試験：主な有効性評価項目の結果の図示（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 44
図 5　SOLO2 試験：FAS における PFS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 45
図 6　SOLO2 試験：日本人集団における PFS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日） 45
図 7　SOLO2 試験：FAS における PFS（BICR 評価による）の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 46
図 8　SOLO2 試験（錠剤）：Informative な打ち切り例を明らかにした BICR 評価による PFS（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 48
図 9　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における PFS のフォレストプロット（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日) 50
図 10　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における PFS2 の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 51
図 11　SOLO2 試験（錠剤）：日本人集団における PFS2 の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 51
図 12　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 52
図 13　SOLO2 試験（錠剤）：日本人集団における OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 53
図 14　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における TDT の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 54
図 15　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における TFST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 55
図 16　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における TSST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 56
図 17　試験 19 のフローチャート 59
図 18　試験 19（カプセル剤）：FAS における PFS（治験担当医師の評価による）の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日） 71
図 19　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける PFS（治験担当医師の評価による）の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日） 72
図 20　試験 19（カプセル剤）：FAS における OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日） 74
図 21　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日） 75
図 22　試験 19（カプセル剤）：FAS における TDT の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 76

図 23　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TDT の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）.....77
図 24　試験 19（カプセル剤）：FAS における TFST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）.....78
図 25　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TFST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日）.....79
図 26　試験 19（カプセル剤）：FAS における TSST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日）.....80
図 27　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TSST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）.....81

略語及び専門用語一覧表

本概要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
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity (for HRQoL analyses, AUC is defined as “area under the curve”) ：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
bd	Twice daily：1 日 2 回
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下での独立中央評価
BoR	Best Overall Response：最良総合効果
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised) ：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
Integrated BRAC*Analysis*® BRACAnalysis CDx®	The test consists of gene sequencing and large rearrangement Analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their CLIA facility ：Myriad Genetics 社が同社の CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）認証施設で実施する *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成る検査（別名 CLIA BRAC*Analysis*®） The test consists of gene sequencing and large rearrangement Analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility：Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation（QSR）準拠施設で実施する *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
BRCAm	*BRCA* mutated：*BRCA* 遺伝子変異陽性（本文中では「*BRCA* 変異陽性」と略して表記）
CA-125	Cancer Antigen-125 (tumour biomarker) ：腫瘍抗原 125（腫瘍マーカー）
CDx	Companion diagnostic：コンパニオン診断薬
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, formerly known as the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ：欧州ヒト用医薬品委員会。以前は医薬品委員会（CPMP）として知られていた。
CI	Confidence interval：信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CR	Complete response：完全奏効
CRF	Case report form：症例報告書
CSP	Clinical study protocol：治験実施計画書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DCIS	Ductal carcinoma in situ：腺管上皮内癌
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率

略語及び専門用語	用語の説明
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DSB	Double-strand DNA breaks：DNA 二本鎖切断
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EDR	Early discrepancy rate (defined as the frequency of BICR progressions declared before the investigator review progressions [≥2 weeks earlier and including progressions declared by BICR but not investigator] as a proportion of all BICR review progressions)
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian：癌療法の機能的評価（卵巣癌）
FAS	Full Analysis Set：最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
g*BRCA*m	Germline *BRCA* mutated：g*BRCA* 遺伝子変異陽性
HGSOC	High-grade serous ovarian cancer：高悪性度漿液性卵巣癌
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRD	Homologous recombination deficient/deficiency：相同組み換え修復機能不全
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連の生活の質
HRR	Homologous recombination repair：相同組み換え修復
IC_{90}	90% maximal inhibitory concentration：90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ITT	Intent-to-treat
IVRS	Interactive voice response system：電話を使った音声応答による登録システム
KM	Kaplan-Meier
LDR	Late discrepancy rate (defined as the frequency of BICR review progressions declared after the investigator review [≥2 weeks later and including progressions declared by investigator review but not BICR] as a proportion of all discrepancies [including early and late discrepancies])
MMRM	Mixed models for repeated：反復測定混合モデル
MTP	Multiple testing procedures：多重検定手順
NC	Not calculable：算出不能
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase：ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ
PARPi	PARP inhibitor：PARP 阻害薬
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	Time from start of randomisation to second progression or death：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間

略語及び専門用語	用語の説明
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin：ペグ化リポソームドキソルビシン
PR	Partial response：部分奏効
PSR	Platinum-sensitive relapsed ：白金製剤感受性再発
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SAP	Statistical Analysis plan：統計解析計画書
SD	Standard deviation：標準偏差
t*BRCA*	Tumour *BRCA*：腫瘍 *BRCA*
t*BRCA*m	Tumour *BRCA* mutated (mutations detected in the tumour) ：腫瘍 *BRCA* 変異陽性（*BRCA* 変異が腫瘍で認められる）
TDT	Time to discontinuation of treatment or death (defined as time from randomisation to discontinuation of study treatment or death) : 投与中止又は死亡までの期間（無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間）
TFST	Time to first subsequent therapy or death (defined as time from randomisation to start of first subsequent therapy or death [ie, following discontinuation of randomised study treatment]) : 最初の後治療又は死亡までの期間（無作為割付けから最初の後治療の開始又は死亡［すなわち無作為割付けした治療の中止］までの期間）
TOI	Trial outcome index
TSST	Time to second subsequent therapy or death (defined as time from randomisation to the start of second subsequent therapy or death) ：2 番目の後治療又は死亡までの期間（無作為割付けから 2 番目の後治療の開始又は死亡までの期間）
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor：血管内皮細胞増殖因子
vs	Versus：対
VUS	Variants of unknown significance：意義不明の変異

本概要内における取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれている。例えば D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0816C00002 試験は、本概要を通じて SOLO2 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一

2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるので当該表記による記載は避ける）。

上記の取り決めの例外としては、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験及び D081CC00001 試験は D081BC00001 試験（試験 01）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D081A、D0810 及び D081C）、試験 01 との混同を避けるために省略せずに記載する。D0810C00008 試験及び D9010C00008 試験は D0816C00008 試験（試験 08）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D0810C 及び D9010C）、試験 08 との混同を避けるために省略せずに記載する。同様に、D0810C00004 試験及び D0810C00007 試験（いずれもプロジェクトコードは D0810）はそれぞれプロジェクトコードの異なる D0816C00004 試験（試験 04）及び D0816C00007 試験（試験 07）との混同を避けるために省略せずに記載する。

乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）関連用語

本概要で「*BRCA* 変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）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 2008、Richards et al 2015）に従い、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 変異又は *BRCA2* 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* 変異に特に言及する際は、g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、実施医療機関で実施した検査（症例報告書〔CRF〕に記録）のみに基づいて g*BRCA* 状態が判明している患者を除き、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）に基づいて実施された Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査で g*BRCA* 変異を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、米国の Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRACAnalysis® コンパニオン診断検査（CDx）により g *BRCA* 変異を確認した患者の集団には、Myriad CDx g*BRCA* という略語を使用する。
- 腫瘍で *BRCA* 変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 変異であることを示す t*BRCA* という略語を用いる。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 変異を有し、g*BRCA* 変異がないことがわかっている患者については、体細胞に *BRCA* 変異があることを示す s*BRCA* という略語を用いる。
- 病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有する患者は、*BRCA* 変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCAm*）、血液又は腫瘍検体で検出された *BRCA* 変異状態によって、g*BRCAm*、s*BRCAm* 又は t*BRCAm* で示す。
- 意義不明の変異（VUS）については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS 又は t*BRCA* VUS）と記載する。
- *BRCA* 野生型又は *BRCA* 多型を有する患者は *BRCA* 野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。これには、g*BRCA* 野生型（g*BRCA*wt）又は t*BRCA* 野生型（t*BRCA*wt）及び *BRCA* 変異陰性（*BRCA* non-mutated）がある。
  - 解析にあたり、*BRCA* 野生型を有する患者と意義不明の変異（VUS）を有する患者は併合する（すなわち、*BRCAwt*/VUS）。

本概要内で D0810C00019 試験（試験 19）のデータについて記載する場合、「g*BRCA* 変異不明」という用語は、「g*BRCA* 変異に関するデータなし」と同義語として扱い、患者の g*BRCA* 変異状態が判定されていなかったことを示すものとする。

化合物名

「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」では、治験薬コード AZD2281 又は KU-0059436 として知られている原薬の名称として、一般名「オラパリブ」を一貫して用いる。治験総括報告書並びに「臨床概要」の 2.7.1 項及び 2.7.2 項では、原薬に言及する際に適宜、AZD2281 又は KU-0059436 を用いることがある。

他の文書との相互参照

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）の他の項及びモジュールを相互参照する場合、「第 2 部 2.7.3 項参照」のように記載する。

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、試験 19 の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、適宜、項番号なしの項目見出しを使用し、例えば「第 3 部 P.2.2.1 項」又は「第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development 参照」とする。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

2.7.3.1.1.1 卵巣癌の満たされていない医療ニーズ

卵巣癌は重篤で致死的な疾患である。2016 年に、米国では 22,280 例の卵巣癌が新たに診断され、約 14,420 人の女性が卵巣癌によって死亡すると推定されている（SEER Cancer Statistics Factsheets 2016）。本邦における卵巣癌の罹患数は、毎年約 9,000 人が報告され、2010 年は 9,918 人、2011 年は 9,314 人、2012 年は 9,384 人であった（NCC 2016）。発見時には一般に病期が進行していることもあり、5 年生存率は全ステージでは 46%、ステージ後期では 29%である（Siegel et al 2017）。80%を超える患者で白金製剤による初回化学療法が奏効するものの、大多数の患者はその後に再発する（Colombo et al 2010）。卵巣癌患者は多くが再発するが、再発した場合は治癒不能であり、無病期間を延ばすための積極的な治療と、毒性に対する忍容性及び副作用プロファイルとのバランスをとるのが極めて難しい（Lancet 2009）。

オラパリブは経口投与が可能なヒトポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害薬であり、正常細胞には作用せず、DNA 修復機構が破綻した腫瘍細胞を選択的に死滅させる。オラパリブは DNA の 1 本鎖切断の切断部で PARP を捕捉し、DNA 修復を妨げる（Murai et al 2012）。PARP が捕捉された DNA の 1 本鎖切断部は、DNA 複製に伴って、2 本鎖切断（DSB）が生じる。DSB は通常、正確な相同組換え修復（HRR）により修復されるが、相同組換え修復機構が破綻（HRD）した腫瘍細胞では、DSB を効率よく修復できず、正常細胞と比較して腫瘍細胞が選択的に死滅する。*BRCA* 遺伝子変異は高悪性度の漿液性卵巣癌で多く認められているといわれており（Alsop et al 2012a、Alsop et al 2012b、Dann et al 2012）、*BRCA1/2* 変異を有する腫瘍細胞では、BRCA1/BRCA2 タンパク質の機能喪失により、相同組み換え修復機構が機能しなくなり（HRD）（McCabe et al, 2006）、DSB を誘発する白金製剤に対する感受性が増大する（Hennessy et al 2010）。そのため、*BRCA* 変異は白金製剤感受性の上皮性卵巣癌でより高頻度に認められる（Dann et al 2012、Hennessy et al 2010）。

高悪性度漿液性卵巣癌は、*BRCA* 変異の発現率が高いのに加え、HRD 又は *BRCA*ness（*BRCA1/2* 遺伝子の発現が何らかの因子により抑えられている状態）を有する率が高いという特徴がある。まず、高悪性度漿液性卵巣癌では TP53 の変異及び HRD に起因するゲノム不安定性パターンがほぼ全例に認められる（Bowtell 2010, Bowtell et al 2015）。更に、高悪性度漿液性卵巣癌患者で白金製剤を含む化学療法の治療効果が高いことについては、このように HRD を有する腫瘍が多い点が背景にあると示唆されている（Bowtell 2010）。したがって、白金製剤感受性をマーカーとして利用し、腫瘍の HRR 機能が損なわれている患者、すなわち維持療法においてオラパリブによる治療によるベネフィットを得ることができる患者を特定できる可能性がある。

BRCA（HRR に重要な役割を果たすタンパク質）の機能が欠損している細胞は、PARP 阻害薬に高い感受性を示し（Farmer et al 2005）、*BRCA* 変異が認められると既に白金製剤感受性と確認されている腫瘍における白金製剤への感受性がより高くなる（Hennessy et al 2010, Pennington et al 2014）。*BRCA1/2* 変異がない場合でも、他の機序により HRR に問題が生じる可能性があるが、原因となる異常又は *BRCA*ness 表現型の浸透率について十分には明らかになっていない。ただし、

複数回の又は直近の白金製剤を含む化学療法に対し感受性を示していることは患者の臨床的な選択要因となりえ、これに基づいてオラパリブ治療がベネフィットをもたらすと思われる卵巣癌患者を特定できる。

ここでの焦点となる白金製剤感受性再発は、臨床的には白金製剤による治療で奏効し、白金製剤を含む化学療法の最終投与後 6 カ月以上再発又は病勢進行が認められない場合と定義される（Colombo et al 2010、Pfisterer and Ledermann 2006）。白金製剤感受性再発（PSR）卵巣癌患者に対する主要レジメンは、さらなる白金製剤による化学療法である（例：カルボプラチン/パクリタキセル、カルボプラチン/ゲムシタビン、シスプラチン/ゲムシタビン及びカルボプラチン/ペグ化リポソームドキソルビシン［PLD］による 2 剤化学療法）（Ledermann and Kristeleit 2010）。

白金製剤感受性卵巣癌では、再発して奏効し、その後にまた再発するというパターンであるため、患者は疾患の経過により複数の化学療法を受ける場合が多い。白金製剤による化学療法は毒性があることから、一般に治療サイクル数が限定され、その後は待機的経過観察となり、その間は再発の有無について積極的に患者のモニタリングを継続する。

有効な化学療法による治療が毒性のために限定されてしまう再発卵巣癌患者では、患者を治療していく過程で、積極的な癌のコントロールを継続的に行うために維持療法として忍容可能な治療の選択肢を導入する余地がある。このような状況で使用する薬剤は、投与が簡便で、かつ忍容性が良好でなければならない。再発を大きく遅らせ、無増悪生存期間（PFS）を延ばし、さらなる化学療法の実施時期を遅らせることは、臨床的に意味のあるベネフィットを提供し、また経過観察の間に患者が経験する不安を抑えられる可能性もある。

米国では 2016 年 12 月に、VEGF 阻害薬ベバシズマブ（アバスチン®）及び白金製剤を含む化学療法とそれに引き続くベバシズマブ単独療法が、白金製剤感受性再発卵巣癌の二次治療として承認された（本邦においてアバスチンは「卵巣癌」の効能・効果で 2013 年に承認された）。2017 年 8 月時点で、オラパリブ（カプセル剤及び錠剤）及び rucaparib（錠剤）が、進行卵巣癌の治療選択肢として承認されている（オラパリブ：米国食品医薬品局〔FDA〕が承認した検査で確認された g*BRCA* 変異陽性の卵巣癌、rucaparib：FDA が承認した検査で確認された *BRCA* 変異陽性の卵巣癌）。オラパリブの進行卵巣癌における使用は、既に 3 レジメン以上の化学療法歴がある患者、及び rucaparib の使用は 2 レジメン以上の化学療法歴がある患者のみに限定されている。ただし、白金製剤感受性再発卵巣癌における維持療法におけるオラパリブ（錠剤）の使用に関しては、g*BRCA* 変異の有無による制限はない。本邦ではオラパリブのカプセル剤は承認されておらず、錠剤における本申請がオラパリブの最初の承認申請となる。

（g*BRCA* 変異の有無に関係なく）卵巣癌の治療法として他に FDA 及び厚生労働省から承認されているのは、白金製剤（カルボプラチン、シスプラチン等）をはじめとする化学療法剤、カンプトテシン/トポイゾメラーゼ阻害薬（トポテカン塩酸塩等）、アルキル化剤（ドキソルビシン塩酸塩、PLD 塩酸塩、シクロホスファミド）、代謝拮抗薬（ゲムシタビン塩酸塩）、微小管阻害剤（パクリタキセル等）である。血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬であるベバシズマブ（アバスチン®）は、パクリタキセル、PLD 又はトポテカンとの併用で、白金製剤抵抗性の再発上皮卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌で、前化学療法が 2 レジメンまでの患者の治療に承認されている。なお、最近、米国において、オラパリブ以外の PARP 阻害剤である niraparib が、白金製剤を含む化学療法が完全奏効又は部分奏効を示している上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の再発例に対する維持療法として 2017 年 3 月に承認された。

2.7.3.1.1.2 生物学的根拠

オラパリブは、経口投与可能なヒトポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）（PARP-1、PARP-2 及び PAPR-3）の強力な阻害剤であり、*BRCA* 変異陽性癌細胞等、DNA 修復機構が破綻した癌細胞のみを選択的に死滅させる。オラパリブを本邦において維持療法としても利用できれば、*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者にとって、より早期にオラパリブによる標的治療を受けることができ、次の化学療法が必要となるまでの期間を延長する機会が与えられることになる。オラパリブは忍容性プロファイルも許容可能かつ、病勢コントロール期間を延長し、病勢の進行や関連症状の発現を遅らせ、さらなる治療が必要になるのを延期させることができる効果的な維持療法である。

カプセル剤は投与カプセル数が多いため（50 mg カプセル×8 カプセルを 1 日 2 回、合計 16 カプセルで 1 日用量 800 mg）、より少ない投与数で治療量を送達可能な錠剤の開発を行った（150 mg 錠×2 錠を 1 日 2 回、合計 4 錠で 1 日用量 600 mg）。したがって、錠剤はより簡便な投与で、患者にとって同等の有効性・安全性が得られることが期待される。第 III 相試験では錠剤を使用し、150 mg 錠×2 錠を 1 日 2 回投与することとしている（1 日用量 600 mg）。錠剤とカプセル剤では溶解度を高めるために用いた技術が異なっており、単独投与での推奨用量も異なり、カプセル剤が 400 mg 1 日 2 回に対し、錠剤は 300 mg 1 日 2 回である。

本概要で検討した臨床データ及びその他の試験データから、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与は、*BRCA* 変異性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者にとって好ましいリスクベネフィットを示す有効な維持療法の選択肢であることが確認されている。

2.7.3.1.2 オラパリブの臨床開発プログラムの概観

本概要には、下記の申請効能・効果及び用法・用量の裏付けとなるオラパリブの臨床試験プログラムにおける有効性データを提示する。

申請効能・効果：*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌

効能・効果に関連する使用上の注意：

1. 白金製剤感受性の再発例を対象とすること。

2. 直近の白金製剤を含む化学療法終了後に奏効を示している患者を対象とすること。

3. *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。検査にあたっては、承認された検査方法を用いて測定すること。

4. 「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。

申請用法・用量：通常、成人にはオラパリブとして 300 mg（150 mg 錠 2 錠）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。

原疾患の病勢が進行するまで投与を継続することが望ましい。

用量調節：有害事象の管理のため投与を中断することができ、減量も検討できる。推奨用量から 250 mg 1 日 2 回（150 mg 錠×1 錠＋100 mg 錠×1 錠、1 日用量 500 mg）に減量する。さらなる減

量が必要な場合は、200 mg 1 日 2 回（100 mg 錠×2 錠、1 日用量 400 mg）に減らすことを推奨する。

申請効能・効果に関する試験

今回のオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与の承認申請は、評価資料となる 2 試験、すなわち、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験（SOLO2 試験、錠剤を用いて実施）及び無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 II 相試験（試験 19、カプセル剤を用いて実施）の結果に基づき行われた。300 mg 1 日 2 回のオラパリブの用量は、オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の有効性及び安全性プロファイルがカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与のプロファイルと同等であることが確認された第 I 相試験（D0810C00024 試験〔試験 24〕）のデータに基づいて選択された（2.7.3.4項参照）。

SOLO2 試験及び試験 19 には、申請する効能・効果、すなわち、直近の白金製剤による化学療法後に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している白金製剤感受性（最後から 2 番目の白金製剤レジメンに基づく）の再発卵巣癌で、2 レジメン以上の白金製剤による前治療歴がある患者が含まれている。SOLO2 試験及び試験 19 の双方とも、改変した「固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）」に基づく PFS に統計学的に有意な延長が認められ、試験の主要目的が達成された。

オラパリブ錠剤の申請効能・効果（*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌）を支持する有効性データは、計 560 例から得られた。そのうち 295 例は、錠剤を用いた試験（SOLO2 試験）においてg*BRCA* 変異を有することが確認され、無作為割付けされた患者であり、265 例は、カプセル剤を用いた試験（試験 19）で *BRCA* の状態を問わず無作為割付された患者であった。なお、SOLO2 試験には日本人患者 14 例（全例がコンパニオン診断システムとして申請している Myriad BRACAnalysis CDx® で g*BRCA* 変異陽性であることが確認された）が割り付けられ、日本人g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者の有効性データが得られた。試験 19 には日本人患者は含まれていない。

2.7.3.1.3　重要な試験デザインの特徴及び方法の概観

本項では、オラパリブの臨床開発プログラムを通じた有効性データの解析に関連する、重要な試験デザインの特徴及び方法について考察する。一般に、本概要2.7.3.2.2項の個々の試験の記述又は完全な治験総括報告書（第 5 部 3.5.1 項参照）に記載されている試験デザイン及び方法の詳細事項は、ここには記載しない。表 1に、臨床的有効性の試験に関する主な試験デザインの特徴を示す。

表 1　本申請において提出する卵巣癌患者を対象としたオラパリブの有効性試験の主な試験デザイン特徴

	D0816C00002 SOLO2 試験 第 III 相白金製剤感受性再発卵巣癌維持療法試験（評価資料）	D0810C00019 試験 19 第 II 相白金製剤感受性再発卵巣癌維持療法試験（評価資料）
対象集団	白金製剤による治療後に部分奏効又は完全奏効を示し、*BRCA* 変異を有することが判明している白金製剤感受性再発 HGSOC 又は高悪性度類内膜癌の組織像を示す患者	白金製剤による治療後に部分奏効又は完全奏効を示している HGSOC 患者
オラパリブの用量	300 mg 1 日 2 回（錠剤）	400 mg 1 日 2 回（カプセル剤）
主要評価項目	PFS	PFS
有効性の副次的評価項目	OS、RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間、PFS2、TFST、TSST、TDT、HRQoL、病勢コントロール率及び最良総合効果	OS、ORR、奏効期間、腫瘍サイズの変化率、CA-125/RECIST ガイドラインに基づく奏効、HRQoL、病勢コントロール率及び最良総合効果（RECIST）
地域	オーストラリア、欧州、北米、アジア（日本を含む）、イスラエル、	オーストラリア、欧州、北米、イスラエル

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CA 125：腫瘍抗原 125、HGSOC：高悪性度漿液性卵巣癌、HRQoL：健康関連 QoL、TDT：無作為割付けから投与中止又は死亡までの期間、TFST：無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間、TSST：無作為割付けから 2 番目の後治療又は死亡までの期間、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存率、PFS2：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

2.7.3.1.3.1　対象患者集団の選択

SOLO2 試験の対象として適格な患者集団は、白金製剤感受性再発の高悪性度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び/又は卵管癌を含む）又は高悪性度類内膜癌で、*BRCA* 変異を有し、白金製剤による化学療法（二次治療以降）を完了後に CR 又は PR を示している患者であった。治験実施計画書では体細胞変異の患者も組み入れてよいこととなっていたが、体細胞変異の患者の組入れ例はなかった。

第 II 相の試験 19 のデータでは、オラパリブによる維持療法の治療上のベネフィットに、卵巣癌の全体集団と、*BRCA* 及び g*BRCA* 変異陽性サブグループとの間で差が認められた。相同組み換え修復（HRR）の異常がある癌細胞（*BRCA* 変異陽性癌細胞等）及び白金感受性腫瘍に対し、PARP 阻害が有効な治療法であることには科学的な根拠がある。*BRCA* 変異に加え、白金製剤感受性及び白金製剤を含む化学療法の奏効も、PARP 阻害薬に対する感受性が高いとされる腫瘍を有する患者を特定する臨床マーカーとなる（2.7.3.1.1項）。

2.7.3.1.3.2 有効性データの併合解析

本概要には、SOLO2 試験及び試験 19 のそれぞれ独立したデータを提示する。試験デザインが異なるため、有効性データは併合しない。この 2 試験の相違点としては、用いた剤型（SOLO2 試験：錠剤、試験 19：カプセル剤）、事前に規定している患者集団がある（SOLO2 試験は *BRCA* 変異陽性患者に対し、試験 19 では *BRCA* 変異の有無で選択しない、また SOLO2 試験は高悪性度類内膜癌患者も組み入れたが、試験 19 では高悪性度漿液性癌の患者のみ）点である。

2.7.3.1.3.3 無作為化及び盲検化

SOLO2 試験は、プラセボを対照とした第 III 相無作為化二重盲検試験であった。試験 19（第 II 相）も、プラセボ対照無作為化二重盲検試験であった。両試験とも、試験デザインは治療効果の検証的試験に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の基準（臨床試験のための統計的原則、ICH E9 Guideline 1998）を満たすものであった。

2.7.3.1.3.4 対照薬の選択

比較対照となりうる承認済みの維持治療薬はなかった。そこで、SOLO2 試験及び試験 19 を開始した時点では、白金製剤による治療後に既に奏効している患者にオラパリブを追加投与することで有効性が高まるとの仮説を客観的に検証するために、維持治療における標準的治療としてプラセボを比較対照とすることが適切と考えられた。

2.7.3.1.3.5 投与期間

SOLO2 試験及び試験 19 では、客観的な病勢進行（RECIST ガイドラインに基づく）が認められるまで、又は治療によりベネフィットがあると判断され、かつ他の中止基準に該当しない限り、オラパリブの投与を継続した。

2.7.3.1.3.6 オラパリブの用量

SOLO2 試験におけるオラパリブの錠剤の用量（300 mg 1 日 2 回、150 mg 錠×2 錠を 1 日 2 回、1 日用量 600 mg）は、試験 24 のデータに基づいて選択した。試験 24 は剤型比較試験であり、同試験の結果から、オラパリブの錠剤の有効性、薬物動態/薬力学、安全性及び忍容性プロファイルに関する情報が得られた。オラパリブの錠剤単独投与の推奨用量は 300 mg 1 日 2 回としたが、これはこの用量及び投与スケジュールであれば、事前に規定した有効性の基準を満たすと考えられ、またカプセル剤 400 mg 1 日 2 回（試験 19 で用いた用量）を投与した場合と同程度の腫瘍縮小をもたらし、忍容性プロファイルも類似していたためである。

2.7.3.1.3.7 有効性の評価項目

オラパリブの試験で用いた有効性の評価項目は、FDA の Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics（FDA Guidance 2007）の推奨事項、及び欧州医薬品庁（EMA）の「Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）の「ヒトにおける抗癌剤の評価に関するガイダンス」（CHMP Guidance 2012）の推奨事項に沿ったものである。

SOLO2 試験及び試験 19 の双方とも、主要評価項目は PFS であり、副次評価項目は全生存期間（OS）、奏効期間、最良総合効果及び健康関連 QoL（HRQoL）であった。SOLO2 試験では、無

作為割付けから二次進行までの期間（PFS2）も副次評価項目とした。SOLO2 試験では無作為割付けから、改変した RECIST ガイドライン第 1.1 版又は CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間を副次評価項目の 1 つとしていたのに対し、試験 19 では評価項目の期間をより限定し、血清 CA-125 値に基づく病勢進行又は再発までの期間を用いていた。最初の後治療までの期間（TFST）、2 番目の後治療までの期間（TSST）、及び無作為割付けから投与中止又は死亡までの期間（TDT）は、SOLO2 試験では副次評価項目であったが、試験 19 では探索的評価項目であった。

2.7.3.1.3.7.1 PFS に関する方法論的 / 統計学的検討事項

いずれの試験でも、PFS は無作為割付け日から客観的病勢進行（RECIST ガイドラインに基づく）が最初に認められた日又は死因を問わない死亡（病勢進行がない場合）までの期間と定義した。PFS は、SOLO2 試験及び試験 19 の主要評価項目であった。

PFS について頑健な評価を実施可能にするため、SOLO2 試験及び試験 19 は PFS 測定に関連した理論的及び実際的な問題の影響を軽減するためにデザインされた（Zhuang et al 2009、EMA の Guideline on the evaluation of anticancer medicinal product in man の付録 1「検証的試験における PFS 又は無病生存期間［DFS］の使用に関する方法論的検討事項」（CHMP Appendix 1 to Guidance 2012）、FDA の Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics の付録 2「PFS 解析で考慮すべき問題点」）。更に、EMA ガイドライン（CHMP Appendix 1 to Guidance 2012）では、PFS の延長は患者にとって有益とみなされるという理由で、癌の臨床試験における主要評価項目として PFS を受け入れられるものとしている。SOLO2 試験及び試験 19 では、以下の方法により PFS を頑健に評価した。

- **バランスのとれた PFS 評価：**治験実施計画書では、投与群間における画像評価実施のタイミングについてバランスを確保するため、標準的な腫瘍評価スケジュールを詳しく設定した。SOLO2 試験では、RECIST ガイドライン第 1.1 版に従って腫瘍評価を実施した。ベースライン、並びに無作為割付け日を起点として 72 週目まで 12 週（±1 週）ごとに、その後は 24 週（±1 週）ごとに腫瘍評価を実施した。試験 19 では、RECIST ガイドライン第 1.0 版に基づくコンピュータ断層撮影/磁気共鳴画像法（CT/MRI）による腫瘍評価を、ベースライン、並びに 60 週間までは 12 週ごとに、その後は客観的な病勢進行が認められるまで 24 週ごとに実施した。
  バランスのとれた PFS 評価とするため、事前に規定した方法を厳密に遵守して実施した。
- **盲検下での医師による PFS の評価：**SOLO2 試験及び試験 19 では、RECIST ガイドライン（SOLO2 試験では RECIST 1.1 が、試験 19 では RECIST v1.0 が用いられた）に従って治験担当医師が評価した病勢進行に基づいて PFS の主要解析を行った。ただし、盲検下での独立中央評価（BICR）による病勢進行を用いた感度分析も実施した。治験担当医師が評価した病勢進行により治療に関する決定が下され、また治験担当医師の評価が病勢進行の主要な判定法であったことから、感度分析を実施して informative な打ち切りの影響を検討した（表 10）。

SOLO2 試験では、以下の感度分析を実施した。

- ascertainment バイアスの検討（BICR による評価）を行うことで、効果の一貫性を明らかにし、治験担当医師による評価と BICR 評価の間に重大な食い違いがないか確認した。

- 評価時期についてのバイアスの評価、画像検査を治験実施計画書の規定した時点で実施しなかった場合に生じうるバイアスを検討した。PFS 主要解析と同様な手法で病勢進行時と、その前の評価可能であった RECIST 評価時との間の中間点で解析された。
- attrition バイアスについては、主要評価が 2 回以上評価不能となった後に病勢が進行又は病勢進行が認められない状況で死亡した患者について、打ち切りとするのではなく、実際の PFS イベント時間を含め、それ以外は PFS の主要解析と同じ方法で実施して評価した。更に、病勢進行又は死亡の前に次の治療を受けた患者は、後治療を受ける前の最後の評価可能な時点で打ち切りとした。attrition バイアスは、中止理由の相違によって生じうる。

試験 19 では、以下の感度分析を実施した。

- **評価時期についてのバイアスの評価：** 画像検査を治験実施計画書の規定した時点で実施しなかった場合に生じうるバイアス。PFS 主要解析と同様な手法で病勢進行時と、その前の評価可能であった RECIST 評価時との間の中間点で解析された。
- **attrition バイアス**：中止理由の相違によって生じうるバイアス。attrition バイアスは、PFS 主要解析を繰り返すことにより評価した。ただし、評価不能の腫瘍評価が 2 回以上行われた後まもなく病勢進行又は死亡が認められた患者において、打ち切り時ではなく実際の PFS イベント時間を含め、それ以外は PFS の主要解析と同じ方法で実施して評価した。さらに、病勢進行又は死亡が認められる前に後治療を受けた患者は、当該後治療を受ける直近の腫瘍評価時点で打ち切りとした。

多重検定手順：

- SOLO2 試験では第 1 種の過誤を片側 2.5%に厳格に制御するため、最大解析対象集団（FAS）における主要評価項目（PFS）及び重要な副次的評価項目（PFS2 及び OS）について多重検定手順（MTP）を用いた。階層検定を用い、まず全ての有意水準（α）を用いて PFS を検定し、有意な結果が得られた場合、次に主要な副次的評価項目である PFS2 と OS について、有意水準を再利用するという MTP により検定を行うこととした（すなわち、MTP では図 1に示すように、階層検定において仮説が棄却されていない評価項目に対して有意水準を再利用する）



図 1　　多重検定手順

OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行又は死亡までの期間
SOLO2 試験の統計解析計画書、図 3 から引用

- **無作為割付け：**両試験とも、無作為割付けにより投与群間における基準値特性のバランスを確保した。有効性の主要解析に影響を及ぼすおそれがある基準値特性に不均衡が認められた場合は感度分析を実施し、得られた結論に当該不均衡が影響を及ぼしたかどうかを評価した。予後因子の可能性がある因子を無作為割付け時の層別因子として利用した。
- **盲検性の維持：**OS の最終解析の頑健性を確保するため、試験期間を通じて患者及び治験担当医師の盲検状態を維持した。開鍵が許されるのは、医学的緊急事態の管理に必要な場合、又は個々の患者について以後の治療に関する決定を下すために必要とみなされる場合に限定した。

2.7.3.1.3.7.2　　有効性の副次評価項目

OS、PFS2 及び TSST

一般に、生存期間が比較的長い卵巣癌患者は、病勢進行後に複数の治療を実際に受けることになるため、OS に関する統計学的に有意なベネフィットを示すのは非常に難しい。SOLO2 試験で追加した副次評価項目の二次進行又は死亡までの期間（PFS2）（2 番目の後治療又は死亡までの期間［TSST］、図 2参照）は、OS 解析に加えて、予定している投与対象の患者集団における維持療法としてのオラパリブの長期的なベネフィットについて理解を深める一助となる。

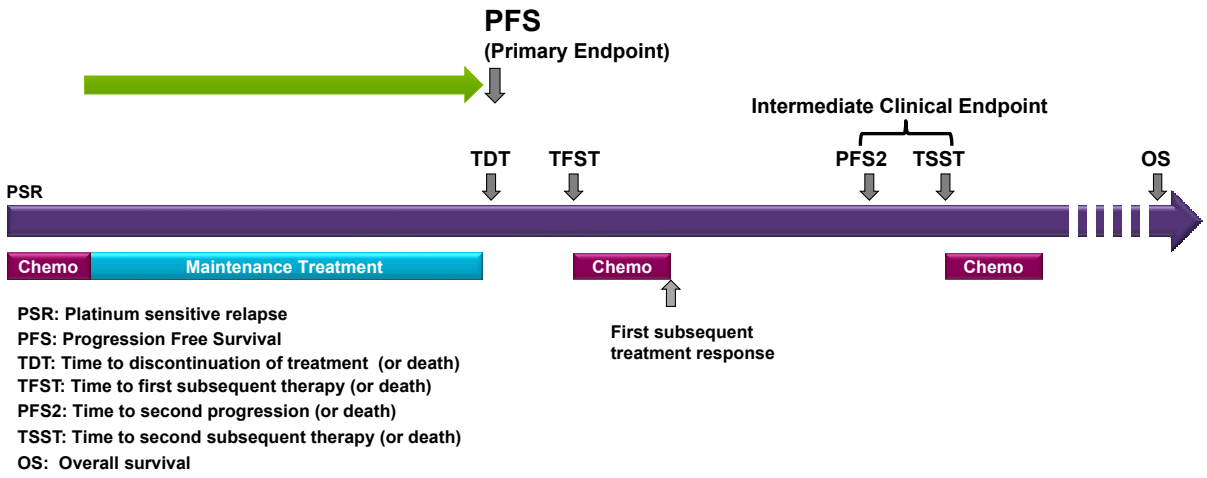


図 2　　有効性の評価項目の概観

OS は、無作為割付け日から死因を問わない死亡日までの期間と定義する。無作為割付けから二次進行までの期間（PFS2）は、無作為割付け日から主要評価項目の PFS に用いられた病勢進行の次の病勢進行日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義し、患者が後治療を受けた時にオラパリブの投与期間外で得られたベネフィットを評価するために用いられた。試験 19 では PFS2 は評価しなかった。複数の後治療が OS 及び PFS2 の解析に及ぼす交絡による影響、並びにその結果としてのデータ解釈の難しさは、EMA の CHMP Guidance 2012 も認めるところである。

TSST は、無作為割付け日から治験薬投与中止後の 2 番目の後治療開始日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する。これは、予定している投与対象の患者集団における維持療法と

してのオラパリブの長期的なベネフィットについて理解を深めるために評価した。TSST は、試験 19 では探索的評価項目であった。

- SOLO2 試験又は試験 19 の試験デザインではプラセボからオラパリブへのクロスオーバーは認められていなかったものの、他の臨床試験により、若しくは 2014 年 12 月以降であれば欧州及び米国でオラパリブ承認後に、患者は SOLO2 試験以外で PARP 阻害薬を使用することが可能である点は認識されていた。これが、OS 及び PFS2 データの解釈にあたり交絡因子になる可能性がある。

追跡不能となった患者及び同意を撤回した患者の割合が異なるので、早期打ち切りが OS の結果にバイアスをもたらす可能性がある。試験 19 では、同意撤回及び追跡不能となった患者の割合は投与群間で均衡が取れており、試験の結論に影響を及ぼした可能性はないと考えられる。

TFST 及び TDT

TFST 及び TDT は、PFS を裏付ける補足的評価項目となる。

TFST は、無作為割付け日から治験薬投与中止後の最初の後治療開始日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義し、さらなる治療を必要とする臨床的な悪化を示している。TFST は試験 19 では探索的評価項目であった。

TDT は、無作為割付け日から治験薬投与中止日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する。SOLO2 試験及び試験 19 では、（許容しがたい毒性の発現又は他の中止理由がない限り）病勢が進行するまで治験薬の投与を継続することになっていたので、TDT は PFS の推定値とほぼ同じである。TDT は試験 19 では探索的評価項目であり、同試験では PFS の主要解析実施後は RECIST ガイドラインに基づく画像評価を行わなかったため、更に追加データが得られた時点での PFS 推定に TDT を利用できた。

2.7.3.1.3.7.3 RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく病勢進行又は死亡までの期間

腫瘍抗原（CA）-125 は腫瘍マーカーであり、化学療法を受けている卵巣癌患者で臨床的な治療効果のモニタリング手段として十分確立されているが、分子標的薬を投与されている患者で、又は維持治療におけるマーカーとしては確証が取られていない（Rustine et al 2011）。しかし、画像上で腫瘍の進行が確認されるのに先立って CA-125 値が上昇することがあるため、CA-125 は価値ある臨床情報を提供でき、RECIST ガイドラインに基づく PFS 評価だけではなく CA-125 も患者の管理に影響を及ぼしうる。SOLO2 試験及び試験 19 の双方で、RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく最初の病勢進行までの期間を副次評価項目とした。いずれの試験でも、治験担当医師には CA-125 値からみて臨床的に進行が認められた場合でも、RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められるまで画像検査を継続するよう指示した。

2.7.3.1.3.7.4 SOLO2 試験における統計学的検定手順及び多重性の調整

オラパリブによる維持療法のベネフィットの性質を検討するため、PFS、PFS2、TFST、TSST、Trial Outcome Index（TOI）スコアのベースラインからの変化量、及び OS について、両側有意水準 5%で検定した。こうした最初の解析に加え、重要な副次評価項目について第 1 種の過誤を片側 2.5%に維持するため、主要評価項目（PFS）及び重要な副次評価項目（PFS2 及び OS）について多重検定手順（MTP）を用いた。

階層検定を用い、まず全ての有意水準（α）を用いて PFS を検定し、有意な結果が得られた場合に限り、次に主要な副次的評価項目である PFS2 と OS について、有意水準を再利用するという MTP により検定を行うこととした（すなわち、MTP では階層検定で仮説が棄却されていない評価項目に対して有意水準を再利用する）。MTP について以下に詳しく説明する。

PFS で統計学的有意性が示された場合に、PFS2 について検定した（全有意水準を PFS2 の中間解析と最終解析で分割）。PFS2 について帰無仮説が棄却された場合に限り、OS の検定を行った。

OS に関する多重性の調整の詳細は、当初の治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）に記載している。PFS2 及び OS の中間解析は PFS の主要解析時点で実施し、約 60%の患者が死亡した時点で再度検定を行う予定である。この最初の解析時点で、双方の評価項目に一定割合の α を消費し、多重検定による有意水準を制御する。ただし、それぞれについて異なる消費関数を適用する。全体の α を片側 2.5%に制御し続けるため、有意水準は PFS2 の最終解析について約 1.59%、OS の最終解析には約 0.01%を割り当てる。なお、中間解析で PFS2 は有意となったため、全有意水準（α）を OS に持ち越すことになる。

2.7.3.1.3.7.5　試験 19 における統計学的検定手順及び多重性の調整

試験 19 の有効性の主要評価項目及び副次評価項目並びに HRQoL データの集計及び解析は、intention-to-treat に基づく FAS を対象とした。本概要に提示する試験 19 のデータの多くは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフとする OS の最終解析の記述的な結果であるが、主要解析（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日）の PFS データも提示する。多重検定法は全試験集団での OS についてのみ事前に規定し、g*BRCA* サブグループ解析については規定していなかったため、P 値を算出したものの、あくまでも名目上のものとみなす。

探索的評価項目である TDT、TFST 及び TSST に関する第 1 種の過誤の制御について、試験 19 では規定していなかった。これらの評価項目は PFS の統計学的に有意な改善との関連で解釈するものであることから、P<0.05 となった（名目上の有意水準を満たす）場合に統計学的に有意とみなすこととした。

OS に関する多重性の調整については、試験 19 の治験実施計画書に事前に規定した。検定方針としては、最初の中間解析では P<0.001（両側検定）、2 回目の解析で p<0.03（両側検定）となり（それぞれ次の解析で残りの α の半分の値で検定する）、当該解析が残っている α を全て消費する最終解析でない限り、オラパリブは OS を統計学的に有意に延長すると判断することとした。こうすることで、全体での α を両側 5%に制御できる。

2.7.3.1.3.7.6　有効性の他の副次評価項目

SOLO2 試験

SOLO2 試験では、この他に最良総合効果及び病勢コントロール率も有効性の評価項目とした。病勢コントロール率は、病勢進行が認められる前に、少なくとも 1 回の来院で CR 又は PR が確認された、若しくは少なくとも 23 週間（すなわち 24 週間±1 週間）にわたり安定が認められた又は無増悪であった患者の割合と定義した。

試験 19

試験 19 の有効性の副次評価項目としては、ORR、最良総合効果、病勢コントロール率、奏効期間、腫瘍サイズの変化率、及び CA-125 反応があった。

2.7.3.1.3.7.7 健康関連 QoL（HRQoL）

患者の自己評価による HRQoL 又は症状コントロールからは、PFS の改善に加えた価値ある情報が得られうる（CHMP Appendix 2 to Guidance 2012、CHMP Guidance 2014）。

SOLO2 試験及び試験 19 では、既に確立されている癌治療の機能的評価（卵巣癌）（FACT-O）質問票（Basen-Enquist K et al 2001）を使用して、患者自身の報告による HRQoL を評価した。SOLO2 試験では、治験薬の投与中 12 カ月後までデータを収集したが、試験 19 では治験薬投与中止までのデータを収集した。FACT-O には、卵巣癌の症状及び卵巣癌患者の HRQoL 面に関連する最も重要で意味のある質問が含まれている。HRQoL に関する評価項目は Trial Outcome Index（TOI）（Cella D et al 2010）である。これは、FACT-O 質問票の中から特定の項目に絞って算出される、確立された単一指標である。TOI は最も意味のある症状に的を絞り、機能面と身体面の状態も併せて評価するため、有害事象の徴候・症状に直接関連しうる。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性データが得られたオラパリブの 2 試験について2.7.3.2.1項に表形式で提示し（表 2）、2.7.3.2.2項に説明的に記述する。個々の試験の詳細情報は、2.7.6 個々の試験のまとめの試験概要及び第 5 部 3.5.1 項の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.1　評価資料として提出する臨床試験の一覧表

表 2　オラパリブ維持療法の臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験

試験の種類	試験番号、進行状況	試験の目的	試験デザイン／対照の種類	治験薬、用法・用量、投与経路	割付け例数／投与例数	患者集団	試験報告書の添付場所
有効性、安全性、薬物動態	D0816C00002（SOLO2 試験） 進行中：PFS の主要解析及び OS の中間解析を完了	*BRCA* 変異陽性患者でオラパリブの有効性（PFS を指標とする）をプラセボと比較して検討	第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回（経口投与） プラセボ	295/294（日本人患者 14/14）	白金製剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴がある、*BRCA* 変異陽性、白金感受性、高悪性度漿液性卵巣癌又は類内膜癌の患者	第 5 部 3.5.1 項
有効性、安全性	D0810C00019（試験 19） 完了：PFS の主要解析及び OS の最終解析を完了	全患者集団でオラパリブの有効性（PFS を指標とする）をプラセボと比較して検討	第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回（経口投与） プラセボ	265/264	白金製剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴がある白金感受性漿液性卵巣癌の患者	第 5 部 3.5.1 項

BRCA：乳癌感受性遺伝子、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書及び試験 19 の治験総括報告書から引用

2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述

臨床概要（2.7 項）に記載する臨床試験の説明的記述を含めるか否かは、オラパリブの臨床プログラムにおける各試験の重要度によって選択した。SOLO2 試験及び試験 19 は、有効性データの主な提供元となったため、本概要に説明的記述を示した。

D0816C00002 試験（SOLO2 試験）：白金製剤による化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者にオラパリブを維持療法として単独投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験

本試験の全詳細は第 5 部 3.5.1 項の治験総括報告書を参照。

主要目的：白金製剤による化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している *BRCA* 変異を有する再発卵巣癌患者に、オラパリブを維持療法として単独投与したときの PFS（改変した RECIST ガイドライン第 1.1 版に従った治験担当医師による画像評価を用いる）により、その有効性をプラセボと比較検討した。

主な副次的目的：OS、TFST、TSST、TDT、PFS2、RECIST ガイドライン第 1.1 版、又は CA-125 又は死亡に基づく最初の病勢進行までの期間、HRQoL、オラパリブの曝露量、安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン：白金製剤による化学療法後に奏効した、*BRCA* 変異を有する（病的変異又は病的変異疑いの、すなわち有害/ 機能の喪失につながることが既知又は予測される *BRCA1* 又は *BRCA2* の変異が確認されている）、再発高悪性度漿液性卵巣癌患者を対象として、オラパリブによる維持療法の有効性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であった。白金製剤を含むレジメンの最終投与後 8 週間以内に、患者を 2：1 の比率でオラパリブ錠 300 mg bd（196 例）又はプラセボ bd（99 例）に無作為割付けした。主要解析は治験担当医師による RECIST ガイドラインに基づく病勢進行の判定を用いたが、BICR データを用いた感度分析も実施した。

患者：世界 16 カ国の 119 施設で 295 例の患者を無作為割付けした。実施国は、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、韓国、英国及び米国であった。患者の平均年齢は 56.9 歳（範囲：28～83）、89.5%が白人であり、99.3%は Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 であった。全ての患者（無作為割付け前に *BRCA* 変異の状態がわかっていた患者も含む）から血液サンプルを採取し、現時点で市販されている Myriad BRAC*Analysis*®による検査で変異を確認した。295 例中 286 例（96.9%）の患者が Myriad CDx 検査により *BRCA* 変異陽性卵巣癌と確認された（オラパリブ 300 mg bd 群 190 例、プラセボ群 96 例）。生殖細胞系列の Myriad 検査と腫瘍の Myriad 検査の結果の一致率は良好であった（99%）。双方の検査結果が得られた 241 例のうち、双方の Myarid 検査の結果が一致しなかった患者は 2 例であった（1 例は g*BRCA* 変異陽性/t*BRCA* 意義不明の変異、もう 1 例は g*BRCA* 野生型/t*BRCA* 意義不明の変異）。

有効性の結果：最大解析対象集団（FAS）：PFS の主要解析時に、295 例中 187 例（63.4%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 107 例、プラセボ群が 80 例であった。PFS はオラパリブ群で統計学的に有意に延長していた（ハザード比［HR］=0.30、95%信頼区間［CI］：0.22～0.41、PFS 中央値：19.1 カ月 vs 5.5 カ月、p<0.0001）。BICR の評価に基づく PFS の解析結果から、PFS の主要解析の結果の頑健性が確認された（HR=0.25、95% CI：0.18～0.35、

p<0.0001、PFS 中央値：30.2 カ月 vs 5.5 カ月）。PFS2 は統計学的に有意な延長を示し、HR は 0.50 であった（95% CI：0.34～0.72、中央値：未到達 vs 18.4 カ月、p=0.0002）。OS の中間解析（イベント発現割合 24%）では、295 例中 72 例（24.4%）が死亡していた（オラパリブ群 45 例、プラセボ群 27 例）。OS の HR は 0.80 であった（95% CI：0.50～1.31、P=0.4267、中央値：未到達 vs 未到達）。DCR はオラパリブ群で 80.6%、プラセボ群で 41.4%であった。CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく最初の病勢進行までの期間は、オラパリブ群でプラセボ群に比較し有意に長かった（HR=0.30、95% CI：0.23～0.41、中央値：16.9 カ月 vs 4.9 カ月、p<0.0001）。TOI 及び FACT-O 総スコアによる HRQoL に、オラパリブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

Myriad CDx g*BRCA* サブグループ：本試験では、無作為割付け例 295 例中 286 例において、Myriad BRACAnalysis CDx® 検査により g*BRCA* 変異陽性であることが確認された。PFS の主要解析時に、286 例中 181 例（63.3%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 103 例、プラセボ群が 78 例であった。PFS はオラパリブ群で統計学的に有意に延長していた（HR=0.30、95% CI：0.22～0.40、PFS 中央値：19.3 カ月 vs 5.5 カ月、p<0.00001）。BICR の評価に基づく PFS 解析でも PFS の主要解析の結果が確認された（HR=0.25、95% CI：0.18～0.35、p<0.0001、PFS 中央値：30.2 カ月 vs 5.5 カ月）。PFS2 は統計学的に有意な延長を示し、HR は 0.50 であった（95% CI：0.34～0.73、中央値：未到達 vs 18.4 カ月、p=0.0004）。OS の中間解析時点で（イベント発現割合 24%）、286 例中 69 例（24.1%）が死亡していた（オラパリブ群 42 例、プラセボ群 27 例）。OS の HR は 0.75（95% CI：0.47～1.23、中央値：未到達 vs 未到達、p=0.3065）であった。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性のサブグループにおける、有効性（PFS、PFS2、OS、TDT、TFST 及び TSST）の結果は FAS における結果と一貫性がみられた。

安全性の結果：主要解析のデータカットオフ時点（2016 年 9 月 19 日）の安全性の結果を報告する。

オラパリブ群でプラセボ群に比較しより高頻度（発現割合の差が 10%以上）に報告された事象は、悪心（75.9% vs 33.3%）、嘔吐（37.4% vs 19.2%）、貧血（43.1% vs 7.1%)、疲労（37.9% vs 15.2%）、下痢（32.8% vs 20.2%）、頭痛（25.1% vs 13.1%）味覚異常（26.7% vs 7.1%）、食欲減退（22.1% vs 11.1%）、咳嗽（16.9% vs 5.1%）及び呼吸困難（11.8% vs 1.0%）であった。有害事象の大半（66.7%）は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した患者の割合はオラパリブ群（36.9%）でプラセボ群（18.2%）に比較し高かった。重篤な有害事象の発現割合はオラパリブ群で 17.9%、プラセボ群で 8.1%であった。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 10.8%、プラセボ群で 2.0%であった。

D0810C00019 試験（試験 19）：2 種類以上の白金製剤を含む治療後における白金製剤感受性の漿液性卵巣癌患者に対するオラパリブの有効性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 II 相試験

本試験の全詳細は第 5 部 3.5.1 項の治験総括報告書を参照。

主要目的：全患者集団におけるオラパリブの有効性を、PFS（治験担当医師による RECIST ガイドラインに基づく画像評価）によりプラセボと比較して検討する。画像をレトロスペクティブに BICR 評価して感度分析を行い、PFS に関する主要解析の結果の頑健性を確認した。

主な副次的目的：OS、最良総合効果（RECIST ガイドライン）、ORR、DCR、奏効期間、腫瘍サイズの変化、C-125 に基づく奏効、CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく病勢進行までの期間、HRQoL、安全性及び忍容性を検討する。全患者集団について、また *BRCA* 変異の状態別に、レトロスペクティブな探索的解析（TSST を含む）を実施した。*BRCA* 変異の状態別の PFS 解析は SAP で事前に規定してあり、主要解析用のデータの盲検性を解除する前に最終決定した。

試験デザイン：2 種類以上の白金製剤を含む前治療歴があり、直近の白金製剤による化学療法で客観的奏効（CR 又は PR）が得られていた白金製剤感受性の（最後から 2 番目の白金製剤レジメン完了後、病勢進行まで 6 カ月超）、進行 HGSOC の患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 II 相試験であった。白金製剤を含むレジメンの最終投与後 8 週間以内に、患者を 1：1 の比率でオラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与（136 例）又はプラセボ 1 日 2 回投与（129 例）に無作為割付けした。

患者：世界 16 カ国の 82 施設で 265 例の患者を無作為割付けした。実施国は、オーストラリア、ベルギー、チェコ共和国、エストニア、ドイツ、イスラエル、カナダ、フランス、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、英国及び米国であった。患者の平均年齢は 58.7 歳（範囲：21～89 歳）、96.6%が白人で、97.4%は ECOG PS が 0 又は 1 であった。95.8%の患者について、試験中に *BRCA* 変異の状態を確認した。その結果、265 例中 136 例（51.3%）が *BRCA* 変異陽性卵巣癌と確認され（オラパリブ 400 mg bd 群 74 例、プラセボ群 62 例）、この 136 例中 96 例（70.6%）が g*BRCA* 変異陽性卵巣癌と確認された（オラパリブ 400 mg bd 群 53 例、プラセボ群 43 例）。

有効性の結果：PFS については主要解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点での結果、OS 及び TSST については最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を報告する。

全患者集団：PFS の主要解析時に、265 例中 154 例（58.1%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 60 例、プラセボ群が 94 例であった。PFS においてオラパリブ群でプラセボ群に比較し統計学的に有意な延長を示した（HR=0.35、95% CI：0.25～0.49、PFS 中央値：8.4 カ月 vs 4.8 カ月、P<0.00001）。BICR に基づく PFS の解析でも、PFS の主要解析の結果が確認された（HR=0.39、95% CI：0.28～0.56、PFS 中央値：8.5 カ月 vs 5.1 カ月、P<0.00001）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、TSST の HR は 0.53（95% CI：0.40～0.69、中央値：19.1 カ月 vs 14.8 カ月、P<0.00001）であった。OS の最終解析時点で（イベント達成率 79%）、265 例中 210 例が死亡していた（オラパリブ群 98 例、プラセボ群 112 例）。OS の HR は 0.73（95% CI：0.55～0.95、OS 中央値：29.8 カ月 vs 27.8 カ月、p=0.02138）であった。CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく最初の病勢進行までの期間は、オラパリブ群でプラセボ群に比較し有意に長かった（HR=0.35、95% CI：0.25～0.47、中央値：8.3 カ月 vs 3.7 カ月、P<0.00001）。TOI 及び FACT-O 総スコアによる HRQoL に、オラパリブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

***BRCA* 変異陽性サブグループ：**PFS の主要解析時に、136 例中 72 例（52.9%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 26 例、プラセボ群が 46 例であった。PFS においてオラパリブ群でプラセボ群に比較し統計学的に有意な延長を示した（HR=0.18、95% CI：0.10～0.31、PFS 中央値：11.2 カ月 vs 4.3 カ月、P<0.00001）。BICR に基づく PFS の解析でも、PFS の主要解析の結果が確認された（HR=0.22、95% CI：0.12～0.40、名目 p<0.00001、中央値：未到達 vs 4.8 カ月）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（OS の最終解析のためのイベント発生率 73%）、136 例中 99 例（72.8%）が死亡していた（オラパリブ群 49 例、プラセボ群 50 例）。OS の HR は 0.62（95% CI：0.42～0.93、OS 中央値：34.9 カ月 vs 30.2 カ月、p=0.02140）であった。TOI 及び FACT-O 総スコアによる HRQoL に、オラパリブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

g*BRCA* 変異陽性サブグループ：g*BRCA* 変異陽性サブグループ（96 例）における PFS の結果は、*BRCA* 変異陽性サブグループでの結果と同様であった。g*BRCA* 変異陽性サブグループでは、96 例中 50 例（52%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 53 例中 17 例（32%）、プラセボ群が 43 例中 33 例（77%）であった。g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける PFS の結果は（HR=0.17、95% CI：0.09～0.31、PFS 中央値：11.2 カ月 vs 4.1 カ月、P<0.00001）、BICR に基づく解析結果で裏付けられた（HR=0.25、95% CI：0.13～0.49、p=0.0003、中央値：未到達 vs 5.0 カ月）。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、g*BRCA* 変異陽性サブグループの患者の 96 例中 69 例（72%）が死亡していた（オラパリブ群 35/53 例［66%］、プラセボ群 34/43 例［79%］）。OS の観測点推定値は g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ（HR=0.83、95% CI：0.54～1.26、OS 中央値：29.7 カ月 vs 28.9 カ月、p=0.38278）と g*BRCA* 変異陽性サブグループ（HR=0.68、95% CI：0.42～1.10、OS 中央値：32.9 カ月 vs 27.3 カ月、p=0.11363）で類似していた。g*BRCA* 変異陽性サブグループのプラセボ投与患者の約 3 分の 1（13/43 例、30.2%）が、PARP 阻害薬投与に移行した。

Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ：g*BRCA* 変異を有するとされた患者について、Myriad Integrated BRCA*Analysis*®検査及び Myriad BRACAnalysis CDx®検査により後から確認した（65 例）。これら 2 つの検査法によって得られた結果を比較したところ、一致率は 100%であった。その結果、PFS 推定値は、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性のサブグループの結果のみが報告された。Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける PFS の結果は、*BRCA* 変異陽性サブグループの結果と同様であった。Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループでは、65 例中 31 例（47.7%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 38 例中 11 例（28.9%）、プラセボ群が 27 例中 20 例（74.1%）であった。Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける PFS の結果は（HR=0.15、95% CI：0.06～0.33、PFS 中央値：未到達 vs 4.3 カ月、P<0.00001）、BICR に基づく解析結果で裏付けられた（HR=0.20、95% CI：0.09～0.46、PFS 中央値：未到達 vs 4.3 カ月、p=0.00010）。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日のデータカットオフ時点で、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループの患者の 65 例中 44 例（67.7%）が死亡していた（オラパリブ群 24/38 例［63.2%］、プラセボ群 20/27 例［74.1%］）。Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループのプラセボ投与患者の約 4 分の 1（6/27 例、22.2%）が、PARP 阻害薬投与に移行した。

g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ：g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ（114 例）における PFS の結果は、FAS での結果と同様であった。g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループでは、114 例中 68 例（59.6%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 50 例中 24 例（48%）、プラセボ群が 64 例中 44 例（69%）であった。g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループにおける PFS の結果は（HR=0.50、95% CI：0.29～0.82、中央値：8.3 カ月 vs 5.5 カ月、p=0.00572）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループの患者の 114 例中 95 例（83%）が死亡していた（オラパリブ群

38/50 例［76%］、プラセボ群 57/64 例［89%］）。OS の観測点推定値は、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ（HR=0.83、95% CI：0.54～1.26、OS 中央値：29.7 カ月 vs 28.9 カ月、p=0.38278）と FAS（HR=0.73、95% CI：0.55～0.95、OS 中央値：29.8 カ月 vs 27.8 カ月、p=0.02138）で類似していた。g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループのプラセボ投与患者で PARP 阻害薬投与に移行した患者は少数であった（2/64 例、3.1%）。

g*BRCA* 不明サブグループ： g*BRCA* 不明サブグループ（55 例）における PFS の結果は、FAS での結果と同様であった。g*BRCA* 不明サブグループでは、55 例中 36 例（65.5%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 33 例中 19 例（58%）、プラセボ群が 22 例中 17 例（77%）であった。g*BRCA* 不明サブグループにおける PFS の結果は（HR=0.43、95% CI：0.21～0.87、PFS 中央値：7.4 カ月 vs 4.5 カ月、p=0.01970）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で g*BRCA* 不明サブグループの 55 例中 46 例（84%）が死亡していた（オラパリブ群 25/33 例［76%］、プラセボ群 21/22 例［96%］）。OS の観測点推定値は、g*BRCA* 不明サブグループ（HR=0.57、95% CI：0.31～1.05、OS 中央値：25.4 カ月 vs 25.9 カ月、p=0.06932）と FAS（HR=0.73、95% CI：0.55～0.95、OS 中央値：29.8 カ月 vs 27.8 カ月、p=0.02138）で類似していた。g*BRCA* 不明サブグループのプラセボ投与患者の約 10 分の 1（2/22 例、9.1%）が PARP 阻害薬投与に移行した。

安全性の結果：全患者集団：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とする安全性の結果を報告する。

オラパリブ群でプラセボ群に比較しより高頻度（発現率の差が 10%超）に報告された事象は、悪心（70.6% vs 35.9%）、疲労（53.7% vs 39.1%）、嘔吐（35.3% vs 14.1%）、便秘（22.1% vs 10.9%）、貧血（21.3% vs 5.5%）及び消化不良（19.9% vs 8.6%）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した患者の割合はオラパリブ群（43.4%）でプラセボ群（21.9%）に比較し高かった。重篤な有害事象の発現割合はオラパリブ群で 22.8% 、プラセボ群で 8.6%であった。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 5.9% 、プラセボ群で 1.6%であった。ヘモグロビン値、リンパ球数、好中球数及び血小板数については、いずれの投与群でも大多数の患者で最高 CTCAE グレードが 2 以下であった。ただし、試験中の最高重症度が CTCAE グレード 3 又は 4 であった患者の割合は、オラパリブ群でプラセボ群に比較し高かった（ヘモグロビン値：8% vs 1%、リンパ球数：10% vs 3%、好中球数：7% vs 2%、血小板数：4% vs 0%）。こうした血液学的検査項目の変動は、これまでに明らかにされているオラパリブの毒性プロファイルと一致した。*BRCA* 変異陽性、g*BRCA* 変異陽性、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異、g*BRCA* 不明のいずれのサブグループにおいても、安全性プロファイルは同様であった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　SOLO2 試験（主要な第 III 相白金製剤感受性再発卵巣癌維持療法試験）

SOLO2 試験の試験デザイン及び目的の概略は2.7.3.2.2項に簡潔に記載してある。試験デザインの概要を図 3に示す。

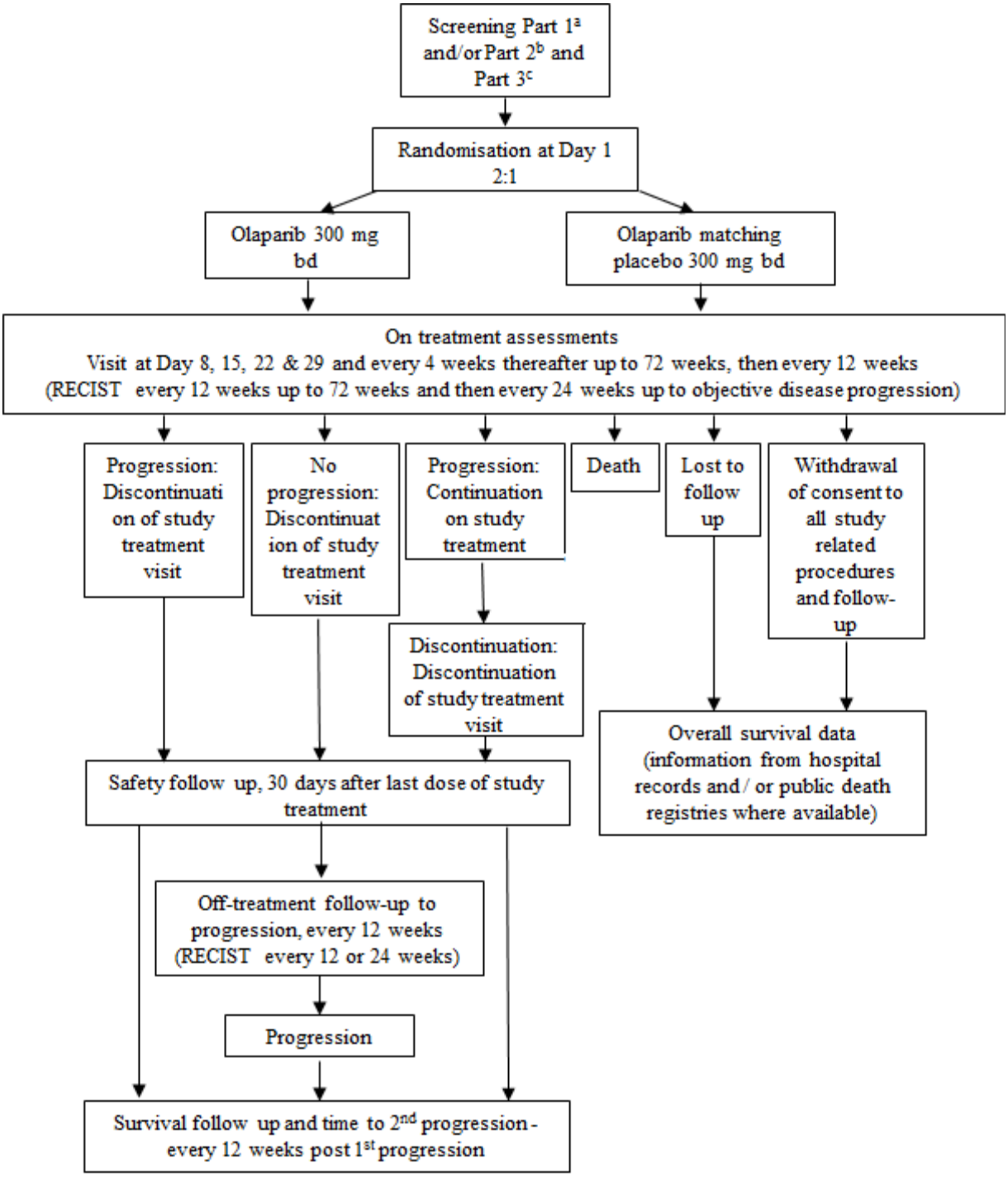


図 3　　SOLO2 試験の試験デザインの概観

a　スクリーニング Part 1（化学療法を 3 サイクル施行後～- 28 日目まで）：本治験組入れ前に g*BRCA* 又は t*BRCA* 変異の有無が不明の患者で実施。これらの患者に、治験実施計画書の表 1 の Part 1 の記載に従ってスクリーニング評価を行った（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 参照）。スクリーニング Part 1 は、患者が BRCA 変異の有無を調べる血液検査を受けるのに適格かどうかを決定するために実施した。*BRCA* 血液検査は、患者が適格と判断された場合に限り実施した。Part 1 を終え適格であった患者

は、スクリーニング Part 2 に進み、治験実施計画書の表 1 の Part 2 に記載された全ての評価を行った（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 参照）。

b　スクリーニング Part 2（- 28 日目～- 1 日目）：*BRCA* 変異の有無が判明しており、かつ病的又は病的であることが疑われる変異を有する患者を対象とし、治験実施計画書の表 2 の Part 2 の記載に従ってスクリーニング評価を行い（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 参照）、無作為割付け後に確認のため Myriad 検査を実施した。スクリーニング Part 2 はスクリーニング Part 1 後に変異が確認された患者も対象とし、これらの患者では治験実施計画書の表 1 の Part 2 の記載に従ってスクリーニング評価を行った（1 第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 参照）。

c　スクリーニング Part 3（- 7 日目～- 1 日目）：治験実施計画書の表 2（付録 12.1.1 参照）の Part 1 及び又は Part 2 を終了後もスクリーニングを継続して問題ないと考えられた全ての患者を対象。スクリーニングが終了し適格性が確認された場合、患者は Visit 2 を行い、治験実施計画書の表 3 の記載に従って評価を行った（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 参照）。

bd; 1 日 2 回; *BRCA*　乳癌感受性遺伝子; CSP　治験実施計画書; g*BRCA*　生殖細胞系列乳癌感受性遺伝子; RECIST 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン; t*BRCA*　腫瘍 *BRCA* (腫瘍に検出される変異).

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、図 1 から引用

2.7.3.3.1.1　主な選択基準／除外基準

2.7.3.3.1.1.1　主な選択基準

SOLO2 試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- 年齢 18 歳以上の患者
- 組織学的に診断された再発 HGSOC（原発性腹膜癌及び/又は卵管癌を含む）又は高悪性度類内膜癌の女性
- 病的変異又は病的変異疑いの（有害/機能の喪失につながることが既知又は予測される）*BRCA1* 又は *BRCA2* の変異が記録されている患者
- 無作為割付け前に、白金製剤による治療を少なくとも 2 レジメン受けている患者
  - 組入れ前の最後から 2 番目の化学療法についての要件：
    - 白金製剤を含まなければならない（標準診療に従ったカルボプラチン又はシスプラチン等。他に特別な要件はない）。
    - 上記の治療後、白金製剤感受性が確認されている（白金製剤最終投与完了後から病勢進行までが 6 カ月を超えた場合と定義）。
    - 最後から 2 番目の白金製剤レジメン終了時に、ベバシズマブを含めて維持療法を受けていた場合も組入れ可能。
  - 無作為割付け直前の化学療法レジメンの要件：
    - 上記化学療法終了後に、治験担当医師により奏効（PR 又は CR）と判定された、又は腫瘍が認められず（化学療法前に最適な腫瘍縮小手術が行われている場合）、かつ、以下に規定する CA-125 上昇が認められない。
    - 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）による化学療法を、最低 4 サイクル受けた。
    - 化学療法において、ベバシズマブの投与を併用療法として、又は併用療法後の維持療法として受けていてはならない。
    - 化学療法において、治験薬の投与を受けていてはならない。
    - 化学療法の最終投与（最終投与とは、最終の点滴投与日）から 8 週間以内に無作為割付けされなければならない。

– 化学療法は 1 レジメン最低 4 治療サイクルでとしなければならない。

- 治療前 CA-125 値が基準値上限以下の患者
- 無作為割付け前 28 日以内の臓器及び骨髄機能が正常であった患者
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者
- 16 週以上の生存が期待される患者

2.7.3.3.1.1.2 主な除外基準

SOLO2 試験の主な除外基準は以下のとおりであった。

- *BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異が病的でないと考えられる（例えば、「臨床的意義が不確かな変異」、「意義不明の変異」、「良性と考えられる多型（favor polymorphism）」又は「良性多型（benign polymorphism）」等）。
- 組入れ直前の化学療法最終 2 サイクル中に腹水ドレナージを受けた患者
- 無作為割付け直前の化学療法時に他の治験薬の臨床試験に参加した患者
- オラパリブを含む PARP 阻害薬による治療を過去に受けたことがある患者
- オラパリブ又はオラパリブの賦形剤に対する過敏症を有する患者
- 他の原発性癌を併発している患者。ただし、適切に治療を受けているメラノーマ以外の皮膚癌、根治治療を受けている子宮頚部上皮内癌、腺管上皮内癌（ductal carcinoma in situ）、I 期のグレード 1 の子宮内膜癌、及び根治療法を受け、5 年以上再発が認められないリンパ腫（骨髄浸潤のない）を含む他の固形腫瘍については組入れ可。原発性乳癌の既往を有する患者は、3 年以上前に根治目的の抗癌療法を終了しており、治験薬投与開始までに乳癌の再発を認めていない場合は適格とする。
- 治験薬投与開始前 3 週間以内（又は使用薬剤の特性によっては、更に長い期間）に、全身化学療法又は放射線療法（緩和治療目的の場合を除く）を受けている患者
- 症状を伴い、対症療法でコントロールできない脳転移を有する患者。ただし、脳転移がないことを確認するためにスキャンを行う必要はない。コルチコステロイドは、治験薬投与開始の 4 週間以上前に開始している場合に限り、治験前及び試験期間中、一定の用量で使用してもよい。脊髄圧迫を有する患者。ただし、根治治療を受け、治験薬投与開始前の 28 日間、臨床的に安定している場合は組入れ可とする。
- 治験薬投与開始前 2 週間以内に大手術を受けた患者。組入れは、手術の影響が消失している者でなくてはならない。

2.7.3.3.1.2 解析方法

全対象集団

PFS の解析では、前回の白金製剤による化学療法に対する効果（CR 又は PR）、及び組入れ前の最後から 2 番目の白金製剤による化学療法における病勢進行までの期間（6～12 カ月、12 カ月超）で層別化したログランク検定を用いて p 値を求め、tie の取扱いには Breslow 法を用いた。ハザード比（HR）及び信頼区間（CI）は、Cox 比例ハザードモデル（tie=Efron 及び層別化変数を共変量とする）から推定し、CI はプロファイル尤度法を用いて計算した。HR（オラパリブ vs プラセボ）とその 95% CI 及び P 値を提示した（HR が 1 未満の場合、オラパリブ群の患者でリスクが低下していることを示す）。PFS の Kaplan-Meier（KM）プロットを投与群別に提示した。投与群比較の P 値が<0.025（片側）の場合に、統計学的有意とみなした。

PFS2 及び OS の最初の解析は PFS の主要解析と同時に行い、同じ方法とモデルを使用した。中間解析時点で PFS 及び PFS2 で統計学的有意な延長が確認されたため、以降の OS 解析は OS のイベント達成率が約 60%（OS イベントが 177 件発生）になった時点で実施する予定である。

日本人集団

日本人集団での記述統計量についても全対象集団と同様な方法で算出した。日本人集団の PFS 解析においては、割付例数が少なかった事から、層別因子を含めないログランク検定を用いて p 値（探索的な目的でのみ）を求め、tie の取扱いには Breslow 法を用いた。ハザード比（HR）及び信頼区間（CI）は、治療のみを要因に含めた Cox 比例ハザードモデル（tie=Efron）から推定し、CI はプロファイル尤度法を用いて計算した。PFS2 及び OS 解析も同じ方法とモデルを使用した。

2.7.3.3.1.3 感度分析

PFS について以下の感度分析を実施した。

- 更に層別化ログランク検定を用い、時間バイアス、脱落（attrition）バイアス、診断（ascertainment）バイアス及び逸脱バイスの可能性について検討した。

2.7.3.3.1.4 *BRCA* 変異の有無

SOLO2 試験では、無作為割付け前に全患者が病的変異又は病的変異疑いの *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子の変異を有することを確認されていた。無作為割付けの対象としての適格性は、実施医療機関の検査（生殖細胞系列又は腫瘍）若しくは Myriad CLIA 検査のいずれかに基づいて判定した。その後、全例について Myriad CDx を用いた検査も実施した。実施医療機関の検査結果と Myriad の検査結果の一致率を表 3に示す。実施医療機関の検査で病的変異又は病的変異疑いとされたが、Myarid の検査結果では病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異が認められなかった患者が FAS の患者中 6 例存在した（詳細は第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書参照）。

表 3　SOLO2 試験における実施医療機関と Myriad の検査による生殖細胞系 *BRCA* 変異状態（FAS）

投与群	実施医療機関における検査	Myriad CDx による検査 例数（%）			
		g*BRCA* 変異陽性	g*BRCA* 意義不明の変異	g*BRCA* 野生型	不明
オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回	g*BRCA* 変異陽性	148 (75.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
(n=196)	実施せず	42 (21.4)	0	0	1 (0.5)
プラセボ 1 日 2 回	g*BRCA* 変異陽性	80 (80.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
(n=99)	実施せず	16 (16.2)	0	0	0
合計	g*BRCA* 変異陽性	228 (77.3)	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
(n=295)	実施せず	58 (19.7)	0	0	1 (0.3)

BRCA　乳癌感受性遺伝子

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.9.1.1 から引用

無作為割付けした 295 例のうち、腫瘍 *BRCA* 変異（t*BRCA* 変異陽性）を有することがわかっていて無作為割付けされた患者は 5 例であった。この 5 例は、その後に Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査により g*BRCA* 変異も有することが確認された。

BRCA 変異陽性集団は、*BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子に病的又は病的であることが疑われる変異を有する患者から成る。実施医療機関における検査又は Myriad CDx 検査で特定された *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する患者の例数を表 4に示す。

表 4　SOLO2 試験（錠剤）：*BRCA1* 変異及び *BRCA2* 変異の状態（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

	実施医療機関における検査			Myriad CDx g*BRCA* 検査		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (n=196)	プラセボ (n=99)	合計 (n=295)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (n=196)	プラセボ (n=99)	合計 (n=295)
BRCA 遺伝子						
BRCA1 (%)	103 (52.6)	55 (55.6)	158 (53.6)	132 (67.3)	61 (61.6)	193 (65.4)
BRCA2 (%)	50 (25.5)	28 (28.3)	78 (26.4)	58 (29.6)	35 (35.4)	93 (31.5)
両方 (%)	0	0	0	0	0	0
不明/ g*BRCA* 変異なし	43 (21.9)	16 (16.2)	59 (20.0)	6 (3.1)	3 (3.0)	9 (3.1)

BRCA　乳癌感受性遺伝子,
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.8

2.7.3.3.1.5　患者の内訳

2016 年 9 月 19 日のデータカットオフ時点での患者の内訳を、FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループ及び日本人集団について以下に示す（表 5）。FAS の患者の組入れ国別内訳は、フランス 51 例、イタリア 32 例、英国 31 例、米国 26 例、カナダ 23 例、イスラエル 21 例、ポーランド 20 例、スペイン 19 例、オーストラリア 17 例、ドイツ 14 例、日本 14 例、オランダ 8 例、ロシア 8 例、韓国 7 例、ブラジル 3 例及びベルギー1 例であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.7 参照）。本試験に組み入れた全患者 602 例のうち、307 例はスクリーニング脱落となって無作為割付けされなかった。無作為割付けされた患者のうち、294 例が治験薬の投与を受けた。FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループ及び日本人集団のいずれにおいても、治験薬の投与を中止した患者の大多数は、原疾患の悪化が中止理由であった（表 5及び第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.1.1 参照）。治験薬の投与中止例のうち、中止理由が有害事象であった患者はオラパリブ群で 22 例（11.3%）に対しプラセボ群では 2 例（2.0%）であった（このうちオラパリブ群の 1 例［被験者番号 [redacted]］はグレード 4 の好中球減少症により投与を中断し、30 日を超える中断期間の後に慢性骨髄単球性白血病の診断を下されて投与を中止した）。2016 年 9 月 19 日のデータカットオフ時点で、オラパリブ群では 42.6%、プラセボ群では 13.1%の患者が治験薬の投与を継続していた。

SOLO2 試験では、PFS の主要解析時点で 86 例（オラパリブ群 46 例、プラセボ群 40 例）が電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）により盲検を解除されていた。オラパリブ群で盲検解除した 46 例のうち 1 例は RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が記録される前に開

鍵し、残る 45 例は病勢進行が記録された後での開鍵であった。なお、本試験を実施中に、白金製剤感受性再発卵巣癌患者で白金製剤奏効後の維持療法として、又は白金製剤感受性卵巣癌患者の再発時における単独療法（米国のみ）として、オラパリブの販売が承認された。そのため、SOLO2 試験参加中に病勢進行が認められた患者の多くが、後治療として市販のオラパリブを利用することができた。更に、多くの患者が SOLO2 試験参加中に病勢進行が認められた後、それまでに PARP 阻害薬による治療を受けていなければ、PARP 阻害薬の臨床試験に参加することができた。いずれの場合も、最適な後治療を決定するために患者の盲検を解除する必要があった。

表 5　　SOLO2 試験（錠剤）：患者の内訳（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

	例数（%）								
	FAS			Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループ			日本人集団		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	プラセボ	合計	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	プラセボ	合計	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	プラセボ	合計
	196 例	99 例	295 例	190 例	96 例	286 例	8 例	6 例	14 例
組入れ例 [a]			602			313			51
無作為割付け例	196 (100)	99 (100)	295 (100)	190 (100)	96 (100)	286 (100)	8 (100)	6 (100)	14 (100)
治験薬投与例	195 (99.5)	99 (100)	294 (99.7)	189 (99.5)	96 (100)	285 (99.7)	8 (100)	6 (100)	14 (100)
データカットオフ時点における治験薬投与継続例 [d]	83 (42.6)	13 (13.1)	96 (32.7)	81 (42.9)	13 (13.5)	94 (33.0)	4 (50.0)	1 (16.7)	5 (35.7)
治験薬投与中止例 [d]	112 (57.4)	86 (86.9)	198 (67.3)	108 (57.1)	83 (86.5)	191 (67.0)	4 (50.0)	5 (83.3)	9 (64.3)
有害事象	22 (11.3)	2 (2.0)	24 (8.2)	21 (11.1)	1 (1.0)	22 (7.7)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
原疾患の悪化	75 (38.5)	76 (76.8)	151 (51.4)	73 (38.6)	74 (77.1)	147 (51.6)	3 (37.5)	5 (83.3)	8 (57.1)
患者の意思	5 (2.6)	4 (4.0)	9 (3.1)	5 (2.6)	4 (4.2)	9 (3.2)	0	0	0
その他	10 (5.1)	4 (4.0)	14 (4.8)	9 (4.8)	4 (4.2)	13 (4.6)	0	0	0
試験継続例	58 (29.6)	49 (49.5)	107 (36.3)	57 (30.0)	46 (47.9)	103 (36.0)	4 (50.0)	3 (50.0)	7 (50.0)
試験中止例	55 (28.1)	37 (37.4)	92 (31.2)	52 (27.4)	37 (38.5)	89 (31.1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
死亡	45 (23.0)	27 (27.3)	72 (24.4)	42 (22.1)	27 (28.1)	69 (24.1)			
追跡不能	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)	0	0	0
同意撤回	7 (3.6)	9 (9.1)	16 (5.4)	7 (3.7)	9 (9.4)	16 (5.6)	0	0	0
その他	2 (1.0)	0	2 (0.7)	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0

[a]　同意取得例
[b]　307 例がスクリーニングで不適格と判定され無作為割付けされなかった。
[c]　割合は無作為割付け例数を分母として算出した。
[d]　割合は治験薬投与例数を分母として算出した。
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）、表 11.1.1、表 11.1.1.1、日本人集団における表 11.1.1 から引用

2.7.3.3.1.5.1　　人口統計学的特性及び基準値特性

SOLO2 試験の FAS では、人口統計学的特性及び基準値特性が投与群間でほぼ均衡がとれており（表 6）、申請効能・効果（適応症）を代表する集団となっていた。Myriad CDx g*BRCA* 検査で、g*BRCA* 変異陽性と判定された患者 286 例における人口統計学的特性及び疾患特性は、FAS の結果と一貫していた（表 6）。また、全体の傾向として日本人患者集団における人口統計学的特性及び疾患特性は、全体集団の結果とほぼ一貫していた（表 6）。

各投与群の患者は前治療として、白金製剤を含む化学療法は中央値で 2 レジメン受けていた（範囲：両群とも 2～7）（表 7参照）。

層別因子である白金製剤による前回の化学療法の効果、及び組入れ前の最後から 2 番目の白金製剤による化学療法における病勢進行までの期間について、全ての統計解析で調整し、この 2 共変量にみられた軽微な群間不均衡について考慮した。

表 6　　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性の要約（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団及び日本人集団）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (196 例)	プラセボ (99 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (190 例)	プラセボ (96 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (8 例)	プラセボ (6 例)
人口統計学的特性						
年齢（歳）						
平均値（標準偏差〔SD〕）	57.0 (9.20)	56.6 (8.90)	57.1 (9.27)	56.8 (8.96)	63.0 (7.35)	65.2 (11.05)
中央値（範囲）	56.0 (28-83)	56.0 (39-78)	56.0 (28-83)	56.0 (39-78)	65.0 (51-72)	66.5 (52-78)
年齢区分（歳）、例数（%）						
<50	38 (19.4)	25 (25.3)	37 (19.5)	24 (25.0)	0	0
≥50 to <65	118 (60.2)	52 (52.5)	114 (60.0)	50 (52.1)	3 (37.5)	3 (50.0)
≥65	40 (20.4)	22 (22.2)	39 (20.5)	22 (22.9)	5 (62.5)	3 (50.0)
人種、例数（%）						
白人	173 (88.3)	91 (91.9)	167 (87.9)	88 (91.7)	0	0
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
アジア人	22 (11.2)	7 (7.1)	22 (11.6)	7 (7.3)	8 (100)	6 (100)
その他	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
民族、例数（%）						
ヒスパニック系/ラテン系	10 (5.1)	1 (1.0)	10 (5.3)	1 (1.0)	0	0
ヒスパニック系/ラテン系以外	186 (94.9)	98 (99.0)	180 (94.7)	95 (99.0)	8 (100)	6 (100)
疾患特性						
ECOG PS、例数（%）						
(0) 日常生活が制限なく行える	162 (82.7)	77 (77.8)	157 (82.6)	76 (79.2)	8 (100)	6(100)
(1) 激しい活動は制限される	32 (16.3)	22 (22.2)	31 (16.3)	20 (20.8)	0	0
(2) 日中の 50%以上はベッド外で過ごす	0	0	0	0	0	0
不明	2 (1.0)	0	2 (1.1)	0	0	0
組織型、例数（%）						
漿液性	183 (93.4)	86 (86.9)	178 (93.7)	84 (87.5)	8 (100)	6(100)

表 6　　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性の要約（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団及び日本人集団）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (196 例)	プラセボ (99 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (190 例)	プラセボ (96 例)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (8 例)	プラセボ (6 例)
類内膜	9 (4.6)	8 (8.1)	8 (4.2)	8 (8.3)	0	0
混合型上皮性	3 (1.5)	4 (4.0)	3 (1.6)	4 (4.2)	0	0
その他	0	1 (1.0)	0	0	0	0
漿液性、乳頭状、類内膜	0	1 (1.0)	0	0	0	0
不明	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
ベースライン CA-125 値、例数(%)						
≤ULN	160 (81.6)	89 (89.9)	154 (81.1)	86 (89.6)	[redacted]	[redacted]
>ULN	34 (17.3)	10 (10.1)	34 (17.9)	10 (10.4)		
不明	2 (1.0)	0	2 (1.1)	0	0	0
腫瘍の特徴						
原発腫瘍部位、例数（%）						
卵巣	162 (82.7)	86 (86.9)	156 (82.1)	83 (86.5)	[redacted]	[redacted]
卵管	13 (6.6)	4 (4.0)	13 (6.8)	4 (4.2)		
原発性腹膜	18 (9.2)	9 (9.1)	18 (9.5)	9 (9.4)		
その他	2 (1.0)	0	2 (1.1)	0	0	0
不明	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0

BRCA：乳癌感受性遺伝子、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、SD：標準偏差、ULN：基準値上限
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.4.1、表 11.1.4.1.1、表 11.1.8、表 11.1.8.1、日本人集団における表 11.1.4.1、表 11.1.8 から引用

表 7　SOLO2 試験（錠剤）：ベースラインにおける、前治療の白金製剤を含む化学療法のレジメン数（FAS）

	例数 (%)					
	全体集団		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300mg1 日 2 回 (196 例)	プラセボ (99 例)	オラパリブ 300mg1 日 2 回 (190 例)	プラセボ (96 例)	オラパリブ 300mg1 日 2 回 (8 例)	プラセボ (6 例)
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	110 (56.1)	62 (62.6)	109(57.4)	59 (61.5)	4 (50.0)	3 (50.0)
3	60 (30.6)	20 (20.2)	58 (30.5)	20 (20.8)	[redacted]	[redacted]
≥4	25 (12.8)	17 (17.2)	22 (11.6)	17 (17.7)		
不明	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
平均値（標準偏差)	2.6 (0.88)	2.6 (1.02)	2.6 (0.87)	2.7(1.03)	2.9 (1.13)	3.3 (1.63)
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	3.0
範囲	2 - 7	2 - 7	2 - 7	2 - 7	2 - 5	2 - 6

第 5 部 3.5.1 項 SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.1.10.7、表 11.1.10.7.1、日本人集団における表 11.1.10.7 から引用

2.7.3.3.1.6　治験実施計画書からの逸脱

各投与群で、治験実施計画書からの重大な逸脱、すなわち治験の被験者としての適格性又は有効性の解析に影響を及ぼしうる逸脱があった患者の例数は、第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.2.1 に示している。本治験は高く設定された基準に従って実施され、重大な逸脱が認められた患者は少数であった（15.6%）。治験実施計画書からの重大な逸脱の頻度に両投与群で相違はなかった。オラパリブ群及びプラセボ群のそれぞれで最も多く認められた重大な逸脱の種類は、投与前 CA-125 値に関するものであった。SOLO2 試験で報告された主な逸脱は、試験の全般的な結論に影響を及ぼした可能性はないと判断された。

2.7.3.3.1.7　全般的な曝露状況

SOLO2 試験の FAS では、オラパリブ群の総投与期間の中央値（84 週）がプラセボ群（24 週）に比較し約 3 倍長かった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.1 参照）。これは、病勢進行までの期間がオラパリブ群でより長かった点と一致し、TDT の解析結果とも一致している。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループでの結果は FAS での結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.1.1 参照）。日本人患者集団におけるオラパリブ群の総投与期間中央値は 84 週（プラセボ群では 12 週）であり全体集団とほぼ同様であった。

オラパリブの予想平均 1 日投与量は 600 mg であった。治験薬の減量又は投与中止を行った患者の割合はオラパリブ群のほうが高く（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.2 参照）、その結果として全患者での平均 1 日投与量もオラパリブ群（568 mg）ではプラセボ群（592 mg）に比較し少なかった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.6 参照）。休薬及び減量の大部分は両群ともに有害事象によるものであった。

2.7.3.3.1.8 有効性の結果

SOLO2 試験の主な有効性の結果を表 8及び図 4に示す。

表 8　　SOLO2 試験（錠剤）における主要な有効性評価項目の結果（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団及び日本人患者集団：データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ
PFS – データカットオフ 2016 年 9 月 19 日						
イベント例数：合計例数(%)[a]	107:196 (54.6)	80:99 (80.8)	103:190 (54.2)	78:96 (81.3)	3:8 (37.5)	5:6 (83.3)
PFS 中央値（月）[b]	19.1	5.5	19.3	5.5	[redacted]	[redacted]
HR (95% CI)[c]	0.30 (0.22-0.41)		0.30 (0.22-0.40)		0.22 (0.04-0.91)	
P 値 (両側)[d]	p<0.0001		p<0.0001		p=0.0261	
PFS2 – データカットオフ 2016 年 9 月 19 日						
イベント例数：合計例数(%)[a]	70:196 (35.7)	49:99 (49.5)	67:190 (35.3)	47:96 (49.0)	2:8 (25.0)	3:6 (50.0)
PFS2 中央値（月）[b]	到達せず	18.4	到達せず	18.4	到達せず	到達せず
HR (95% CI)[c]	0.50 (0.34-0.72)		0.50 (0.34-0.73)		0.32 (0.04-1.96)	
P 値 (両側)[d]	p=0.0002		p=0.0004		p=0.1922	
OS（中間解析）– データカットオフ 2016 年 9 月 19 日						
イベント例数：合計例数(%)[a]	45:196 (23.0)	27:99 (27.3)	42:190 (22.1)	27:96 (28.1)	[redacted]	[redacted]
OS 中央値（月）[b]	到達せず	到達せず	到達せず	到達せず	到達せず	到達せず
HR (95% CI)	0.80 (0.50-1.31)		0.75 (0.47-1.23)		算出せず	
P 値 (両側)[d]	p=0.4267		p=0.3065		算出せず	
TDT– データカットオフ 2016 年 9 月 19 日						
イベント例数：合計例数(%)[a]	112:196 (57.1)	86:99 (86.9)	108:190 (56.8)	83:96 (86.5)	-	
中央値（月）[b]	19.4	5.6	20.1	5.6	-	
HR (95% CI)[c]	0.31 (0.23-0.42)		0.31 (0.23-0.41)		-	
名目 P 値 (両側)[d]	p<0.0001		p<0.0001		-	
TFST– データカットオフ 2016 年 9 月 19 日						
イベント例数：合計例数(%)[a]	92:196 (46.9)	79:99 (79.8)	88:190 (46.3)	77:96 (80.2)	-	
中央値（月）[b]	27.9	7.1	27.9	6.8	-	
HR (95% CI)[c]	0.28 (0.21-0.38)		0.27 (0.20-0.37)		-	
名目 P 値 (両側)[d]	p<0.0001		p<0.0001		-	

表 8　SOLO2 試験（錠剤）における主要な有効性評価項目の結果（FAS、Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性集団及び日本人患者集団：データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

	FAS		Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性患者集団		日本人患者集団	
	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ	オラパリブ 300 mg1 日 2 回	プラセボ
TSST – データカットオフ 2016 年 9 月 19 日						
イベント例数：合計例数(%)[a]	68:196 (34.7)	60:99 (60.6)	64:190 (33.7)	59:96 (61.5)	-	
中央値（月）[b]	到達せず	18.2	到達せず	18.2	-	
HR (95% CI)[c]	0.37 (0.26-0.53)		0.36 (0.25-0.51)		-	
名目 P 値 (両側)[d]	p<0.0001		p<0.0001		-	

a　PFS は、無作為割付け日から RECIST ガイドラインに基づく病勢進行又は死亡までの期間と定義。
b　Kaplan-Meier 法により算出。
c　層別化変数を共変量とする Cox 比例ハザードモデルから推定。
d　前回の白金製剤による化学療法の効果及び組入れ前の最後から 2 番目の白金製剤による化学療法における病勢進行までの期間で層別化したログランク検定を用いて解析。

注：増悪は、RECIST ガイドラインに基づく病勢進行なしに死亡した場合も含む。
注：無増悪は、治験担当医師による RECIST ガイドラインに基づく評価で病勢進行とされなかった又は死亡しなかった患者をいう。
注：第 1 種の過誤を片側 2.5%に厳格に制御するため、FAS における主要評価項目（PFS）及び重要な副次的評価項目（PFS2 及び OS）について多重検定法を用いた。検定を行ったその他の変数（TFST、TSST、TDT）については両側有意水準 5%で検定したが、多重性について調整しなかったため、P 値は名目的なものである。

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CI：信頼区間、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行までの期間、TDT：投与中止（又は死亡）までの期間、TFST：最初の後治療（又は死亡）までの期間、TSST：2 番目の後治療（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.2、表 11.2.1.2.1、表 11.2.2.2、表 11.2.2.3、表 11.2.3.2、表 11.2.3.2.1、表 11.2.4.1、表 11.2.4.2、表 11.2.5.1、表 11.2.5.2、表 11.2.6.1、表 11.2.6.2、日本人集団における表 11.2.1.2、表 11.2.2.2、表 11.2.3.2 から引用

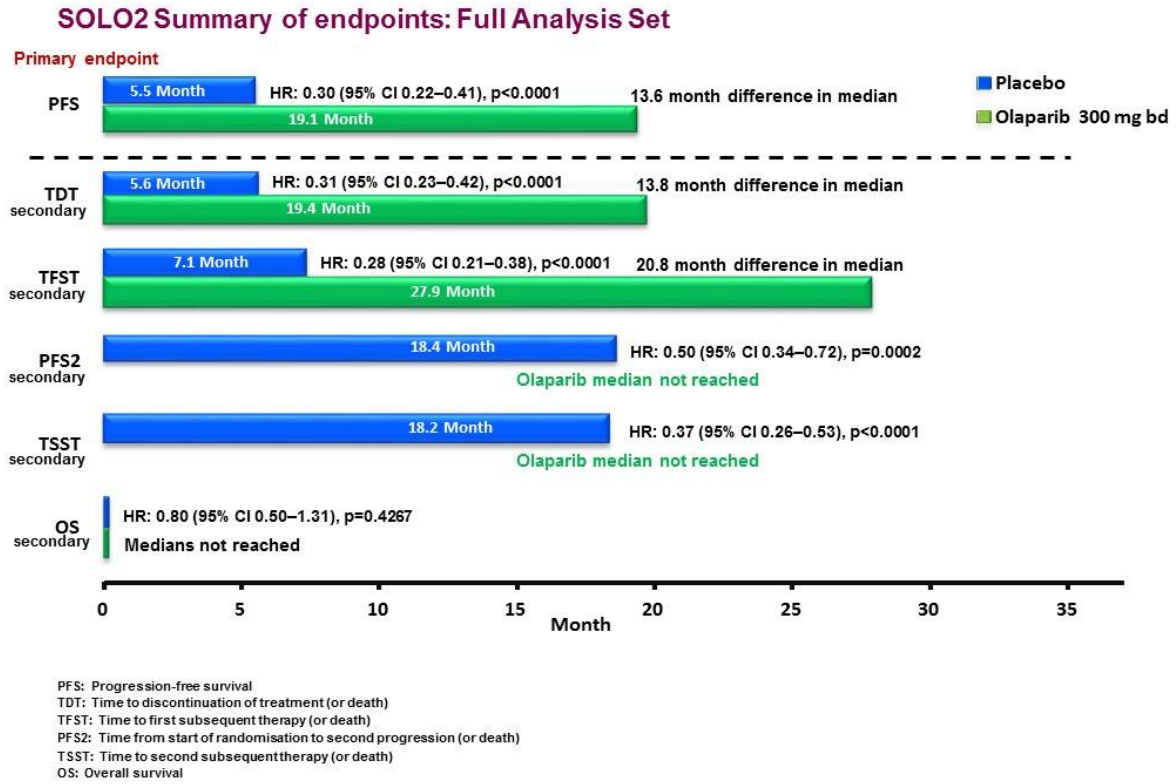


図 4　　SOLO2 試験：主な有効性評価項目の結果の図示（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.3.3.1.8.1　　無増悪生存期間

表 8に示すように、プラセボ投与例と比較してオラパリブ投与例において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められ、本試験の主要目的が達成された。この PFS の延長が臨床的に意義のある延長であることは、具体的な効果の大きさで立証された。すなわち、維持治療において、オラパリブ投与例ではプラセボ投与例に比較し病勢進行又は死亡のリスクが 70%減少し、PFS 中央値が 13.6 カ月延長した（PFS 中央値：オラパリブ群 19.1 カ月 vs プラセボ群 5.5 カ月）。治験薬投与 24 カ月時点で無増悪生存であった患者の割合は、オラパリブ群で 43%、プラセボ群で 15%であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2 参照）。PFS の Kaplan-Meier（KM）プロットを図 5に示す。治験担当医師の評価による PFS の主要解析について、BICR の評価に基づく解析で確認した（表 8及び図 7）。また、日本人患者集団のオラパリブ群における PFS はプラセボ群と比較して、全患者集団と一貫した延長が認められた（表 8、図 6）。

データカットオフ時点でまだ治験薬の投与を継続中で打ち切りとなった患者は、オラパリブ群の 83 例（42.6%）に対し、プラセボ群は 13 例（13.1%）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.1）。

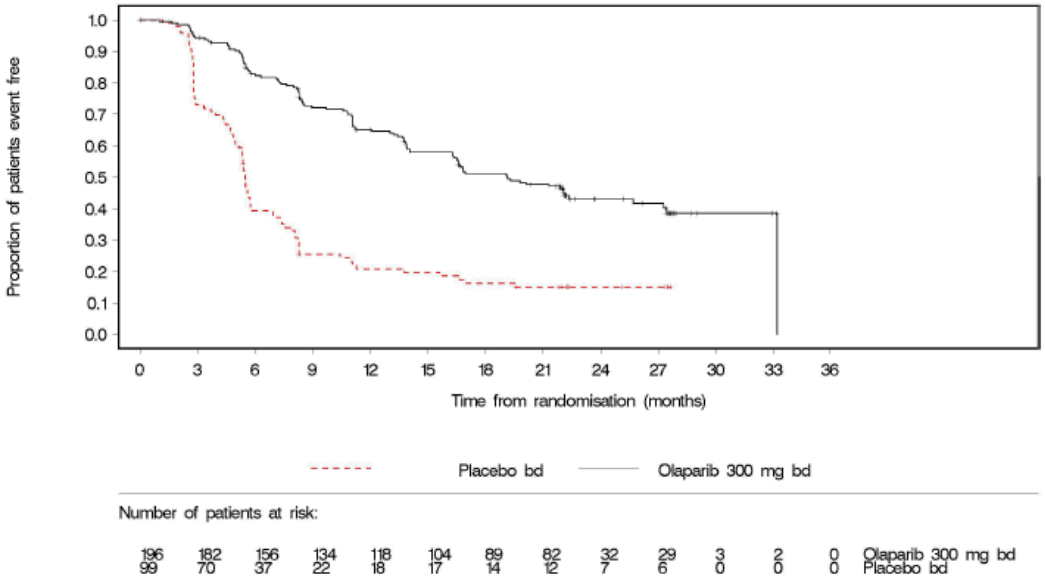


図 5　　SOLO2 試験：FAS における PFS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、図 11.2.1.1 から引用

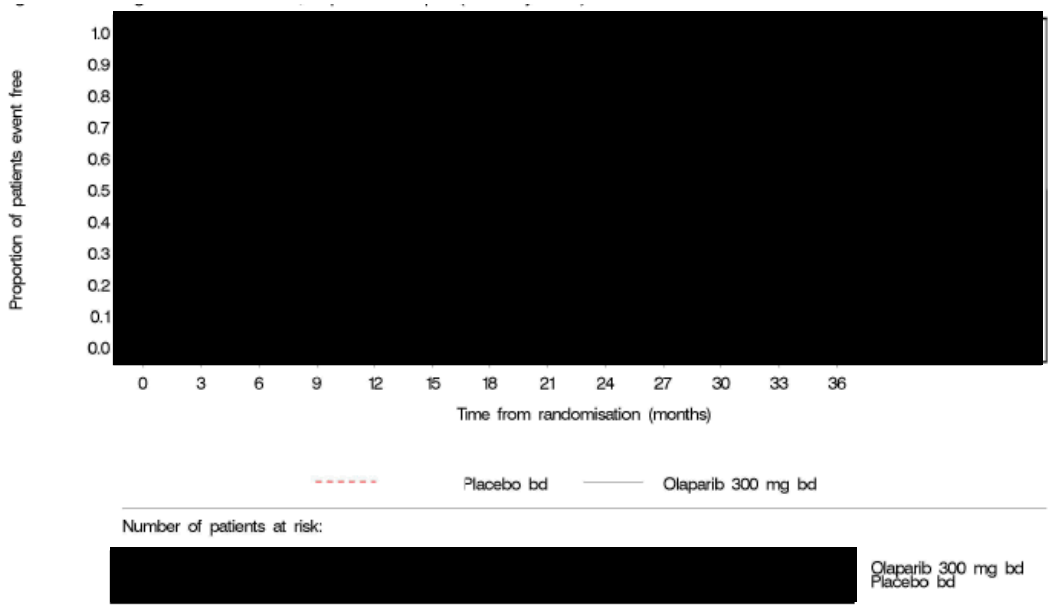


図 6　　SOLO2 試験：日本人集団における PFS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.1.1 から引用

感度分析（評価時期についてのバイアス、attrition バイアス、逸脱バイアス等）も含め、PFS の全ての解析で、一貫したオラパリブ投与の良好なベネフィットが明らかになった（表 9）。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループの PFS に関する結果は、FAS での結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.1 参照）。

BICR により評価された PFS の解析結果から、PFS の主要解析の結果の頑健性が確認された（HR=0.25、95% CI：0.18～0.35、P<0.0001）。プラセボ群の PFS 中央値は BICR 評価に基づく解析と治験担当医師の評価に基づく解析で同様であったが（5.5 カ月）、オラパリブ群の PFS 中央値は BICR 評価の場合にかなり長くなった（30.2 カ月 vs 19.1 カ月）。治験担当医師と BICR の病勢進行評価の不一致率は 16%であり、BICR の評価データを用いた PFS 解析では、いずれの投与群でも病勢進行と判定された患者が治験担当医師による評価と比較し、やや少なかった。早期不一致率（EDR）の群間差（オラパリブ群-プラセボ群）については正の値、後期不一致率（LDR）の群間差については負の値になったため、治験担当医師がオラパリブに有利な評価を行う傾向は示唆されなかった。

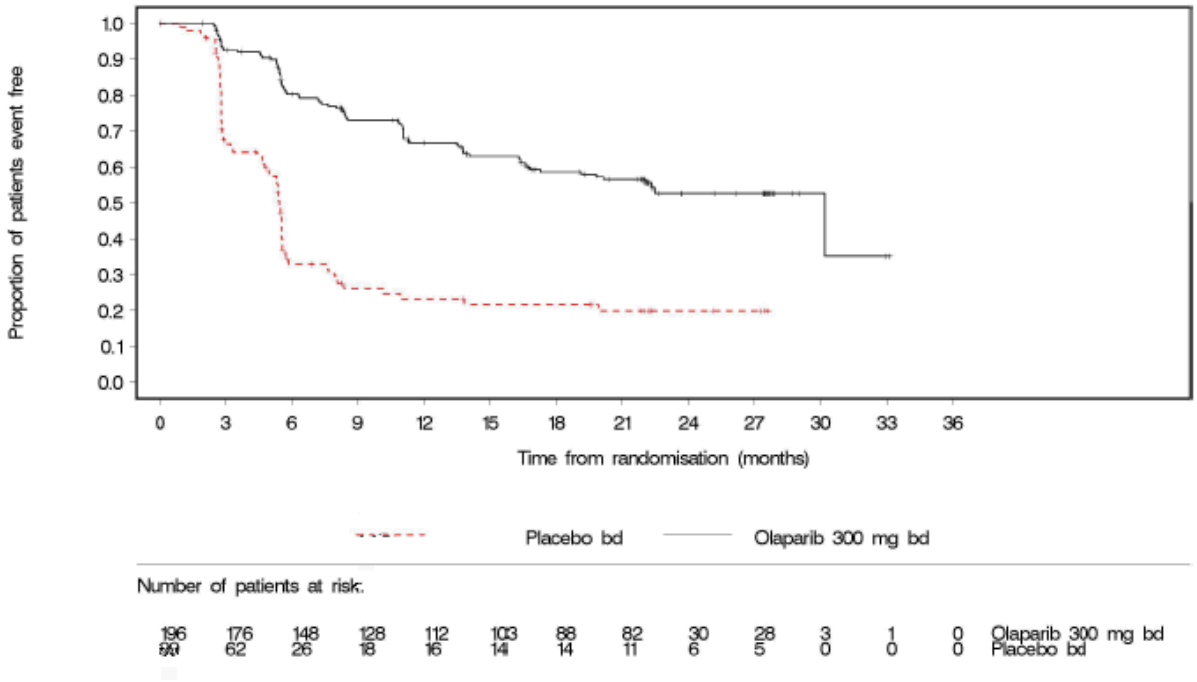


図 7　SOLO2 試験：FAS における PFS（BICR 評価による）の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、BICR：盲検下での独立中央評価、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、図 11.2.1.5

表 9　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における PFS の感度分析（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

	イベント例数：総患者数 (%)[a]	HR	95% CI[b]	両側 p-値[c]
主要解析 (治験担当医師による評価)	オラパリブ群 107:196 (54.6) プラセボ群 80:99 (80.8)	0.30	0.22-0.41	<0.0001
BICR	オラパリブ群 81:196 (41.3) プラセボ群 70:99 (70.7)	0.25	0.18-0.35	<0.0001
評価時期についてのバイアス	オラパリブ群 107:196 (54.6) プラセボ群 88:99 (80.8)	0.30	0.23-0.41	<0.0001
attrition バイアス	オラパリブ群 104:196 (53.1) プラセボ群 78:99 (78.8)	0.28	0.21-0.38	<0.0001
逸脱バイアス	規定の逸脱患者が 10%以下のため未実施[d]			

a　PFS は、無作為割付け日から RECIST に基づく病勢進行又は死亡までの期間と定義
b　層別化変数を共変量とする Cox 比例ハザードモデルから推定
c　前回の白金製剤による化学療法の効果及び組入れ前最後から 2 番目の白金製剤による化学療法における病勢進行までの期間で層別化したログランク検定を用いて解析
d　主要評価項目の PFS に対する感度分析として、対象とする疾患又は適応症がなかった患者、若しくは無作為割付けされたが治験薬の投与を受けなかった患者が 10%を超える場合に、治験薬の有効性に影響を及ぼす可能性のある逸脱があった患者を除外した解析を行うとしていたが、この基準に該当する患者は 2 例（0.7%）にすぎなかったため、この逸脱バイアスの解析は実施しなかった。
BICR：盲検下での独立中央評価、CI：信頼区間、FAS：最大解析対象集団、HR：ハザード比、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2、表 11.2.1.3、表 11.2.1.4、表 11.2.1.5、及び表 11.2.1.6 から引用

以上の結果より、BICR の評価データを用いた PFS 解析の結果は治験担当医師の評価に基づく解析結果と同様であり、プラセボ群に比較しオラパリブ群で効果が認められた。なお、日本人患者における BICR に基づく PFS 解析の結果も治験担当医師による評価と同様であった（HR=0.12、95% CI：0.02～0.61、p=0.0073）。

オラパリブ群における PFS 中央値の点推定値に関する不一致について検討するため、informative な打ち切り例（治験担当医師は病勢進行と評価したが、BICR 評価では病勢進行でない患者）で次回の画像評価（12 週後）にイベントが認められたと仮定した解析を行った。その結果、PFS 中央値はオラパリブ群で 19.6 カ月、プラセボ群で 5.5 カ月となり（HR=0.26、CI：0.19～0.35、P<0.0001［表 10］）、主要解析の結果の頑健性が示された。Informative な打ち切り例を明らかにした BICR の評価による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 8に示す。

表 10　SOLO2 試験（錠剤）：Informative な打ち切り例を含めた PFS（BICR 評価による）の要約（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

	FAS	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	プラセボ
イベント例数：総患者数 (%)[a]	108:196 (55)	84:99 (85)
PFS 中央値 (月)[b]	19.6	5.5
HR (95% CI)[c]	0.26 (0.19, 0.35)	
両側 P 値[d]	p<0.0001	

informative な打切り患者（治験担当医師は病勢進行と評価したが、BICR 評価では病勢進行でない患者）が次の画像診断（+12 週）でイベントが認められたと仮定された解析を実施した。
BICR：盲検下での独立中央評価、CI：信頼区間、FAS：最大解析対象集団、HR：ハザード比、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.17 から引用

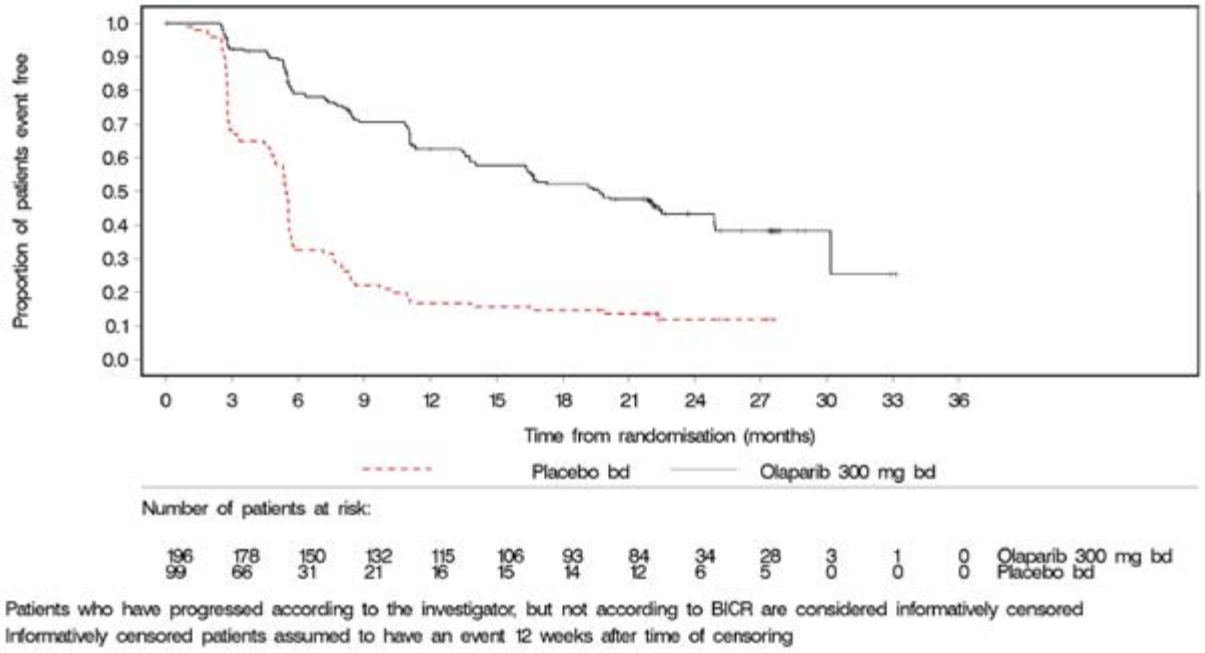


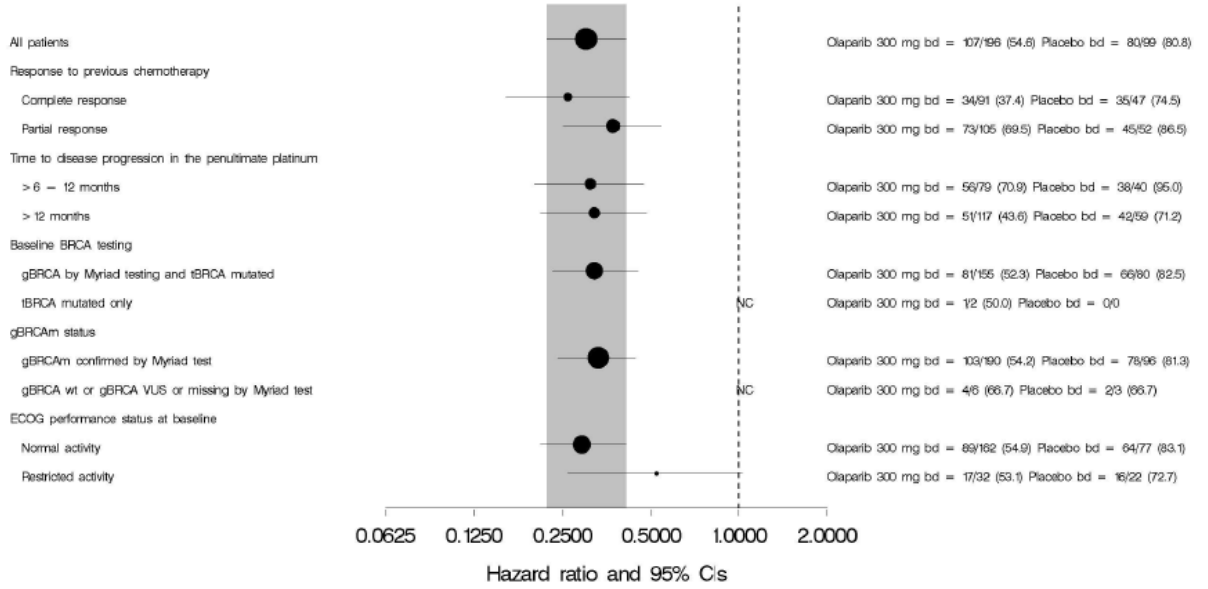
図 8　SOLO2 試験（錠剤）：Informative な打ち切り例を明らかにした BICR 評価による PFS（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

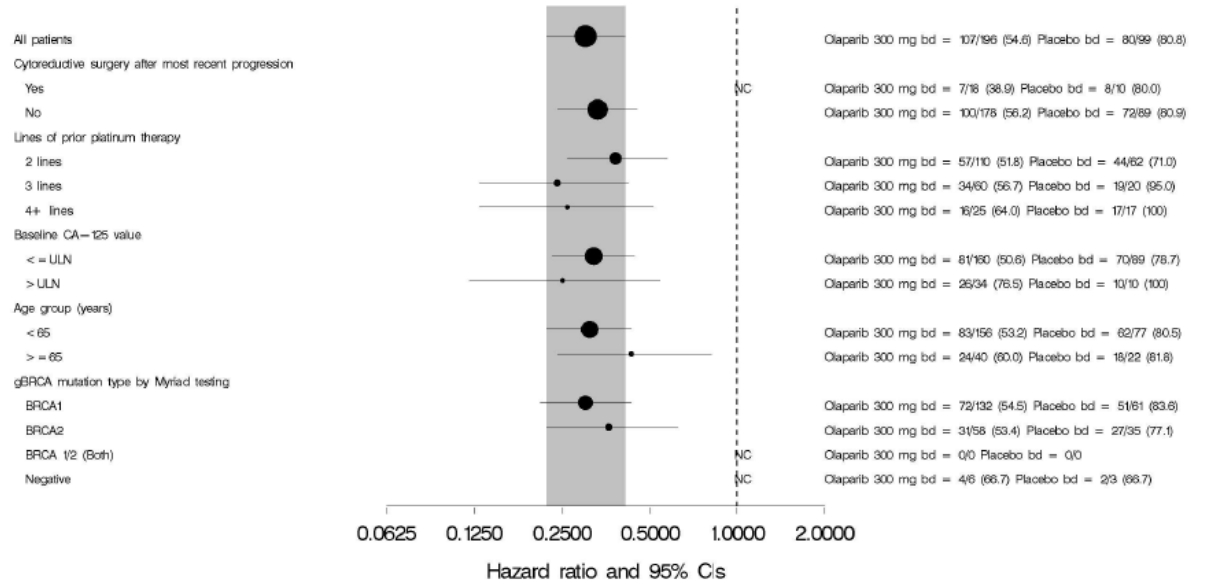
点は informative な打ち切り例を示す。
bd：1 日 2 回、BICR：盲検下での独立中央評価、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、図 11.2.1.6 から引用

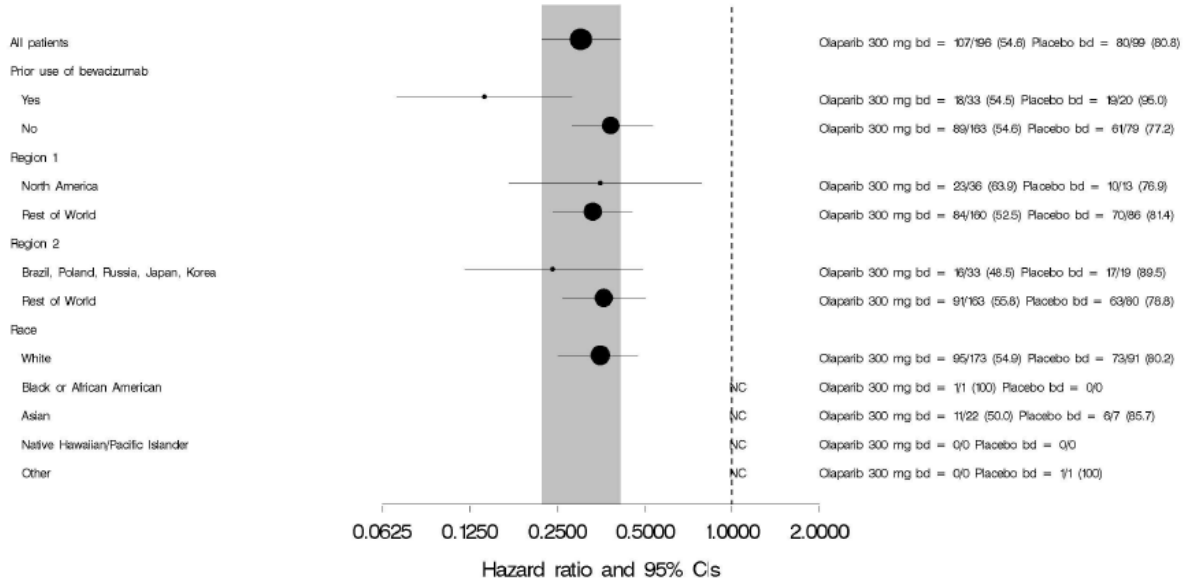
SOLO2 試験の：PFS のサブグループ解析

SOLO2 試験では、g*BRCA* 変異陽性集団の特定サブグループでオラパリブの効果に相違が認められるかを検討するため、PFS（イベント発現率 63%）のサブグループ解析を行った。その結果、

いずれのサブグループでも全体集団と比較して同様な効果が認められた（図 9）。事前に規定したサブグループの全てにおいて、オラパリブ投与例では進行又は死亡のリスクが大きく低下した（48%～86%）。PFS の HR から、白金製剤による前治療の数（2 レジメン、3 レジメン及び 4 レジメン以上）に関係なくオラパリブの効果が認められ、白金製剤を含む化学療法を 2 回受けた患者における PFS 中央値はオラパリブ群で 22.1 カ月、プラセボ群で 5.7 カ月（HR 0.38、95%CI 0.26～0.57）、白金製剤を含む化学療法を 3 回受けた患者においては、オラパリブ群で 16.9 カ月、プラセボ群で 5.1 カ月（HR 0.24、95%CI 0.13～0.42）、白金製剤を含む化学療法を 4 回以上受けた患者においては、オラパリブ群で 17 カ月、プラセボ群で 5.4 カ月（HR 0.26、95%CI 0.13～0.51 であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.9 参照）。地域別で見た治療効果も、サブグループ間（北米 vs その他の国々、ならびにブラジル、ポーランド、ロシア、韓国及び日本のグループ vs その他の国々）で類似していた。







A hazard ratio < 1 favours Olaparib 300 mg bd. NC = Not Calculated. Size of circle is proportional to the number of events.
Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all patients) hazard ratio.
Estimated from a Cox proportional hazards model including treatment, subgroup of interest and subgroup by treatment interaction.

図 9　　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における PFS のフォレストプロット（データカットオフ 2016 年 9 月 19 日)

bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、CA-125：腫瘍抗原 125、CI：信頼区間、ECOG　Eastern Cooperative Oncology Group、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、g*BRCA*m：生殖細胞系列 *BRCA* 変異陽性、HR：ハザード比、NC：算出せず、PFS：無増悪生存期間、t*BRCA*：腫瘍 *BRCA* (腫瘍に検出される変異)、ULN：基準値上限、VUS：意義不明の変異、wt：野生型
第 5 部 3.5.1.項、SOLO2 試験の治験総括報告書、図 11.2.13 から引用

2.7.3.3.1.8.2　　二次進行（又は死亡）までの期間

表 8に示すように、進行後もオラパリブの臨床効果は持続し、プラセボ群に比較し 、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS2 の延長が認められた。同様に、2 番目の後治療までの期間もオラパリブ投与例ではプラセボ投与例に比較し、名目上、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ、進行後の臨床効果の持続が示された。PFS2 の Kaplan-Meier プロットを図 10に示す。

Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける PFS2 の結果は、FAS での結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.3）。日本人患者集団においても、PFS2 において、オラパリブによって病勢進行後も継続される臨床的ベネフィットが、全患者集団と一貫して示された（表 8、図 11）。

データカットオフ時点で、投与を継続していた患者はオラパリブ群で 83 例（42.6%）に対し、プラセボ群では 13 例（13.1%）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.1）。

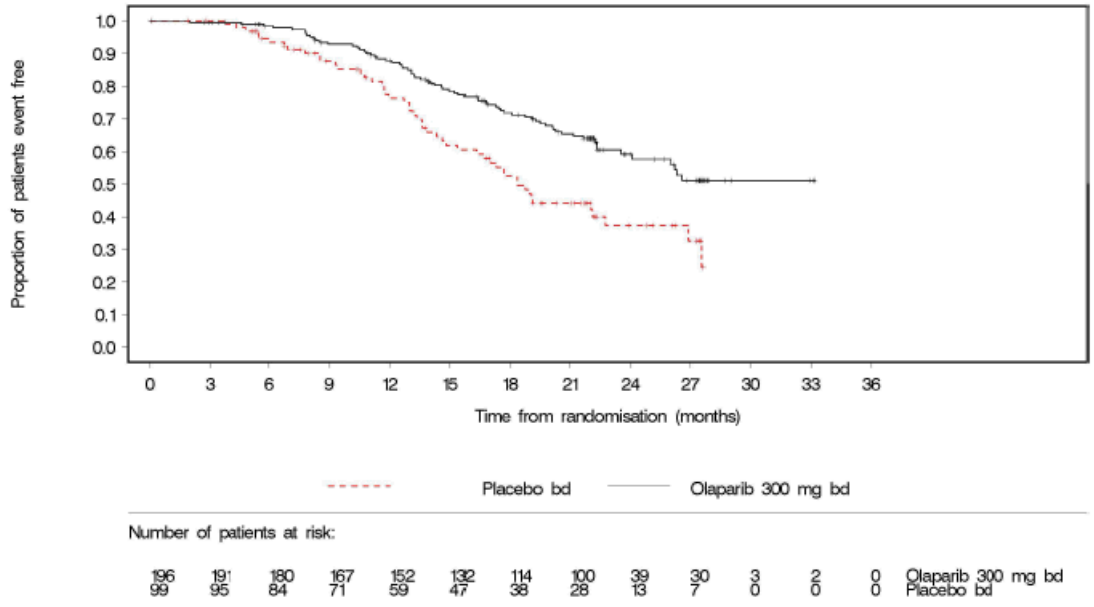


図 10　　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における PFS2 の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、PFS2：二次進行（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.2.2.1 から引用

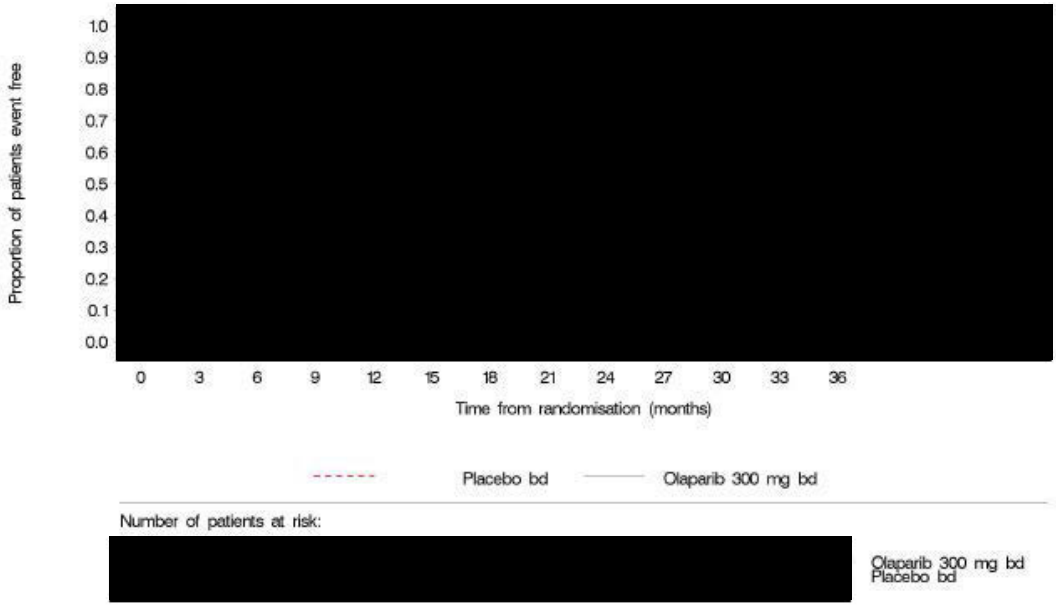


図 11　　SOLO2 試験（錠剤）：日本人集団における PFS2 の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、PFS2：二次進行（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.2.1 から引用

2.7.3.3.1.8.3　　全生存期間

表 8に示すように、イベント発現率は 24%で OS データはまだ不十分である。中間解析時点で OS にオラパリブ群とプラセボ群の間で差は認められ なかった。しかしながら、HR は数値上、オラパリブに有利な結果となっていた（HR=0.80、95% CI：0.50～1.31、p=0.4267）ことから、オラパリブ投与により OS の悪化が生じるとは考えられなかった。OS の Kaplan-Meier プロットを図 12に示す。Myriad 社の BRAC*Analysis* CDx による検査により g*BRCA* 変異陽性と確認された患者における OS の結果は、FAS での解析結果と一致していた（表 8）。日本人患者集団では死亡例数は極めて少なかった（オラパリブ群 [redacted]例、プラセボ群 [redacted]例）（表 8、図 13）。

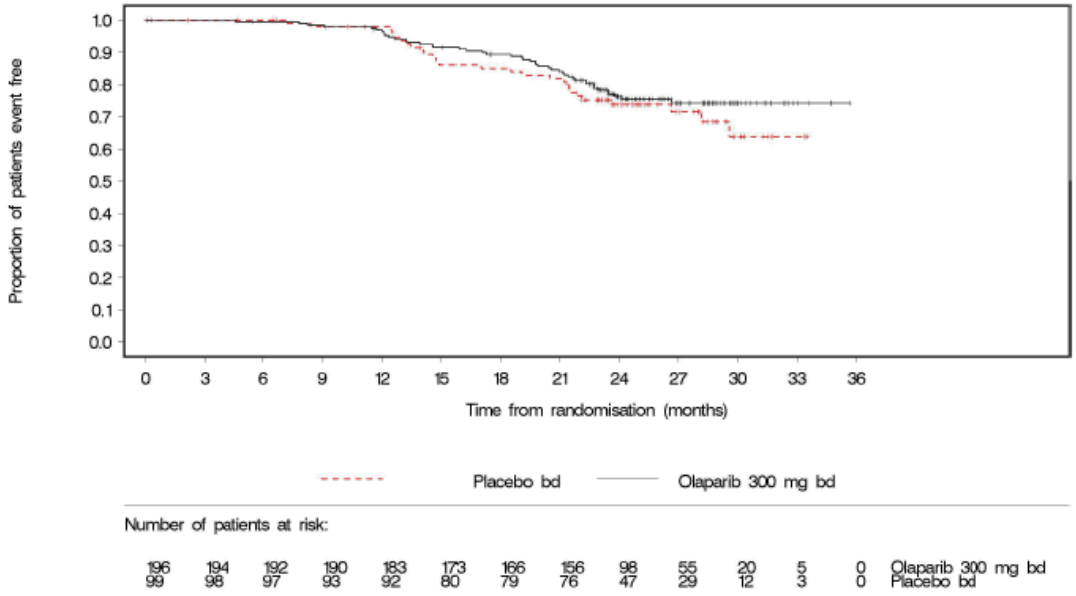


図 12　　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、OS：全生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.2.3.1 から引用

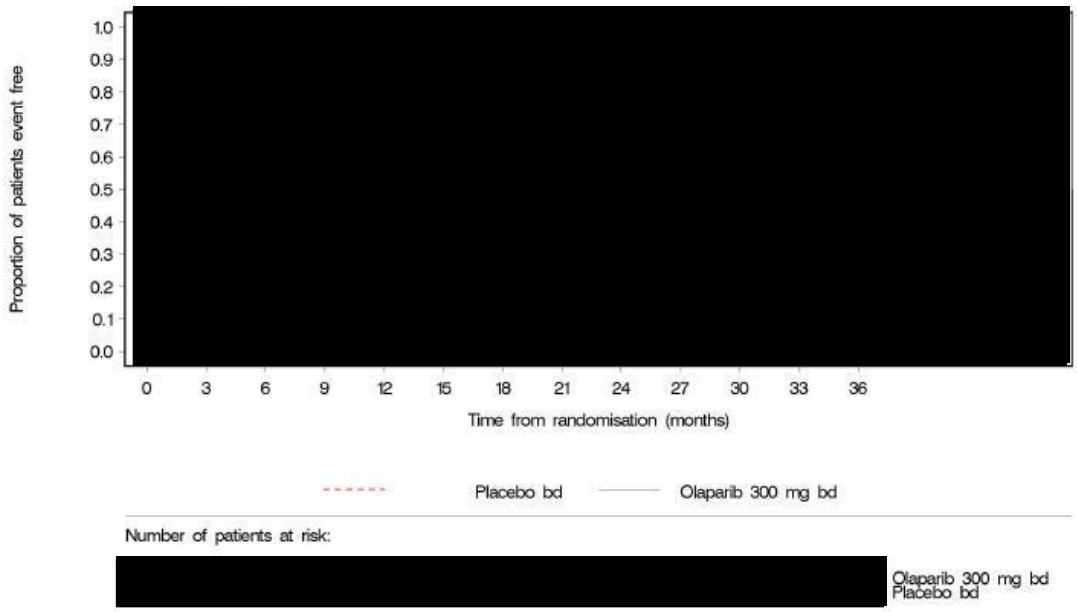


図 13　SOLO2 試験（錠剤）：日本人集団における OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、OS：全生存期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.3.1 から引用

2.7.3.3.1.8.4　投与中止（又は死亡）までの期間（TDT）

表 8に示すように、オラパリブ群ではプラセボ群に比較して名目上、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある治験薬の投与中止又は死亡のリスク低下が認められた。これは、PFS での結果と合致している。TDT の Kaplan-Meier プロットを図 14に示す。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TDT の結果は、FAS での結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.6.2）。

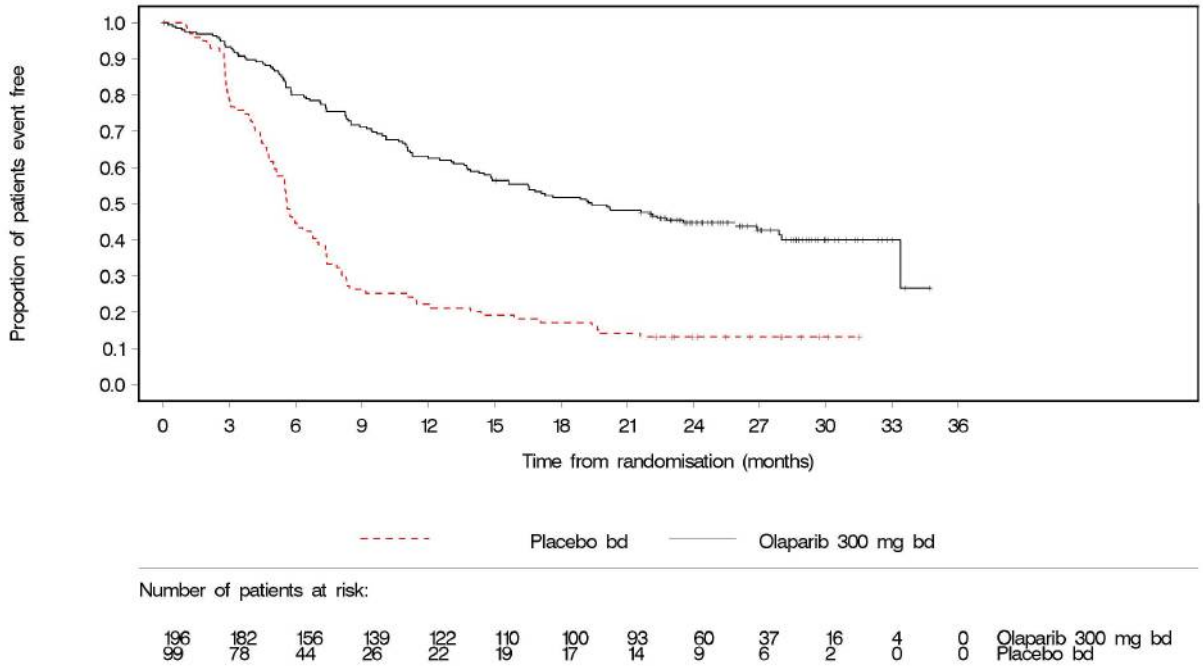


図 14　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における TDT の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、TDT：無作為割付けから治験薬の投与中止（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.2.6.1 から引用

2.7.3.3.1.8.5　最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）

表 8に示すように、オラパリブ群ではプラセボ群に比較し、最初の後治療としての抗癌療法が必要になるまでの期間に名目上、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。これは PFS に対し認められた効果と合致している。オラパリブ群の TFST 中央値（27.9 カ月）は PFS 中央値（19.1 カ月）よりかなり長く、オラパリブの臨床効果が画像診断による病勢進行という厳格な基準に合致した後でも持続すること、更には新たな化学療法開始の必要性を遅らせることが示唆された。ただし、患者の打ち切りもこの差をもたらす一因となりえた点は否めない。注目すべきは、プラセボ群では TFST 中央値（7.1 カ月）と PFS 中央値（5.5 カ月）にあまり差がなかった点である。24 カ月後の時点で最初の後治療としての化学療法を必要としていなかった患者の割合は、オラパリブ群で 54%に対しプラセボ群では 17%であった（第 5 部 3.5.1、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.4.1）。Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TFST の結果は、 FAS での結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.4.2）。

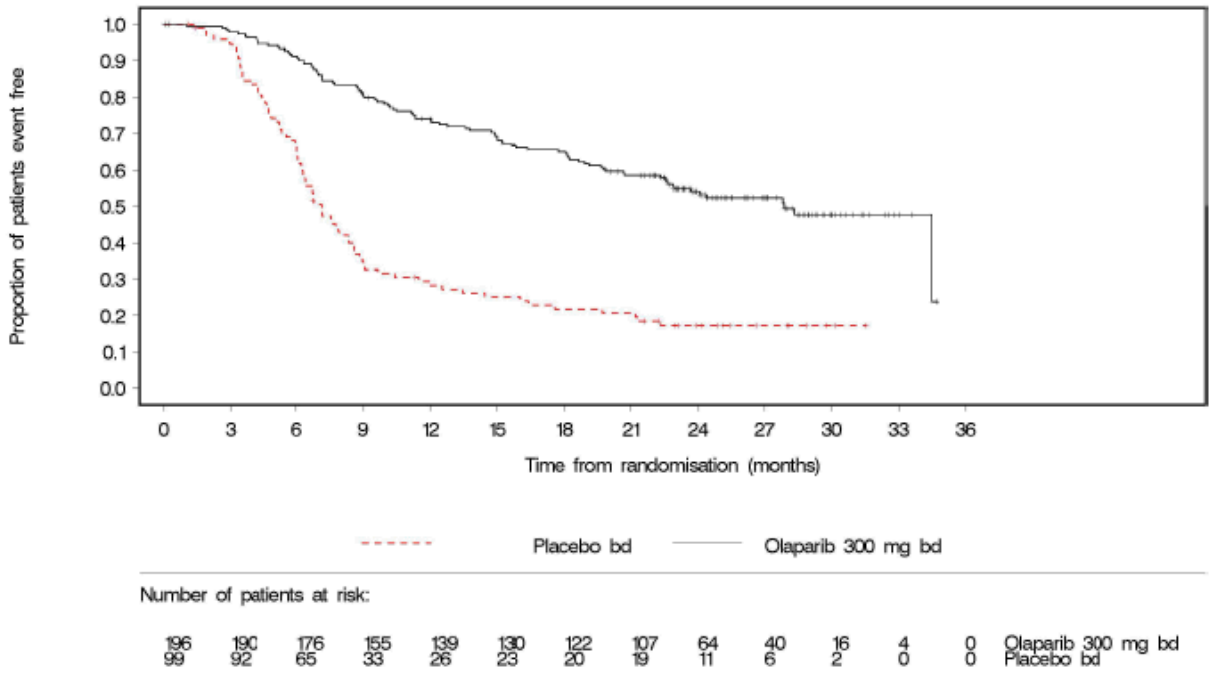


図 15　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における TFST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、TFST：最初の後治療又は死亡までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.2.4.1 から引用

2.7.3.3.1.8.6　2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST）

表 8に示すように、TSST の結果は PFS2 の結果を支持するものであり、オラパリブの治療効果が投与期間終了後も維持されることを立証している。TSST の Kaplan-Meier プロットを図 16に示す。

データカットオフ時点でまだ投与を継続していて打ち切りとなった患者は、オラパリブ群で 83 例（42.6%）に対し、プラセボ群では 13 例（13.1%）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.1）。

Myriad CDx g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TSST の結果は、FAS での結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.5.2）。

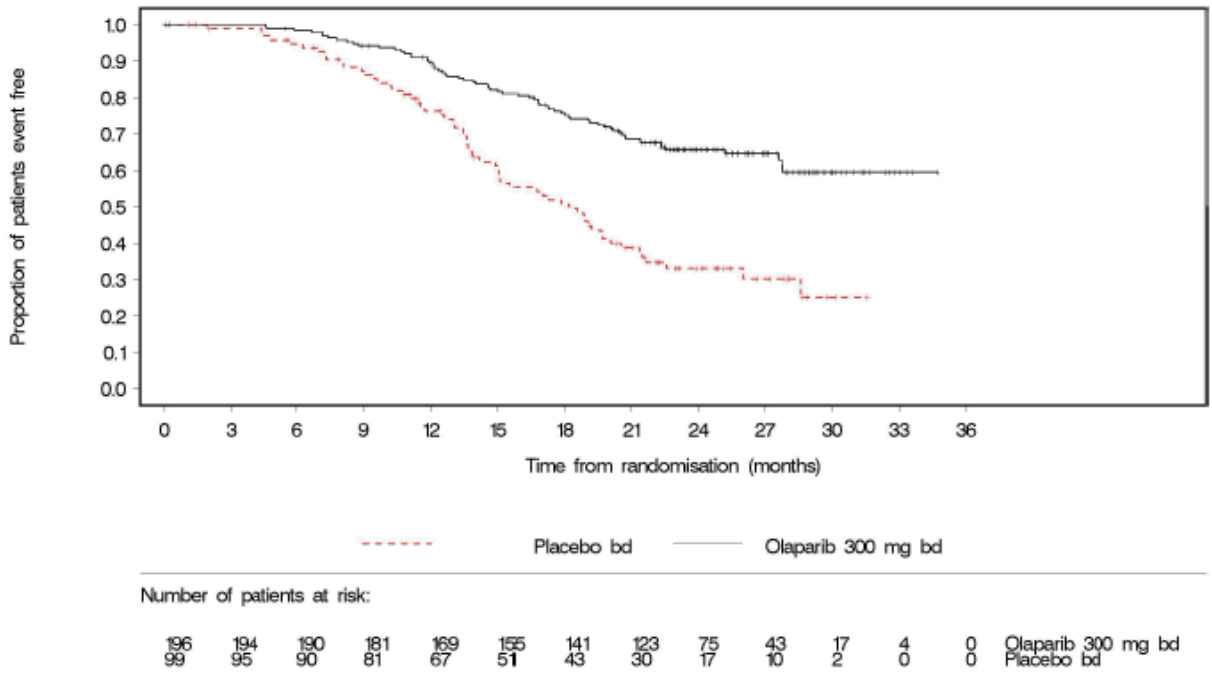


図 16　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における TSST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、TSST：無作為割付けから 2 番目の後治療（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.2.5.1 から引用

2.7.3.3.1.8.7　病勢進行後の後治療

化学療法による後治療を受けた患者はプラセボ群（78.7%［77/99 例］）でオラパリブ群（45.4%［89/196 例］）より多く、病勢が進行した患者の割合がオラパリブ群よりプラセボ群で高かった点と一致していた。両投与群の病勢進行例に限ってみると、大部分の患者が抗癌剤による後治療を受けていた（オラパリブ群 89/106 例［84.0%］、プラセボ群 77/80 例［96.3%］）。後治療として白金製剤を含むレジメンの投与を受けた患者の割合は、オラパリブ群で 31.6%（62/196 例）、プラセボ群で 34.3%（34/99 例）であり、その他の化学療法（白金製剤及びベバシズマブを除く）による後治療を受けた患者の割合はオラパリブ群で 21.9%（43/196 例）、プラセボ群で 40.4%（40/99 例）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.13.3［注：白金製剤の後でオラパリブ維持療法を受けた場合は、白金製剤を含んでいても PARP レジメンとして扱った］）。

表 11に示すように、データカットオフ日までに 1～3 レジメンの化学療法による後治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群でプラセボ群に比較し少なかった。4 又は 5 レジメンの化学療法による後治療を受けた患者は全体で 8 例（2.7%）のみであった。最も多く報告された後治療は、白金製剤を含む化学療法、ドキソルビシン又はゲムシタビンであった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.13.1 参照）。

後治療として PARP 阻害剤を投与された患者はプラセボ群で 28.3%（28/99 例）、オラパリブ群で 3.1%（6/196 例）であった。PARP 阻害剤を最初の後治療として投与された患者は、プラセボ群で 22.2%（22/99 例）、オラパリブ群で 2.6%（5/196 例）であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.13.3）。注意すべき点として、プラセボ群の 1 例は、卵巣癌の後治療としてオラパリブの投与を受けていたが、病勢進行後に乳癌に対する治療薬としてオラパリブを投与されたと誤って報告されていた。

表 11　SOLO2 試験（錠剤）：FAS における後治療の内容（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

FAS	例数 (%)		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	プラセボ	合計
例数	196	99	295
後治療のレジメン数			
0	23 (11.7)	9 (9.1)	32 (10.8)
1	43 (21.9)	34 (34.3)	77 (26.1)
2	24 (12.2)	26 (26.3)	50 (16.9)
3	15 (7.7)	16 (16.2)	31 (10.5)
4	[redacted]	[redacted]	4 (1.4)
5	3 (1.5)	1 (1.0)	4 (1.4)
後治療としての PARP 阻害剤投与例 [a]	6 (3.1)	28 (28.3)	34 (11.5)

a　プラセボ群において卵巣癌の後治療としてオラパリブの投与を受けていた患者のうち 1 例が、誤って乳癌の進行後に受けたオラパリブ投与として報告されていた。

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.13.2、及び表 11.2.13.3 から引用

2.7.3.3.1.8.8　健康関連 QoL

TOI 及び FACT-O の予定されている来院時における実施率は高かった（両投与群ともに実施率 85%超）（第 5 部 3.5.1 項、SOLO 試験の治験総括報告書 表 11.2.10.3 参照）。

ベースラインの TOI スコアは全患者で高かった（平均 75～77/100 点）（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.9.4.1）。疾患による負担は、化学療法施行後のベースライン時点では最小であることから、維持療法を対象とした試験においては予想される結果であった。

表 12に示すように、反復測定混合モデル法（MMRM）により解析したところ、12 カ月間における TOI スコアのベースラインからの平均変化量に、統計学的に有意又は臨床的に意味のある差は認められなかった。0～100 を範囲とする TOI スコアで、12 カ月間における群間差の推定平均値は 1 未満であった。このように投与群間で差がない点は、12 カ月間における 0 時間から無限大時間までの TOI 曲線下面積を用いた感度分析で確認された（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.9.3.1）。

表 12　TOI スコアのベースラインからの変化量：MMRM（FAS）

	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 196 例	プラセボ 1 日 2 回 99 例
12 カ月間の平均		
例数	185	94
調整後平均値	-2.90	-2.87
標準誤差	0.624	0.901
95% CI	-4.131, -1.673	-4.643, -1.097
差の推定値	-0.03	
差の 95% CI	-2.191, 2.126	
P 値	p=0.9765	

TOI スコアは FACT-O 質問票の身体面、機能面及び卵巣癌用の下位尺度スコアを合計して求める。下位尺度スコアの求め方は FACT-O スコア化の手引きに規定。
bd：1 日 2 回、CI：信頼区間、FACT-O：癌療法の機能的評価（卵巣癌）、MMRM：反復測定混合モデル、TOI：Trial Outcome Index
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.9.1 から引用

2.7.3.3.1.8.9　その他の有効性の副次評価項目

CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく最初の病勢進行までの期間

副次評価項目である CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく病勢進行（いずれか早い方）までの期間（HR0.30、95%CI 0.23～0.41、p<0.0001）に関する解析結果は PFS の主要解析結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.7.1 参照）。日本人患者における CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく病勢進行までの期間（HR0.22、95%CI 0.04～0.91、p=0.0261）についても PFS の結果と一貫した結果が得られた。

病勢コントロール率及び ORR（BoR を含む）の要約

SOLO2 試験で、病勢コントロール率はオラパリブ群でより高く、24 週時の病勢コントロール率はオラパリブ群で 81%に対しプラセボ群では 41%であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.3 参照）。

ベースライン時点で病変を有することが確認された患者（すなわちベースライン時点で部分奏効〔PR〕）は少なかったものの意味のある例数であり、これらの患者のうちオラパリブ群の 112 例中 17 例（15.2%）が完全奏効（CR）に変化した。プラセボ群では、同様に PR から CR に変化した患者は 54 例中 5 例（9.3%）であった（本概要付録、表 2.7.3.1.2.4 参照）。その結果、ORR はオラパリブ群で 41.1%、プラセボ群で 17.1%であった（オッズ比：3.52、95% CI：1.34～10.59、p=0.0097）（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.5 参照）。

日本人患者集団では、[redacted]。

2.7.3.3.2　試験 19（第 II 相白金製剤感受性再発卵巣癌維持療法試験）

試験 19 の試験デザイン及び目的の概略は2.7.3.2.2項に簡潔に記載してある。試験デザインの概要を図 17に示す。

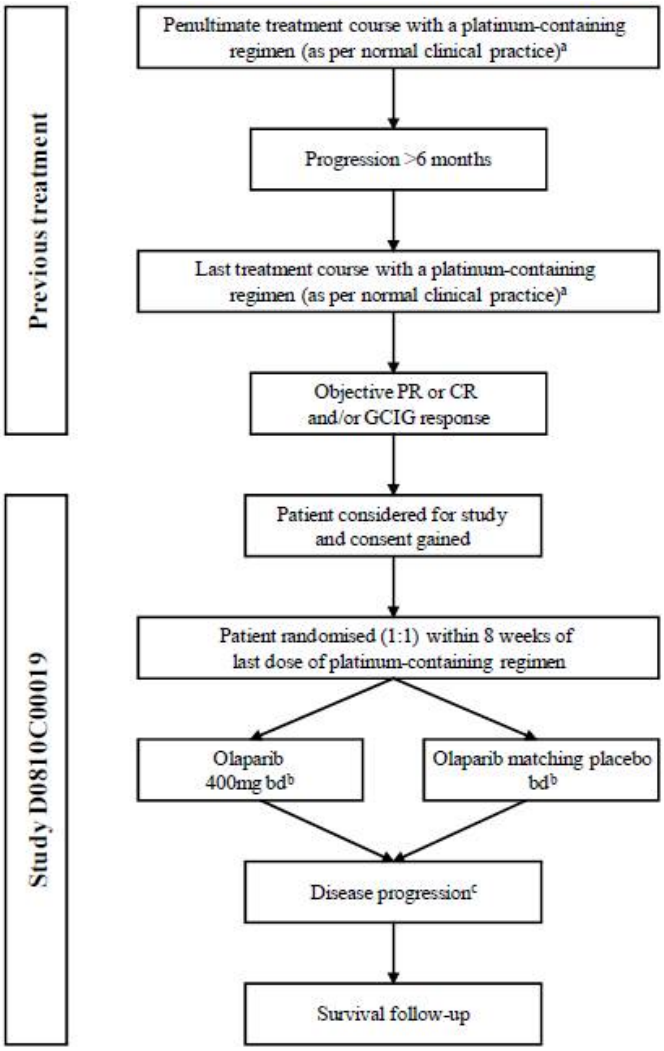


図 17　試験 19 のフローチャート

a　2 種類の白金製剤を含むレジメンの時期が連続している必要はなかった。例えば、最後から 2 番目～最後の白金製剤を含む化学療法の期間中にトポテカンによる治療を受けたとしても、基準を満たしている場合は適格とした。

b　病勢進行が認められるまで又は治療によるベネフィットが得られている（かつ中止基準に抵触しない）限り、患者はオラパリブ又はプラセボの投与を継続可能とした。治験薬投与の中止又は遅延、若しくは治験実施計画書からの逸脱の有無にかかわらず、病勢進行まで患者を追跡調査した。

c　治験薬最終投与後 30 日間で発現した全ての既往及び新規有害事象と重篤な有害事象は、それが消失するまで追跡調査した。

第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書、図 1 から引用

2.7.3.3.2.1 主な選択基準／除外基準

2.7.3.3.2.1.1 主な選択基準

試験 19 の主な選択基準は以下のとおりであった。

- 年齢 18 歳以上の患者
- 漿液の組織学的分類又は漿液成分（原発性腹膜及び卵管癌を含む）より、組織学的に漿液性卵巣癌又は漿液性再発卵巣癌であると診断された女性
  - 肉眼で確認できる骨盤外巨視的腹膜転移又は遠隔転移を伴う再発卵巣癌を含む。
  - 脊髄圧迫を有する患者では、根治的治療を受け、28 日間臨床的安定（SD）である場合は組入れ可
- 過去に 2 レジメン以上の白金製剤を含む治療を完了している患者
  - 組入れ前の最後から 2 番目の白金製剤を含む化学療法についての要件：
    - 治療後に白金製剤感受性と定義される（白金製剤最終投与完了後から病勢進行までが 6 カ月を超えた場合と定義）
- 組入れ前の直近の化学療法レジメンの要件：
  - 白金製剤を含む治療レジメンである。
  - 客観的奏効（PR 又は CR）が維持されている。本試験組入れには奏効が維持されていることが必須
  - 治験薬投与前 8 週以内に白金製剤を含む治療レジメンの最終投与を終了
  - 化学療法は 1 レジメン最低 4 治療サイクルからなる。
- 投与開始前 CA-125 値が基準値上限以下の患者
- ECOG PS が 2 以下の患者
- 16 週以上の生存が期待される患者

2.7.3.3.2.1.2 主な除外基準

試験 19 の主な除外基準は以下のとおりであった。

- 低悪性度（グレード 1）の卵巣癌患者
- 組入れ前の化学療法直近 2 サイクルで腹水ドレナージを受けた患者
- 過去に PARP 阻害薬（オラパリブ含む）を投与された患者
- 二次性原発性癌を併発している患者。ただし、適切に治療を受けている非黒色腫皮膚癌、根治治療を受けている子宮頸部上皮内癌、非浸潤性乳管癌（DCIS）、ステージ 1、グレード 1 の子宮内膜癌、又は 5 年以上再発が認められないリンパ腫（骨髄発生のない）を含む他の固形腫瘍は組入れ可
- コントロールできない症状を伴う脳転移を有する患者

2.7.3.3.2.2 解析方法

PFS の解析には、民族、白金製剤感受性、及び直近の白金製剤を含む治療の奏効について調整した Cox 比例ハザードモデルを使用した（原資料照合済み CRF データを使用）。全ての有効性解析で、IVRS による無作為割付け時のデータではなく、真の共変量のデータを用いて調整した。PFS の主要解析では、病勢進行前に後治療を開始した患者を打ち切りとしなかった。治療効果は、

プロファイル尤度法を用いて算出した調整ハザード比とその 80%及び 95% CI により推定した。PFS の Kaplan-Meier プロットを投与群別に提示した。投与群間比較の P 値が<0.025（片側）の場合に、統計学的有意とみなした。

OS の解析は主要解析と同じ方法及びモデルを使用した。OS に関する多重性の調整法は、試験 19 の治験実施計画書にあらかじめ規定した。治験期間中に中間解析を行ったため、OS の最終解析時点で統計学的に有意とするには両側検定で P<0.0095 となる必要があった。

2.7.3.3.2.3 *BRCA* 変異の有無

本項では、試験 19 において *BRCA* 変異陽性サブグループの特定に至った解析の経緯について説明する。このサブグループは、のちに第 III 相 SOLO2 試験において検討対象の集団とされた。

試験 19 の有効性の主要解析は FAS（すなわち、無作為割付けされた患者全例で、intent-to-treat［ITT］集団と同等）を対象とした。*BRCA* の状態による有効性のサブグループ解析は、主要解析用データの盲検解除前に最終決定した SAP で事前に規定してあった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の統計解析計画書参照）。

試験 19 では g*BRCA* 変異の状態が判明しているか否かを組入れの条件としていなかったものの、265 例中 98 例（全試験集団の 37%）について、実施医療機関の検査に基づく g*BRCA* 変異の状態が記録されていた。同意をしたうえで腫瘍及び血液検体を（無作為割付け前に）提供した全ての患者において、腫瘍及び／又は生殖細胞系列の *BRCA* 変異の状態を確認した。g*BRCA* 変異は Myriad Genetic Laboratories Inc の診断検査（Integrated BRAC*Analysis*®）により、腫瘍の *BRCA* 変異は Foundation Medicine の検査により判定した。その結果、*BRCA* 変異の状態は 265 例中 254 例（全試験集団の 96%）について、g*BRCA* 変異の状態は 265 例中 210 例（全試験集団の 79%）について判明した。136 例に *BRCA* 変異（生殖細胞系列及び／又は腫瘍）があり、118 例が *BRCA* 野生型/意義不明の変異であった（表 13）。

米国における BRACAnalysis CDx®の 2014 年の市販前承認（PMA）の初回提出資料（P140020）の一部として、試験 19 のための臨床ブリッジング試験を実施した。同試験の主たる目的は、Myriad 社の新たにバリデートした BRACAnalysis CDx®検査及び CLIA Integrated BRAC*Analysis*® 検査間で解析結果の同等性を確認することであった。完全なデータが得られたケースでは、BRACAnalysis CDx®検査と、CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査で解析結果が完全に一致（100%）した。

Myriad の CLIA BRAC*Analysis*® 及び Quality Systems Regulation（QSR）準拠 BRACAnalysis CDx®による検査 結果の一致率が高かったことから、試験 19 では当初の検査法（Myriad CLIA BRAC*Analysis*® 検査）のデータに基づく集団について結果を提示し、QSR BRACAnalysis CDx®検査結果を用いた再解析は実施しなかった。この集団（Myriad の CLIA BRAC*Analysis*® 検査により *BRCA* 変異が確認された集団）での結果を2.7.3.3.2.3項～2.7.3.3.2.8.7項に示す。

詳細は第 5 部 3.5.3 の「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 診断検査」という報告書に記載してある。また、試験 19 の患者における Myriad による相同組み換え修復異常状態の探索的データも、要求があれば提供する。

g*BRCA* 変異が認められた患者のうち、73%は *BRCA1* の変異であり、27%は *BRCA2* の変異であった（第 5 部 3.5.3、「Integrated Summary of Efficacy（ISE）」、表 2.7.3.2.1.3 参照） 。この比率は文献で報告されている比率と一致している（Alsop et al 2012a、Alsop et al 2012b）。

表 13　　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異及び t*BRCA* 変異の状態

g*BRCA* 変異状態	t*BRCA* 変異状態 例数 (%)				
	変異あり	野生型	不明 [a]	データなし	合計
変異あり	71 (26.8)*	3 (1.1)*	0	22 (8.3)*	96 (36.2)
野生型	18 (6.8)*	65 (24.5)**	4 (1.5)**	23 (8.7)**	110 (41.5)
不明 [a]	0	0	4 (1.5)**	0	4 (1.5)
データなし	22 (8.3%)*	18 (6.8)**	4 (1.5)**	11 (4.2)	55 (20.8)
合計	111 (41.9)	86 (32.5)	12 (4.5)	56 (21.1)	265 (100.0)

a　　意義不明の変異

**BRCA* 変異あり: t*BRCA* 又は g*BRCA* のいずれかに変異が認められた場合 (136 例).

** *BRCA* 野生型又は意義不明の変異のデータセット: t*BRCA* 又は g*BRCA* のいずれかが野生型又は意義不明の変異（*BRCA* 変異ではない）と定義（計 118 例）

BRCA：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、t*BRCA*：腫瘍 *BRCA*

第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書、表 11.1.7.c から引用

2.7.3.3.2.4　　患者の内訳

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日の最終データカットオフ時点での患者の内訳を、全患者集団、g*BRCA* 変異陽性卵巣癌、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異及び g*BRCA* 不明のサブグループについて表 14に示す。最終データカットオフ時点で、14 例がオラパリブ投与を継続しており、そのうち 4 例が g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者、5 例が g*BRCA* 野生型/意義不明の変異卵巣癌患者及び 5 例が g*BRCA* 不明卵巣癌患者であった。プラセボ群で投与を継続していた患者は 1 例のみであった（g*BRCA* 変異陽性患者）。本試験は 16 カ国（オーストラリア、ベルギー、チェコ共和国、エストニア、ドイツ、イスラエル、カナダ、フランス、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、英国及び米国）の 82 施設で患者を組み入れた。無作為割付けされた 265 例のうち、オラパリブ群に割り付けられた患者全例（136 例）及びプラセボ群に割り付けられた患者 129 例中 128 例が治験薬を投与された。プラセボ群に無作為割付けされた 1 例（被験者番号 [redacted]）は、自らの意思で同意を撤回し（試験を完全に中止し）、治験薬の投与を受けなかった。全患者集団、g*BRCA* 変異陽性卵巣癌サブグループ、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性卵巣癌サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明のサブグループのいずれでも、治験薬の投与を中止した患者の大多数は、原疾患の悪化が中止理由であった（表 14）。

表 14　　試験 19（カプセル剤）：患者の内訳（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

	FAS		g*BRCA* 変異陽性ｻﾌﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性ｻﾌﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異ｻﾌﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ		g*BRCA* 不明ｻﾌﾞｸﾞﾙｰﾌﾟ	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 例数 (%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 例数 (%)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 例数(%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 例数 (%)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 例数 (%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 例数(%)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 例数 (%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 例数 (%)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 例数 (%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 例数 (%)
無作為割付け例	136 (100.0)	129 (100.0)	53 (100.0)	43 (100.0)	38 (100.0)	27 (100.0)	50 (100.0)	64 (100.0)	33 (100.0)	22 (100.0)
治験薬投与例	136 (100.0)	128 (99.2)	53 (100.0)	43 (100.0)	38 (100.0)	27 (100.0)	50 (100.0)	64 (100.0)	33 (100.0)	22 (100.0)
治験薬非投与例	0	1 (0.8)	0	0			0	0	0	1 (4.5)
データカットオフ日時点での治験薬投与継続例	14 (10.3)	1 (0.8)	4 (7.5)	1 (2.3)	3 (7.9)	1 (3.7)	5 (10.0)	0	5 (15.2)	0
治験薬投与中止例 [a]	122 (89.7)	127 (99.2)	49 (92.5)	42 (97.7)	35 (92.1)	26 (96.3)	45 (90.0)	64 (100.0)	28 (84.8)	21 (100.0)
有害事象	8 (5.9)	2 (1.6)	5 (9.4)	0	3 (7.9)	0	2 (4.0)	2 (3.1)	1 (3.0)	0
原疾患の悪化	94 (69.1)	116 (90.6)	32 (60.4)	38 (88.4)	21 (55.3)	23 (85.2)	37 (74.0)	58 (90.6)	25 (75.8)	20 (95.2)
重大な治験実施計画書不遵守	3 (2.2)	1 (0.8)	0	1 (2.3)	0	1 (3.7)	3 (6.0)	0	0	0
追跡調査不能例	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
患者の意思	14 (10.3)	8 (6.3)	10 (18.9)	3 (7.0)	9 (23.7)	2 (7.4)	3 (6.0)	4 (6.3)	1 (3.0)	1 (4.8)
その他	2 (1.5)	0	2 (3.8)	0	2 (5.3)	0	0	0	0	0
試験完了例	28 (20.6)	11 (8.6)	12 (22.6)	5 (11.6)	11 (28.9)	4 (14.8)	9 (18.0)	6 (9.4)	7 (21.2)	0
試験中止例	136 (100.0)	129 (100.0)	53 (100.0)	43 (100.0)	38 (100.0)	27 (100.0)	50 (100.0)	64 (100.0)	33 (100.0)	22 (100.0)
死亡	98 (72.1)	112 (86.8)	35 (66.0)	34 (79.1)	24 (63.2)	20 (74.1)	38 (76.0)	57 (89.1)	25 (75.8)	21 (95.5)
治験実施計画書不遵守	1 (0.7)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
追跡調査不能例	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.9)	2 (4.7)	1 (2.6)	2 (7.4)	0	1 (1.6)	1 (3.0)	0
同意撤回	7 (5.1)	3 (2.3)	4 (7.5)	2 (4.7)	2 (5.3)	1 (3.7)	3 (6.0)	0	0	1 (4.5)

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CLIA：Clinical Laboratory Improvement Amendments、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）表 11.1.1.1、表 11.1.1.3、表 11.1.1.4、第 5 部 3.5.3 項、ISE 表 2.7.3.2.1.7.1 及び表 2.7.3.2.1.7.2 から引用。

2.7.3.3.2.5　　人口統計学的特性及び基準値特性

表 15に示すとおり、試験 19 の全患者集団、g*BRCA* 変異陽性、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性 、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異及び g*BRC*A 不明のサブグループにおける人口統計学的特性及び基準値特性は投与群間でよく均衡がとれていた。全患者集団における前治療の化学療法レジメン数は、両群ともに中央値で 3 であった（第 5 部 3.5.3 項、「ISE」、表 2.7.3.2.1.5.1）。前治療の化学療法のレジメン数の中央値は全患者集団、g*BRCA* 変異陽性、g*BRCA* 不明のサブグループで同様であったが、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異のサブグループではわずかに少なかった（中央値で 2）（第 5 部 3.5.3 項、「ISE」、表 2.7.3.2.1.5.2、2.7.3.2.1.5.3 及び 2.7.3.2.1.5.4）。

試験 19 の治験実施計画書では、前治療の白金製剤を含む化学療法を 2 レジメン連続して受けていることを組入れ基準にはしていなかった（例えば、最後から 2 番目と最後の白金製剤を含む化学療法の間で白金製剤以外の薬剤の投与を受けていても組入れ可とした）。試験 19 で前治療の白金製剤によるレジメン数の中央値が前治療の化学療法レジメン数の中央値より低かった点は、これにより説明できる。前治療の白金製剤による化学療法について、投与群間及びサブグループ間で相違はなかった（第 5 部 3.5.3、「ISE」、表 2.7.3.2.1.6.2、2.7.3.2.1.6.3 及び 2.7.3.2.1.6.4）。

試験 19 の患者の半数以上が、最後から 2 番目の白金製剤による化学療法後の無増悪期間が 12 カ月を超えており、最後の化学療法レジメンで PR が認められていた。g*BRCA* 変異陽性のサブグループ及び Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループの人口統計学的特性及び基準値特性は、FAS における特性と類似していた（表 15、並びに g*BRCA* 変異陽性サブグループ及び Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループの前治療の化学療法及び白金製剤を含む化学療法の表については第 5 部 3.5.1 項試験 19 の治験総括報告書補遺 1、表 M.1.5.1.c 参照）。

表 15　試験 19（カプセル剤）：人口統計学的特性及び基準値特性（FAS、g*BRCA* 変異陽性サブグループ、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループ）

	FAS		g*BRCA* 変異陽性サブグループ		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ		g*BRCA* 不明サブグループ	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (136 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (129 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (53 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (43 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (38 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (27 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (50 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (64 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (33 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (22 例)
年齢 (歳)										
平均値(SD)	58.9 (10.95)	58.5 (9.89)	56.9 (9.77)	53.8 (10.77)	57.8 (10.06)	52.4 (9.66)	61.0 (10.32)	62.0 (7.61)	58.9 (13.19)	57.6 (10.25)
中央値 (範囲)	58.0 (21-89)	59.0 (33-84)	56.0 (38-89)	55.0 (33-84)	58.0 (40-89)	53.0(33-68)	60.5 (43-80)	62.0 (49-79)	60.0 (21-80)	54.0 (39-79)
年齢区分 (歳), 例数(%)										
<50	30 (22.1)	20 (15.5)	14 (26.4)	13 (30.2)	9 (23.7)	8 (29.6)	9 (18.0)	1 (1.6)	7 (21.2)	6 (27.3)
≥50 to <65	61 (44.9)	74 (57.4)	29 (54.7)	24 (55.8)	21 (55.3)	15 (55.6)	20 (40.0)	40 (62.5)	12 (36.4)	10 (45.5)
≥65	45 (33.1)	35 (27.1)	10 (18.9)	6 (14.0)	8 (21.1)	4 (14.8)	21 (42.0)	23 (35.9)	14 (42.4)	6 (27.3)
人種、例数（%）										
白人	130 (95.6)	126 (97.7)	49 (92.5)	42 (97.9)	34 (89.5)	26 (96.3)	49 (98.0)	63 (98.4)	32 (97.0)	21 (95.5)
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (3.8)	0	2 (5.3)	0	0	0	0	1 (4.5)
アジア人	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (2.3)	1 (2.6)	1 (3.7)	1 (2.0)	1 (1.6)	0	0
その他	2 (1.5)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
民族、例数（%）										
ユダヤ人系統										
No	115 (84.6)	112 (86.8)	43 (81.1)	31 (72.1)	35 (92.1)	25 (92.6)	41 (82.0)	60 (93.8)	31 (93.9)	21 (95.5)
Yes	21 (15.4)	17 (13.2)	10 (18.9)	12 (27.9)	3 (7.9)	2 (7.4)	9 (18.0)	4 (6.3)	2 (6.1)	1 (4.5)
アシュケナージ系ユダヤ人	17 (12.5)	12 (9.3)	10 (18.9)	9 (20.9)	3 (7.9)	1 (3.7)	7 (14.0)	2 (3.1)	0	1 (4.5)
セファルディ（スペイン系ユダヤ人）	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (3.0)	0
ミズラヒーム	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (4.0)	1 (1.6)	0	0
その他	0	3 (2.3)	0	2 (4.7)	0	1 (3.7)	0	1 (1.6)	0	0

表 15　試験 19（カプセル剤）：人口統計学的特性及び基準値特性（FAS、g*BRCA* 変異陽性サブグループ、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループ）

	FAS		g*BRCA* 変異陽性サブグループ		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ		g*BRCA* 不明サブグループ	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (136 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (129 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (53 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (43 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (38 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (27 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (50 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (64 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (33 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (22 例)
不明	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
ECOG PS, 例数(%)										
（0）日常生活が制限なく行える	110 (80.9)	95 (73.6)	47 (88.7)	32 (74.4)	32 (84.2)	19 (70.4)	41 (82.0)	48 (75.0)	22 (66.7)	15 (68.2)
（1）激しい活動は制限される	23 (16.9)	30 (23.3)	5 (9.4)	10 (23.3)	5 (13.2)	7 (25.9)	8 (16.0)	14 (21.9)	10 (30.3)	6 (27.3)
（2）日中の 50%以上はベッド外で過ごす	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (2.3)	0	1 (3.7)	1 (2.0)	1 (1.6)	0	0
不明	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.6)	1 (3.0)	1 (4.5)
原発腫瘍部位、例数（%）										
卵巣	119 (87.5)	109 (84.5)	47 (88.7)	37 (86.0)	33 (86.8)	22 (81.5)	43 (86.0)	51 (79.7)	29 (87.9)	21 (95.5)
卵管	3 (2.2)	3 (2.3)	1 (1.9)	1 (2.3)	1 (2.6)	0	2 (4.0)	2 (3.1)	0	0
原発性腹膜	14 (10.3)	16 (12.4)	5 (9.4)	5 (11.6)	4 (10.5)	5 (18.5)	5 (10.0)	10 (15.6)	4 (12.1)	1 (4.5)
その他[a]	0	1 (0.8)[a]	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
腫瘍悪性度、例数（%）										
高分化（G1）	0	0	0		0	0	0	0	0	0
中分化（G2）	36 (26.5)	34 (26.4)	12 (22.6)	11 (25.6)	10 (26.3)	8 (29.6)	11 (22.0)	17 (26.6)	13 (39.4)	6 (27.3)
低分化（G3）	97 (71.3)	89 (69.0)	39 (73.6)	31 (72.1)	28 (73.7)	19 (70.4)	38 (76.0)	43 (67.2)	20 (60.6)	15 (68.2)
未分化（G4）	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (1.9)	0	0	0	1 (2.0)	4 (6.3)	0	0
評価不能（GX）	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (4.5)
白金製剤感受性、例数（%）[b]										
6 カ月超 12 カ月以下	53 (39.0)	54 (41.9)	22 (41.5)	21 (48.8)	15 (39.5)	16 (59.3)	18 (36.0)	23 (35.9)	13 (39.4)	10 (45.5)
12 カ月超	83 (61.0)	75 (58.1)	31 (58.5)	22 (51.2)	23 (60.5)	11 (40.7)	32 (64.0)	41 (64.1)	20 (60.6)	12 (54.5)

表 15　試験 19（カプセル剤）：人口統計学的特性及び基準値特性（FAS、g*BRCA* 変異陽性サブグループ、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループ）

	FAS		g*BRCA* 変異陽性サブグループ		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ		g*BRCA* 不明サブグループ	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (136 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (129 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (53 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (43 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (38 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (27 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (50 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (64 例)	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回 (33 例)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ (22 例)
客観的奏効、例数（%）[c]										
CR	57 (41.9)	63 (48.8)	29 (54.7)	22 (51.2)	22 (57.9)	16 (59.3)	17 (34.0)	30 (46.9)	11 (33.3)	11 (50.0)
PR	79 (58.1)	66 (51.2)	24 (45.3)	21 (48.8)	16 (42.1)	11 (40.7)	33 (66.0)	34 (53.1)	22 (66.7)	11 (50.0)

a　患者 E1801012 は「その他：卵管采」に分類した。
b　白金製剤感受性 = 白金製剤による治療完了から病勢進行までの期間。注：白金製剤感受性は最後から 2 番目の白金製剤レジメンを参照する。直近で完了した白金製剤レジメンではない。
c　客観的奏効：CR=ベースライン時に標的病変及び非標的病変を有さない患者、PR=ベースライン時に標的病変及び/又は非標的病変を有する患者。注：投与開始直前の白金製剤レジメンからの奏効。白金製剤未投与の 1 例も含めた。

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CLIA：Clinical Laboratory Improvement Amendments、CR：完全奏効、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、PR：部分奏効、SD：標準偏差

第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書（主要解析、データカットオフ 2010 年 6 月 30 日）、表 11.1.15、試験 19 の治験総括報告書（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、表 11.1.3.3.c、表 11.1.3.4.c、表 11.1.4.b、表 11.1.2.1.c、表 11.1.5.1.c、試験 19 の治験総括報告書補遺 1、表 M.1.2.1.c、表 M.1.5.1.c、及び第 5 部 3.5.3 項、ISE 表 2.7.3.2.1.8.1 及び表 2.7.3.2.1.8.2、表 2.7.3.2.1.12 から引用

2.7.3.3.2.6 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の集計は、FAS についてのみ行った。

FAS で、重大な逸脱があった患者の割合は 52.8%であった。逸脱の内容は、IVRS での誤った層別化、組入れ基準の逸脱、RECIST ガイドライン評価に関する逸脱、及び GCP 違反であった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日］、表 11.1.6.1.c）。IVRS での誤った層別化以外の重大な逸脱があった患者の割合は、無作為割付け患者全体で 34%であった（オラパリブ群 33.8%、プラセボ群 34.1%）。これらの逸脱のうち、有効性の全般的な結論に影響を及ぼした可能性のあるものはごく少数であった。両投与群で認められた最も多かった重大な逸脱は RECIST ガイドラインに関する逸脱（2 回を超えてのスケジュールされたタイムウィンドウ外での画像検査実施）であった。

試験 19 で報告された逸脱全てについて詳しく検討した結果、試験の結論はなおも頑健であり、試験の全般的な結論に影響を及ぼした可能性はないと判断された。

2.7.3.3.2.7 全般的な曝露状況

試験 19 では、全集団における総投与期間の中央値はプラセボ群（141 日〔4.6 カ月〕）と比較してオラパリブ群（264 日〔8.7 カ月〕）で数値的に長かった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、表 11.3.1.1.1）。これは、オラパリブ群ではデータカットオフ時点で投与継続中の患者が多かったこと、また病勢進行までの期間が長かったことを反映しており、TDT の解析結果と一致する。g*BRCA* 変異陽性サブグループにおいても同様に、総投与期間の中央値はオラパリブ群（338 日［11.1 カ月］）でプラセボ群（133 日［4.4 カ月］）に比較し数値的に長かった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.3.1.1.3 参照）。

オラパリブの予想平均 1 日投与量は 800 mg であった。オラパリブ群では減量及び投与中断の割合が高かったことから、安全性解析対象集団のオラパリブ群における平均 1 日投与量（688.0 mg）は、プラセボ群（786.9 mg）と比較して少なく、g*BRCA* 変異陽性サブグループにおいてもオラパリブ群（696.0 mg）において、プラセボ群（778.8 mg）と比較して少なかった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、表 11.3.1.6.1 及び表 11.3.1.6.3 参照）。

2.7.3.3.2.8 有効性の結果

試験 19 の主な有効性の結果を表 16に示す。ここでは、全集団サブグブループを中心にデータを提示し、g*BRCA* 変異陽性、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異及び g*BRCA* 不明サブグブループのデータも提示する。

表 16　　試験 19（カプセル剤）：主な有効性評価項目の結果

	FAS		g*BRCA* 変異陽性集団		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性集団		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異集団		g*BRCA* 不明集団	
	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ
PFS－データカットオフ：2010 年 6 月 30 日－FAS										
イベント例数：合計症例数（%）	60:136 (44)	94:129 (73)	17:53 (32)	33:43 (77)	11:38 (29)	20:27 (74)	24:50 (48)	44:64 (69)	19:33 (58)	17:22 (77)
PFS 中央値（月）	8.4	4.8	11.2	4.1	到達せず	4.3	8.3	5.5	7.4	4.5
HR（95% CI）	0.35 (0.25-0.49)		0.17 (0.09-0.31)		0.15 (0.06-0.33)		0.50 (0.29-0.82)		0.43 (0.21-0.87)	
P 値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p<0.00001		p=0.00572		p=0.01970	
OS（イベント達成率 79%）－データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－FAS										
イベント例数：合計症例数（%）	98:136 (72)	112:129 (87)	35:53 (66)	34:43 (79)	24:38 (63)	20:27 (74)	38:50 (76)	57:64 (89)	25:33 (76)	21:22 (96)
OS 中央値（月）	29.8	27.8	32.9	27.3	33.4	26.6	29.7	28.9	25.4	25.9
HR（95% CI）	0.73 (0.55-0.95)		0.68 (0.42-1.10)		0.66 (0.37-1.22)		0.83 (0.54-1.26)		0.57 (0.31-1.05)	
名目 P 値（両側）	p=0.02138		p=0.11363		p=0.18552		p=0.38278		p=0.06932	
TDT－データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－安全性解析対象集団										
イベント例数：合計症例数（%）	122:136 (90)	127:128 (99)	49:53 (93)	42:43 (98)	35:38 (92)	26:27 (96)	45:50 (90)	64:64 (100)	28:33 (85)	21:21 (100)
中央値（月）	8.6	4.6	11.1	4.3	13.3	4.3	6.2	5.1	8.7	4.9
HR（95% CI）	0.39 (0.30-0.51)		0.36 (0.23-0.56)		0.37 (0.22-0.64)		0.48 (0.31-0.73)		0.39 (0.22-0.72)	
名目 P 値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00044		p=0.00049		p=0.00302	
TFST－データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－安全性解析対象集団										
イベント例数：合計症例数（%）	106:136 (78)	124:128 (97)	38:53 (72)	41:43 (95)	27:38 (71)	25:27 (93)	41:50 (82)	62:64 (97)	27:33 (82)	21:21 (100)
中央値（月）	13.3	6.7	15.6	6.2	16.9	7.8	12.9	6.9	12.9	5.7
HR（95% CI）	0.39 (0.30-0.52)		0.32 (0.20-0.51)		0.35 (0.20-0.62)		0.43 (0.28-0.66)		0.55 (0.30-1.01)	
名目 P 値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00043		p=0.00010		p=0.05384	

	FAS		g*BRCA* 変異陽性集団		Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性集団		g*BRCA* 野生型/意義不明の変異集団		g*BRCA* 不明集団	
	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ 400 mg 1日2回	プラセボ
TSST－データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－安全性解析対象集団										
イベント例数：合計症例数（%）	104:136 (77)	119:128 (93)	37:53 (70)	38:43 (88)	26:38 (68)	23:27 (85)	41:50 (82)	61:64 (95)	26:33 (79)	20:21 (95)
中央値（月）	19.1	14.8	19.3	15.3	29.8	16.4	19.1	15.2	16.3	13.0
HR（95% CI）	0.53 (0.40-0.69)		0.44 (0.28-0.71)		0.45 (0.25-0.81)		0.61 (0.40-0.92)		0.56 (0.31-1.04)	
名目 P 値（両側）	p<0.00001		p=0.00086		p=0.00786		p=0.01826		p=0.06715	

BRCA：乳癌感受性遺伝子、CI：信頼区間、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、TDT：治験薬投与中止（又は死亡）までの期間、TFST：最初の後治療（又は死亡）までの期間、TSST：2 番目の後治療（又は死亡）までの期間

第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 Errata List、表 11.2.1.1.c 及び表 11.2.1.2.c、試験 19 の治験総括報告書 補遺 1（データカットオフ 2010 年 6 月 30 日）表 M2.1.1c、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、表 11.2.2.1、表 11.2.2.2、表 11.2.4.1、表 11.2.4.2、表 11.2.6.1、表 11.2.6.2、表 11.2.7.1、及び表 11.2.7.2

2.7.3.3.2.8.1　　無増悪生存期間

表 16に示すとおり、プラセボ投与例に比較し治験担当医師の評価による PFS に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ、主要目的が達成された（図 18、図 19）。治験担当医師の評価による PFS の主要解析について、BICR の評価に基づく解析で確認した（表 17）。感度分析（評価時期についてのバイアス、attrition バイアス、ECOG PS について調整した解析等）も含め、PFS の全ての解析で、一貫したオラパリブ投与の良好なベネフィットが明らかになった（表 17）。試験 19 の全集団では効果の大きさからも PFS の延長が臨床的に意味のあるものと確認され、維持療法においてオラパリブ群ではプラセボ群に比較し病勢進行又は死亡のリスクが 65%低下し、PFS 中央値が 3.6 カ月延長した。副次評価項目である CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく病勢進行の早いほうまでの期間の解析結果は、PFS の主要解析の結果と一致した（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 表 11.2.1.22.1 及び表 11.2.1.22.2 参照）。g*BRCA* 変異の状態別サブグループ解析により、g*BRCA* 変異陽性患者のサブグループで全体集団に比較しオラパリブによる維持療法で PFS がより大きく延長（病勢進行又は死亡のリスク減少率 83%、PFS 中央値の延長 7.1 カ月）することが確認された。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*®により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける PFS の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果と同様であった（表 16）。

オラパリブの長期的なベネフィット及び忍容性が確認され、維持治療により再発癌の過程に変化が生じ、一部の患者ではこれまでにない長期の臨床効果が認められた（表 21）。

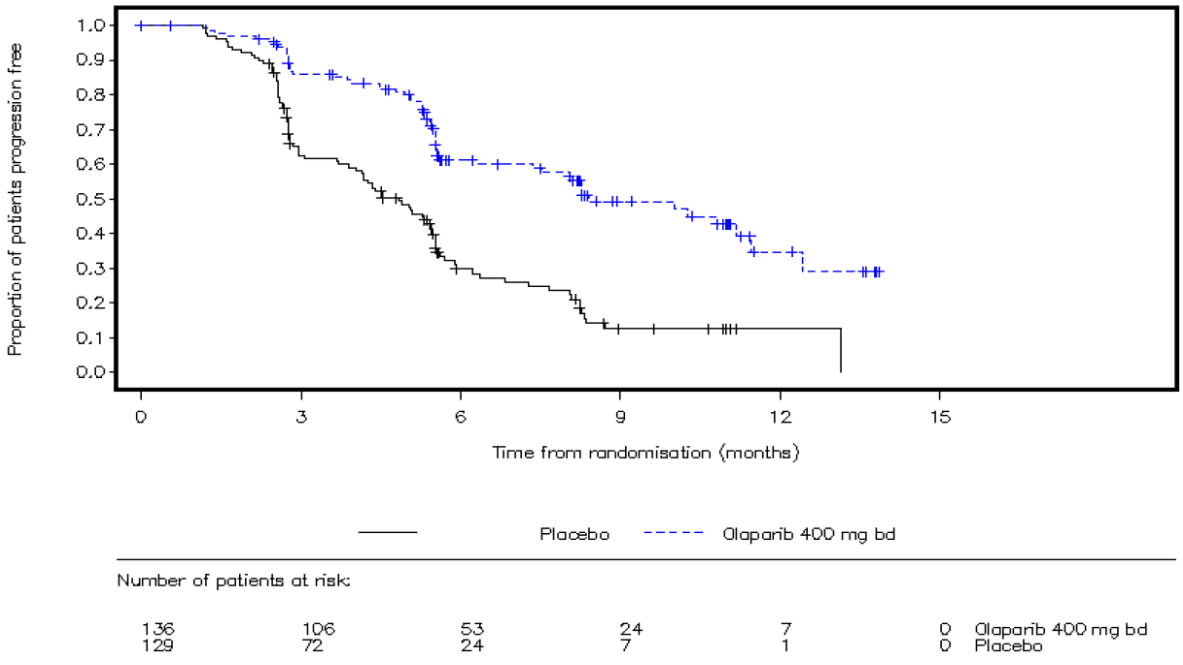


図 18　　試験 19（カプセル剤）：FAS における PFS（治験担当医師の評価による）の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日）

図には解析時点で得られている最新のデータが反映されている。点は打ち切り例を示している。
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 Errata List 図 11.2.1.1.1 から引用

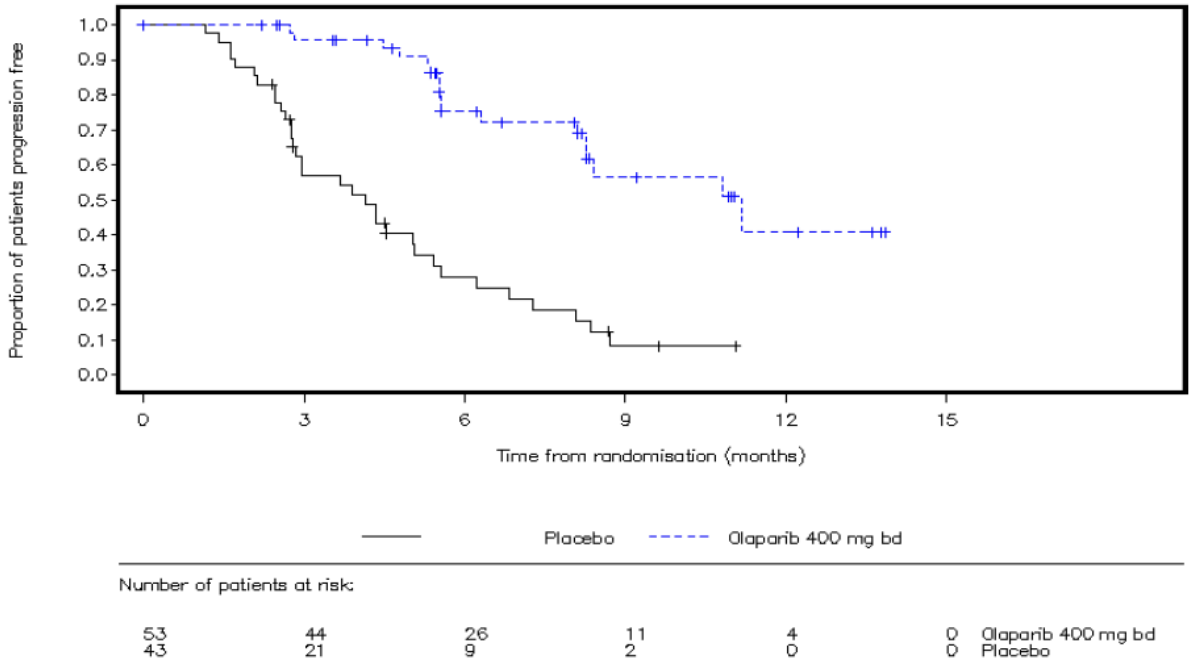


図　19　　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける PFS（治験担当医師の評価による）の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日）

図には解析時点で得られている最新のデータが反映されている。点は打ち切り例を示している。
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 Errata List、図 11.2.1.3.1.c から引用

表　17　　試験 19（カプセル剤）：FAS における PFS の感度分析（データカットオフ：2010 年 6 月 30 日）

	イベント数：患者例数	HR	95% CI	両側 P 値
主要解析	オラパリブ: 60:136 (44.1%) プラセボ: 94:129 (72.9%)	0.35	0.25-0.49	p<0.00001
BICR	オラパリブ: 54:133 (40.6%) プラセボ: 81: 127 (63.8%)	0.39	0.28-0.56	p<0.00001
評価時期についてのバイアス	オラパリブ: 60:136 (44.1%) プラセボ: 94:129 (72.9%)	0.39	0.28-0.54	p<0.00001
attrition バイアス	オラパリブ: 60:136 (44.1%) プラセボ: 93:129 (72.1%)	0.35	0.25-0.49	p<0.00001
ECOG PS について調整	オラパリブ: 60:136 (44.1%) プラセボ: 94:129 (72.9%)	0.34	0.24-0.48	p<0.00001

CI：信頼区間、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、FAS：最大解析対象集団、HR：ハザード比、PFS：無増悪生存期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 表 11.2.1.9.c、並びに第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 Errata List 表 11.2.1.2.1、表 11.2.1.2.4、表 11.2.1.2.5 及び表 11.2.1.6.c から引用

2.7.3.3.2.8.2　　全生存期間

OS の最終解析（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、イベント発現割合 79%）において、オラパリブ投与例ではプラセボ投与例に比較し OS の延長が認められた。6.5 年間の長期追跡調査で、オラパリブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線はプラセボ群から大きく乖離し、その治療効果が明らかになった（図 20、図 21）。オラパリブ投与による死亡のリスク低下は HR が 0.73 であったことから確認され（95% CI：0.55～0.95、名目 p=0.02138、統計学的有意には達しなかった）、オラパリブ群ではプラセボ群に比較し OS 中央値が 2.0 カ月延長した（29.8 カ月 vs 27.8 カ月）。この長い生存期間（中央値 29.8 カ月）は、試験 19 で PFS が有意に 3.6 カ月延長した点に一致する。プラセボ群では 13.2%の患者（17/129 例）が後に PARP 阻害薬投与に移行したが、オラパリブ群では移行例はなかった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.2.6.6.1）。g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループでも、オラパリブ投与による OS の延長が認められた。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*®により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける OS の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果と同様であった（表 16）。

OS に関し、解析時点で生存中であった患者は、生存が確認された最後の日で打ち切りとした。治験薬の投与をまだ継続していた患者も打ち切りとした。試験 19 の全集団では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカット時点で、早期（データカットオフの 2 カ月超前）の打ち切り例の割合は投与群間で同様であった（オラパリブ群 6.6%、プラセボ群 4.7%）。データカットオフ前に打ち切りとした患者は 55 例で、そのうち 15 例がデータカットオフの 2 カ月超前の打ち切りであった（オラパリブ群 9 例〔6.6%〕、プラセボ群 6 例〔4.7%〕）。データカットオフ時点で、まだ治験薬の投与を継続していたために打ち切りとなった患者は、オラパリブ群で 14 例（10.3%）に対しプラセボ群では 1 例（0.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.1.1.1 及び表 11.2.2.12.1）。

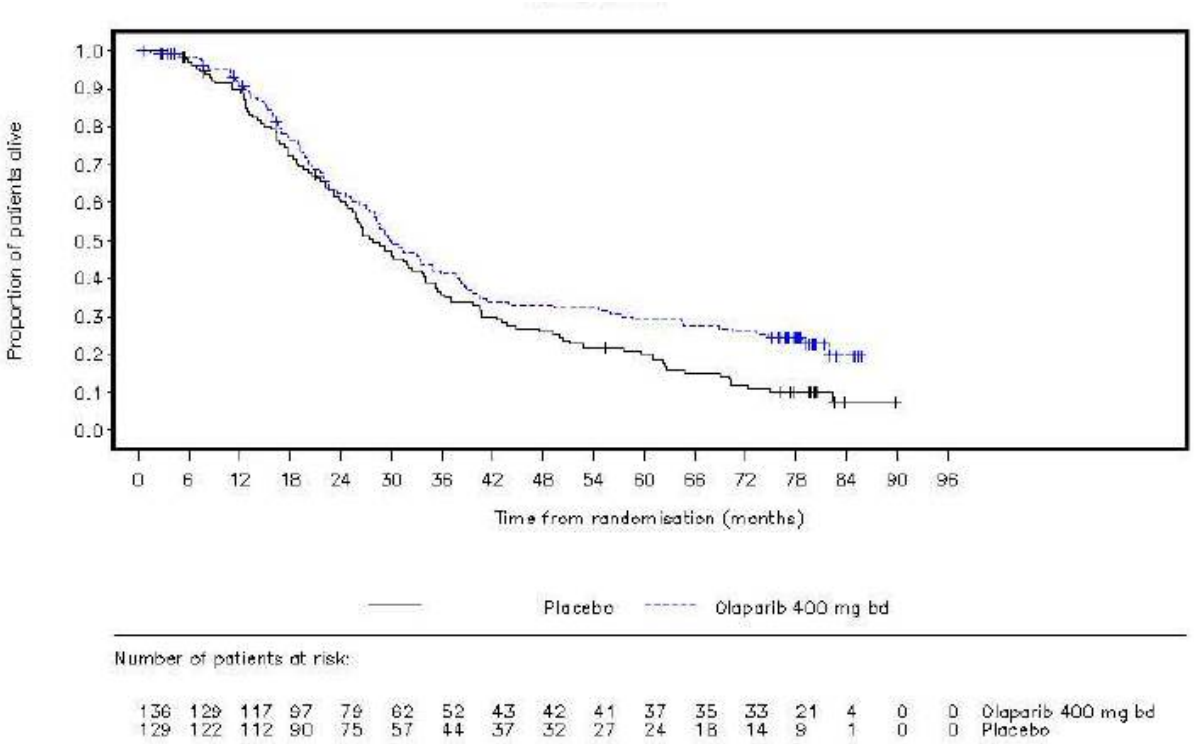


図 20　　試験 19（カプセル剤）：FAS における OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、OS：全生存期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）図 11.2.2.2 から引用

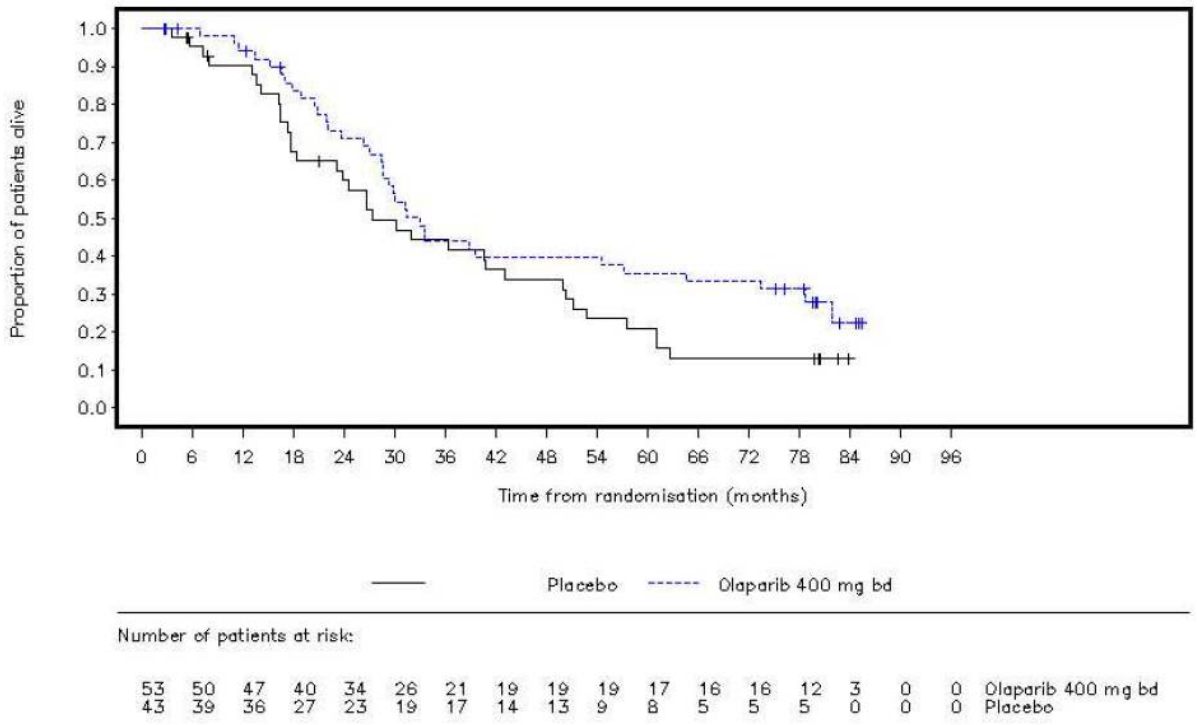


図 21　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける OS の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、OS：全生存期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）図 11.2.2.4.2 から引用

2.7.3.3.2.8.3　探索的解析：投与中止（又は死亡）までの期間

TDT の探索的解析を実施し、オラパリブによる維持療法のより長期のベネフィットについて検討した。表 16に示すとおり、試験 19 の FAS においてオラパリブ群ではプラセボ群に比較し治験薬の投与中止又は死亡のリスクに数値的に意義のある低下が認められた。TDT の Kaplan-Meier プロットを図 22及び図 23に示す。g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異のサブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループにおける TDT の結果は、FAS の結果と同様であった。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*®により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける TDT の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果と同様であった（表 16）。

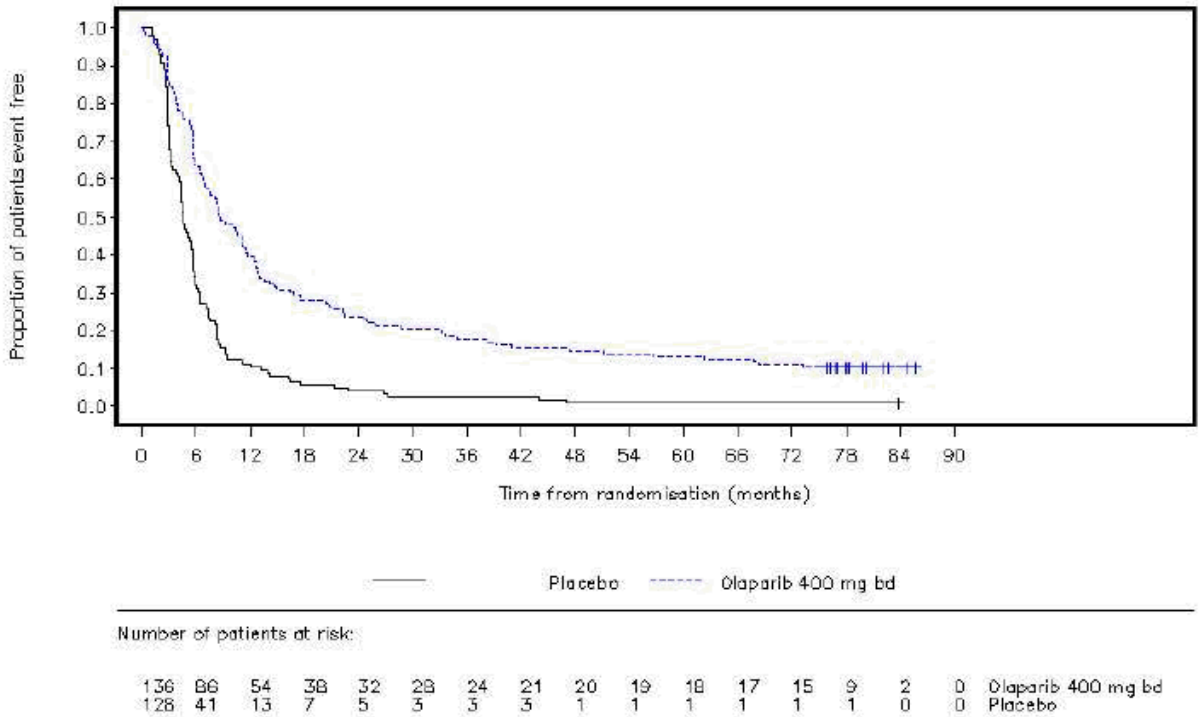


図 22　　試験 19（カプセル剤）：FAS における TDT の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、TDT：投与中止又は死亡までの期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、図 11.2.3.2 から引用

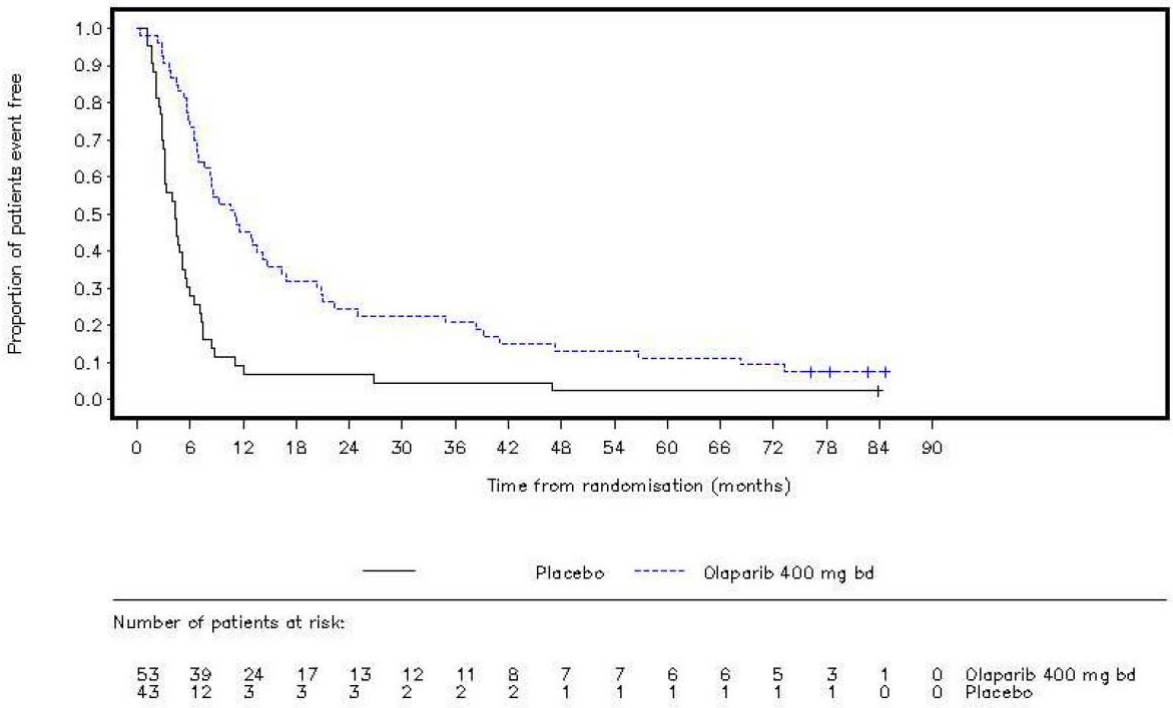


図 23　　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TDT の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）

bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、TDT：投与中止又は死亡までの期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、図 11.2.3.4.2 から引用

2.7.3.3.2.8.4　　探索的解析：最初の後治療（又は死亡）までの期間

TFST の探索的解析を実施し、オラパリブによる維持療法のより長期のベネフィットについて検討した。表 16に示すとおり、試験 19 の FAS においてオラパリブ群ではプラセボ群に比較し最初の後治療開始又は死亡のリスクに数値上有意な低下が認められた。TFST の Kaplan-Meier プロットを図 24及び図 25に示す。g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異サブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループにおける TFST の結果は、FAS での結果と同様であった。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*®により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける TFST の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果と同様であった（表 16）。

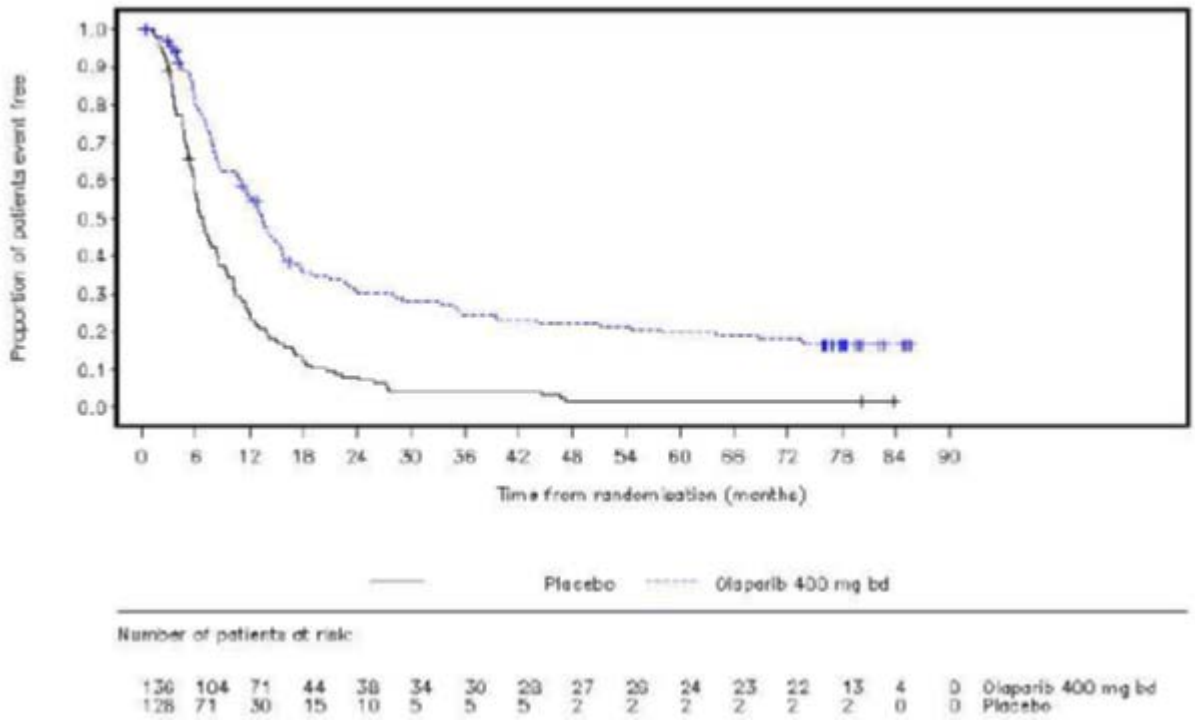


図 24　　試験 19（カプセル剤）：FAS における TFST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、TFST：最初の後治療（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、図 11.2.4.2 から引用

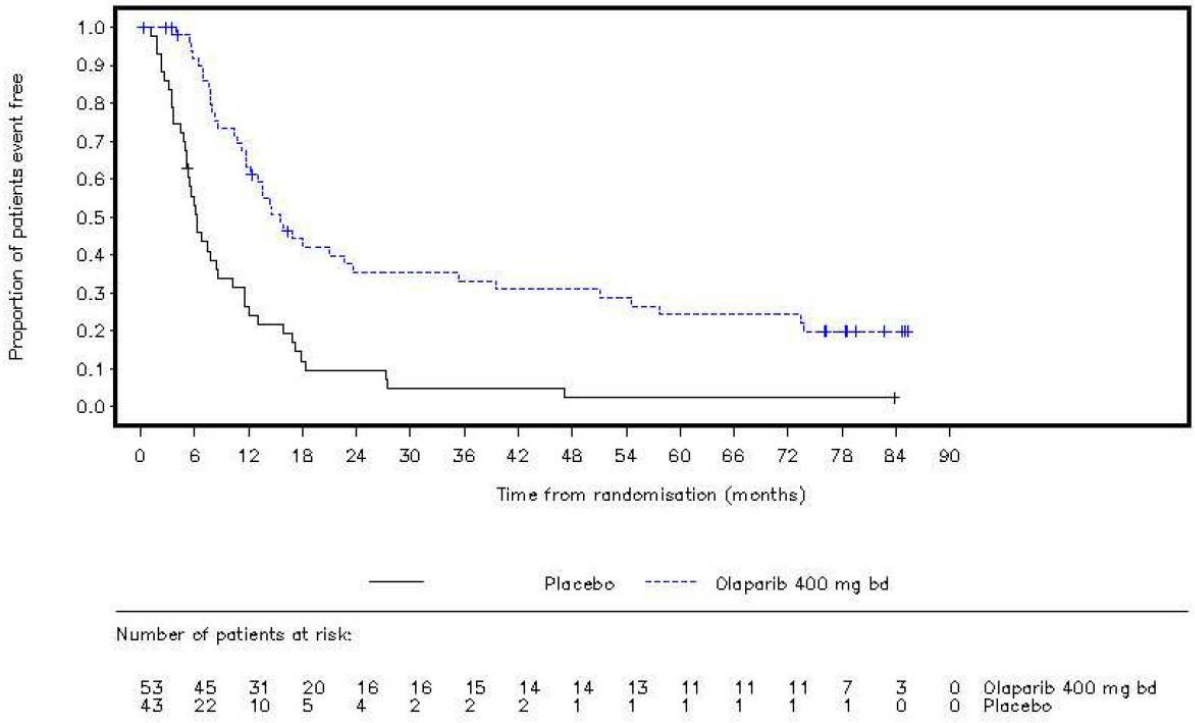


図 25　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TFST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）

bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、TFST：最初の後治療（又は死亡）までの期間

第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、図 11.2.4.4.2 から引用

2.7.3.3.2.8.5　探索的解析：2 番目の後治療（又は死亡）までの期間

TSST は PFS2 と類似するため、試験 19 では PFS2 の代替評価項目として利用した。

表 16に示すように、試験 19 の FAS においてオラパリブ群ではプラセボ群に比較し 2 番目の後治療開始又は死亡のリスクにおいて数値的に意義のある低下が認められた。TSST の Kaplan-Meier プロットを図 26及び図 27に示す。試験 19 の結果から、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者では、オラパリブによる維持療法に TFST 及び TSST を延長するベネフィットがあることが示唆された。オラパリブが PFS にもたらす治療のベネフィットは、投与期間を超えても維持され、このベネフィットに対する後治療の影響は認められなかった（TSST）。g*BRCA* 変異陽性サブグループ、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異のサブグループ及び g*BRCA* 不明サブグループにおける TSST の結果は、FAS での結果と同様であった。Myriad 社の CLIA BRAC*Analysis*® により g*BRCA* 変異を有することが確認されたサブグループにおける TSST の結果は、g*BRCA* 変異陽性サブグループの結果と同様であった（表 16）。

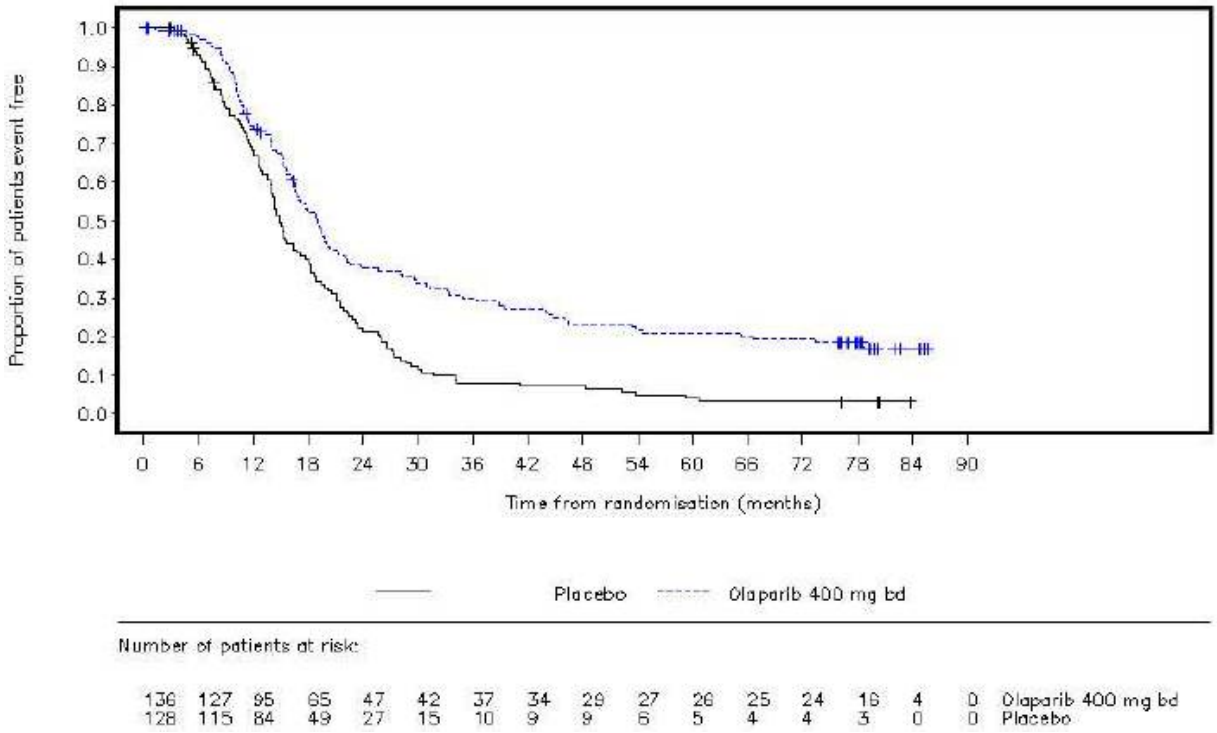


図 26　　試験 19（カプセル剤）：FAS における TSST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

bd：1 日 2 回、FAS：最大解析対象集団、TSST：2 番目の後治療（又は死亡）開始までの期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3、図 11.2.5.4.2 から引用

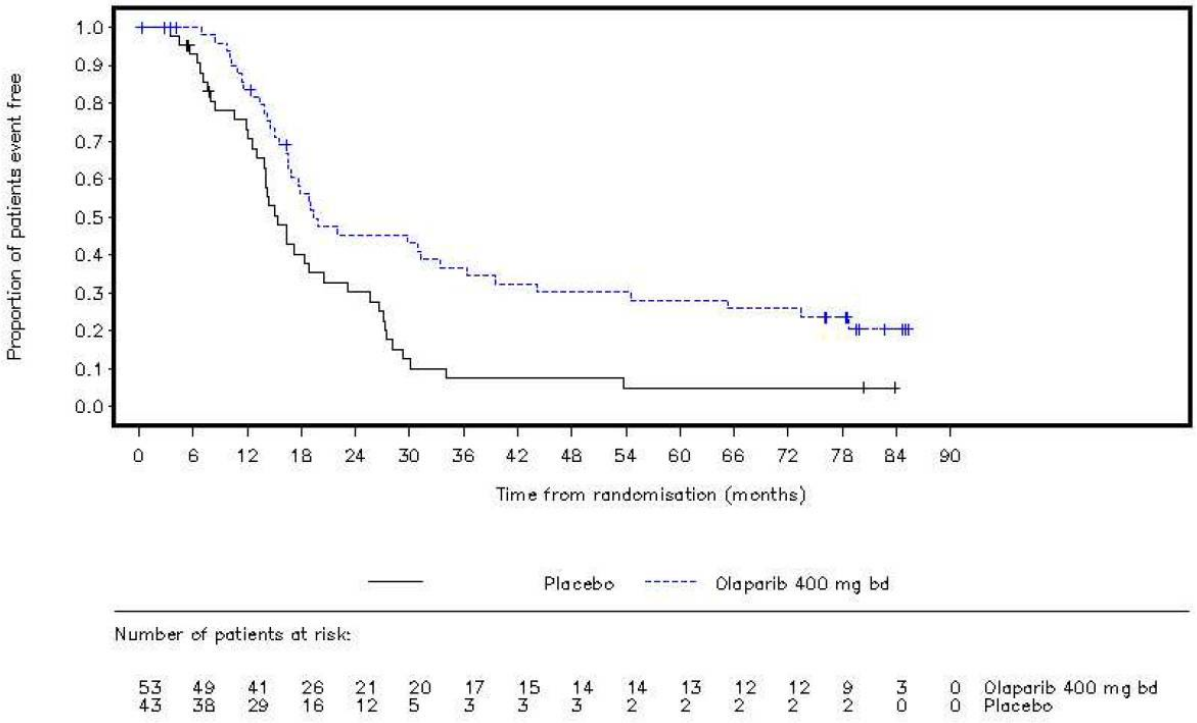


図 27　試験 19（カプセル剤）：g*BRCA* 変異陽性サブグループにおける TSST の Kaplan-Meier プロット（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）

bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、TSST：2 番目の後治療（又は死亡）開始までの期間
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 図 11.2.5.4.2 から引用

2.7.3.3.2.8.6　健康関連 QoL

TOI 及び FACT-O 総スコアによる HRQoL に、オラパリブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意又は臨床的に意味のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書第 [redacted] 版、表 11.2.2.1～表 11.2.2.22、及び試験 19 の治験総括報告書第 [redacted] 版 表 11.2.8.1.c～表 11.2.11.3.c）。

2.7.3.3.2.8.7　後治療

いずれの投与群の患者も、後治療へと移行した（注：PARP 阻害薬を投与された場合も後治療の例数に含まれている）。表 18に示すように、後治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（66.9%）でプラセボ群（86.0%）に比較し低かった。データカットオフ時点で、FAS ではオラパリブ群の 14 例がまだオラパリブ投与を受けていたのに対し、プラセボ群で投与を継続していたのは 1 例のみであり（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.1.1.1 参照）、g*BRCA* 変異陽性サブグループではオラパリブ群の 4 例がまだオラパリブ投与を受けていたのに対し、プラセボ群で投与を継続していたのは 1 例のみであった。最もよくみられた後治療の内容は、FAS 及び g*BRCA* 変異陽性サブグループのいずれでも、白金製剤を含む化学療法、ドキソルビシ

ン、又はトポテカンであった（第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.1.27.1.1 及び表 11.1.27.1.3）。試験 19 の全集団において後治療として PARP 阻害薬を投与されていた患者は、プラセボ群で 17 例（g*BRCA* 変異陽性サブグループでは 13 例）に対しオラパリブ群では 0 例であった。

表 18　試験 19（カプセル剤）：変異の有無別にみた後治療を受けた患者の例数及び後治療として PARP 阻害薬を投与された患者の例数

	例数(%)		
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg 1 日 2 回	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	合計
FAS			
例数	136	129	265
後治療適格例	130 (95.6)	126 (97.7)	256 (96.6)
1 回以上の後治療を受けた患者数	91 (66.9)	111 (86.0)	202 (76.2)
2 回以上の後治療を受けた患者数	65 (47.8)	86 (66.7)	151 (57.0)
3 回以上の後治療を受けた患者数	50 (36.8)	64 (49.6)	114 (43.0)
4 回以上の後治療を受けた患者数	32 (23.5)	43 (33.3)	75 (28.3)
5 回以上の後治療を受けた患者数	22 (16.2)	24 (18.6)	46 (17.4)
PAPP 阻害薬[a]による後治療を受けた患者数	0	17 (13.2)	17 (6.4)
g*BRCA* 変異陽性サブグループ			
例数	53	43	96
後治療適格例	49 (92.5)	42 (97.7)	91 (94.8)
1 回以上の後治療を受けた患者数	33 (62.3)	38 (88.4)	71 (74.0)
2 回以上の後治療を受けた患者数	24 (45.3)	28 (65.1)	52 (54.2)
3 回以上の後治療を受けた患者数	20 (37.7)	20 (46.5)	40 (41.7)
4 回以上の後治療を受けた患者数	11 (20.8)	15 (34.9)	26 (27.1)
5 回以上の後治療を受けた患者数	8 (15.1)	8 (18.6)	16 (16.7)
PAPP 阻害薬[a]による後治療を受けた患者数	0	13 (30.2)	13 (13.5)
Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループ			
例数	38	27	65
後治療適格例	36 (94.7)	27 (100)	63 (96.9)
1 回以上の後治療を受けた患者数	22 (61.1)	23 (85.2)	45 (71.4)
2 回以上の後治療を受けた患者数	16 (44.4)	15 (55.6)	31 (49.2)
3 回以上の後治療を受けた患者数	14 (38.9)	11 (40.7)	25 (39.7)
4 回以上の後治療を受けた患者数	7 (19.4)	8 (29.6)	15 (23.8)
5 回以上の後治療を受けた患者数	5 (13.9)	5 (18.5)	10 (15.9)
PARP 阻害薬[a]による後治療を受けた患者数	0	6 (22.2)	6 (9.5)

[a]　治験担当医師の報告に基づく
パーセンテージは該当するサブグループにおける症例数を分母に算出した。
無作為割付けされた治療の投与中止が、試験中止（死亡は試験中止に含まれる）前に行われた患者を後治療適格例とした。
併用で実施された 2 つ以上の治療の開始と終了が同じ日に行われた場合は 1 つの治療としてカウントした。
BRCA：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、PARPi：PARP 阻害剤
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書補遺 3 表 11.2.6.6.1、及び表 11.2.6.6.3、表 11.2.6.6.4 から引用

2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.3.1　オラパリブの臨床開発プログラムを通しての有効性の要約

申請する効能・効果が妥当であることを支持するため、オラパリブの有効性データを総合的に解釈するにあたっては、試験対象集団の相違を考慮に入れながら、個々の試験間の結果の一貫性について検討した。SOLO2 及び試験 19 はいずれも、白金製剤感受性再発卵巣癌で、2 レジメン以上の白金製剤による化学療法歴があり、直近の白金製剤による化学療法で奏効（CR 又は PR）が得られていた患者を対象とした。SOLO2 試験では全患者について事前検査を実施して *BRCA* 変異を有する患者を選択したが、試験 19 は *BRCA* 変異の状態を問わずに患者を組み入れた。更に、SOLO2 試験は高悪性度類内膜卵巣癌患者も組み入れたが、試験 19 は高悪性度漿液性卵巣癌患者に限定していた。前治療の化学療法レジメン数の中央値は SOLO2 試験で 2 レジメン、試験 19 で 3 レジメンであり、試験 19 の患者がより多くの前治療を受けていたことが示唆された。この 2 試験の全般的な試験デザインは類似しており、いずれも無作為化二重盲検プラセボ対照試験であったが、SOLO2 試験はオラパリブの錠剤を用いたのに対し、試験 19 はカプセル剤を使用した。いずれの試験でも、客観的病勢進行と判定されるまで、又は治療のベネフィットがあると判断され 他の中止基準に抵触しない限り、治験薬の投与を継続した。両試験とも主要評価項目は PFS であり、OS、ORR 及び HRQoL を副次評価項目とした。SOLO2 試験では PFS2 が重要な副次評価項目であった。TFST、TSST 及び TDT は SOLO2 試験の副次評価項目であったが、試験 19 では探索的評価項目であった。SOLO2 試験では無作為割付けから改変した RECIST 1.1 ガイドライン又は CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間を副次評価項目とし、試験 19 では血清 CA-125 値に基づく病勢進行又は再発という、より限定的な評価項目を用いていた。

2.7.3.3.3.1.1　SOLO2 試験と試験 19 の有効性データの比較

SOLO2 試験（錠剤 300 mg 1 日 2 回）の FAS 及び試験 19（カプセル剤 400 mg 1 日 2 回）の FAS、g*BRCA* サブグループの有効性データを表 19に示す。

SOLO2 試験の FAS と試験 19 の g*BRCA* 変異陽性サブグループの比較

SOLO2 試験及び試験 19 において、g*BRCA* 変異陽性を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者でオラパリブ群において、プラセボ群と比較し統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の大幅な延長が認められた。

ハザード比（HR）の点推定値を用いて評価した治療効果の大きさは、SOLO2 試験（HR 0.30；95%CI 0.22～0.41）と比較して、試験 19 の g*BRCA* 変異陽性サブグループにおいてより大きかった（HR 0.17、95%CI 0.09～0.31）。しかしながら、SOLO2 試験における PFS のハザード比の点推定値は試験 19 の 95%信頼区間内に入っており、一貫した結果が得られたと言える。さらに、第 II 相試験におけるサブグループ解析からプロスペクティブに実施された第 III 相試験に至るまで、平均への回帰が存在した可能性が予測できた。重要なこととして、SOLO2 試験のオラパリブ群で認められた PFS の中央値は試験 19 における中央値よりも長かったのに対し、プラセボ群での PFS の中央値は SOLO2 試験と試験 19 で同様であった。

試験 19 の g*BRCA* 変異陽性サブグループと比較して、SOLO2 試験のオラパリブ群では PFS の中央値は長かったが、これには下記の因子が関わっていた可能性がある。

1. **RECIST ガイドラインに基づく画像評価のタイミングの相違：**SOLO2 試験では CA-125 の値にかかわらず、画像診断を実施するタイミングは厳密に設定されており、病

勢進行は RECIST ガイドラインに基づく画像診断に基づいてのみ判定されたが、試験 19 では、CA-125 に基づく病勢進行（定義：〔7 日以上間隔をあけた〕2 回の測定で、CA-125 値のベースラインから 2 倍の上昇〔ベースラインにおける CA-125 値が基準値上限を超えていた場合〕、又は基準値上限の 2 倍を超える CA-125 値の上昇〔ベースラインにおける CA-125 値が基準値上限未満の場合〕）が認められた場合は、予定外の来院において腫瘍評価を実施し RECIST ガイドラインに基づき病勢進行を判定した。SOLO2 試験のように、予定された来院日に実施した RECIST ガイドラインに基づく画像診断のみにより病勢進行と判定されていた場合と比較して、試験 19 の患者では上述の予定外の来院により、とりわけプラセボ群において実際よりも早期に病勢進行と判定される患者が存在したと考えられる。

2. **患者集団の相違：**試験 19 の患者は SOLO2 試験に比較し多くの前治療を受けていた（3 レジメン以上の化学療法による治療歴）患者が多く、また最後から 2 番目と最後の白金製剤を含むレジメンの間で、白金製剤を含まないレジメンを受けていても組入れ可能（SOLO2 試験では禁止されていた）としたため、PFS の結果が悪くなった可能性がある。
3. 試験 19 の g*BRCA* 変異陽性のサブグループにおいて PFS のイベント発現割合は、プラセボ群の 77%に対して、オラパリブ群では 32%であり、このため、試験 19 のオラパリブ群における PFS の中央値を正確に推定することはより難しいと考えられる。

オラパリブ錠の用量を 300 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回へ最大限の減量を行ったとき、オラパリブカプセルの用量を 400 mg 1 日 2 回から 100 mg 1 日 2 回へ減量したときと比較して定常状態におけるトラフ血漿中濃度（C_{min}）が高く、オラパリブ錠を減量した患者の大多数において、その血漿中濃度は PARP 阻害に対する IC_{90} を超えていた。上記の結果と、オラパリブをカプセル剤として投与する場合の用量と比較し、錠剤の推奨用量では 1 回あたりの製剤数が少ないこと、及び錠剤として投与する際の食事条件に関する制限が不要であることを考慮すれば、オラパリブを錠剤として投与された患者における服薬遵守率が高くなっていたのではないかと考えられ、これが PFS の結果に反映された可能性がある。

表 19　　SOLO2 試験及び試験 19 の主な有効性評価項目の結果

	SOLO2 (FAS)		試験 19 (FAS)		Study 19 (g*BRCA* 変異陽性サブグループ)	
	ﾃﾞｰﾀｶｯﾄｵﾌ 2016 年 9 月 19 日		ﾃﾞｰﾀｶｯﾄｵﾌ 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日		ﾃﾞｰﾀｶｯﾄｵﾌ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ錠 300 mg 1 日 2 回	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞｶﾌﾟｾﾙ 400 mg 1 日 2 回	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞｶﾌﾟｾﾙ 400 mg 1 日 2 回	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
PFS（試験 19 のデータカットオフ：2010 年 6 月 30 日）						
イベント例数：全症例数（%）	107:196 (55)	80:99(81)	60:136 (44)	94:129 (73)	17:53 (32)	33:43 (77)
PFS 中央値（月）	19.1	5.5	8.4	4.8	11.2	4.1
PFS 中央値の延長（月）	13.6		3.6		7.1	
HR（95% CI）	0.30 (0.22-0.41)		0.35 (0.25-0.49)		0.17 (0.09-0.31)	
P 値（両側）	p<0.0001		p<0.00001		p<0.00001	
PFS2（SOLO2 試験）及び TSST（試験 19）						
イベント例数：全症例数（%）	70:196 (36)	49:99 (50)	104:136 (77)	119:128 (93)	37:53 (70)	38:43 (88)
中央値（月）	-	18.4	19.1	14.8	19.3	15.3
中央値の延長（月）	-		4.3		4.0	
HR（95% CI）	0.50 (0.34-0.72)		0.53 (0.40-0.69)		0.44 (0.28-0.71)	
名目 P 値（両側）	p=0.0002		p<0.00001		p=0.00086	
OS						
イベント例数：全症例数（%）	45:196 (23)	27:99 (27)	98:136 (72)	112:129 (87)	35:53 (66)	34:43 (79)
中央値（月）	-	-	29.8	27.8	32.9	27.3
中央値の延長（月）	-		2.0		5.6	
HR（95% CI）	0.80 (0.50-1.31)		0.73 (0.55-0.95)		0.68 (0.42-1.10)	
名目 P 値（両側）	p=0.4267		p=0.02138		p=0.11363	

g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*、CI：信頼区間、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行までの期間、TSST：2 番目の後治療開始（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項 SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2、表 11.2.2.2、表 11.2.3.1、試験 19 の治験総括報告書 Errata List 表 11.2.1.1.c、表 11.2.1.2.c、及び試験 19 の治験総括報告書 補遺 3（データカットオフ 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）、表 11.2.2.1、表 11.2.2.2、表 11.2.7.1、表 11.2.7.2 から引用

SOLO2 試験の FAS と試験 19 の FAS の比較

表 19に示したように、SOLO2 試験のオラパリブ群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な（治験担当医師による評価に基づく）PFS の延長が認められ、本試験の主要目的が達成された。プラセボ群と比較して、オラパリブ群において 13.6 カ月の PFS（中央値）の延長が認められ、この PFS の延長は臨床的に意義があると考えられた。SOLO2 試験と同様に、試験 19 の FAS において、臨床的に意義のある（治験担当医師による評価に基づく）PFS の延長が認められた（表 19）。SOLO2 試験で認められた PFS（中央値）の延長は試験 19 で認められた PFS の延長よりも大きかったが、SOLO2 試験及び試験 19 で認められたハザード比は共に、有意で明らかな治療上のベネフィットを示していた。

オラパリブ群ではプラセボ群に比較し、TDT、TFST 及び TSST のそれぞれの評価項目で一貫して名目上統計学的に有意な減少が認められ、主要評価項目の PFS におけるベネフィットが継続して維持されることを支持する結果が得られた（表 8及び表 16）。

SOLO2 試験及び試験 19 のいずれも、OS に関する統計学的検出力は確保されていなかった。SOLO2 試験のデータは現時点では不十分であるが（イベント発現割合 24%）、オラパリブ投与例で OS に悪影響を及ぼすエビデンスはみられなかった（表 19）。試験 19 では、6.5 年の長期にわたり追跡調査が行われたが、その最終解析データからは、FAS における OS が数値的に良好であり、PFS でベネフィットが認められたのと同様に生存期間に有益な可能性が示されている。

有効性の全般的な結論

試験 19 は、白金製剤感受性卵巣癌患者におけるオラパリブの効果を検討する試験デザインであった。その理由は下記の 2 点である。

1）広範囲に及ぶ非臨床データからオラパリブと白金製剤感受性の強い相関があることを示され、オラパリブの初期臨床試験データで、オラパリブの臨床的有用率と白金製剤未使用期間の間に有意な関連性が認められた（Fong et al 2010）。

2）高悪性度卵巣腫瘍細胞の 50%までが、生殖細胞系列の *BRCA* 変異（体細胞から獲得した *BRCA1/2* 変異を含む）、*BRCA1* のエピジェネティック不活性化、*BRCA1/2* から独立した他の相同組換え経路に加え、それ以外の機序による相同組換えの異常を有すると予想された（Press 2008、Turner 2004、Taniguchi et al 2003、Hughes-Davies et al 2003、Parikh et al 2007）。

試験 19 により、白金製剤で奏効後の白金製剤感受性再発卵巣癌の特に選択されていない患者において、オラパリブは統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS 延長という臨床効果をもたらすことが確認され、またその効果は *BRCA* 変異を有する患者サブグループで最も大きいことが明らかになった。試験 19 のサブグループ解析で *BRCA* に関係する結果が認められたことから、SOLO2 試験では *BRCA* 変異を有する患者に対するオラパリブ維持治療のベネフィットをプロスペクティブに検証し、更には、これまでの臨床試験で使用していたカプセル剤に代わり、患者にとっての利便性が高い錠剤を用いた場合に同じ治療効果が得られることを実証するデザインとした。SOLO2 試験では、白金製剤による化学療法が奏効した g*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者において、オラパリブ錠を用いた維持治療により PFS がプラセボ投与に比較し 13.6 カ月延長し、またその後の抗癌治療が必要になるまでの期間も延長するという有効性上の大きなベネフィットが確認された。最適化した錠剤の安全性プロファイルは許容可能であり、カプセル剤と同様であることも SOLO2 試験で立証された。同時に、SOLO2 試験の開始までの間に行われた試験 19 の長期生存状況追跡調査から、白金製剤感受性再発卵巣癌患者の全てのサブグループにおいて、オラパリブ投与例でプラセボ投与例に比較し数値上の OS 延長が認められ（FAS における OS の HR=0.73、95% CI：0.55～0.95、p=0.02138）、オラパリブのベネフィットが持続

することが明らかに示された。更に、試験 19 では患者を長期にわたり追跡した結果、臨床効果のこれまでにない長期的な持続が認められ、*BRCA* 変異を有する患者及び *BRCA* 野生型の患者の双方が 5 年以上、時には 6 年以上にわたり治療を継続していた。

本承認申請は、この独立した 2 つの試験のデータを評価資料としており、両試験では白金製剤による化学療法で奏効した g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者において、オラパリブによる維持治療でプラセボ投与と比較し PFS に大きな改善が得られている。

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

g*BRCA* 変異状態を除き、年齢、人種及び地域に基づく部分集団を含め、いかなるサブグループでも全体集団と比較してオラパリブのベネフィットに相違があるとの証拠は認められなかった（図 9）。体重に関する情報を含む用量調節については、2.7.3.4項に記載してある。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

BRCA 変異陽性の卵巣癌患者における維持療法としてのオラパリブ錠剤の推奨用法・用量は 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）の 1 日 2 回投与であり、1 日用量は 600 mg となる。100 mg 錠を減量用に用いることができる。投与は病勢が進行するまで継続することを推奨する。

オラパリブの投与を開始する前に、患者が g*BRCA* 変異を有することを Myriad BRACAnalysis CDx ®検査により確認しなければならない。

有害事象を管理するため休薬が可能であり減量の検討が可能である。推奨される減量投与量は 250 mg 1 日 2 回（150 mg 錠×1 錠＋100 mg 錠×1 錠、1 日用量：500 mg）である。さらに最終的な減量が必要とされる場合は、200 mg 1 日 2 回（100 mg 錠×2 錠、1 日用量 400 mg）が推奨される。

推奨される用量及び投与スケジュールを裏付ける臨床データ

オラパリブ錠剤の申請用量は 300 mg である。カプセル剤を用いた試験 19 では好ましいベネフィット-リスクプロファイルが確認された。評価資料となる試験 19 で用いたオラパリブのカプセル剤は、有効な抗癌剤による維持療法のニーズを満たしているが、錠剤はこのカプセル剤よりも少ない製剤数で治療量を投与できるように設計してあり、海外で承認済みのカプセル剤と同様のベネフィット-リスクプロファイルでありながら服用が簡便になっている。主要な第 III 相 SOLO2 試験で用いた用量は、試験 24 の結果に基づいて設定した。試験 24 では、オラパリブのカプセル剤と錠剤の相対バイオアベイラビリティを検討した。錠剤として投与するときのオラパリブの推奨用量は 300 mg 1 日 2 回と設定された。これは、本用法・用量が、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回と同程度の腫瘍縮小率を示す、という予め設定された有効性の基準を満たしており、忍容性のプロファイルはカプセル剤と同様であったためである。オラパリブは溶解度が低いため、十分な生物学的利用率を確保するため、錠剤には最新のドラッグデリバリー技術を用いた。錠剤とカプセル剤では使用した技術が異なるため、錠剤の方がカプセル剤に比べ 1 剤当たりの薬物装填量が高くなっており、オラパリブ単独投与時の推奨用量が錠剤では 300 mg 1 日 2 回、カプセル剤では 400 mg 1 日 2 回と異なっている。錠剤の推奨用量は、150 mg 錠×2 錠を 1 日 2 回（1 日に 4 錠）であるのに対し、カプセル剤では 400 mg 1 日 2 回という 1 日用量の投与を達成するために 50 mg カプセル×8 カプセルを 1 日 2 回（1 日に 16 カプセル）投与する必要がある。オラパリブの錠剤

については食事に関する制限がないが、カプセル剤の場合は食後少なくとも 1 時間経過後に服用し、できれば服用後 2 時間は食事を控えることが推奨される。

300 mg という用量の投与で十分な効果をもたらすと同時に忍容可能で安全性に問題はないことが、第 III 相 SOLO2 試験の結果から立証されており、同試験ではオラパリブによる維持治療で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善が認められている。病勢進行が認められる前にオラパリブの投与を中止した患者は少数であり、有害事象によるオラパリブ投与中止は 22 例（11.3%）にすぎなかった。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、標準的な治療及び／又はオラパリブの投与中断及び減量により管理可能であった（第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 37 参照）。有害事象によりオラパリブの減量が必要になった患者の割合は低く（25%）、同じく維持療法としてカプセル剤 400 mg bd 投与時（試験 19）の結果と同様であった。日本人患者へのオラパリブの錠剤 300 mg の投与経験は、固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 D081BC00001 の 19 例、及び SOLO2 試験の 8 例のみである。D081BC00001 試験の 300 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者における有害事象はオラパリブの既知の安全性プロファイルと一貫しており、投与中止例は 1 例のみであったことから、錠剤 300 mg 1 日 2 回の忍容性は許容可能と考えられた。また、SOLO2 試験の日本人患者における PFS の結果は全体集団とほぼ同様であり、全体集団と同様、有害事象による中止例は少なく（1 例、12.5%）、日本人特有の安全性の懸念事項はみられなかった。

SOLO2 試験の平均 1 日投与量の推移について検討したところ（表 20）、オラパリブ群の患者の大多数（66～85%、時期によって異なる）が 500 及び 600 mg/日の投与を受けていた。このことから、大多数の患者では減量の必要がなく（最初の減量時は 250 mg 1 日 2 回に減らすため、1 日投与量が 500 mg となる）、ほとんどの患者で投与中断により有害事象を管理可能であることが裏付けられた。

表 20　SOLO2 試験（錠剤）：オラパリブの時期別平均 1 日投与量

ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 1 日投与量 (mg)	期間別投与例数 (%)				
	～3 カ月	>3～ ≤6 カ月	>6～ ≤9 カ月	>9～ ≤12 カ月	>12 カ月
	(N=195)	(N=184)	(N=156)	(N=140)	(N=122)
>500 ～ ≤600	166 (85.1)	140 (76.1)	117 (75.0)	94 (67.1)	81 (66.4)
>400 ～ ≤500	18 (9.2)	27 (14.7)	27 (17.3)	28 (20.0)	29 (23.8)
≤400	11 (5.6)	17 (9.2)	12 (7.7)	18 (12.9)	12 (9.8)

第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.5 から引用

オラパリブの 300 mg 1 日 2 回という投与スケジュールは、維持療法として有効かつ忍容可能な用法・用量と考えられる。

データ全体から、g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者の維持療法としてオラパリブ 300 mg 1 日 2 回という用法・用量が妥当であることが裏付けられた。

用量調節

日本人患者における曝露量（D081BC00001 試験）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にあった。また、日本人患者における 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F）及び 300 mg 1 日 2 回投与後の薬物動態パラメータ（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び

CL_{ss}/F）も同量を投与した欧米人患者における値と同程度あった（臨床薬理試験 2.7.2、表 5 及び表 6 参照）。母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03）の結果から、患者の年齢、人種又は体重に基づく用量調節は必要ないと考えられる。その他の人口統計学的特性に基づく用量の個別化も、これまで明らかになっていない。

オラパリブは、軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス 51～80 mL/min）の患者には用量を調節することなく投与できる。中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 31～50 mL/min）に対するオラパリブの推奨用量は 200 mg（100 mg 錠×2 錠）を 1 日 2 回（1 日用量 400 mg）である。重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス ≤30 mL/min）ではデータがないため、このような患者に対するオラパリブの投与は推奨されない。軽度腎機能障害の患者では、用量を変更することなくオラパリブを投与できる。

オラパリブは、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）の患者には用量を調節することなく投与できる。中等度又は重度肝機能障害の患者では安全性及び有効性を検討していないので、このような患者に対するオラパリブの投与は推奨されない。

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用は推奨されず、別の薬剤の使用を検討すべきである。強い CYP3A 阻害剤を併用せざるを得ない場合は、オラパリブの用量を 100 mg（100 mg×1 錠）の 1 日 2 回投与（1 日用量 200 mg）に減量することを推奨する。中程度の CYP3A 阻害剤を併用せざるを得ない場合は、オラパリブの用量を 150 mg（150 mg×1 錠）の 1 日 2 回投与（1 日用量 300 mg）に減量することを推奨する。

個々の患者での有害事象及び忍容性の管理法として、投与中断及び／又は減量が可能である。用量調節が必要な患者集団の全容については、添付文書（案）に詳しく記載する。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

SOLO2 試験及び試験 19 における結果から、維持療法としてのオラパリブの有効性及び忍容性を裏付ける結果が得られている。白金製剤感受性卵巣癌患者について長期的な追跡によりオラパリブの忍容性及び治療によるベネフィットが継続的に得られることが証明された。6 年超におよぶ追跡調査がなされた試験 19 の結果から、さらに再発卵巣癌患者の重要な患者集団において、前例のない 2～6 年にもわたる長期の病勢コントロールが得られうることが裏付けられている。

2.7.3.5.1 試験 19：長期投与と忍容性

試験 19 は 2008 年に患者登録を開始し、オラパリブによる維持療法を受けた白金製剤感受性再発高悪性度漿液性卵巣癌患者について既に 6 年を超える追跡調査データがある。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日のデータカットオフ時点で、オラパリブによる維持療法をまだ継続していた患者は 14 例であり、そのうち 4 例が g*BRCA* 変異を有することが分かっていたのに対し、プラセボ群で投与を継続していた患者は 1 例のみであった（g*BRCA* 変異陽性患者）（表 21）。これらの 14 例の患者の維持療法としてのオラパリブ投与期間は最短で 6.3 年間であった（最長 7.1 年間）。表 21に示すように、オラパリブによる維持療法で一部の患者では前例のない長期の病勢コントロールが得られている。投与を継続していた安全性解析対象集団の患者の割合は、オラパリブ群で 2 年以上が 24%、3 年以上が 18%、4 年以上が 15%、5 年以上が 13%、6 年以上が 11%に対し、プラセボ群では 2 年以上が 4%、3 年以上が 2%、4 年以上が 1%、5 年以上が 1%、6 年以上が 1%であった。データカットオフ時点で、2 年以上にわたり治験薬を投与された患者の主な投与中止理由は、試験対象の

原疾患の状態悪化であった。データカットオフ時点で、オラパリブ投与期間が 2 年以上の患者で最終的に有害事象によりオラパリブ投与を中止した例はごく少数であった（3 例、g*BRCA* 変異陽性患者 1 例）。

表 21　　試験 19（カプセル剤）：投与期間（年）別の患者数（%）

投与期間	安全性解析対象集団		*gBRCA* 変異陽性		*gBRCA* 野生型/意義不明の変異		*gBRCA* 不明	
	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 (n=136)	プラセボ (n=128)	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 (n=53)	プラセボ (n=43)	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 N=50	プラセボ N=64	オラパリブ 400 mg 1 日 2 回 N=33	プラセボ N=21
≥1 年	54 (39.7)	14 (10.9)	24 (45.3)	4 (9.3)	17 (34.0)	8 (12.5)	13 (39.4)	2 (9.5)
≥2 年	32 (23.5)	5 (3.9)	13 (24.5)	3 (7.0)	10 (20.0)	1 (1.6)	9 (27.3)	1 (4.8)
≥3 年	24 (17.6)	3 (2.3)	11 (20.8)	2 (4.7)	7 (14.0)	0	6 (18.2)	1 (4.8)
≥4 年	20 (14.7)	1 (0.8)	7 (13.2)	1 (2.3)	7 (14.0)	0	6 (18.2)	0
≥5 年	18 (13.2)	1 (0.8)	6 (11.3)	1 (2.3)	6 (12.0)	0	6 (18.2)	0
≥6 年	15 (11.0)	1 (0.8)	5 (9.4)	1 (2.3)	5 (10.0)	0	5 (15.2)	0
≥7 年	2 (1.5)a	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	0	0

投与期間は「無作為割付けした治療の終了日−無作為割付けした治療の開始日＋1 日」で算出。
データカットオフ時点で投与継続中の患者については、「データカットオフ日−無作為割付けした治療の開始日＋1 日」で算出。
1 年は 365.25 日とする。
BRCA：乳癌感受性遺伝子、g*BRCA*：生殖細胞系列 *BRCA*;
第 5 部 3.5.1 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、表 11.1.26.1 及び表 11.1.26.3、第 5 部 3.5.3 項、ISE 表 2.7.3.2.1.10.1 及び表 2.7.3.2.1.10.2 から引用

2.7.3.5.2 SOLO2 試験：長期投与と忍容性

PFS の延長と同様、SOLO2 試験では投与期間もプラセボ群よりオラパリブ群で長かった。表22に示すように、投与を継続していた患者の割合はオラパリブ群で 1 年以上が 62%、18 カ月以上が 50%、2 年以上が 30%であったが、プラセボ群では 1 年以上が 21%、18 カ月以上が 16%、2 年以上が 9%であり、約 3 倍であった。本試験は実施継続中であるため、まだ 2 年分のデータしかないが、これらの結果は試験 19 における結果と一貫している。

表 22 SOLO2 試験（錠剤）：投与期間（年）別の患者数（%）（安全性解析対象集団）

投与期間（月）	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=195)	プラセボ (N=99)
>0	195 (100.0)	99 (100.0)
≥3 カ月	180 (92.3)	77 (77.8)
≥6 カ月	154 (79.0)	44 (44.4)
≥12 カ月	121 (62.1)	21 (21.2)
≥18 カ月	98 (50.3)	16 (16.2)
≥24 カ月	59 (30.3)	9 (9.1)

各行の例数（%）は当該月数までの累積例数（%）を示す。
1 カ月は 365.25 日/12 = 30.4375 日とする。
第 5 部 3.5.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.4

2.7.3.6.1 Summary of Clinical Efficacy Outputs

Summary of Clinical Efficacy – Tablet Outputs

Drug Substance azd0810

Study Code tabovnsub

TABLE OF CONTENTS **PAGE**

Table 2.7.3.1.2.1	SOLO2: Disposition for patients on olaparib/placebo by treatment duration	3
Table 2.7.3.1.2.2	SOLO2: PFS by gBRCA1m and gBRCA2m status – Full Analysis Set	4
Table 2.7.3.1.2.3	SOLO2: OS by gBRCA1m and gBRCA2m status – Full Analysis Set	6
Table 2.7.3.1.2.4	SOLO2: Best objective response for patients entering the study with target or non−target lesions	8

Table 2.7.3.1.2.1 SOLO2: Disposition for patients on olaparib/placebo by treatment duration
Full Analysis Set
Data cut-off: 19SEP2016

Exposure		Olaparib N = 196	Placebo N = 99
0 - <6 months	Total number of patients	40	55
	Total number of discontinued patients	40	55
	Subject decision	4	2
	Adverse event	9	1
	Objective Disease Progression	22	49
	Other	4	3
	Missing [a]	[redacted]	
>=6 months - <1 year	Total number of patients	34	23
	Total number of discontinued patients	34	23
	Subject decision	1	2
	Adverse event	[redacted]	
	Objective Disease Progression	22	21
	Other	3	0
>=1 year - <18 months	Total number of patients	21	4
	Total number of discontinued patients	21	4
	Adverse event	[redacted]	
	Objective Disease Progression	16	3
	Other	2	1
>=18 months - <2 years	Total number of patients	40	8
	Patients ongoing for >=18 months - <2 years	27	4
	Total number of discontinued patients	13	4
	Adverse event	2	1
	Objective Disease Progression	10	3
	Other	[redacted]	
>=2 years	Total number of patients	61	9
	Patients ongoing for >=2 years	56	9
	Total number of discontinued patients	[redacted]	
	Objective Disease Progression		

[a] Patient [redacted] was randomised but not treated and therefore no reason for treatment discontinuation was completed.

[redacted]

Table 2.7.3.1.2.2 SOLO2: PFS by gBRCA1m and gBRCA2m status - Full Analysis Set
Data cut-off: 19SEP2016

Subgroup		Olaparib 300 mg bd (N=196)		Placebo bd (N=99)
gBRCA mutation type				
BRCA1	n	136		64
	Total number of events (%) [a]	75 (55.1)		53 (82.8)
	Median follow-up for progression free survival (months) [c]	22.1		21.8
	Progression free at 6 months (%) [b]	80.4		38.9
	Progression free at 12 months (%) [b]	62.5		16.6
	Progression free at 18 months (%) [b]	48.6		12.9
	Progression free at 24 months (%) [b]	42.6		11.1
	Median progression free survival (months) [b]	16.8		5.5
	Hazard ratio [d]		0.31	
	95% Confidence Interval [d]		0.22,0.45	

[a] - progression-free survival is defined as time from randomisation until date of RECIST (using modified RECIST version 1.1) progression or death
[b] - calculated using Kaplan-Meier techniques
[c] - time from randomisation to date of censoring
[d] - estimated from Cox proportional hazards model including treatment, subgroup of interest and subgroup of interest by treatment interaction terms
Progression includes deaths in the absence of RECIST progression
Progression-free includes patients who have not progressed or died
Based on investigator RECIST assessment

[redacted]

Table 2.7.3.1.2.2 SOLO2: PFS by gBRCA1m and gBRCA2m status - Full Analysis Set
Data cut-off: 19SEP2016

Subgroup		Olaparib 300 mg bd (N=196)		Placebo bd (N=99)
gBRCA mutation type				
BRCA2	n	60		35
	Total number of events (%) [a]	32 (53.3)		27 (77.1)
	Median follow-up for progression free survival (months) [c]	23.0		22.3
	Progression free at 6 months (%) [b]	88.1		40.0
	Progression free at 12 months (%) [b]	71.0		28.1
	Progression free at 18 months (%) [b]	56.9		21.8
	Progression free at 24 months (%) [b]	44.8		21.8
	Median progression free survival (months) [b]	21.3		5.6
	Hazard ratio [d]		0.36	
	95% Confidence Interval [d]		0.22,0.61	

[a] - progression-free survival is defined as time from randomisation until date of RECIST (using modified RECIST version 1.1) progression or death
[b] - calculated using Kaplan-Meier techniques
[c] - time from randomisation to date of censoring
[d] - estimated from Cox proportional hazards model including treatment, subgroup of interest and subgroup of interest by treatment interaction terms
Progression includes deaths in the absence of RECIST progression
Progression-free includes patients who have not progressed or died
Based on investigator RECIST assessment

[redacted]

Table 2.7.3.1.2.3 SOLO2: OS by gBRCA1m and gBRCA2m status - Full Analysis Set
Data cut-off: 19SEP2016

Subgroup		Olaparib 300 mg bd (N=196)		Placebo bd (N=99)
gBRCA mutation type				
BRCA1	n	136		64
	Total number of events (%) [a]	37 (27.2)		14 (21.9)
	Median follow-up for overall survival (months) [c]	24.6		25.5
	Alive at 6 months (%) [b]	99.3		100.0
	Alive at 12 months (%) [b]	95.5		98.4
	Alive at 18 months (%) [b]	87.9		86.6
	Alive at 24 months (%) [b]	71.3		79.5
	Median overall survival (months) [b]	-		-
	Hazard ratio [d]		1.26	
	95% Confidence Interval [d]		0.70,2.42	

[a] - overall survival is defined as the time from the date of randomisation until death
[b] - calculated using Kaplan-Meier techniques
[c] - time from randomisation to date of censoring
[d] - estimated from Cox proportional hazards model including treatment, subgroup of interest and subgroup of interest by treatment interaction terms

[redacted]

Table 2.7.3.1.2.3 SOLO2: OS by gBRCA1m and gBRCA2m status - Full Analysis Set
Data cut-off: 19SEP2016

Subgroup		Olaparib 300 mg bd (N=196)		Placebo bd (N=99)
gBRCA mutation type				
BRCA2	n	60		35
	Total number of events (%) [a]	8 (13.3)		13 (37.1)
	Median follow-up for overall survival (months) [c]	25.8		24.5
	Alive at 6 months (%) [b]	100.0		100.0
	Alive at 12 months (%) [b]	100.0		97.1
	Alive at 18 months (%) [b]	93.1		82.4
	Alive at 24 months (%) [b]	87.4		63.9
	Median overall survival (months) [b]	-		-
	Hazard ratio [d]		0.31	
	95% Confidence Interval [d]		0.12,0.73	

[a] - overall survival is defined as the time from the date of randomisation until death
[b] - calculated using Kaplan-Meier techniques
[c] - time from randomisation to date of censoring
[d] - estimated from Cox proportional hazards model including treatment, subgroup of interest and subgroup of interest by treatment interaction terms

[redacted]

Table 2.7.3.1.2.4 SOLO2: Best objective response for patients entering the study with target or non-target lesions
Full Analysis Set

Response status	Best objective response	Number (%) of patients evaluable for response: Olaparib 300 mg bd (N=112)	Placebo bd (N=54)
Response	Total	38 (33.9)	9 (16.7)
	Complete response [a]	17 (15.2)	5 (9.3)
	Partial response [a]	21 (18.8)	4 (7.4)
Non-response	Total	74 (66.1)	45 (83.3)
	Stable disease >= 12 weeks	63 (56.3)	23 (42.6)
	Progression	10 (8.9)	20 (37.0)
	RECIST progression	10 (8.9)	20 (37.0)
	Early Death	0	0
	Not evaluable	1 (0.9)	2 (3.7)
	Stable disease < 12 weeks	1 (0.9)	1 (1.9)
	No evaluable follow-up assessments	0	1 (1.9)

[a] Response does not require confirmation.
Patients with target or non-target lesions at baseline are considered evaluable for response.
This analysis is based on investigator RECIST assessment.
Modified RECIST version 1.1.

[redacted]

Summary of Clinical Efficacy – Capsule Outputs

Drug Substance azd0810

Study Code tabovnsub

TABLE OF CONTENTS **PAGE**

Table 2.7.3.2.2.1	Study 19: BRCA status by treatment and data source	3
Table 2.7.3.2.2.2	Study 19: Summary of median follow−up for overall survival	4
Table 2.7.3.2.2.3	Study 19: Summary of subjects separated by BRCA1 and BRCA2	5
Table 2.7.3.2.2.4	Study 19: Disposition for patients on olaparib/placebo by treatment duration	6
Table 2.7.3.2.2.5.1	Study 19: Number of regimens of previous disease−related chemotherapy at baseline – Full Analysis Set	7
Table 2.7.3.2.2.5.2	Study 19: Number of regimens of previous disease−related chemotherapy at baseline – BRCA mutant	8
Table 2.7.3.2.2.5.3	Study 19: Number of regimens of previous disease−related chemotherapy at baseline – BRCA wild type/VUS	9
Table 2.7.3.2.2.5.4	Study 19: Number of regimens of previous disease−related chemotherapy at baseline – BRCA missing	10
Table 2.7.3.2.2.6	Study 19: Analysis of Somatic BRCA patients by endpoint	11
Table 2.7.3.2.2.7	Study 19: Somatic BRCA patients – Listing of key information	12
Table 2.7.3.2.2.8.1	Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline – Full Analysis Set	13
Table 2.7.3.2.2.8.2	Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline – BRCA mutant	14
Table 2.7.3.2.2.8.3	Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline – BRCA wild type/VUS	15
Table 2.7.3.2.2.8.4	Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline – BRCA missing	16
Table 2.7.3.2.2.9.1	Summary of patient disposition – BRCA wild type/VUS	17
Table 2.7.3.2.2.9.2	Summary of patient disposition – BRCA missing	18
Table 2.7.3.2.2.10.1	Summary of demographic characteristics – BRCA wild type/VUS	19
Table 2.7.3.2.2.10.2	Summary of demographic characteristics – BRCA missing	20
Table 2.7.3.2.2.11.1	Summary of Number of subsequent therapies and subsequent PARPi use – BRCA wild type/VUS	21
Table 2.7.3.2.2.11.2	Summary of Number of subsequent therapies and subsequent PARPi use – BRCA missing	22
Table 2.7.3.2.2.12.1	Summary of treatment duration (categorical) – BRCA wild type/VUS	23
Table 2.7.3.2.2.12.2	Summary of treatment duration (categorical) – BRCA missing	24
Table 2.7.3.2.2.13	Study 19: Summary of demographic and patient characteristics at baseline – BRCAwt/VUS and BRCA missing	25
Table 2.7.3.2.2.14	Study 19: PFS by BRCA1m, BRCA2m, gBRCA1m, and gBRCA2m status	26
Table 2.7.3.2.2.15.1	Study 19: PFS in exploratory HRD and HRR analyses – Full Analysis Set	27
Table 2.7.3.2.2.15.2	Study 19: TFST in exploratory HRD and HRR analyses – Safety Analysis Set	28
Table 2.7.3.2.2.15.3	Study 19: OS in exploratory HRD and HRR analyses – Full Analysis Set	29
Table 2.7.3.2.2.15.4	Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRD score >=42 (HRD positive) subgroup – Safety Analysis Set	30
Table 2.7.3.2.2.15.5	Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRD score <42 (HRD negative) subgroup – Safety Analysis Set	31
Table 2.7.3.2.2.15.6	Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRRm subgroup – Safety Analysis Set	32
Table 2.7.3.2.2.15.7	Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRRwt subgroup – Safety Analysis Set	33
Figure 2.7.3.2.2.15.8	Study 19: Forest plot of PFS in HRD/HRR subgroups – Full Analysis Set	34
Figure 2.7.3.2.2.15.9	Study 19: Forest plot of TFST in HRD/HRR subgroups – Safety Analysis Set	35
Figure 2.7.3.2.2.15.10	Study 19: Forest plot of OS in HRD/HRR subgroups – Full Analysis Set	36

Table 2.7.3.2.2.1 Study 19: BRCA status by treatment and data source
Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

Treatment		BRCA mutant	BRCA wild type/VUS	BRCA Missing
Olaparib 400 mg bd	(N = 136)	74	57	5
Placebo	(N = 129)	62	61	6
Total	(N = 265)	136	118	11

VUS = Variant of Uncertain Significance.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.2 Study 19: Summary of median follow-up for overall survival
Data cut-off: 09MAY2016

Analysis Set	Statistic	Treatment Group (%) Olaparib (N = 136)	Placebo (N = 129)	Total (N = 265)
FAS	Number of censored patients	38 (69.1)	17 (30.9)	55 (20.8)
	Median Follow-up	78.1	77.7	78.0
BRCA mutant	Number of censored patients	25 (67.6)	12 (32.4)	37 (14.0)
	Median Follow-up	78.4	78.5	78.4
BRCA wild type / VUS[a]	Number of censored patients	12 (75.0)	4 (25.0)	16 (6.0)
	Median Follow-up	77.8	78.6	77.8
BRCA Missing	Number of censored patients	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (0.8)
	Median Follow-up	3.8	3.6	3.7

Median follow up is defined as the median time, in months, from randomisation until censoring for censored patients.
[a] VUS = Variant of Uncertain Significance.
Percentages for each arm are taken from the row total. Percentages for the total column are taken from the full analysis set.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.3 Study 19: Summary of subjects separated by BRCA1 and BRCA2
Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

	BRCA mutated		
	Olaparib (N=74)	Placebo (N=62)	Total (N=136)
BRCA1	48(64.9)	45(72.6)	93(68.4)
BRCA2	26(35.1)	17(27.4)	43(31.6)

Patient [redacted] is reported as BRCA1 and BRCA2. This patient has been included in the BRCA1 group.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.4 Study 19: Disposition for patients on olaparib/placebo by treatment duration
Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

Exposure		Full Set Olaparib N = 136	Full Set Placebo N = 129	BRCAm Olaparib N = 74	BRCAm Placebo N = 62	BRCAwt/VUS Olaparib N = 57	BRCAwt/VUS Placebo N = 61	Missing Olaparib N = 5	Missing Placebo N = 6
0-<2 yrs	Total number of patients	104	124	53	57	46	61	5	6
	Total number of discontinued patients	104	124	53	57	46	61	5	6
	Adverse event	5	2	4	0	1	2	0	0
	Condition under investigation worsened	85	112	39	52	42	55	4	5
	Voluntary discontinuation of patient	10	8	8	4	2	4	0	0
	Severe non-compliance to protocol	1	1	0	1	1	0	0	0
	Subject lost to follow-up	1	0	0	0	0	0	1	0
	Other	2	0	2	0	0	0	0	0
	Missing [a]	0	1	0	0	0	0	0	1
>=2-<3 yrs	Total number of patients	8	2	5	2	3	0	0	0
	Total number of discontinued patients	8	2	5	2	3	0	0	0
	Condition under investigation worsened	6	2	5	2	1	0	0	0
	Severe non-compliance to protocol	2	0	0	0	2	0	0	0
>=3-<4 yrs	Total number of patients	4	2	4	2	0	0	0	0
	Total number of discontinued patients	4	2	4	2	0	0	0	0
	Condition under investigation worsened	1	2	1	2	0	0	0	0
	Voluntary discontinuation of patient	3	0	3	0	0	0	0	0
>=4-<5 yrs	Total number of patients	2	0	1	0	1	0	0	0
	Total number of discontinued patients	2	0	1	0	1	0	0	0
	Adverse event	2	0	1	0	1	0	0	0
>=5-<6 yrs	Total number of patients	3	0	3	0	0	0	0	0
	Total number of discontinued patients	3	0	3	0	0	0	0	0
	Adverse event	1	0	1	0	0	0	0	0
	Condition under investigation worsened	1	0	1	0	0	0	0	0
	Voluntary discontinuation of patient	1	0	1	0	0	0	0	0
>=6 years	Total number of patients	15	1	8	1	7	0	0	0
	Patients ongoing for >=6 years	14	1	7	1	7	0	0	0
	Total number of discontinued patients	1	0	1	0	0	0	0	0
	Condition under investigation worsened	1	0	1	0	0	0	0	0

m = mutant, wt/VUS = wild type/Variant of Uncertain Significance.
[a] Patient [redacted] was randomised but not treated and therefore no reason for treatment discontinuation was completed.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.5.1 Study 19: Number of regimens of previous disease-related chemotherapy at baseline - Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 136	Placebo N = 129	Total N = 265
2	59 (43.4)	63 (48.8)	122 (46.0)
3	43 (31.6)	34 (26.4)	77 (29.1)
4	18 (13.2)	19 (14.7)	37 (14.0)
5	9 (6.6)	7 (5.4)	16 (6.0)
6	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.5)
7	3 (2.2)	0	3 (1.1)
8	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)
11	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Unknown	0	1 (0.8)	1 (0.4)
n	136	128	264
Mean	3.1	2.9	3.0
SD	1.41	1.26	1.34
Median	3.0	3.0	3.0

Table 2.7.3.2.2.5.2 Study 19: Number of regimens of previous disease-related chemotherapy at baseline - BRCA mutant
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 74	Placebo N = 62	Total N = 136
2	26 (35.1)	28 (45.2)	54 (39.7)
3	28 (37.8)	18 (29.0)	46 (33.8)
4	9 (12.2)	10 (16.1)	19 (14.0)
5	5 (6.8)	4 (6.5)	9 (6.6)
6	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
7	3 (4.1)	0	3 (2.2)
8	0	1 (1.6)	1 (0.7)
11	1 (1.4)	0	1 (0.7)
n	74	62	136
Mean	3.3	3.0	3.1
SD	1.57	1.20	1.42
Median	3.0	3.0	3.0

Table 2.7.3.2.2.5.3 Study 19: Number of regimens of previous disease-related chemotherapy at baseline - BRCA wild type/VUS
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 57	Placebo N = 61	Total N = 118
2	32 (56.1)	35 (57.4)	67 (56.8)
3	14 (24.6)	14 (23.0)	28 (23.7)
4	6 (10.5)	9 (14.8)	15 (12.7)
5	4 (7.0)	1 (1.6)	5 (4.2)
6	0	1 (1.6)	1 (0.8)
8	1 (1.8)	1 (1.6)	2 (1.7)
n	57	61	118
Mean	2.8	2.7	2.8
SD	1.17	1.14	1.15
Median	2.0	2.0	2.0

VUS= Variant of Uncertain Significance.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.5.4 Study 19: Number of regimens of previous disease-related chemotherapy at baseline - BRCA missing
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 5	Placebo N = 6	Total N = 11
2	1 (20.0)	0	1 (9.1)
3	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (27.3)
4	3 (60.0)	0	3 (27.3)
5	0	2 (33.3)	2 (18.2)
8	0	1 (16.7)	1 (9.1)
Unknown	0	1 (16.7)	1 (9.1)
n	5	5	10
Mean	3.4	4.8	4.1
SD	0.89	2.05	1.66
Median	4.0	5.0	4.0

Table 2.7.3.2.2.6 Study 19: Analysis of Somatic BRCA patients by endpoint
Data cut-off: 09MAY2016

Subgroup	Group	Number of Patients	Events(%)	Median [a] Median	95% CI	Treatment effect [b] Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
Progression Free survival [c]	Olaparib 400 mg bd	10	3 (30.0)	NC	(8.0, NC)	0.23	(0.04, 1.12)	0.06888
	Placebo	10	8 (80.0)	4.7	(2.8, 8.2)			
Overall survival	Olaparib 400 mg bd	10	6 (60.0)	41.2	(37.6, NC)	0.22	(0.04, 0.99)	0.04784
	Placebo	10	8 (80.0)	27.2	(15.7, 72.3)			
Time to discontinuation	Olaparib 400 mg bd	10	8 (80.0)	22.1	(2.2, 62.3)	0.23	(0.05, 0.91)	0.03487
	Placebo	10	10 (100.0)	4.8	(3.0, 8.2)			
Time to first subsequent therapy	Olaparib 400 mg bd	10	7 (70.0)	33.3	(8.0, 64.0)	0.39	(0.10, 1.43)	0.15295
	Placebo	10	9 (90.0)	7.0	(4.7, 10.3)			
Time to second subsequent therapy	Olaparib 400 mg bd	10	7 (70.0)	34.9	(20.3, 66.7)	0.35	(0.08, 1.35)	0.12812
	Placebo	10	9 (90.0)	17.0	(14.4, 28.7)			

[a] Based on the Kaplan-Meier estimate.
[b] Analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.
[c] The data cut-off date for PFS analysis is 30JUN2010.
A hazard ratio of <1 favours olaparib.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.7 Study 19: Somatic BRCA patients - Listing of key information
Data cut-off: 09MAY2016

		PFS [a]		OS		TDT		TFST		TSST	
Treatment	Patient	days	censor	days	censor	days	censor	days	censor	days	censor
Olaparib	E0502001	0	Cens.	14	Cens.	10	Event	14	Cens.	14	Cens.
	E0805001	153	Cens.	1061	Event	1013	Event	1061	Event	1061	Event
	E1102003	140	Cens.	1221	Event	244	Event	244	Event	313	Event
	E1208001	245	Event	2386	Cens.	2386	Cens.	2386	Cens.	2386	Cens.
	E1406001	315	Cens.	1962	Event	1009	Event	1015	Event	1360	Event
	E1504001	250	Cens.	1144	Event	335	Event	363	Event	651	Event
	E1701005	172	Cens.	2386	Cens.	1897	Event	1947	Event	2030	Event
	E1801003	39	Event	226	Event	42	Event	51	Event	226	Event
	E1805006	87	Event	1254	Event	66	Event	140	Event	617	Event
	E1807004	166	Cens.	2334	Cens.	2334	Cens.	2334	Cens.	2334	Cens.
Placebo	E0105006	248	Cens.	2439	Cens.	829	Event	2439	Cens.	2439	Cens.
	E0701011	83	Event	569	Event	91	Event	138	Event	569	Event
	E0701012	251	Event	1684	Cens.	251	Event	280	Event	874	Event
	E0707001	130	Event	272	Event	116	Event	144	Event	272	Event
	E0708002	155	Event	477	Event	162	Event	175	Event	477	Event
	E1204001	233	Event	1238	Event	246	Event	251	Event	439	Event
	E1703010	84	Event	1028	Event	91	Event	315	Event	560	Event
	E1703015	167	Cens.	2200	Event	650	Event	838	Event	1253	Event
	E1704002	127	Event	627	Event	129	Event	142	Event	463	Event
	E1802010	78	Event	259	Event	80	Event	92	Event	259	Event

[a] The data cut-off date for PFS analysis is 30JUN2010.
PFS = Progression Free Survival
OS = Overall survival
TDT = Time to discontinuation of olaparib/placebo
TFST = Time to first subsequent therapy
TSST = Time to second subsequent therapy

Table 2.7.3.2.2.8.1 Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline - Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 136	Placebo N = 129	Total N = 265
1	0	1 (0.8)	1 (0.4)
2	75 (55.1)	83 (64.3)	158 (59.6)
3	43 (31.6)	28 (21.7)	71 (26.8)
4	13 (9.6)	11 (8.5)	24 (9.1)
5	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (2.3)
6	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.8)
7	1 (0.7)	0	1 (0.4)
8	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Unknown	0	1 (0.8)	1 (0.4)
n	136	128	264
Mean	2.6	2.5	2.6
SD	0.89	0.96	0.92
Median	2.0	2.0	2.0

Table 2.7.3.2.2.8.2 Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline - BRCA mutant
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 74	Placebo N = 62	Total N = 136
2	37 (50.0)	41 (66.1)	78 (57.4)
3	25 (33.8)	15 (24.2)	40 (29.4)
4	8 (10.8)	5 (8.1)	13 (9.6)
5	2 (2.7)	0	2 (1.5)
6	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
7	1 (1.4)	0	1 (0.7)
n	74	62	136
Mean	2.8	2.5	2.6
SD	1.00	0.78	0.92
Median	2.5	2.0	2.0

Table 2.7.3.2.2.8.3 Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline - BRCA wild type/VUS
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 57	Placebo N = 61	Total N = 118
1	0	1 (1.6)	1 (0.8)
2	36 (63.2)	42 (68.9)	78 (66.1)
3	17 (29.8)	11 (18.0)	28 (23.7)
4	3 (5.3)	5 (8.2)	8 (6.8)
5	1 (1.8)	2 (3.3)	3 (2.5)
n	57	61	118
Mean	2.5	2.4	2.4
SD	0.68	0.81	0.75
Median	2.0	2.0	2.0

VUS = Variant of Uncertain Significance.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.8.4 Study 19: Number of regimens of prior platinum chemotherapies at baseline - BRCA missing
Data cut-off: 09MAY2016

Number of regimens	Olaparib 400 mg bd N = 5	Placebo N = 6	Total N = 11
2	2 (40.0)	0	2 (18.2)
3	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (27.3)
4	2 (40.0)	1 (16.7)	3 (27.3)
5	0	1 (16.7)	1 (9.1)
8	0	1 (16.7)	1 (9.1)
Unknown	0	1 (16.7)	1 (9.1)
n	5	5	10
Mean	3.0	4.6	3.8
SD	1.00	2.07	1.75
Median	3.0	4.0	3.5

Table 2.7.3.2.2.9.1 Summary of patient disposition - BRCA wild type/VUS

	Number (%) of patients		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Patients randomised	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
Patients who received treatment	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
Patients ongoing study treatment at data cut-off [a] [b]	7 (12.3)	0	7 (5.9)
Patients who discontinued initial study treatment [a]	50 (87.7)	61 (100.0)	111 (94.1)
Adverse event	2 (3.5)	2 (3.3)	4 (3.4)
Condition under investigation worsened	43 (75.4)	55 (90.2)	98 (83.1)
Severe non-compliance to protocol	3 (5.3)	0	3 (2.5)
Voluntary discontinuation of patient	2 (3.5)	4 (6.6)	6 (5.1)
Patients completing the Study	10 (17.5)	4 (6.6)	14 (11.9)
Patients who terminated study	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
Death	45 (78.9)	57 (93.4)	102 (86.4)
Voluntary discontinuation of patient	2 (3.5)	0	2 (1.7)

[a] Percentages are calculated from number of patients who received treatment.
[b] Data cut-off date is 09 May 2016.
Patients who completed the study were ongoing at the time of the analysis DCO.
VUS= Variant of Uncertain Significance.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.9.2 Summary of patient disposition - BRCA missing

	Number (%) of patients		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Patients randomised	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Patients who received treatment	5 (100.0)	5 (83.3)	10 (90.9)
Patients who did not receive treatment	0	1 (16.7)	1 (9.1)
Unknown	0	1 (16.7)	1 (9.1)
Patients who discontinued initial study treatment [a]	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
Condition under investigation worsened	4 (80.0)	5 (100.0)	9 (90.0)
Subject lost to follow-up	1 (20.0)	0	1 (10.0)
Patients completing the Study	0	0	0
Patients who terminated study	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Death	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (81.8)
Subject lost to follow-up	1 (20.0)	0	1 (9.1)
Voluntary discontinuation of patient	0	1 (16.7)	1 (9.1)

[a] Percentages are calculated from number of patients who received treatment.
[b] Data cut-off date is 09 May 2016.
Patients who completed the study were ongoing at the time of the analysis DCO.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.10.1 Summary of demographic characteristics - BRCA wild type/VUS

Demographic characteristic		Olaparib 400 mg bd (N=57)	Placebo (N=61)	Total (N=118)
Age (years)	n	57	61	118
	Mean	60.8	62.1	61.5
	SD	11.69	7.82	9.86
	Median	62.0	63.0	62.5
	Min	21	49	21
	Max	80	79	80
Age group (years) n (%)	<50	10 (17.5)	1 (1.6)	11 (9.3)
	>=50-<65	20 (35.1)	37 (60.7)	57 (48.3)
	>=65	27 (47.4)	23 (37.7)	50 (42.4)
	Total	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
Sex n (%)	Female	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
	Total	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
Race n (%)	White	55 (96.5)	59 (96.7)	114 (96.6)
	Black or African American	0	1 (1.6)	1 (0.8)
	Asian	1 (1.8)	1 (1.6)	2 (1.7)
	Other	1 (1.8)	0	1 (0.8)
	Total	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)
Ethnic population n (%)	Jewish Descent			
	No	51 (89.5)	58 (95.1)	109 (92.4)
	Yes	6 (10.5)	3 (4.9)	9 (7.6)
	Ashkenazi Jewish	5 (8.8)	2 (3.3)	7 (5.9)
	Sephardic Jewish	0	0	0
	Mizrahim Jewish	1 (1.8)	1 (1.6)	2 (1.7)
	Total	57 (100.0)	61 (100.0)	118 (100.0)

VUS = Variant of Uncertain Significance.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.10.2 Summary of demographic characteristics - BRCA missing

Demographic characteristic		Olaparib 400 mg bd (N=5)	Placebo (N=6)	Total (N=11)
Age (years)	n	5	6	11
	Mean	55.6	53.3	54.4
	SD	8.85	10.82	9.55
	Median	55.0	51.5	55.0
	Min	42	39	39
	Max	66	69	69
Age group (years) n (%)	<50	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (36.4)
	>=50-<65	3 (60.0)	2 (33.3)	5 (45.5)
	>=65	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)
	Total	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Sex n (%)	Female	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
	Total	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Race n (%)	White	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
	Black or African American	0	0	0
	Asian	0	0	0
	Other	0	0	0
	Total	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Ethnic population n (%)	Jewish Descent			
	No	4 (80.0)	6 (100.0)	10 (90.9)
	Yes	1 (20.0)	0	1 (9.1)
	Ashkenazi Jewish	0	0	0
	Sephardic Jewish	0	0	0
	Mizrahim Jewish	0	0	0
	Missing	1 (20.0)	0	1 (9.1)
	Total	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.11.1 Summary of Number of subsequent therapies and subsequent PARPi use - BRCA wild type/VUS

	Number (%) of patients					
	Olaparib 400mg bd		Placebo		Total	
N	57		61		118	
N eligible to receive a subsequent therapy	56	(98.2)	60	(98.4)	116	(98.3)
N with >=1 subsequent therapy	41	(73.2)	52	(86.7)	93	(80.2)
N with >=2 subsequent therapy	28	(50.0)	43	(71.7)	71	(61.2)
N with >=3 subsequent therapy	21	(37.5)	31	(51.7)	52	(44.8)
N with >=4 subsequent therapy	14	(25.0)	18	(30.0)	32	(27.6)
N with >=5 subsequent therapy	8	(14.3)	11	(18.3)	19	(16.4)
N who subsequently received a PARPi [a]	0		3	(5.0)	3	(2.6)

[a] As reported by the investigator.
Percentages for the number receiving subsequent therapy are calculated from the number eligible.
The percentage eligible is calculated from the number in the associated subgroup.
Patients were considered eligible for a subsequent therapy if they discontinued randomised treatment prior to withdrawing.
Patient [redacted] had three subsequent therapies recorded after treatment discontinuation and therefore contributes to the subsequent therapy count, however they terminated the study on the same day they discontinued treatment and are therefore not counted in the eligibility count.
Where >=2 therapies have been given in combination starting and finishing on the same date they have been counted as one therapy
VUS = Variant of Uncertain Significance.
[redacted]

Table 2.7.3.2.2.11.2 Summary of Number of subsequent therapies and subsequent PARPi use - BRCA missing

	Number (%) of patients					
	Olaparib 400mg bd		Placebo		Total	
N	5		6		11	
N eligible to receive a subsequent therapy	4	(80.0)	5	(83.3)	9	(81.8)
N with >=1 subsequent therapy	3	(75.0)	4	(80.0)	7	(77.8)
N with >=2 subsequent therapy	2	(50.0)	3	(60.0)	5	(55.6)
N with >=3 subsequent therapy	1	(25.0)	3	(60.0)	4	(44.4)
N with >=4 subsequent therapy	1	(25.0)	2	(40.0)	3	(33.3)
N with >=5 subsequent therapy	1	(25.0)	2	(40.0)	3	(33.3)

[a] As reported by the investigator.
Percentages for the number receiving subsequent therapy are calculated from the number eligible.
The percentage eligible is calculated from the number in the associated subgroup.
Patients were considered eligible for a subsequent therapy if they discontinued randomised treatment prior to withdrawing.
Where >=2 therapies have been given in combination starting and finishing on the same date they have been counted as one therapy

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.12.1 Summary of treatment duration (categorical) - BRCA wild type/VUS

	Number of patients (%)		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Number of treated patients	57	61	118
>= 1 year	19 (33.3)	5 (8.2)	24 (20.3)
>= 2 years	11 (19.3)	0	11 (9.3)
>= 3 years	8 (14.0)	0	8 (6.8)
>= 4 years	8 (14.0)	0	8 (6.8)
>= 5 years	7 (12.3)	0	7 (5.9)
>= 6 years	7 (12.3)	0	7 (5.9)
>= 7 years	1 (1.8)	0	1 (0.8)
>= 8 years	0	0	0
Max duration (months)	85.72	22.77	85.72

Duration of treatment is calculated as the end date of randomised treatment - randomised treatment start date + 1.
For patients ongoing treatment at DCO: Duration of treatment is calculated as DCO - randomised treatment start date + 1.
1 year is 365.25 days.
VUS= Variant of Uncertain Significance.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.12.2 Summary of treatment duration (categorical) - BRCA missing

	Number of patients (%)		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Number of treated patients	5	5	10
>= 1 year	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
>= 2 years	0	0	0
>= 3 years	0	0	0
>= 4 years	0	0	0
>= 5 years	0	0	0
>= 6 years	0	0	0
>= 7 years	0	0	0
>= 8 years	0	0	0
Max duration (months)	12.35	14.19	14.19

Duration of treatment is calculated as the end date of randomised treatment - randomised treatment start date + 1.
For patients ongoing treatment at DCO: Duration of treatment is calculated as DCO - randomised treatment start date + 1.
1 year is 365.25 days.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.13 Study 19: Summary of demographic and patient characteristics at baseline – BRCAwt/VUS and BRCA missing

	BRCAwt/VUS		BRCA missing	
	Olaparib 400 mg bd capsule N = 57	Placebo N = 61	Olaparib 400 mg bd capsule N = 5	Placebo N = 6
ECOG PS, n(%)				
(0) Normal activity	45 (78.9)	45 (73.8)	3 (60.0)	5 (83.3)
(1) Restricted activity	10 (17.5)	14 (23.0)	2 (40.0)	1 (16.7)
(2) In bed < 50% of the time	1 (1.8)	1 (1.6)	0	0
Unknown	1 (1.8)	1 (1.6)	0	0
Primary tumour location				
Fallopian tube	2 (3.5)	1 (1.6)	0	0
Other	0	1 (1.6)	0	0
Ovary	50 (87.7)	49 (80.3)	4 (80.0)	6 (100)
Primary peritoneum	5 (8.8)	10 (16.4)	1 (20.0)	0
Tumour grade				
(G1) Well differentiated	0	0	0	0
(G2) Moderately differentiated	15 (26.3)	16 (26.2)	4 (80.0)	3 (50.0)
(G3) Poorly differentiated	41 (71.9)	41 (67.2)	1 (20.0)	2 (33.3)
(G4) undifferentiated	1 (1.8)	4 (6.6)	0	0
(GX) unassessable	0	0	0	1 (16.7)

Table 2.7.3.2.2.14 Study 19: PFS by BRCA1m, BRCA2m, gBRCA1m, and gBRCA2m status
Data cut-off: 30JUN2010

Subgroup	Group	Number of Patients	Events(%)	Median [a] Median	95% CI	Treatment effect [b] Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
Full analysis set	Olaparib 400 mg bd	136	60 (44.1)	8.4	(7.4, 11.5)	0.35	(0.25, 0.49)	<0.00001
	Placebo	129	94 (72.9)	4.8	(4.0, 5.5)			
BRCA1 mutant [c]	Olaparib 400 mg bd	48	18 (37.5)	8.4	(8.1, NC)	0.20	(0.10, 0.39)	<0.00001
	Placebo	45	32 (71.1)	4.2	(2.8, 5.0)			
BRCA2 mutant	Olaparib 400 mg bd	26	8 (30.8)	12.4	(8.0, NC)	0.16	(0.06, 0.41)	0.00011
	Placebo	17	14 (82.4)	5.4	(4.3, 7.3)			
gBRCA1 mutant [c]	Olaparib 400 mg bd	40	14 (35.0)	8.4	(8.1, NC)	0.19	(0.09, 0.39)	<0.00001
	Placebo	30	22 (73.3)	3.0	(2.6, 4.5)			
gBRCA2 mutant	Olaparib 400 mg bd	13	3 (23.1)	NC	(5.4, NC)	0.14	(0.03, 0.46)	0.00085
	Placebo	13	11 (84.6)	5.4	(3.0, 7.3)			

[a] Based on the Kaplan-Meier estimate.
[b] Analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.
[c] Patient [redacted] is reported as BRCA1m and BRCA2m. This patient has been included in the BRCA1m group.
A hazard ratio of <1 favours olaparib. NC = not calculated.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.15.1 Study 19: PFS in exploratory HRD and HRR analyses - Full Analysis Set
Data cut-off: 30JUN2010

Endpoint	Group	N	Number(%) of events	Median [a] Median	95% CI	Treatment effect [b] Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
FAS	Olaparib 400 mg bd	136	60 (44.1)	8.4	(7.4, 11.5)	0.35	(0.25, 0.49)	<0.00001
	Placebo	129	94 (72.9)	4.8	(4.0, 5.5)			
BRCAm	Olaparib 400 mg bd	74	26 (35.1)	11.2	(8.3, NC)	0.18	(0.10, 0.31)	<0.00001
	Placebo	62	46 (74.2)	4.3	(3.0, 5.4)			
BRCAwt/VUS	Olaparib 400 mg bd	57	32 (56.1)	7.4	(5.5, 10.3)	0.54	(0.34, 0.85)	0.00745
	Placebo	61	44 (72.1)	5.5	(3.7, 5.6)			
HRD score >= 42 or tBRCAm	Olaparib 400 mg bd	82	31 (37.8)	11.2	(8.0, NC)	0.24	(0.15, 0.39)	<0.00001
	Placebo	74	50 (67.6)	4.8	(3.9, 5.6)			
tBRCAm	Olaparib 400 mg bd	60	20 (33.3)	12.4	(8.3, NC)	0.17	(0.09, 0.30)	<0.00001
	Placebo	49	35 (71.4)	4.3	(3.7, 5.5)			
tBRCAwt	Olaparib 400 mg bd	42	26 (61.9)	5.6	(5.4, 10.0)	0.54	(0.32, 0.91)	0.02019
	Placebo	45	32 (71.1)	4.2	(2.7, 5.5)			
tBRCAwt/HRD score >= 42	Olaparib 400 mg bd	16	8 (50.0)	6.3	(5.5, NC)	0.48	(0.18, 1.27)	0.13919
	Placebo	20	11 (55.0)	5.3	(2.6, NC)			
tBRCAwt/HRD score < 42	Olaparib 400 mg bd	26	18 (69.2)	5.5	(5.3, 10.0)	0.60	(0.31, 1.17)	0.12610
	Placebo	25	21 (84.0)	4.2	(2.7, 5.5)			
tBRCAwt/HRRm	Olaparib 400 mg bd	12	7 (58.3)	7.4	(4.5, NC)	0.21	(0.04, 0.86)	0.03056
	Placebo	9	6 (66.7)	3.1	(2.7, NC)			
tBRCAwt/HRRwt	Olaparib 400 mg bd	25	17 (68.0)	5.5	(5.1, 7.5)	0.71	(0.37, 1.35)	0.30310
	Placebo	33	23 (69.7)	5.5	(2.8, 5.5)			

[a] Based on the Kaplan-Meier estimate.
[b] Analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.
A hazard ratio of <1 favours olaparib.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.15.2 Study 19: TFST in exploratory HRD and HRR analyses - Safety Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

Endpoint	Group	N	Number(%) of events	Median [a] Median	95% CI	Treatment effect [b] Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
SAS	Olaparib 400 mg bd	136	106 (77.9)	13.3	(11.3, 15.7)	0.39	(0.30, 0.52)	<0.00001
	Placebo	128	124 (96.9)	6.7	(5.7, 8.2)			
BRCAm	Olaparib 400 mg bd	74	55 (74.3)	15.6	(11.9, 28.2)	0.33	(0.22, 0.49)	<0.00001
	Placebo	62	59 (95.2)	6.2	(5.3, 9.2)			
BRCAwt/VUS	Olaparib 400 mg bd	57	47 (82.5)	12.9	(7.8, 15.3)	0.45	(0.30, 0.66)	0.00006
	Placebo	61	60 (98.4)	6.9	(5.7, 9.3)			
HRD score >= 42 or tBRCAm	Olaparib 400 mg bd	82	61 (74.4)	14.6	(11.7, 23.6)	0.35	(0.24, 0.51)	<0.00001
	Placebo	74	71 (95.9)	7.8	(6.2, 10.2)			
tBRCAm	Olaparib 400 mg bd	60	45 (75.0)	16.9	(12.3, 34.9)	0.31	(0.20, 0.48)	<0.00001
	Placebo	49	46 (93.9)	6.8	(5.3, 9.2)			
tBRCAwt	Olaparib 400 mg bd	42	34 (81.0)	12.1	(7.2, 14.8)	0.53	(0.33, 0.84)	0.00663
	Placebo	45	45 (100.0)	7.1	(6.2, 10.2)			
tBRCAwt/HRD score >= 42	Olaparib 400 mg bd	16	12 (75.0)	7.7	(5.9, 15.7)	0.61	(0.27, 1.31)	0.20958
	Placebo	20	20 (100.0)	9.4	(7.0, 14.3)			
tBRCAwt/HRD score < 42	Olaparib 400 mg bd	26	22 (84.6)	12.9	(7.4, 15.8)	0.45	(0.24, 0.82)	0.00973
	Placebo	25	25 (100.0)	6.2	(3.5, 9.3)			
tBRCAwt/HRRm	Olaparib 400 mg bd	12	11 (91.7)	13.5	(7.2, 29.0)	0.54	(0.18, 1.60)	0.26280
	Placebo	9	9 (100.0)	6.7	(3.6, 17.0)			
tBRCAwt/HRRwt	Olaparib 400 mg bd	25	21 (84.0)	8.0	(5.7, 13.1)	0.65	(0.36, 1.13)	0.12733
	Placebo	33	32 (97.0)	7.4	(5.6, 10.4)			

[a] Based on the Kaplan-Meier estimate.
[b] Analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.
A hazard ratio of <1 favours olaparib.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.15.3 Study 19: OS in exploratory HRD and HRR analyses - Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

Endpoint	Group	N	Number(%) of events	Median [a] Median	95% CI	Treatment effect [b] Hazard ratio	95% CI	2-sided p-value
FAS	Olaparib 400 mg bd	136	98 (72.1)	29.8	(26.9, 35.7)	0.73	(0.55, 0.95)	0.02138
	Placebo	129	112 (86.8)	27.8	(24.9, 33.7)			
BRCAm	Olaparib 400 mg bd	74	49 (66.2)	34.9	(29.2, 54.6)	0.62	(0.42, 0.93)	0.02140
	Placebo	62	50 (80.6)	30.2	(23.1, 40.7)			
BRCAwt/VUS	Olaparib 400 mg bd	57	45 (78.9)	24.5	(19.8, 35.0)	0.84	(0.57, 1.25)	0.39749
	Placebo	61	57 (93.4)	26.6	(23.1, 32.5)			
HRD score >= 42 or tBRCAm	Olaparib 400 mg bd	82	56 (68.3)	35.7	(29.3, 54.6)	0.61	(0.42, 0.88)	0.00811
	Placebo	74	61 (82.4)	27.3	(21.6, 35.8)			
tBRCAm	Olaparib 400 mg bd	60	41 (68.3)	39.2	(30.0, 64.5)	0.57	(0.36, 0.90)	0.01563
	Placebo	49	38 (77.6)	26.5	(17.6, 40.7)			
tBRCAwt	Olaparib 400 mg bd	42	34 (81.0)	22.5	(19.1, 29.7)	0.98	(0.62, 1.54)	0.92626
	Placebo	45	44 (97.8)	25.8	(22.2, 32.5)			
tBRCAwt/HRD score >= 42	Olaparib 400 mg bd	16	12 (75.0)	23.6	(19.8, 35.7)	0.94	(0.43, 1.99)	0.87231
	Placebo	20	19 (95.0)	27.7	(21.2, 35.8)			
tBRCAwt/HRD score < 42	Olaparib 400 mg bd	26	22 (84.6)	21.9	(17.7, 29.7)	1.04	(0.57, 1.88)	0.90422
	Placebo	25	25 (100.0)	24.9	(14.8, 32.5)			
tBRCAwt/HRRm	Olaparib 400 mg bd	12	11 (91.7)	33.4	(21.5, 49.3)	0.77	(0.28, 2.28)	0.63168
	Placebo	9	8 (88.9)	19.5	(16.8, 35.4)			
tBRCAwt/HRRwt	Olaparib 400 mg bd	25	21 (84.0)	20.0	(15.8, 30.8)	1.19	(0.66, 2.10)	0.55016
	Placebo	33	32 (97.0)	29.3	(24.0, 35.8)			

[a] Based on the Kaplan-Meier estimate.
[b] Analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.
A hazard ratio of <1 favours olaparib.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.15.4 Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRD score >=42 (HRD positive) subgroup - Safety Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

	Number of patients (%)		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Number of treated patients	16	20	36
>= 1 year	4 (25.0)	3 (15.0)	7 (19.4)
>= 2 years	3 (18.8)	0	3 (8.3)
>= 3 years	3 (18.8)	0	3 (8.3)
>= 4 years	3 (18.8)	0	3 (8.3)
>= 5 years	2 (12.5)	0	2 (5.6)
>= 6 years	2 (12.5)	0	2 (5.6)
>= 7 years	0	0	0
>= 8 years	0	0	0
Max duration (months)	78.23	16.46	78.23

Duration of treatment is calculated as the end date of randomised treatment - randomised treatment start date + 1.
For patients ongoing treatment at DCO: Duration of treatment is calculated as DCO - randomised treatment start date + 1.
1 year is 365.25 days.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.15.5 Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRD score <42 (HRD negative) subgroup - Safety Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

	Number of patients (%)		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Number of treated patients	26	25	51
>= 1 year	8 (30.8)	2 (8.0)	10 (19.6)
>= 2 years	1 (3.8)	0	1 (2.0)
>= 3 years	1 (3.8)	0	1 (2.0)
>= 4 years	1 (3.8)	0	1 (2.0)
>= 5 years	1 (3.8)	0	1 (2.0)
>= 6 years	1 (3.8)	0	1 (2.0)
>= 7 years	1 (3.8)	0	1 (2.0)
>= 8 years	0	0	0
Max duration (months)	85.72	22.77	85.72

Duration of treatment is calculated as the end date of randomised treatment - randomised treatment start date + 1.
For patients ongoing treatment at DCO: Duration of treatment is calculated as DCO - randomised treatment start date + 1.
1 year is 365.25 days.

[redacted]

Table 2.7.3.2.2.15.6 Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRRm subgroup - Safety Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

	Number of patients (%)		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Number of treated patients	12	9	21
>= 1 year	4 (33.3)	2 (22.2)	6 (28.6)
>= 2 years	3 (25.0)	0	3 (14.3)
>= 3 years	1 (8.3)	0	1 (4.8)
>= 4 years	1 (8.3)	0	1 (4.8)
>= 5 years	1 (8.3)	0	1 (4.8)
>= 6 years	1 (8.3)	0	1 (4.8)
>= 7 years	0	0	0
>= 8 years	0	0	0
Max duration (months)	77.04	16.46	77.04

Duration of treatment is calculated as the end date of randomised treatment - randomised treatment start date + 1.
For patients ongoing treatment at DCO: Duration of treatment is calculated as DCO - randomised treatment start date + 1.
1 year is 365.25 days.

[redacted]

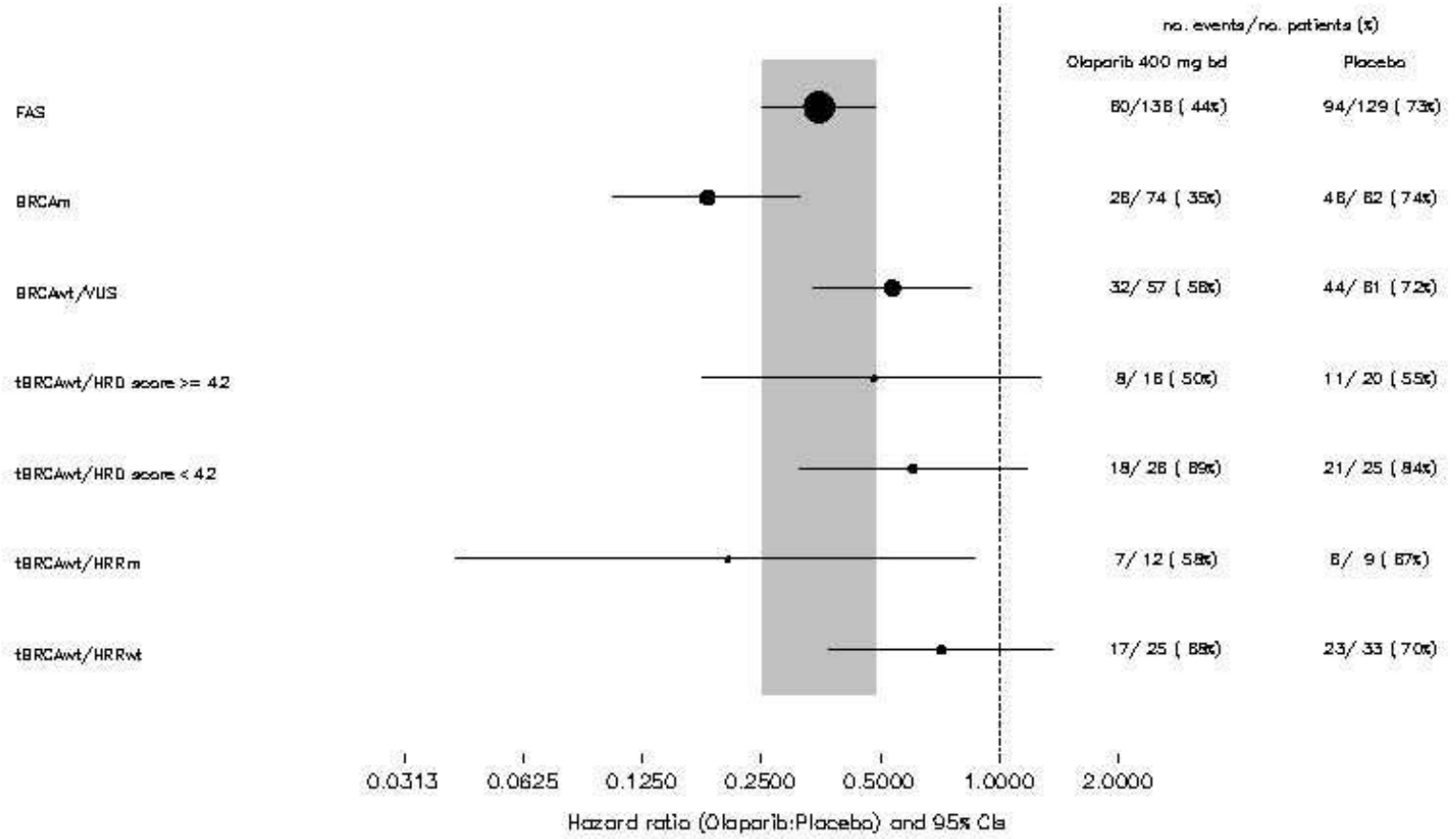
Table 2.7.3.2.2.15.7 Study 19: Treatment duration in tBRCAwt/HRRwt subgroup - Safety Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016

	Number of patients (%)		
	Olaparib 400 mg bd	Placebo	Total
Number of treated patients	25	33	58
>= 1 year	5 (20.0)	3 (9.1)	8 (13.8)
>= 2 years	2 (8.0)	0	2 (3.4)
>= 3 years	2 (8.0)	0	2 (3.4)
>= 4 years	2 (8.0)	0	2 (3.4)
>= 5 years	2 (8.0)	0	2 (3.4)
>= 6 years	2 (8.0)	0	2 (3.4)
>= 7 years	1 (4.0)	0	1 (1.7)
>= 8 years	0	0	0
Max duration (months)	85.72	22.77	85.72

Duration of treatment is calculated as the end date of randomised treatment - randomised treatment start date + 1.
For patients ongoing treatment at DCO: Duration of treatment is calculated as DCO - randomised treatment start date + 1.
1 year is 365.25 days.

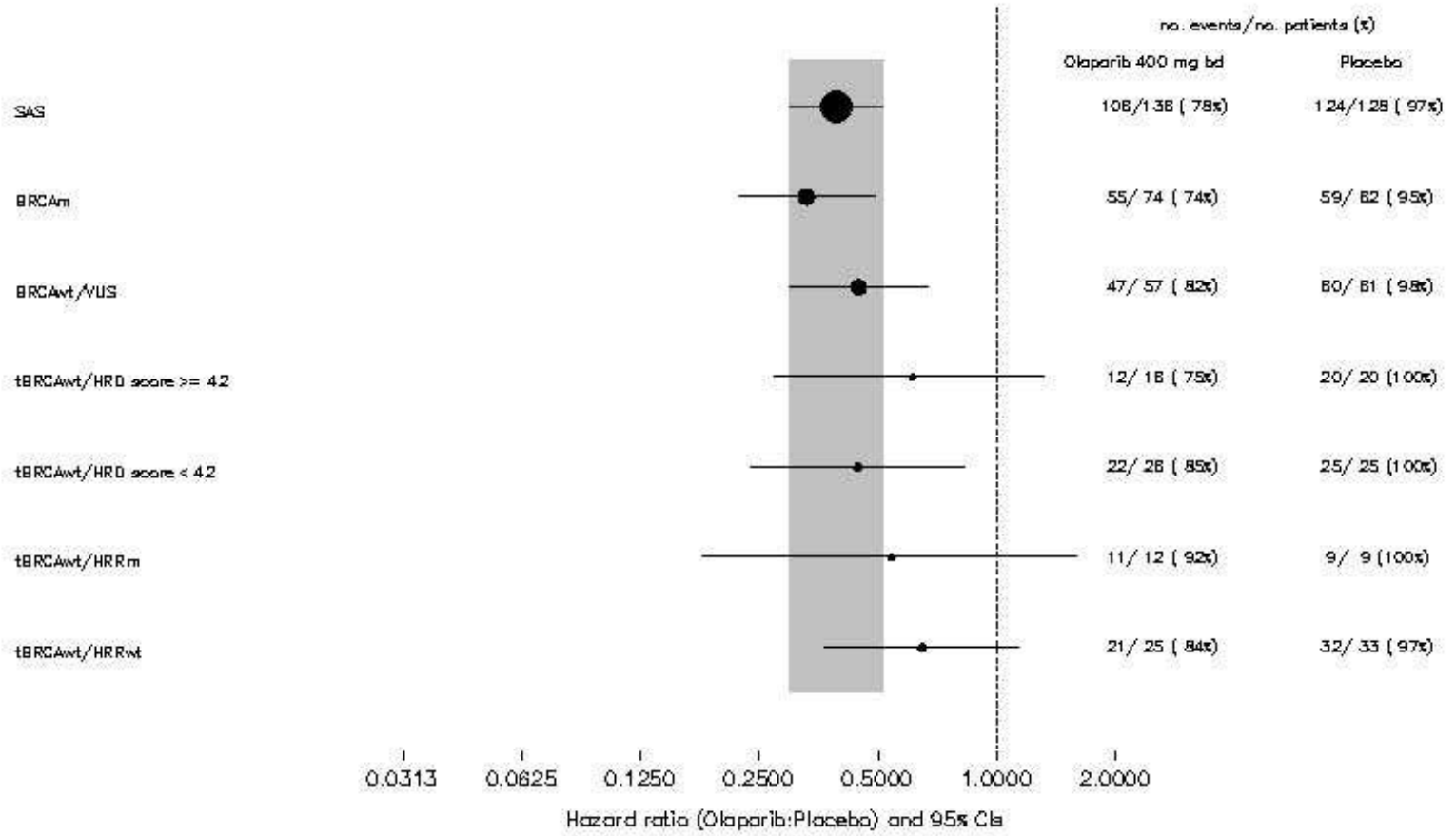
[redacted]

Figure 2.7.3.2.2.15.8 Study 19: Forest plot of PFS in HRD/HRR subgroups – Full Analysis Set
Data cut-off: 30JUN2010



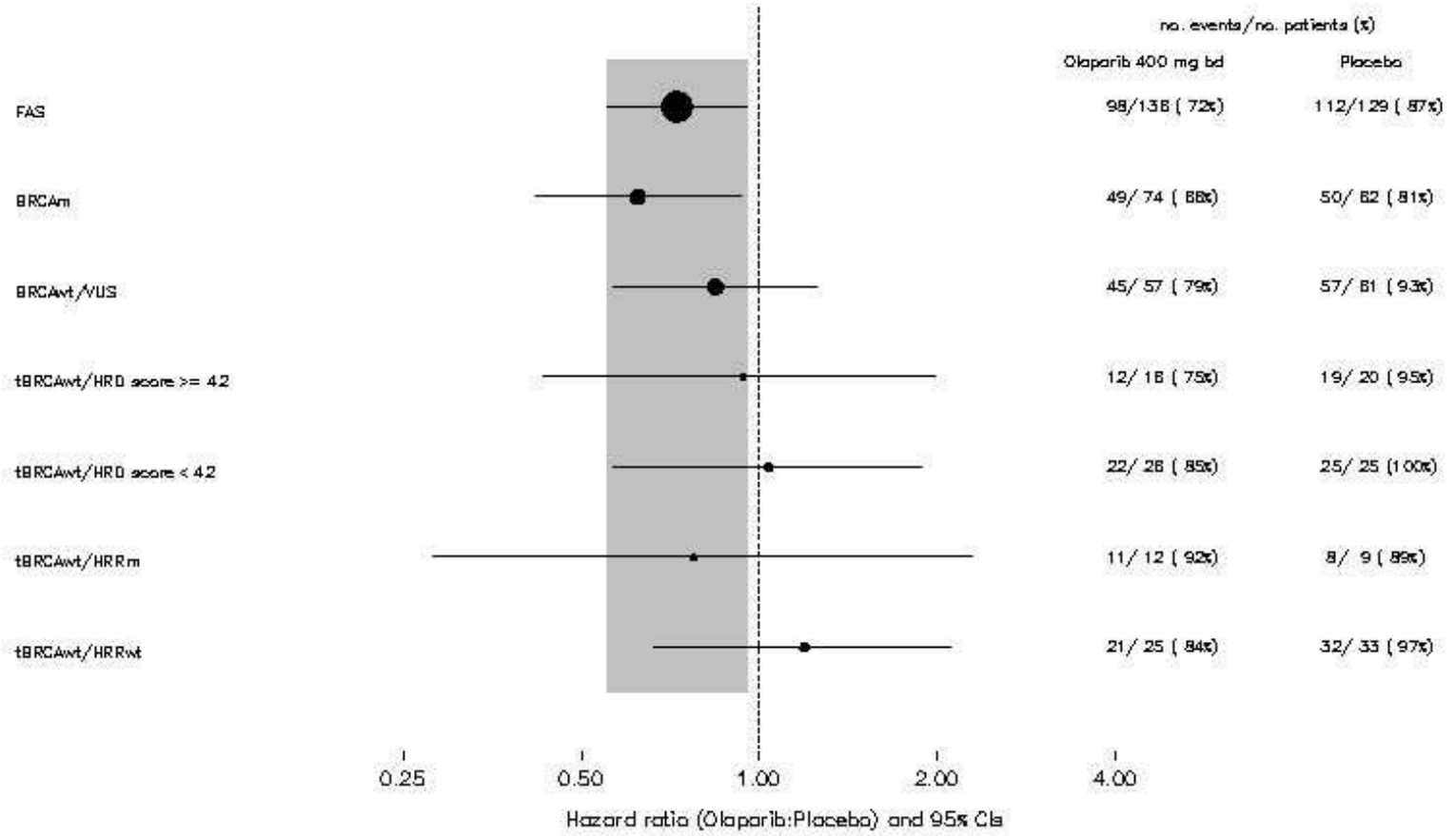
[redacted]

Figure 2.7.3.2.2.15.9 Study 19: Forest plot of TFST in HRD/HRR subgroups – Safety Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016



[redacted]

Figure 2.7.3.2.2.15.10 Study 19: Forest plot of OS in HRD/HRR subgroups – Full Analysis Set
Data cut-off: 09MAY2016



[redacted]

2.7.4　臨床的安全性

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　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 9
本概要内での取り決め 12
本概要で引用した試験一覧 13
2.7.4.1 開発の経緯 16
2.7.4.1.1 開発の根拠 17
2.7.4.1.2 本概要の目的 18
2.7.4.2 医薬品への曝露 19
2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 19
2.7.4.2.1.1 安全性評価のための主要試験及びデータ併合方針の概略 19
2.7.4.2.1.1.1 D0816C00002 試験（SOLO2 試験） 20
2.7.4.2.1.1.2 D0810C00019 試験（試験 19） 21
2.7.4.2.1.1.3 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 21
2.7.4.2.1.1.4 カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ 22
2.7.4.2.1.2 薬理学的クラスエフェクト 23
2.7.4.2.1.3 関連する非臨床データ 24
2.7.4.2.1.4 検討した安全性に関する項目及び評価方法 24
2.7.4.2.1.4.1 安全性データの収集 24
2.7.4.2.1.4.2 データの取扱い方法及び統計解析 26
2.7.4.2.1.4.3 独立データモニタリング委員会の利用 28
2.7.4.2.1.5 安全性試験に関する個々の試験結果の要約 28
2.7.4.2.2 全般的な曝露状況 37
2.7.4.2.2.1 全般的曝露状況：SOLO2 試験 39
2.7.4.2.2.2 全般的曝露状況：試験 19 42
2.7.4.2.2.3 オラパリブの曝露状況：オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 43
2.7.4.2.2.4 オラパリブの曝露状況：オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ 43
2.7.4.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
2.7.4.2.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性：SOLO2 試験 43
2.7.4.2.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性：試験 19 45
2.7.4.2.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性：オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの各試験 46
2.7.4.2.3.4 人口統計学的特性及びその他の特性：オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データの各試験 49
2.7.4.3 有害事象：SOLO2 試験 53

2.7.4.3.1　有害事象の解析；SOLO2 試験 53
2.7.4.3.1.1　比較的よく見られる有害事象：SOLO2 試験 54
2.7.4.3.1.2　有害事象発現時期：SOLO2 試験 57
2.7.4.3.1.3　治験薬との関連性ありと判断された有害事象：SOLO2 試験 59
2.7.4.3.1.4　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：SOLO2 試験 59
2.7.4.3.1.5　死亡：SOLO2 試験 60
2.7.4.3.1.5.1　死亡に至った有害事象 61
2.7.4.3.1.6　重篤な有害事象：SOLO2 試験 64
2.7.4.3.1.7　投与中止に至った有害事象：SOLO2 試験 65
2.7.4.3.1.8　減量又は休薬に至った有害事象：SOLO2 試験 67
2.7.4.3.1.8.1　減量 67
2.7.4.3.1.8.2　休薬 68
2.7.4.3.1.9　その他の重要な有害事象 68
2.7.4.4　臨床検査値の評価：SOLO2 試験 68
2.7.4.4.1　血液学的検査：SOLO2 試験 68
2.7.4.4.2　血液生化学検査：SOLO2 試験 71
2.7.4.5　SOLO2 試験と試験 19、錠剤併合データ並びにカプセル剤併合データとの比較 73
2.7.4.5.1　有害事象の比較解析 73
2.7.4.5.1.1　比較的よく見られる有害事象の比較 74
2.7.4.5.1.2　有害事象発現時期の比較 76
2.7.4.5.1.3　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の比較 79
2.7.4.5.1.4　死亡の比較 80
2.7.4.5.1.5　重篤な有害事象の比較 84
2.7.4.5.1.6　オラパリブ投与中止に至った有害事象の比較 86
2.7.4.5.1.7　減量又は休薬に至った有害事象の比較 87
2.7.4.5.1.7.1　減量に至った有害事象の比較 87
2.7.4.5.1.7.2　休薬に至った有害事象の比較 87
2.7.4.5.2　臨床検査値の評価の比較解析 88
2.7.4.5.2.1　薬物性肝障害の可能性の評価 88
2.7.4.5.2.2　腎機能に障害を与える可能性の評価 92
2.7.4.5.3　個別有害事象の文章による説明 92
2.7.4.6　オラパリブの副作用及び重要な潜在的リスク 93
2.7.4.6.1　副作用の解析 93
2.7.4.6.1.1　貧血 93
2.7.4.6.1.2　好中球減少症 98
2.7.4.6.1.3　血小板減少症 101
2.7.4.6.1.4　リンパ球減少症 104
2.7.4.6.1.5　白血球減少症 106
2.7.4.6.1.6　疲労及び無力症 108
2.7.4.6.1.7　悪心及び嘔吐 112
2.7.4.6.1.8　下痢 118

2.7.4.6.1.9 口内炎 120
2.7.4.6.1.10 消化不良 122
2.7.4.6.1.11 腹痛 123
2.7.4.6.1.12 食欲減退／食欲不振 126
2.7.4.6.1.13 クレアチニン増加 128
2.7.4.6.1.14 平均赤血球容積増加 130
2.7.4.6.1.15 頭痛 132
2.7.4.6.1.16 浮動性めまい 133
2.7.4.6.1.17 味覚異常 135

2.7.4.6.2 重要な潜在的リスク 137
2.7.4.6.2.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS／AML） 138
2.7.4.6.2.2 二次性悪性腫瘍 141
2.7.4.6.2.3 肺臓炎 144

2.7.4.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 147

2.7.4.7.1 オラパリブの QT/QTc に対する影響 147
2.7.4.7.1.1 QT/QTc に対するオラパリブの影響の併合データセットによる評価 148

2.7.4.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 149

2.7.4.8.1 内因性要因 149
2.7.4.8.1.1 性別の影響 149
2.7.4.8.1.2 年齢の影響 149
2.7.4.8.1.3 人種の影響 150
2.7.4.8.1.4 肝機能障害の影響 152
2.7.4.8.1.4.1 D0816C00005 試験：肝機能障害患者におけるオラパリブの錠剤の第 I 相試験 152
2.7.4.8.1.4.2 肝機能障害患者への投与に関する推奨事項 152
2.7.4.8.1.5 腎機能障害の影響 152
2.7.4.8.1.5.1 D0816C00006 試験：腎機能障害患者におけるオラパリブの錠剤の第 I 相試験 152
2.7.4.8.1.5.2 腎機能障害患者への投与に関する推奨事項 153

2.7.4.8.2 外因性要因 153
2.7.4.8.2.1 食事の影響 153

2.7.4.8.3 薬物相互作用 153
2.7.4.8.3.1 薬物相互作用－シトクロム P450 153
2.7.4.8.3.2 薬物相互作用－トランスポーター 154
2.7.4.8.3.3 薬物相互作用－内分泌療法剤 154

2.7.4.8.4 妊娠及び授乳時の使用 154

2.7.4.8.5 過量投与 155

2.7.4.8.6 薬物乱用 155

2.7.4.8.7 離脱症状及び反跳現象 155

2.7.4.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 155

2.7.4.8.9 長期投与時の安全性 155
2.7.4.8.10 適応外使用 156
2.7.4.9 市販後データ 156
2.7.4.9.1 アクセス・プログラム及び進行中の試験 156
2.7.4.10 日本人患者における有害事象（SOLO2 試験以外の試験） 157

表目次

表 1 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データのオラパリブ曝露患者数（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日） 38
表 2 全般的な曝露状況（SOLO2 試験：安全性解析対象集団） 39
表 3 投与期間（SOLO2 試験：安全性解析対象集団） 40
表 4 治験薬の休薬及び減量状況（SOLO2 試験：安全性解析対象集団） 41
表 5 オラパリブの時期別の平均 1 日投与量（SOLO2 試験：安全性解析対象集団） 42
表 6 全般的曝露状況（試験 19：安全性解析対象集団） 42
表 7 人口統計学的特性（SOLO2 試験：最大解析対象集団） 44
表 8 人口統計学的特性（試験 19：最大解析対象集団） 45
表 9 オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者） 47
表 10 オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者） 50
表 11 有害事象の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 54
表 12 比較的発現頻度の高かった有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 10%以上の患者に発現又は日本人集団で 2 例以上発現）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 55
表 13 比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）の曝露期間で調整した発現率（1000 患者・年）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 57
表 14 主な有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始後 3 カ月以内及び投与開始後 3～6 カ月における発現時期別例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 58
表 15 CTCAE グレード 3 以上の有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 60
表 16 死亡（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 61
表 17 原疾患に関連する死亡以外の死亡に関する一覧（SOLO2 試験、安全性解析対象集団） 63

表 18　重篤な有害事象（全体集団のオラパリブ群で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....65
表 19　投与中止に至った有害事象（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....66
表 20　主要な血液学的検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....70
表 21　主要な血液生化学検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....72
表 22　有害事象の発現状況（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）.....74
表 23　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）.....75
表 24　比較的発現頻度の高かった有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始 3 カ月以内及び 3 カ月以降 6 カ月以内における発現時期別例数（SOLO2 試験及び試験 19、安全性解析対象集団）.....77
表 25　比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で患者［全患者］の 2%以上に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）.....79
表 26　死亡の例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）.....81
表 27　死亡に至った有害事象の一覧（試験 19、安全性解析対象集団、オラパリブ投与例のみ）.....82
表 28　死亡に至った有害事象の一覧（カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ、試験 19 の死亡例を除く）.....83
表 29　比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（SOLO2 試験又は試験 19 のいずれかのオラパリブ群で 2 例以上に発現あるいは錠剤併合データ又はカプセル剤併合データのいずれかで 5 例以上に発現）の発現例数.....85
表 30　投与中止に至った有害事象（SOLO2 試験又は試験 19 のいずれかのオラパリブ群で 2 例以上に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）.....86
表 31　AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった患者一覧（オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、N=482）.....90
表 32　貧血（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....94
表 33　ヘモグロビン減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....96
表 34　好中球減少症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....99
表 35　好中球数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....100
表 36　血小板減少症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....102

表 37　血小板数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....103
表 38　リンパ球数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....105
表 39　白血球減少症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....106
表 40　白血球数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....107
表 41　疲労及び無力症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....109
表 42　悪心（基本語）、嘔吐（基本語）並びに悪心及び嘔吐（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....113
表 43　下痢（MedDRA 基本語の下痢）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....119
表 44　口内炎（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....121
表 45　消化不良（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....122
表 46　上腹部痛（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....124
表 47　腹痛（グループ化事象 [a]）の発現状況（SOLO2 試験と試験 19 の比較、安全性解析対象集団）.....126
表 48　食欲減退（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....127
表 49　血中クレアチニン増加（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....129
表 50　血中クレアチニンに関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....129
表 51　頭痛（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....132
表 52　浮動性めまい（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....134
表 53　味覚異常（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....136
表 54　オラパリブの臨床プログラムにおける MDS/AML 発現の要約.....138
表 55　SOLO2 試験で発現した MDS/AML 事象.....139
表 56　SOLO2 試験で発現した二次性悪性腫瘍の可能性がある事象.....142
表 57　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍発現の要約.....143
表 58　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎発現の要約.....145
表 59　SOLO2 試験で発現した肺臓炎の事象.....146
表 60　有害事象の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、全体集団、白人患者及び白人以外の患者）.....150

図目次

図 1　オラパリブの臨床プログラム（2016 年 12 月 15 日現在）.....20
図 2　貧血（グループ化事象）の累積発現率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....95
図 3　貧血（グループ化事象）の発現に関する生命表プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....95
図 4　貧血（グループ化事象）の経時的有病率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....96
図 5　ヘモグロビン（g/L）の推移（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....97
図 6　疲労及び無力症（グループ化事象）の累積発現率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....110
図 7　疲労及び無力症（グループ化事象）の発現に関する生命表プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....110
図 8　疲労及び無力症（グループ化事象）の経時的有病率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....111
図 9　悪心及び嘔吐の累積発現率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....115
図 10　悪心及び嘔吐の生命表プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....116
図 11　悪心及び嘔吐の経時的有病率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....117
図 12　平均赤血球容積絶対値（fL）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）.....131

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity： 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AZD2281	The generic name olaparib is generally used when referring to the drug substance known by the laboratory code AZD2281 or KU-0059436：コード名 AZD2281 又は KU-005946 として知られる原薬に言及するときは、通常、一般名のオラパリブを使用
BCRP	Breast cancer resistance protein
bd	Twice daily：1 日 2 回
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised)：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
*BRCA*m	g*BRCA* or s*BRCA* mutated：*BRCA* 遺伝子変異陽性（本文中では「*BRCA* 変異陽性」と略して表記）
*BRCA*wt/VUS	g*BRCA* and s*BRCA* wild type/variant of uncertain significance：*BRCA* の野生型/意義不明の変異
Integrated BRAC*Analysis*® BRACAnalysis CDx®	The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their CLIA facility：Myriad Genetics 社が同社の CLIA 施設で実施する *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成る検査（別名 CLIA BRAC*Analysis*®） The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility：Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation（QSR）準拠施設で実施する、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CA-125	Cancer Antigen-125 (tumour biomarker)：腫瘍抗原 125（腫瘍マーカー）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, formerly known as the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)：欧州ヒト用医薬品委員会。以前は医薬品委員会（CPMP）として知られていた。

略語及び専門用語	用語の説明
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments：米国における臨床検査室改善法
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CMML	Chronic myelomonocytic leukaemia：慢性骨髄単球性白血病
CR	Complete response：完全奏効
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer：癌療法の機能的評価（卵巣癌）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)：国際産婦人科連合
FOSI	FACT/NCCN Ovarian Symptom Index
FTIM	First time in man：初めてヒトに投与する
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
g*BRCA*m	Germline *BRCA* mutated：g*BRCA* 遺伝子変異陽性
g*BRCA*wt/VUS	Germline *BRCA* wild type/variant of uncertain significance：g*BRCA* の野生型／意義不明の変異
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HRD	Homologous recombination deficient/deficiency：相同組み換え修復機能不全
HRR	Homologous recombination repair：相同組み換え修復
ICH	International Council for Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety
MATE	Human Multi-Drug And Toxin Extrusion Transporter
MDS	Myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬品用語集
MSI	Microsatellite instability：マイクロサテライト不安定性状態
MSI-H	MicroSatellite instability hypermethylated：MSI 高メチル化
N	Number of patients：例数
NDA	New Drug Application：新薬承認申請
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
OCT	Organic cation-transporter
od	Once daily：1 日 1 回
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5’diphosphoribose polymerase：ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ

略語及び専門用語	用語の説明
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PgR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin：ペグ化リポソームドキソルビシン
PR	Partial response：部分奏効
PS	Performance status：パフォーマンスステータス
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia correction：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
QTcI	QT interval corrected for heart rate using individual-specific correction：被験者毎の補正式による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan：リスク管理計画
s*BRCA*	Somatic *BRCA* (*BRCA* variant found in the tumour but not in the germline)：体細胞 *BRCA*
s*BRCA*m	Somatic *BRCA* mutated：体細胞 *BRCA* 変異陽性
s*BRCA* VUS	Somatic *BRCA* variant of uncertain significance：体細胞 *BRCA* の意義不明の変異
SD	Stable disease：安定
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results：監視疫学遠隔成績
t*BRCA*	Tumour *BRCA*：腫瘍 *BRCA*
t*BRCA*m	Tumour *BRCA* mutated (mutations detected in the tumour)：腫瘍 *BRCA* 変異陽性（*BRCA* 変異が腫瘍で認められる）
t*BRCA*wt/VUS	Tumour *BRCA* wild type/variant of uncertain significance：腫瘍 *BRCA* の野生型／意義不明の変異
TEAE	Treatment-emergent AE：治療下で発現した有害事象
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
USPI	United States Prescribing Information：米国添付文書
VEGF	Vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
VUS	Variants of uncertain significance：意義不明の変異
WHO	World Health Organisation：世界保健機関
wt	Wild type：野生型

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれている。例えば D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0816C00002 試験は、本概要を通じて SOLO2 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一 2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるので当該表記による記載は避ける）。

上記の取り決めの例外としては、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験及び D081CC00001 試験は D081BC00001 試験（試験 01）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D081A、D0810 及び D081C）、試験 01 との混同を避けるために省略せずに記載する。D0810C00008 試験及び D9010C00008 試験は D0816C00008 試験（試験 08）とプロジェクトコードが異なるので（それぞれ D0810 及び D9010）、試験 08 との混同を避けるために省略せずに記載する。同様に、D0810C00004 試験及び D0810C00007 試験（いずれもプロジェクトコードは D0810）はそれぞれプロジェクトコードの異なる D0816C00004 試験（試験 04）及び D0816C00007 試験（試験 07）との混同を避けるために省略せずに記載する。

乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）関連用語

本概要で「*BRCA* 変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）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 2008、Richards et al 2015）に従い、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 変異又は *BRCA2* 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* 変異に特に言及する際は、g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、実施医療機関で実施した検査（症例報告書に記録）のみに基づいて g*BRCA* 状態が判明している患者を除き、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）に基づいて実施された Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査で g*BRCA* 変異を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA g*BRCA* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRACAnalysis®コンパニオン診断検査（CDx）により g*BRCA* 変異を確認した患者の集団には、Myriad CDx g*BRCA* という略語を使用する。
- 腫瘍で *BRCA* 変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 変異であることを示す t*BRCA* という略語を用いる。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 変異を有し、g*BRCA* 変異がないことがわかっている患者については、体細胞に *BRCA* 変異があることを示す s*BRCA* という略語を用いる。
- 病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有する患者は、*BRCA* 変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCA*m）、血液又は腫瘍検体で検出された *BRCA* 変異状態によって、g*BRCA*m、s*BRCA*m 又は t*BRCA*m で示す。

- 意義不明の変異（VUS）については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS 又は t*BRCA* VUS）と記載する。
- *BRCA* 野生型又は *BRCA* 多型を有する患者は *BRCA* 野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。これには、g*BRCA* 野生型（g*BRCA*wt）又は t*BRCA* 野生型（t*BRCA*wt）及び *BRCA* 変異陰性（*BRCA* non-mutated）がある。
  – 解析にあたり、*BRCA* 野生型を有する患者と意義不明の変異（VUS）を有する患者は併合する（すなわち、*BRCA*wt/VUS）。

本概括評価内で試験 19 のデータについて記載する場合、「g*BRCA* 変異不明」という用語は、「g*BRCA* 変異に関するデータなし」と同義語として扱い、患者の g*BRCA* 変異状態が判定されていなかったことを示すものとする。

化合物名

「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」では、治験薬コード AZD2281 又は KU-0059436 として知られている原薬の名称として、一般名「オラパリブ」を一貫して用いる。治験総括報告書並びに「臨床概要」の 2.7.1 項及び 2.7.2 項では、原薬に言及する際に適宜、AZD2281 又は KU-0059436 を用いることがある。

他の文書との相互参照

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）の他の項及びモジュールを相互参照する場合、「第 2 部 2.7.3 項参照」のように記載する。

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、試験 19 の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、適宜、項番号のみ又は項目見出しを併記して、例えば「第 3 部 P.2.2.1 項」又は「第 3 部 P.2 項 Pharmaceutical Development - Attachment 1, Dissolution Method Development 参照」とする。

本概要で引用した試験一覧

本概要は、以下の試験から得られたデータに基づき作成した。これらの試験の詳細情報については第 2 部 2.7.6 項を参照のこと。

第 I/II/III 相試験（試験番号、略称及び第 5 部における治験総括報告書の記載箇所）

試験番号	略称又は目的	症例数	使用製剤	第 5 部の添付箇所
D0816C00002	SOLO2（*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験）	295（日本人 14 例を含む）	錠剤	5.3.5.1.1
D0810C00019	試験 19（白金製剤感受性の漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験）	265	カプセル剤	5.3.5.1.2
D0810C00024	試験 24（錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ試験）	196	カプセル剤及び錠剤	5.3.1.2.1
D0816C00004	試験 04（食事の影響試験）	60	錠剤	5.3.1.1.1
D0816C00007	試験 07（薬物相互作用試験：イトラコナゾール［CYP3A4 阻害剤］）	59	錠剤	5.3.3.4.1
D0816C00008	試験 08（薬物相互作用試験：リファンピシン［CYP 誘導剤］）	22	錠剤	5.3.3.4.2
D081BC00001	試験 01（日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験）	23（全て日本人）	錠剤	5.3.3.2.1
D0816C00006	腎機能障害患者における薬物動態試験	44	錠剤	5.3.3.3.2
D081CC00001	内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾール）との相互作用試験	79	錠剤	5.3.3.2.3
D081AC00001	食事の影響試験	32	カプセル剤	5.3.1.1.2
D0810C00001	日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験	12（全て日本人）	カプセル剤	5.3.3.2.4
D0810C00002	海外第 I 相試験（初めてヒトに投与する試験）	98	カプセル剤	5.3.3.2.5
D0810C00007	待機的手術が予定されている中程度及び高リスクの乳癌患者を対象とした第 I 相薬力学的濃度反応試験	60	カプセル剤	5.3.4.2.1
D0810C00008	*BRCA* 変異を有する進行乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験	54	カプセル剤	5.3.5.4.1
D0810C00009	*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験	57	カプセル剤	5.3.5.1.3
D0810C00012	*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相用量設定試験	96	カプセル剤	5.3.5.1.4
D0810C00020	試験 20（*BRCA* 変異を有する再発卵巣癌又は漿液性・未分化卵巣癌及び *BRCA* 変異を有する乳癌又は ER、PgR、HER2 陰性乳癌患者を対象とした海外第 II 相試験）	90	カプセル剤	5.3.5.2.1
D0810C00041	試験 41（再発漿液性卵巣癌患者を対象としたカルボプラチン及びパクリタキセルの併用における国際共同第 II 相試験）	162（日本人 13 例を含む）	カプセル剤	5.3.5.1.5
D0810C00042	試験 42（*BRCA* 変異を有する進行癌患者を対象とした海外第 II 相試験）	298	カプセル剤	5.3.5.2.2
D9010C00008	治療歴を有する IV 期結腸直腸癌患者を対象とした海外第 II 相試験	33	カプセル剤	5.3.5.4.2

上記の試験を利用したオラパリブの錠剤及びカプセル剤の安全性併合データセットの詳細については、それぞれ2.7.4.2.1.1.3項及び2.7.4.2.1.1.4項を参照のこと。

進行中のオラパリブの臨床試験を下記に示す。これらの試験では、安全性の重要な問題を確認するため、盲検下において継続して安全性データの検討を行っているが、本概要にはこれらの試験のデータは含めていない。

- D081BC00002 試験：中国で実施中の第 I 相薬物動態試験。オラパリブ錠投与例は 36 例（薬物動態パートのコホート 1［20 例］及びコホート 2［16 例］の安全性データのみ）
- D0816C00010 試験（SOLO3 試験）：*BRCA1/2*m 卵巣癌患者を対象としてオラパリブ単独療法と医師が選択した単剤化学療法とを比較する第 III 相非盲検試験。オラパリブ錠投与例は約 411 例
- D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）：*BRCA1/2*m 転移性乳癌患者を対象としてオラパリブ単独療法と医師が選択した化学療法とを比較する第 III 相非盲検試験。オラパリブ錠投与例は 302 例
- D0816C00012 試験（ORZORA 試験）：*BRCA*m 卵巣癌を対象としたオラパリブ単独投与による維持療法の非盲検単群試験。オラパリブカプセル投与例は約 500 例
- Management Access Programme：Management Access Programme で 2014 年 4 月以降にオラパリブのカプセル剤を使用している患者 676 例超

2.7.4.1　　開発の経緯

卵巣癌について

卵巣癌は米国の婦人科癌による死因の上位に位置し、米国の女性における癌の死亡原因で 5 番目に多い（American Cancer Society 2016）。また、現在も早期診断が最も難しい癌の一つである。実際、卵巣癌患者のうち 75%は既に進行癌（ステージ III 又は IV）となった状態で発見される（Hennessy et al 2009）。患者の大多数は本疾患によって死亡に至り、進行癌のステージとなった患者の 5 年生存率はわずか 29%である（Siegel et al 2017）。卵巣癌と診断された女性が浸潤性卵巣癌のために死亡する生涯リスクは約 95 人に 1 人の割合であり、死亡例のほとんどは組織型が高悪性度漿液性の患者である（Colombo et al 2010）。米国では、2016 年中に 22,280 例が新たに卵巣癌と診断され、14,240 例が卵巣癌のために死亡すると推定されている（SEER Cancer Statistics Factsheets 2016）。本邦における卵巣癌の罹患数は、毎年約 9,000 人が報告され、2010 年は 9,918 人、2011 年は 9,314 人、2012 年は 9,384 人であった（NCC 2016）。卵巣癌の進行期分布をみると、約 40～50%の症例が III・IV 期の進行癌症例である（日本婦人科腫瘍学会 2015）。2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「卵巣の悪性新生物」の総患者数は約 26,000 人と報告されている（MHLW 2014a）。このように卵巣癌は公衆衛生上重要な問題となっている。

オラパリブは、経口投与が可能なヒトポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害薬であり、正常細胞には作用せず、DNA の修復機構が破綻した腫瘍細胞を選択的に死滅させる画期的新薬である。オラパリブは DNA 1 本鎖切断の DNA 損傷部位において PARP を捕捉し、DNA の修復を阻止する（Murai et al 2012）。PARP が捕捉された DNA 1 本鎖切断は、DNA 複製に伴い、2 本鎖切断となる。DNA 2 本鎖切断は、通常は、正確な相同組み換え修復（HRR）により修復される。しかしながら、DNA 2 本鎖切断を修復する相同組み換え修復機構が破綻（HRD）した腫瘍細胞では、DNA 2 本鎖切断が確実に修復されず、結果として正常細胞と比べ選択的に死滅する。

高悪性度の漿液性上皮性卵巣癌では、*BRCA* 遺伝子変異の割合が高いことに加え、HRD 又は *BRCA*ness（*BRCA1/2* 遺伝子の発現が何らかの因子により抑えられている状態）を有する割合が高い特徴を有する。高悪性度の漿液性卵巣癌の発生は、多くの癌患者で認められる TP53 変異の発現、及び HRD に起因するゲノム不安定性のパターンと関連がある（Bowtell 2010, Bowtell et al 2015）。また、HRD を有する割合が高いことは、高悪性度の漿液性卵巣癌が白金製剤を含む化学療法に高い治療効果を示す背景となっていると考えられる（Bowtell 2010）。このように、HRR 機能が損なわれた腫瘍細胞を有し、維持療法としてのオラパリブによる治療でベネフィットを得られる高悪性度の漿液性卵巣癌患者を特定するために、白金製剤に対する感受性をマーカーとして用いることができる可能性がある。

HRR における主要なタンパク質である BRCA の機能が損なわれた細胞では PARP 阻害に対する感受性が著しく高まっており（Farmer et al 2005）、*BRCA* 変異を有し既に白金製剤に対する感受性を示している癌種では、白金製剤に対する感受性がさらに高まっている（Hennessy et al 2010, Pennington et al 2014）。*BRCA1/2* 遺伝子に変異がない細胞では、原因となりうる浸透率不明の表現型 *BRCA*ness 等、他の機序により HRR 機構が障害を受けている可能性もある。しかしながら、白金製剤を含む治療に対する腫瘍の感受性（反復感受性及び新たに獲得した感受性）を臨床現場における患者選択のための因子として用い、オラパリブによる治療からベネフィットを得ることができる卵巣癌患者を特定することができると考えられる。

2.7.4.1.1 開発の根拠

オラパリブは、経口投与が可能な PARP の強力な阻害剤（PARP-1、PARP-2 及び PARP-3 阻害剤）であり、DNA 損傷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。

今回、弊社は、下記の効能・効果（案）に対し、オラパリブの錠剤（150 mg 及び 100 mg）の製造販売承認申請を行った。

申請する効能・効果：*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌

申請用法・用量：通常、成人にはオラパリブとして 300 mg（150 mg 錠 2 錠）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。

原疾患の病勢進行が認められるまでオラパリブの投与を継続することが望ましい。

有害事象を管理するための休薬は可能であり、また減量も考慮することができる。減量する場合の推奨用量は 250 mg（100 mg 錠及び 150 mg 錠各 1 錠）1 日 2 回（1 日用量として 500 mg）である。さらなる減量が必要になった場合には、200 mg（100 mg 錠 2 錠）1 日 2 回（1 日用量として 400 mg）まで減量することとする。

現時点でのオラパリブの使用状況

現在、オラパリブ（カプセル剤）は、少なくとも 3 レジメン以上の化学療法歴を有する、生殖細胞系列 *BRCA* 変異陽性（g*BRCA*m）（FDA が承認したコンパニオン診断薬検査 BRACAnalysis CDx™［米国 Myriad Genetics Laboratories Inc.］により確認）の卵巣癌患者に対する個別化治療の選択肢として米国で承認されている。

2016 年 12 月、米国において、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害剤であるベバシズマブ（アバスチン®）が、化学療法剤（カルボプラチン＋パクリタキセル又はカルボプラチン＋ゲムシタビン）との併用後にベバシズマブを単独投与する用法により、白金製剤感受性再発卵巣癌を適応症として承認された。なお、本承認は、二次治療としてのベバシズマブの効果について検討した 2 試験（OCEANS 試験及び GOG0213 試験）のデータに基づくものであった。また、他の PARP 阻害剤である niraparib も、米国において 2017 年 3 月に白金製剤による化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の維持療法として承認された。

他に治療の選択肢がなく、医療上のニーズがあることから、オラパリブは卵巣癌の治療薬として 2013 年 10 月 16 日に米国でオーファンドラッグ指定を受けた。

オラパリブのカプセル剤（400 mg 1 日 2 回）は、下記の効能・効果で新薬承認申請（NDA）を行い、Lynparza という商品名で FDA により 2014 年 12 月 19 日に承認された（NDA 206162、米国添付文書［USPI］はオンラインで入手可能：Lynparza USPI 2014）。

- Lynparza は、少なくとも 3 レジメンの化学療法による前治療歴を有する「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される生殖細胞系列 *BRCA* 変異（FDA が承認した検査により検出）を有する進行卵巣癌患者に対して単独投与する。

オラパリブカプセル剤は、D0810C00042 試験（*BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認された進行癌患者を対象とした非盲検、非無作為化、非比較、多施設共同、第 II 相試験）のデータに基づいて承認された。ただし、白金製剤感受性再発の漿液性卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブの有効性及び安全性は、初回 NDA で提出した D0810C00019 試験（試験 19）でも確認されている。試験 19 では、プラセボ投与例に比較してオラパリブ投与例で *BRCA*

変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者における無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が確認された。なお、試験 19 では *BRCA* 変異陽性患者に加え、*BRCA* 変異陰性（*BRCA*wt）患者も組み入れられた。

2017 年 3 月 1 日時点で、オラパリブのカプセル剤は欧州連合、米国、スイス、オーストラリア、カナダを含む 52 カ国で承認されている。これらの国々のうち米国以外では、白金製剤による化学療法で奏効（部分奏効［PR］又は完全奏効［CR］）を示している *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発の高悪性度漿液性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者に対する維持療法として承認されている。

SOLO2 試験の実施根拠

試験 19 の最大解析対象集団を用いた解析の結果、オラパリブは臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすことが明らかとなった。PFS のハザード比は 0.35（95%信頼区間 0.25～0.49、P<0.00001）であり、オラパリブはプラセボと比較し PFS を有意に延長させた。安全性データから、オラパリブの安全性プロファイルに *BRCA* 変異の状態の影響は認められなかった。第 III 相試験である SOLO2 試験は、白金製剤感受性再発 *BRCA*m 卵巣癌の維持療法としてのオラパリブ錠について評価するデザインとなっている。

錠剤開発の根拠

試験 19 では、カプセル剤を用いて試験を実施したが、1 日に投与するカプセル数は 16 カプセル（1 日投与量 800 mg）であり、さらに投与前 2 時間の絶食が必要であった。そこで、患者の利便性を改善することを目的とした錠剤を開発し、SOLO2 試験ではこの錠剤を使用した。錠剤は効率よく成分を供給できるため、投与方法は 300 mg 1 日 2 回（150 mg 錠を 2 錠 1 日 2 回）とすることが可能であり、しかも空腹時でなくとも投与可能である。錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価した第 I 相試験（D0810C00024 試験［試験 24］）のデータから、カプセル剤と錠剤では推奨用量が異なることが確認された。錠剤 300 mg 1 日 2 回（150 mg 錠を 2 錠を 1 日 2 回）投与の有効性は、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回（50 mg カプセルを 8 カプセル 1 日 2 回）投与と同程度であり、忍容性プロファイルは許容可能なものであった。これらの結果に基づき、SOLO2 試験ではオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与の安全性及び有効性について検討した。

2.7.4.1.2　本概要の目的

本概要の目的は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の安全性及び忍容性を評価することである。この安全性評価に基づき、申請効能・効果におけるオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回のベネフィット・リスクプロファイルを検討する。

2.7.4.2 医薬品への曝露

2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.2.1.1 安全性評価のための主要試験及びデータ併合方針の概略

本概要では、主として卵巣癌の維持療法としてのオラパリブの有効性及び安全性を検討した 2 つの主要試験、すなわち SOLO2 試験（錠剤）及び試験 19（カプセル剤）の安全性データを提示する。試験 19 のデータは、カプセル剤の海外での NDA で提出したデータセットの最新版であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日としている。

併合データ及び併合の根拠

オラパリブの安全性について、錠剤及びカプセル剤を用いた試験の併合データ（錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ）を提示する。

- 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ：SOLO2 試験に加え、単独療法として錠剤でオラパリブ 300 mg 1 日 2 回を投与した第 I 相臨床薬理試験 7 試験を併合したデータ
- カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ：試験 19 に加え、単独療法としてカプセル剤でオラパリブ 400 mg 1 日 2 回を投与した第 I 相及び第 II 相試験 11 試験を併合したデータ

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセット及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセットでは、試験の対象患者集団が異なるため、これらの安全性データはあくまでも SOLO2 試験及び試験 19 のデータを補足するものである。更に、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた第 I 相臨床薬理試験では、病勢進行までのオラパリブ投与継続を任意とする試験デザインであったため、オラパリブの曝露量が限定されている。

錠剤併合データセット及びカプセル剤併合データセットの患者の大多数（錠剤併合データ 482 例中 312 例［64.7%］、カプセル剤併合データ 766 例中 522 例［68.1%］）は卵巣癌患者（卵巣癌、原発性腹膜癌、腹膜癌及び卵管癌を含む）であった。これらの試験では、その他の固形癌患者にもオラパリブが投与されており、原発腫瘍部位は乳房（錠剤 49 例、カプセル剤 145 例）、結腸直腸（錠剤 9 例、カプセル剤 4 例）、膵臓（錠剤 11 例、カプセル剤 24 例）、前立腺（錠剤 9 例、カプセル剤 8 例）であった（それぞれ、第 5 部 3.5.3.5 項「Integrated Summary of Safety（ISS）」の表 2.7.4.1.11.8 及び表 2.7.4.2.11.8 参照）。また、投与された患者の病期も様々であり、SOLO2 試験及び試験 19 では治療が奏効している患者の維持療法としてオラパリブを投与したが、それ以外の試験では二次治療以降の再発／進行癌患者を対象としていた。

オラパリブの重要な潜在的リスクとみなされる発現頻度の低い事象については、錠剤及びカプセル剤のより大規模な併合データ（オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ）から安全性情報を収集している。

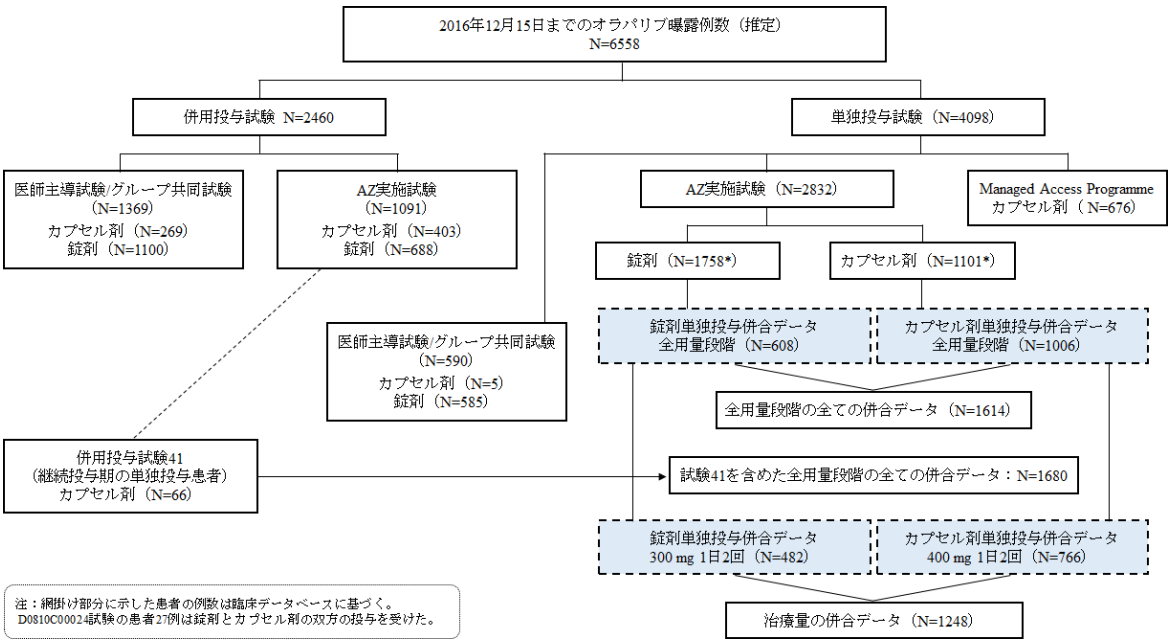
- オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ：用量を問わず、臨床試験でオラパリブ単独投与を少なくとも 1 回受けた患者全例のデータ。対象とした臨床試験データは、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに加え、その他の用量でオラパリブ単独投与を少なくとも 1 回受けた患者全例のデータ、更には錠剤又はカプセル剤の併合データに含まれていないオラパリブ単独の維持投与期のデータを含めた。この他に、D0810C00041 試験（試験 41）の併用投与期の後に行った単独投与による維持投与期のデータも含めた（試験 41 は白金製剤感受性進行漿液性卵巣癌患者を対象としてカ

ルボプラチン＋パクリタキセルとオラパリブの併用の有効性及び忍容性をカルボプラチン＋パクリタキセル単独と比較した第 II 相、多施設共同、非盲検、無作為化、比較試験）。本併合データには、計 1680 例のオラパリブ投与患者のデータが含まれている。

発現頻度の低い事象については更に、オラパリブを他の抗癌剤と併用して投与した患者も含む臨床プログラム全体（図 1）からの安全性情報も要約し、より完全な全体像を示すこととした。臨床プログラム全体では、2016 年 12 月 15 日までにアストラゼネカ社の治験において卵巣癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、その他の様々な固形癌の患者 6558 例がオラパリブ（錠剤又はカプセル剤）の投与を受けたと推定されている。

最後に、オラパリブカプセル剤の市販後データの安全性プロファイルについて考察した。

図 1　　オラパリブの臨床プログラム（2016 年 12 月 15 日現在）



アストラゼネカ社が実施した試験の詳細を第 2 部 2.7.6 項「個々の試験のまとめ」に示す。また、完了した試験の治験総括報告書は第 5 部に添付する。

2.7.4.2.1.1.1　　D0816C00002 試験（SOLO2 試験）

オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与に関する安全性は、主として SOLO2 試験のデータに基づき評価した。SOLO2 試験は、白金製剤による化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に、オラパリブ錠（300 mg 1 日 2 回）を維持療法として単独投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。本試験での用量は、試験 24 のデータに基づき選択した（第 2 部 2.7.2 項「臨床薬理の概要」参照）。

SOLO2 試験は世界 16 カ国の 119 施設で実施した。合計 295 例の患者が無作為割付けされた（オラパリブ 196 例、プラセボ 99 例）。オラパリブ群に割り付けられた 1 例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外された。SOLO2 試験では、*BRCA* 変異が確認さ

れていることを組入れ基準とした。SOLO2 試験については、安全性解析対象集団を対象とした全体集団及び日本人集団の安全性データを提示する。

2.7.4.2.1.1.2 D0810C00019 試験（試験 19）

試験 19 のデータは、白金製剤感受性再発卵巣癌の維持療法としてオラパリブをカプセル剤で投与したときの比較データセットである。試験 19 は、白金製剤を含む化学療法が奏効した白金製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する維持療法としてオラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回の有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 II 相試験である。試験 19 では合計 264 例（オラパリブ 136 例、プラセボ 128 例）の患者に治験薬が投与された。これらのうち、g*BRCA* 変異又は s*BRCA* 変異を有していた患者（*BRCA* 変異陽性サブグループ）は 136 例（オラパリブ群 74 例、プラセボ群 62 例）、実施医療機関の検査又は Myriad Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）検査により g*BRCA* 変異を有することが確認された患者は 96 例（オラパリブ群 53 例、プラセボ群 43 例）、Myriad CLIA 検査で g*BRCA* 変異を有することが確認された患者は 65 例（オラパリブ群 38 例、プラセボ群 27 例）であった。

初回データカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点での安全性解析の結果から、オラパリブの安全性プロファイルに *BRCA* 変異の状態の影響は認められなかったことから、本概要では試験 19 の安全性データ（補遺 3、データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）として、安全性解析対象集団（すなわち無作為割付けされた治験薬の投与を受けた 264 例）の全体集団におけるデータを提示し、オラパリブの維持療法における錠剤とカプセル剤の安全性及び忍容性の総合的な評価に利用する。

2.7.4.2.1.1.3 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ

SOLO2 試験と他の 7 試験の安全性データから構成される錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データを、SOLO2 試験におけるオラパリブの安全性の補足データとして使用する。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データは、卵巣癌であることが確認されている 271 例を含む合計 482 例の進行固形癌患者のデータを含んでおり、これらのうち、SOLO2 試験で維持療法としてオラパリブの投与を受けた卵巣癌患者は 195 例（40.5%）であった。下記の錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた 7 試験の詳細については表 1に示した。

- D0810C00024 試験（試験 24、錠剤併合データ 24 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤のバイオアベイラビリティ、最大耐量及び第 III 相試験での推奨用量の検討を目的とした第 I 相試験（g*BRCA* 変異を有する卵巣癌及び乳癌患者を対象として錠剤とカプセル剤を比較する無作為化継続投与拡大期を含む）。グループ 4 及び 6（錠剤 300 mg 1 日 2 回）の患者をオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。
- D0816C00004 試験（試験 04、錠剤、食事の影響及び QT 間隔に対する影響の検討、錠剤併合データ 57 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響及び QT 間隔に対する影響を検討する第 I 相試験。継続投与期（パート C、錠剤 300 mg 1 日 2 回）及びパート B の 2 例のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。
- D0816C00007 試験（試験 07、シトクロム P450［CYP］阻害試験、錠剤併合データ 56 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤 300 mg 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時のオラパリブの体内動態（単回投与パラメータ）を検討する、2 パートから成る多施設共同第 I 相試験。継続投与期（パート B、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータ及

びパート A の 2 例のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。

- D0816C00008 試験（試験 08、CYP 誘導試験、錠剤併合データ 19 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤 300 mg 単独投与時及びリファンピシン併用投与時のオラパリブの体内動態（単回投与パラメータ）を検討する、3 パートから成る多施設共同第 I 相試験。継続投与期（パート B、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。
- D081BC00001 試験（試験 01、錠剤併合データ 19 例を含む）：日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブの錠剤の第 I 相用量漸増（反復投与）試験。パート B（錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。
- D081CC00001 試験（錠剤併合データ 69 例を含む）：オラパリブの錠剤と内分泌療法剤の第 I 相薬物相互作用試験。パート B の患者をオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。
- D0816C00006 試験（錠剤併合データ 43 例を含む）：腎機能障害患者におけるオラパリブの錠剤投与の第 I 相試験。パート B の患者をオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた。

これらの試験におけるオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与のデータを併合することとした（それぞれの試験の患者数は表 1に示す）。これらの併合により、SOLO2 試験のデータを他の錠剤 300 mg 1 日 2 回投与試験のデータと併せて検討することが可能となる。

2.7.4.2.1.1.4 カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ

試験 19 と他の 11 試験の合計 766 例の進行固形癌患者のデータを、オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回の安全性を補足するデータとして利用する。このカプセル剤併合データには、*BRCA* 変異陽性卵巣癌であることが確認された患者 398 例が含まれている。このカプセル剤併合データセットの患者のうち、試験 19 で維持療法としてオラパリブの投与を受けた患者は 136 例（これらのうち *BRCA* 変異陽性患者 74 例、うち 53 例は g*BRCA* 変異陽性患者）であった。下記のカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに含めた 11 試験の詳細については表 1に示した。

- D0810C00001 試験（12 例［カプセル剤併合データ 6 例を含む］）：日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相用量漸増試験（単回投与及び反復投与）（オラパリブのカプセル剤：100 mg、200 mg 及び 400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00002 試験（試験 02、98 例［カプセル剤併合データ 8 例を含む］）：進行固形癌患者を対象とした用量漸増期及び規模拡大期から成る初めてヒトに投与する第 I 相試験（拡大期は g*BRCA* 変異を有する卵巣癌、前立腺癌及び乳癌の患者）（オラパリブのカプセル剤：10 mg 1 日 1 回～600 mg 1 日 2 回）
- D0810C00007 試験（60 例［カプセル剤併合データ 12 例を含む］）：乳癌患者を対象とした第 I 相薬力学的濃度反応試験（オラパリブのカプセル剤：10 mg～400 mg 1 日 2 回）
- D081AC00001 試験（31 例［カプセル剤併合データ 31 例を含む］）：進行固形癌患者を対象とした第 I 相食事の影響試験（単回投与及び反復投与）（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00008 試験（54 例［カプセル剤併合データ 27 例を含む］）：g*BRCA* 変異を有する乳癌患者を対象とした第 II 相非比較 proof of concept 試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 及び 400 mg 1 日 2 回）

- D0810C00009 試験（試験 09、57 例［カプセル剤併合データ 33 例を含む］）：g*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者を対象とした第 II 相非比較 proof of concept 試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 及び 400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00012 試験（試験 12、64 例［カプセル剤併合データ 55 例を含む］）：g*BRCA* 変異を有する再発卵巣癌患者を対象としてペグ化ドキソルビシンと比較する無作為化用量反応第 II 相試験（オラパリブのカプセル剤：200 mg 及び 400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00020 試験（試験 20、90 例［カプセル剤併合データ 90 例］）：g*BRCA* 変異を有する又は高悪性度漿液性／未分化卵巣癌及び g*BRCA* 変異を有する又はトリプルネガティブの乳癌の患者を対象とした第 II 相非比較試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00024 試験（試験 24、197 例［カプセル剤併合データ 37 例を含む］）：進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤のバイオアベイラビリティ、最大耐量及び第 III 相試験での推奨用量を検討する第 I 相試験（g*BRCA* 変異を有する卵巣癌及び乳癌患者を対象として錠剤とカプセル剤を比較する無作為化継続投与拡大期を含む。）（グループ 1 及び 6［カプセル剤 400 mg 1 日 2 回］の患者をオラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた）
- D0810C00042 試験（試験 42、298 例［カプセル剤併合データ 298 例］）：g*BRCA* 変異陽性の卵巣癌を含む進行癌患者を対象とした第 II 相非比較試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D9010C00008 試験（33 例［カプセル剤併合データ 33 例］）：結腸直腸癌患者を対象とした第 II 相非比較試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）

これらの試験におけるオラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与のデータを併合することとした（それぞれの試験の患者数は表 1に示す）。これらの併合により、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データをカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データと比較することが可能となる。

2.7.4.2.1.2 薬理学的クラスエフェクト

多数の PARP 阻害剤が多くの適応症を対象として開発中である。PARP 阻害剤（オラパリブを含む）の多くは、抗癌剤として検討が行われている（Drew and Plummer 2009、Graziani and Szabo 2005、Tentori et al 2002）。現在開発中の PARP 阻害薬は、オラパリブ、veliparib（AbbVie 及び Abbott）、rucaparib（AG-14699：Clovis）、niraparib（MK4827：Tesaro）、talazoparib（BMN-673：Medivation/Pfizer）、fluzoparib（Jiangsu HengRui）、BGB-290（BeiGene）、ABT-767（Abbvie）、CEP-9722（Cephalon）、E-7016（エーザイ）、E-7449（エーザイ）、INO-1001（Inotek/Genentech）、BSI-201（Sanofi）、PF-01367338（Clovis）などである。

オラパリブ（カプセル剤）は、米国及び欧州連合を含む多くに国々で卵巣癌の治療薬として承認されている PARP 阻害剤であるが、他の適応症に関する第 III 相臨床試験も実施中である。最も開発が進んでいる PARP 阻害剤は niraparib（Tesaro）であり、白金製剤感受性再発卵巣癌における第 III 相試験のデータが既に公表されており（Mirza et al 2016）、米国においては白金製剤感受性再発卵巣癌に対する治療薬として承認された。また、niraparib については他の適応症についても第 III 相試験が 2 試験進行中である（NCT02655016、NCT02354586）。その他の PARP 阻害剤のうち第 III 相試験を計画中又は実施中であるのは、rucaparib（Clovis［三次治療としては承認済］）、veliparib（Abbvie）及び talazoparib（Medivation/Pfizer）の 3 剤である。Veliparib について得られているデータの多くは他剤との併用によるものである。これら以外の PARP 阻害剤について公表

されている情報は極めて限られており、治験が早期中止されたものもある（CEP-9722、ABT-767）。

オラパリブの安全性プロファイルを、公表されている niraparib、rucaparib、talazoparib 及び veliparib の臨床的安全性データ（Coleman et al 2015、Fong et al 2009、Kristeleit et al 2016、Mirza et al 2016）と比較したところ、全ての薬剤で疲労、貧血及びその他の血液毒性（好中球減少症及び血小板減少症）並びに消化器毒性（悪心、嘔吐、食欲減退／食欲不振）が報告されていた。更に、rucaparib の臨床試験では有害事象として肝臓トランスアミナーゼ上昇が 39%の患者で報告されていた（CTCAE グレード 3 以上の事象の発現は 11%であった）（Kristeleit et al 2016）。脱毛症（グレード 1）は talazoparib に特異的な事象と考えられた。なお、文献報告に基づく有害事象の発現頻度の比較に際しては、試験デザイン、対象患者集団、投与スケジュール等が異なることから、その解釈については注意する必要がある。

2.7.4.2.1.3 関連する非臨床データ

オラパリブの非臨床安全性試験としては、単回投与及び反復投与毒性試験（ラット及びイヌで 6 カ月間まで）、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験及びラットを用いた生殖発生毒性試験、並びに安全性薬理試験を実施して評価した。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の S9 ガイドラインに従い、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施していない（第 2 部 2.4 項「非臨床に関する概括評価」参照）。

ラット及びイヌを用いた 6 カ月間までの反復経口投与毒性試験で、主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血パラメータに変動が認められたが、これらはオラパリブの主要な薬理作用に関連する可能性がある。認められた変動は、オラパリブの投与中止によりすべて回復した。

ヒトに錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における曝露量は、ラット及びイヌの 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験で認められた曝露量より概して高かった。ラット生殖発生毒性試験で雌雄の生殖能に有害な影響は認められなかったものの、初期胚・胎児の生存率の低下、胎児の内臓及び骨格異常の発現率の上昇、眼球及び椎骨／肋骨の大奇形が認められた。ラットの胚・胎児生存率にみられた影響は、オラパリブの主たる薬理作用に関連すると考えられる。

オラパリブに変異原性は認められなかったが、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において染色体異常誘発性を有することが確認された。この染色体異常誘発性は、オラパリブの主たる薬理作用により生じるゲノムの不安定性と一致する。

安全性薬理試験では、心血管系、呼吸器系、中枢神経系、末梢神経系及び自律神経系に対するオラパリブの影響を検討した。これらの試験で、特記すべき所見は認められなかった。オラパリブ曝露後に、QT 間隔への影響を含めた心臓の電気的活性に有害作用が生じる可能性は示唆されなかった。

これら非臨床試験データの詳細は、非臨床に関する概括評価（第 2 部 2.4 項）に記載した。

2.7.4.2.1.4 検討した安全性に関する項目及び評価方法

2.7.4.2.1.4.1 安全性データの収集

非重篤及び重篤な有害事象は、同意取得後から投与期間及び治験薬最終投与 30 日後の追跡調査時まで収集した。追跡調査期間終了後に発現した事象については、治験薬との関連性ありと判断した場合は報告することとした。本概要では、投与期間中及び治験薬最終投与後 30 日間の追

跡調査期間中に収集した有害事象のみを提示することとし、オラパリブの投与開始前及び追跡調査期間終了後に報告された事象は、治験総括報告書の付録に一覧として提示した。ただし、SOLO2 試験では 30 日間の追跡調査期間以降に発現したオラパリブの注目すべき有害事象（骨髄異形成症候群［MDS］／急性骨髄性白血病［AML］及び二次性悪性腫瘍、2.7.4.6項参照）も治験担当医師によるオラパリブとの関連性の有無の判断に関係なく収集することとしている。したがって、30 日間の追跡調査期間終了後に発現した MDS／AML 及び二次性悪性腫瘍に該当する事象は SOLO2 試験のデータベースに含まれているため、本概要でも取り上げることとした。それ以外の試験で最終の治験総括報告書完成後に報告された重篤な有害事象は、アストラゼネカ社の安全性データベースに収集することとした。

二次性悪性腫瘍の発現は有害事象として報告した。二次性悪性腫瘍とは、治験で治療対象とした腫瘍ではなく、患者を治験に組み入れた後に出現した腫瘍のことである。治験薬の治療の対象とした原疾患（卵巣癌等）の悪化は、治験依頼者又は報告した治験担当医師が治験薬とその悪化との関連が否定できないと判断しない限り、又は、地域の規制により有害事象とみなすことが規定されていない限り、悪化は有効性の欠如であり、有害事象として報告しないこととした。オラパリブのほとんどの臨床試験では、3～4 カ月を超える生存が期待される患者を組み入れることとした。病勢進行によることが明らかな死亡は、有害事象として報告しなかった。ただし、例外として試験 02（初めてヒトに投与する試験）では、「病勢進行」を有害事象／重篤な有害事象として報告することを可とした。

各有害事象については、発現日及び消失日、重篤性、講じた措置及び転帰を収集した。更に、治験担当医師による因果関係（治験薬、治験手順、その他の治療薬との関連性）の評価も記録した。

有害事象の重症度は、該当する場合は、米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4 に従ってグレード分類した。試験 19 では当初 CTCAE version 3 に従ってコード化したが、本概要のためのデータカットオフ時点で CTCAE version 4 に従って分類しなおした。有害事象と治験薬との関連が否定できないと判断する場合には、少なくとも当該事象と治験薬との因果関係を示す合理的な可能性がなければならない。

本臨床試験プログラムにおいて、治験実施計画書における有害事象の定義の文言は個々の臨床試験によって若干異なっていたが、定義の意図するところ及び解釈は一貫して変化はなく、その相違が有害事象の報告又は解釈に影響を及ぼすことはなかった。

- 有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）との因果関係に関わらず、当該医薬品の投与中及び投与後に生じた好ましくない医療上の事象、又は投与前からの症状・徴候の悪化を指す。
- 好ましくない医療上の事象とは、症状（例：悪心、胸痛）、徴候（例：頻脈、肝腫大）又は検査（例：臨床検査値、心電図）における異常値を指す。治験薬の投与に関わらず、治験期間中に生じた当該事象を有害事象として扱い、観察期間又はウォッシュアウト期間に生じた事象を含む。有害事象とは、重篤度に関わらず好ましくない全ての事象のことをいう。
- 重篤な有害事象とは、治験薬の投与に関わらず、治験期間中（すなわち、観察期間、投与期間、ウォッシュアウト期間、追跡調査期間を含む）に生じた有害事象で、下記の基準の何れかに該当するものとする。
  - 死に至るもの
  - 生命を脅かすもの
  - 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの

- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、すなわち日常生活に支障を来す程度の機能不全
- 先天異常を来すもの
- 被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

安全性データを評価する際、治験依頼者の医学専門家は、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以外の有害事象について検討した。アストラゼネカ社の安全管理部門の医学専門家と協議した上で、医学専門家の判断により、臨床上特に重要な有害事象を「その他の重要な有害事象」に分類することとした。オラパリブの臨床試験において「その他の重要な有害事象」に分類された有害事象はなかった。

臨床検査項目の測定用のサンプルは、スクリーニング時、投与期間中は既定の間隔、及び追跡調査期間中に採取した（詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと）。異常値が認められた場合は再検査して確認し、治験実施計画書に規定した以外の時点で得た検査値があれば記録した。臨床検査は、実施医療機関の臨床検査室で実施した。尿検査データの収集は試験によって異なった。

血液学的及び血液生化学検査所見のうち、治験薬との因果関係のある有害事象として報告されたものがあった。オラパリブの臨床試験プログラムでは、重篤な有害事象の基準を満たす場合、又は治験薬投与中止の理由である場合以外は、臨床検査値異常を有害事象として報告しないこととした。臨床検査値に基づいて報告された有害事象については、臨床検査所見に関連する情報と併せて要約する。

バイタルサインは、スクリーニング時、投与期間中は既定の間隔、及び追跡調査期間中に測定した。診察は試験期間を通じて実施した。心電図データの収集は、個々の試験スケジュールにより異なるが、ベースライン時及び投与期間中の既定された時点で記録した（詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと）。バイタルサイン及び心電図所見は、重篤な有害事象の基準を満たす場合、又は治験薬投与中止の理由である場合以外は、有害事象としては報告しないこととしたが、治験担当医師の判断により異常値を有害事象として報告することは可とした。バイタルサインの異常に伴って臨床的な徴候・症状がみられる場合、当該徴候又は症状を有害事象として報告し、関連するバイタルサインは追加情報とみなした。個々の試験の安全性データ収集の詳細に関しては、第 5 部の個々の治験総括報告書の 12.1 項に添付した治験実施計画書を参照のこと。

オラパリブの癌治療において、SOLO2 試験及び試験 19 から長期（12 カ月を超える曝露期間）の安全性データが得られている。試験終了の定義は試験によって異なるため、その詳細については第 5 部の個々の試験の治験総括報告書を参照のこと。本概要で提示するデータは、その多くが完了した試験又は実施中の試験のデータカットオフ時点での臨床データベースに基づくものである。一部の患者では、臨床的ベネフィットが得られた状態であるため、データカットオフ日以降もオラパリブの投与を受けている。オラパリブの重要な潜在的リスク（MDS/AML、肺臓炎及び二次性悪性腫瘍）に関しては、これらの発現頻度の低い事象についてより完全な評価を行うため、アストラゼネカ社の安全性データベース内の重篤な有害事象の情報を本概要中に記載した。この安全性データベースからは、治験完了又はデータカットオフ日以降もオラパリブの投与を受けていた患者における 30 日間の追跡調査期間終了後に発現した事象に関する情報が得られる。したがって、本概要で報告する事象件数と臨床データベースの事象件数は異なる場合がある。

2.7.4.2.1.4.2　　データの取扱い方法及び統計解析

安全性及び忍容性は、報告された有害事象、臨床検査値、心電図所見、バイタルサイン及び診察所見に基づいて評価した。本概要の集計対象は、最大解析対象集団（無作為割付けされた被験

者全例）のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の部分集団である安全性解析対象集団とした。投与群間の比較は、実際に受けた治験薬初回投与の内容に基づき実施した。治験薬の投与を中止して他の抗癌療法を開始した場合、原則として、当該患者の 30 日間の追跡調査期間終了後に得られた全ての安全性データは、安全性評価に含めなかった。

安全性データについて、検定を用いた統計解析は行わなかった。

曝露量データ及び人口統計学的データ

総投与期間（日数）は、「最終投与日－初回投与日＋1」で算出した。実投与期間は、総投与期間から休薬期間を除いて算出した。人口統計学的及び他の基準値の特性については記述統計量を求めた。

有害事象

有害事象については、初回投与から最終投与 30 日後までの間に発現した有害事象の発現例数及び割合（発現頻度）の記述統計量を求めた。SOLO2 試験に限り、比較的発現頻度の高い有害事象（悪心、嘔吐、疲労及び無力症［グループ化事象］、貧血［グループ化事象］）について、下記の追加評価を実施し、患者への潜在的影響を検討した。

- 生命表プロットを用いて、事象発現までの期間、特に当該事象の初発リスクが最も高い時点を明らかにした。特定の時期（例えば 0～1 カ月、1～3 カ月、3～6 カ月等）にある有害事象が発現する確率、すなわちハザードを、投与の時期区間別にプロットする。ハザードは、各時期区間当たりの事象件数を、当該時期区間の総追跡例数で割って求める。有病率プロットを用い、投与を受けている患者で事象が発現している確率の経時推移を示した。分子は、各事象が複数回発現した場合の開始日及び消失日を考慮に入れて、各時点で対象事象が発現中の患者の例数である。分母は、各時点で無作為割付けされた治験薬の投与を受けている患者の例数である。このプロットは、事象の持続期間及び同一事象の複数回発現を考慮に入れている。
- 累積発現率プロットを用い、各時点までに患者に特定事象の初回発現の起こる確率を示した（Gooley et al 1999）。いずれの時点においても、分母は治験薬の初回投与を受けた患者例数である。累積発現率プロットを選択した理由は、ある事象が患者で既に発現した確率の経時推移を示すものであり、その最大値が当該事象の全体的な発現率に相当するためである。この方法は、事象初発までの時間の Kaplan-Meier プロットよりも好ましいと考えられた。Kaplan-Meier プロットでは、当該事象が発現せずに投与を中止した患者は打ち切りとし、投与を中止しなかった場合に当該患者で当該事象が発現したとして確率を推定することとなる。
- SOLO2 試験では 2 投与群で曝露量（期間）に差があり、オラパリブ群で安全性追跡調査期間が長かった。そのため、調整しない発現頻度で差が見られた場合には、曝露期間で調整した発現率を用いて更に検討した。曝露期間で調整した発現率が投与群間で異なり、オラパリブ群で高い場合は、2 群間の発現率の差は曝露期間の差では説明できないと考えた。曝露期間で調整した発現率が両投与群で同程度である、又はプラセボ群で高い場合は、調整前の発現頻度の差は曝露期間の差で説明可能と考えた。この曝露期間で調整した発現率データを他の安全性データと併せて検討し、オラパリブと有害事象の関連性について確認した。

臨床検査

臨床検査データについては、平均値の経時変化、個々の患者での経時変化、及び個々の臨床的に重要な異常の 3 つの観点から検討した。結果の詳細については治験総括報告書に記載されており、本概要には重要な知見のみを提示する。

バイタルサイン、診察所見及び心電図

これらのデータ（血圧、脈拍数、体温、体重及び心電図）について、平均値の経時変化、個々の患者での経時変化、及び個々の臨床的に重要な異常の 3 つの観点から検討した。結果の詳細については治験総括報告書に記載されており、本概要には重要な知見のみを提示する。

比較対照のデータ

SOLO2 試験については、オラパリブ群とプラセボ群のデータを並べて提示する。SOLO2 試験では、オラパリブ群とプラセボ群で追跡調査期間が異なっており、その影響を評価するため、1000 患者・年当たり有害事象発現率を算出した。

2.7.4.2.1.4.3 独立データモニタリング委員会の利用

アストラゼネカ社は全ての試験で安全性データの定期的なモニタリングを実施し、オラパリブに関連する臨床的に重大な事象が新たに特定された場合には、ICH ガイドラインに従って、それを治験責任医師に報告した。

SOLO2 試験では、事前に外部の独立データモニタリング委員会を設置し、重要な安全性パラメータについて進行中であった他の試験（SOLO1 試験[1]）と併せて検討した。独立データモニタリング委員会の最初のレビューは、100 日以上のデータがある患者の例数が両試験を併せて 100 例に達した 2014 年 8 月 4 日に行われた。独立データモニタリング委員会によるレビューは、2014 年 10 月 10 日、2015 年 6 月 24 日及び 2016 年 3 月 30 日にも実施された。独立データモニタリング委員会は、投与中止又は死亡に至った有害事象／重篤な有害事象について、また、盲検解除下で MDS/AML 報告書についても定期的にレビューした。

2.7.4.2.1.5 安全性試験に関する個々の試験結果の要約

試験 24、試験 04、試験 05、試験 06、試験 07、試験 08、試験 10 及び D081CC00001 試験に関する要約は、臨床薬理の概要（第 2 部 2.7.2 項）に記載する。SOLO2 試験及び試験 19 に関する要約は臨床的有効性の概要（第 2 部 2.7.3 項）に記載する。以下に、試験 01 及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに含めたすべての試験（試験 19 を除く）の要約を記載する。

錠剤の試験

D081BC00001 試験（試験 01）：日本人進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠の安全性及び忍容性を検討する非盲検第 I 相試験

主要目的：日本人進行固形癌患者にオラパリブ錠を経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

[1] SOLO1 試験（D0818C00001 試験）は、白金製剤を含む一次化学療法施行後の *BRCA* 変異を有する進行卵巣癌（Federation of Gynaecology and Obstetrics［FIGO］進行期分類で III～IV 期）の患者を対象として維持療法としてのオラパリブについて検討する進行中の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。

主な副次的目的：日本人進行固形癌患者における薬物動態プロファイル、用量制限毒性に基づく最大耐量を検討する。

試験デザイン：日本人、多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験。用量漸増期の 2 コホート及び拡大期の 1 コホートから成る。コホート 1 は 200 mg 1 日 2 回、コホート 2 及び 3 は 300 mg 1 日 2 回とした。最終的なデータカットオフ以降も、中止基準に合致するまでオラパリブの投与を継続できることとした。

症例の内訳：国内 3 施設で合計 28 例を組み入れた。23 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例、コホート 3：12 例）が治験薬の投与を受けた。5 例には治験薬は割り付けられなかった。その理由は、選択基準不遵守（2 例）、同意撤回（2 例）及び脳転移の治療を優先して治験を中止（1 例）であった。

有効性の結果：ベースラインで RECIST データがあった 22 例中、いずれのコホートでも奏効例（CR 又は PR）は認められなかった。ただし、コホート 1 の 1 例（25.0%）、コホート 2 の 2 例（33.3%）、コホート 3 の 4 例（33.3%）では安定が 8 週間以上持続していた。

安全性の結果：コホート 1 及びコホート 2 で用量制限毒性は認められなかった。本試験のデータから、日本人患者において錠剤による 300 mg 1 日 2 回投与の忍容性は良好と判断された。本試験では 300 mg を超える用量は検討されていないため、日本人患者でのオラパリブ錠の最大耐量は特定できなかった。錠剤における 300 mg 1 日 2 回投与は以降のオラパリブの臨床試験で使用する最も適切な用量と考えられた。比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心、食欲減退、貧血及び便秘であり、いずれもコホート 2 及びコホート 3 で発現した。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連性ありと判断された。重篤な有害事象は 1 例で報告されたイレウス（グレード 3）のみであり、同患者は本事象により治験を中止した。その他の有害事象によるオラパリブ投与中止例は 1 例であり、その内容は好中球数減少及び白血球数減少であった。

<u>カプセル剤の試験</u>

D0810C00001 試験：日本人進行固形癌患者を対象に、オラパリブの単回及び反復経口投与時の安全性及び忍容性を検討する非盲検用量漸増第 I 相試験

主要目的：**日本人進行固形癌患者における**オラパリブの安全性及び忍容性を検討する。

主な副次的目的：**日本人進行固形癌患者における**オラパリブの体内動態プロファイル、用量制限毒性に基づく最大耐量を検討する。

試験デザイン：日本人、単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験。用量漸増期と拡大期の 2 フェーズがあり、両フェーズはともに 2 つの投与期（a）単回投与期及び（b）反復投与期（28 日間投与、単回投与後 48 時間より開始）で構成された。用量漸増期の開始用量は 100 mg 1 日 2 回であった。

症例の内訳：合計 12 例にオラパリブを投与した（100 mg 1 日 2 回群 3 例、200 mg 1 日 2 回群 3 例、400 mg 1 日 2 回群 6 例）。人種はアジア人（日本人）のみであり、平均年齢は 55.8 歳で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）は 0 又は 1 であった。原発腫瘍部位は、乳房（4 例）、肺（2 例）、食道、肝臓、結腸、直腸、胸腺（各 1 例）及び不明（1 例）であった。

有効性の結果：100 mg 1 日 2 回群の乳癌患者 1 例が部分奏効（PR）となり、安定（SD）が 4 例（200 mg 1 日 2 回群 2 例、400 mg 1 日 2 回群 2 例）であった。

安全性の結果：オラパリブのいずれの用量（100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回）も忍容性は良好であり、用量制限毒性は発現しなかった。最大耐量は 400 mg 1 日 2 回と判

断された。報告された有害事象の大多数は CTCAE グレード 1 又は 2 であり、3 つの投与群全体で比較的発現頻度が高かった有害事象は、悪心（6 例）、血中クレアチニン増加、ヘマトクリット減少、白血球数減少、リンパ球数減少（それぞれ 4 例）、赤血球数減少、食欲不振、高血糖及び貧血（それぞれ 3 例）であった。死亡、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報告はなかった。その他、臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

D0810C00002 試験（試験 02）：進行固形癌患者に対するポリ ADP-リボースポリメラーゼ-1（PARP-1）の小分子阻害剤オラパリブ（KU-0059436）の体内動態及び生物学的評価を行う第 I 相試験

主要目的：オラパリブの安全性、忍容性、用量制限毒性、PARP 阻害用量範囲及び最大耐量を検討する。

主な副次的目的：オラパリブの体内動態プロファイル、薬物動態－薬力学（PK/PD）プロファイル並びに拡大期の g*BRCA* 変異陽性集団での抗腫瘍活性、安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン：非盲検、用量漸増、非無作為化、多施設共同、第 I 相試験。用量漸増期（進行固形癌患者）及び用量漸増期に基づいて設定した推奨用量を用いる拡大期（g*BRCA1* 又は g*BRCA2* 変異を有することが確認された卵巣癌、乳癌又は前立腺癌の患者）から成る。開始用量は 10 mg 1 日 1 回であった。

症例の内訳：5 施設（英国 2 施設、オランダ、ベルギー及びポーランド各 1 施設）で合計 98 例にオラパリブを投与した（平均年齢 54.7 歳、女性 78.6%、ECOG PS 0 又は 1 の患者 93.9%）。投与したオラパリブの用量は、100 mg 1 日 2 回未満（22 例）、100 mg 1 日 2 回（5 例）、200 mg 1 日 2 回（58 例）、400 mg 1 日 2 回（8 例）及び 600 mg 1 日 2 回（5 例）であった。200 mg 1 日 2 回を拡大期の用量として選択したことから、この用量の投与例数が最も多かった。主な原発腫瘍部位は卵巣（54.1%）及び乳房（13.3%）であった。g*BRCA1/2* 変異を有する患者は 60 例（61.2%）であり、そのうち 49 例が卵巣癌患者であった。

有効性の結果：予備的な臨床活性が認められた。患者全体で、RECIST ガイドラインに基づく客観的奏効率（ORR）は 14.3%（14/98 例）であり、奏効例はすべて g*BRCA* 変異が確認された患者又は家族歴から強く疑われる患者であった。g*BRCA1/2* 変異陽性の卵巣癌患者では ORR がより高かった（24.5%、12/49 例）。安定（12 週間以上）は 19 例に認められ、そのうち 14 例で g*BRCA* 変異が確認された。g*BRCA1/2* 変異陽性の卵巣癌患者における病勢進行までの期間の中央値は 115 日であった。

安全性の結果：オラパリブは 10 mg 1 日 1 回～400 mg 1 日 2 回の用量で良好な忍容性を示した。全体（98 例）で比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心（57 例、58.2%）、疲労（52 例、53.1%）、嘔吐（45 例、45.9%）、頻脈（36 例、36.7%）及び食欲不振（30 例、30.6%）であった。有害事象の重症度は、大部分が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。血液学的検査及び血液生化学検査の結果から、オラパリブの安全性に関する問題は特定されなかった。600 mg 1 日 2 回投与で 2 件の用量制限毒性（CTCAE グレード 4 の血小板減少症及び CTCAE グレード 3 の傾眠）が発現したことより、最大耐量は 400 mg 1 日 2 回と判断された。

D081AC00001 試験（食事の影響）：進行固形癌患者におけるオラパリブ（カプセル剤）400 mg 単回投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響を明らかにするための 2 つのパートから成る無作為化非盲検多施設共同第 I 相試験（単回投与及び反復投与、オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回）

主要目的：進行固形癌患者におけるオラパリブ（カプセル剤）投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響を検討する。

主な副次的目的：安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン：進行固形癌患者を対象とした 2 パート、多施設共同、第 I 相試験。パート A は、オラパリブの体内動態プロファイルに及ぼす食事の影響を検討する無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験。3 期のそれぞれで、オラパリブ 400 mg（50 mg カプセルを 8 カプセル）を単回経口投与（前夜から絶食後、高脂肪食摂取後及び標準食摂取後）。各投与期の間に 5～14 日間の休薬期間を設けた。パート B では、パート A 終了後にオラパリブ 400 mg 1 日 2 回を反復投与した。

症例の内訳：パート A には 35 例を組み入れ、うち 32 例（男性 5 例、女性 27 例）が無作為割付けされて、少なくとも 1 回のオラパリブの投与を受けた（3 例は適格性基準を満たさなかった）。オラパリブの投与を受けた 32 例中 1 例が有害事象により治験薬の投与中止に至ったが、その他の症例はパート A を完了し、引き続きパート B に移行した。

薬物動態の結果：高脂肪食及び標準食摂取後にはカプセル剤からのオラパリブ吸収速度が低下し（t_{max} 中央値が 2 時間遅延）、吸収量が増加した（AUC が平均で約 20%増加）。オラパリブのカプセル剤投与前 1 時間及び投与後 2 時間は食事を控えることが適切と考えられた。

有効性の結果：該当せず。

安全性の結果：23 例（71.9%）に 67 件の有害事象が認められた。試験中に報告された有害事象の発現件数及び種類は、当該患者集団及びオラパリブの安全性プロファイルから予想されるものであった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心（6 例、18.8%）、嘔吐及び下痢（それぞれ 4 例、12.5%）、医療機器合併症及び消化不良（それぞれ 3 例、9.4%）であった。他の有害事象の発現例数はいずれも 2 例（6.3%）以下であった。オラパリブの食後投与（標準食又は高脂肪食）と空腹時投与において、安全性プロファイルに臨床的に重要な差はみられなかった。高脂肪食摂取後、標準食摂取後、及び空腹時のいずれの投与条件でも、最も多くみられたオラパリブとの関連性ありと判断された主な有害事象は消化器系の事象であった。

D0810C00009 試験（試験 09）：*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣癌患者に KU-0059436 を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検非比較国際共同多施設共同第 II 相試験

主要目的：生殖細胞系列 *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣癌患者に 2 用量のオラパリブを経口投与し、ORR を指標として有効性を評価する。

主な副次的目的：臨床的ベネフィット率（CR＋PR＋SD）及び PFS を指標として有効性を評価する。また、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：単群、proof-of-concept 試験。2 つのコホートにおいてオラパリブを 28 日間 1 サイクルとして連続投与した。コホート 1 では 400 mg 1 日 2 回、コホート 2 では 100 mg 1 日 2 回を投与した。

症例の内訳：5 カ国の 12 施設（オーストラリアの 3 施設、並びにドイツ、スペイン、スウェーデンの各 1 施設及び米国の 6 施設）で 58 例の女性患者を組み入れた（平均年齢 56.3 歳）。生殖細胞系列 *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣癌であることが確認されていることを組入れ条件とした。既に医療機関の検査による g*BRCA* 変異報告書がある患者も、Myriad Genetic Laboratories Inc.が実施する g*BRCA* 変異検査による確認を必要とした。1 例は治験薬を割り付けられず、全ての解析対象集団から除外された。24 例がオラパリブ 100 mg 1 日 2 回、33 例がオラパリブ 400 mg 1 日 2 回の投与を受けた。100 mg 1 日 2 回群の 6 例は、400 mg 1 日 2 回に増量した投

与を受けた。この患者集団は多くの前治療を受けており、前治療の化学療法レジメンの中央値は3であった。

有効性の結果：治験実施計画書で事前に規定した解析対象集団における有効性の結果を示す。患者全体で、400 mg 1日2回投与の31例中11例（35.5%）及び100 mg 1日2回投与の22例中3例（13.6%）にRECISTガイドラインに基づく客観的奏効が認められた。臨床的ベネフィット率は400 mg 1日2回群（71.0%）で100 mg 1日2回群（45.5%）に比較して高く、奏効期間の中央値（範囲）は400 mg 1日2回群が290日（126～506日）、100 mg 1日2回群が269日（169～288日）であった。腫瘍サイズの最良変化（減少）率は400 mg 1日2回群で29.0%に対し、100 mg 1日2回群では0%であった。PFS中央値（95%信頼区間）は400 mg 1日2回群で226.0日（105～338日）、100 mg 1日2回群で62.5日（56～113日）であった。いずれの投与群でも、臨床的ベネフィット率はFACT-Oの全ドメイン（そのほかの心配項目、精神的健康感、FACT-O症状指数［FOSI］、機能的健康感、身体的健康感、社会／家庭的健康感）の改善に関連した。

安全性の結果：100 mg 1日2回群及び400 mg 1日2回群のいずれにおいても、オラパリブの忍容性は概ね良好であった。2投与群を通じて患者の25%以上に発現した有害事象は、悪心（100 mg 1日2回群及び400 mg 1日2回群でそれぞれ62.5%及び63.6%、以下同様）、疲労（54.2%及び51.5%）、下痢（29.2%及び36.4%）、腹痛（16.7%及び27.3%）及び嘔吐（25.0%及び33.3%）であった。有害事象の重症度は、大部分（87.9%）が軽度又は中等度（CTCAEグレード1又は2）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現したCTCAEグレード3以上の有害事象は、好中球減少症（100 mg 1日2回群及び400 mg 1日2回群でそれぞれ4.2%及び9.1%、以下同様）、腸閉塞（0%及び6.1%）、悪心（12.5%及び6.1%）、嘔吐（8.3%及び6.1%）、低カリウム血症（0%及び9.1%）及び肺塞栓症（8.3%及び0%）であった。死亡例が2例（各投与群1例）報告されたが（有害事象及び病勢進行による）、治験担当医師はこれらの事象とオラパリブ投与との関連性はないと判断した。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、腸閉塞（2例）、悪心（3例）及び嘔吐（3例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は5例に発現し、その内訳は100 mg 1日2回群が1例（うっ血性心不全及び呼吸不全）、400 mg 1日2回群が4例（好中球減少症、腹部膨満及びイレウス、腸管穿孔、小腸閉塞）であった。57例中43例（75.4%）では有害事象による減量又は休薬を必要としなかった。

D0810C00012 試験（試験 12）：白金製剤を用いた化学療法が無効であった *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣癌患者に対し 2 用量のオラパリブを 1 日 2 回経口投与したときの安全性及び有効性を、ペグ化ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤を月 1 回静脈内投与した場合と比較する非盲検無作為化比較国際共同多施設共同第 II 相試験

主要目的：2用量のオラパリブの有効性を、PFS（治験担当医師による評価）を指標としてペグ化ドキソルビシン塩酸塩リポソーム（PLD）と比較する。

主な副次的目的：ORR、病勢コントロール率、奏効期間、腫瘍サイズ、CA-125値、RECISTガイドライン及び／又はCA-125値に基づく奏効率、全生存期間（OS）、安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン：白金製剤を用いた化学療法が無効であった*BRCA1*又は*BRCA2*変異を有する進行卵巣癌患者で、2用量のオラパリブの安全性及び有効性をPLD静注と比較する非盲検、無作為化、比較、多施設共同、第II相試験。患者は白金製剤部分感受性（直近の白金製剤を用いた化学療法レジメンから6～12カ月以内に疾患再発）又は白金製剤抵抗性（6カ月以内に再発）であることを組入れ条件とした。患者を、オラパリブ200 mg 1日2回経口投与（32例）、オラパリブ400 mg 1日2回経口投与（32例）又はPLD 50 mg/m^{2}静注（33例）に1：1：1の割合で無作為割付けした。

症例の内訳：9 カ国（オーストラリア、ベルギー、ドイツ、イスラエル、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国、米国）の 25 施設で 97 例を組み入れた。平均年齢は 55.1 歳（範囲 35～81 歳）、97.9%が白人であり、95.9%の患者は ECOG PS が 0 又は 1 であった。安全性解析対象集団は 96 例であった。

有効性の結果：PFS の主要解析時点で、97 例中 59 例（60.8%）で病勢進行が確認され、その内訳はオラパリブ 200 mg 1 日 2 回群が 19 例、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群が 20 例、PLD 群が 20 例であった。治験担当医師の評価に基づく PFS の解析結果では、オラパリブと PLD の間に統計学的に有意な差は認められなかった（オラパリブの両用量群を併合したハザード比＝0.88、95%信頼区間：0.51～1.56、p=0.6604、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群と PLD 群の比較のハザード比＝0.86、95%信頼区間：0.45～1.62、p=0.6316、オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群と PLD 群の比較のハザード比＝0.91、95%信頼区間：0.48～1.74、p=0.7794）。PFS 中央値（治験担当医師の評価に基づく）は、オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群で 6.5 カ月、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群で 8.8 カ月、PLD 群で 7.1 カ月であった。盲検下独立中央判定に基づく PFS の解析結果は、PFS の主要解析結果と一致していた（両用量群を併合したハザード比＝0.97、95%信頼区間：0.56～1.75、p=0.9200、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群と PLD 群の比較のハザード比＝0.93、95%信頼区間：0.49～1.79、p=0.8346、オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群と PLD 群の比較のハザード比＝1.02、95%信頼区間：0.52～1.98、p=0.9595）。有効性の副次的評価項目ではいずれの項目においても、オラパリブ群と PLD 群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。それぞれの副次的評価項目の結果は、ORR が 25.0%、31.3%及び 18.2%（オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群及び PLD 群の順、以下同様）、4 カ月時点の病勢コントロール率が 65.6%、65.6%及び 57.6%、奏効期間中央値が 5.95 カ月、6.80 カ月及び 5.49 カ月、RECIST ガイドライン及び／又は CA-125 値に基づく奏効率が 37.5%、59.4%及び 39.4%であった。OS の両用量併合群と PLD 群との比較におけるハザード比は 0.85（95%信頼区間：0.42～1.77、p=0.6525）であった。OS の最終解析時点（イベント達成率 34%）における死亡例数は、オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群で 9 例、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群で 11 例、PLD 群で 13 例であった。標的病変のサイズのベースラインからの最良変化率については、オラパリブ群と PLD 群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群、及び両用量併合群と PLD 群との差の最小二乗平均値は、それぞれ 0.3［80%信頼区間：−9.4～10.0、p=0.9670］、−8.4［80%信頼区間：−18.1～1.3、p=0.2667］、−4.1［80%信頼区間：−12.4～4.3、p=0.5335］）。

安全性の結果：全体（3 群合計）で 25%以上の患者に発現した有害事象は、悪心（59.4%、78.1%及び 56.3%［オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群及び PLD 群の順、以下同様］）、疲労（40.6%、65.6%及び 46.9%）、嘔吐（34.4%、50.0%及び 31.3%）、腹痛（37.5%、25.0%及び 37.5%）、下痢（25.0%、37.5%及び 31.3%）、便秘（28.1%、18.8%及び 37.5%）及び頭痛（25.0%、28.1%及び 25.0%）であった。有害事象の重症度は、大部分（91.8%）は CTCAE グレード 1 又は 2 であったが、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の患者の割合は、オラパリブ群（各投与群とも 37.5%）に比較し PLD 群（71.9%）で高かった。重篤な有害事象は、オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群で 15.6%、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群で 18.8%、PLD 群で 15.6%の患者に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、オラパリブ 200 mg 1 日 2 回群で 6.3%、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回群で 3.1%、PLD 群で 9.4%の患者に発現した。臨床検査値、バイタルサイン、診察所見の安全性パラメータに、オラパリブ群及び PLD 群のいずれでも予期しない変化は認められず、新たな懸念をもたらす個々の異常値も認められなかった。

D0810C00020 試験（試験 20）：*BRCA* 変異を有する又は再発性の高悪性度漿液性／未分化卵管卵巣癌及び *BRCA* 変異を有する又はトリプルネガティブ乳癌患者に対する AZD2281 投与時の奏効率及び相互マーカーを検討する非盲検非無作為化第 II 相試験

主要目的：RECIST ガイドラインに基づく ORR を検討する。

主な副次的目的：腫瘍検体の解析によるオラパリブの有効性マーカーの特定、オラパリブ投与例の PFS の検討、並びにオラパリブの安全性及び忍容性プロファイルの検討。

試験デザイン：次の 4 つのグループに患者を組み入れた。1）g*BRCA* 変異の有無が不明のトリプルネガティブ乳癌の患者、2）g*BRCA* 変異陽性であることが判明している乳癌患者、3）g*BRCA* 変異の有無が不明の高悪性度漿液性／未分化卵管卵巣癌患者、4）g*BRCA* 変異陽性であることが判明している卵巣癌患者。いずれの患者も病勢進行が認められるまで、又は治験薬投与中止が患者にとって最も利益になると治験担当医師が判断するまで、オラパリブ 400 mg 1 日 2 回の投与を継続した。組入れ時点で g*BRCA* 変異の有無が不明の患者では、g*BRCA* 変異検査用の血液サンプルの採取を必須とした。*BRCA* 変異の状況及び腫瘍タイプ別のデータ集計については、組み入れ時のグループの振り分けではなく、組み入れ後に確定した情報に基づき実施した。

症例の内訳：合計 91 例の女性患者を（カナダの 6 施設で）組み入れた。このうち 65 例が組織診又は細胞診で確認された卵巣癌（漿液性 58 例、非漿液性 7 例）の患者であった。漿液性卵巣癌の患者 58 例中 13 例及び非漿液性卵巣癌の患者 7 例中 4 例が g*BRCA* 変異を有していた。卵巣癌患者の平均年齢は 59.4 歳（範囲 39～84 歳）であった。患者は多くの前治療を受けており、卵巣癌患者のうち 37 例が既に 3 レジメン以上の化学療法を受けていた。卵巣癌患者 65 例中オラパリブの投与を受けた 64 例を安全性解析対象集団とした。

有効性の結果：

卵巣癌：RECIST ガイドラインで奏効評価可能であった卵巣癌患者全体での ORR は 28.6%であった（18/63 例、95%信頼区間：18.9～40.7%）。この奏効評価可能例（63 例）のうち、g*BRCA* 変異陽性の卵巣癌患者における ORR は、g*BRCA* 変異陰性の卵巣癌患者における ORR に比較し数値上高かった（それぞれ 41.2%［7/17 例、95%信頼区間：21.6～64.0%］及び 23.9%［11/46 例、95%信頼区間：13.9～37.9%］）。卵巣癌患者での有効性の副次的解析の結果は以下のとおりであった。16 週時の病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は 48.4%（95%信頼区間：36.6～60.4%）、奏効期間中央値は 277 日、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率中央値は 14.2%の減少、RECIST ガイドラインに基づく PFS 中央値は 219 日（95%信頼区間：110～273 日）であった。更に、CA-125 で奏効評価可能であった卵巣癌患者 54 例では、13 例（24.1%）が完全奏効、4 例（7.4%）が部分奏効となり、奏効率は 31%（95%信頼区間：21～45%）、CA-125 値のベースラインからの最良変化率は 38.5%の低下であった。卵巣癌患者 64 例中 23 例（35.9%）が、RECIST ガイドライン又は CA-125 値のいずれかに基づく奏効となった。卵巣癌患者全体での RECIST ガイドライン又は CA-125 値のいずれかに基づく PFS 中央値は 108 日（95%信頼区間：55～220 日）であった。

乳癌：乳癌患者全体での ORR は 0%（0/23 例、95%信頼区間：0～14.3%）であった。乳癌患者での有効性の副次的解析の結果は以下のとおりであった。16 週時の病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は 15.4%（95%信頼区間：6.2～33.5%）、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率は 10.1%の増加、RECIST ガイドラインに基づく PFS 中央値は 54 日（95%信頼区間：51～106 日）であった。

安全性の結果：オラパリブ 400 mg 1 日 2 回の忍容性は概ね良好であった。

卵巣癌：卵巣癌患者全体の 25%以上に発現した有害事象は、疲労（70.3%）、悪心（65.6%）、嘔吐（39.1%）、食欲減退（35.9%）及び腹部膨満（25.0%）であった。有害事象の重症度は大部分（93.0%）が軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であった。卵巣癌患者 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の事象は腹痛、下痢、疲労及びヘモグロビン減少であった。卵巣癌患者 1 例が有害事象（慢性呼吸不全）の結果として死亡に至ったが、治験担当医師は同事象をオラパリブと関連性なしと判断した。卵巣癌患者 10 例（15.6%）に重篤な有害事象が認められ、その内容は血小板減少症、左室機能不全、消化器痛、吐血、ヘモグロビン減少、低血糖、背部痛、慢性呼吸不全、呼吸困難及びヘルニア修復であった。オラパリブ投与中止に至った有害事象は卵巣癌患者 5 例（7.8%）に発現し、その内容は腹部膨満（1 例）、下痢（2 例）、嘔吐（1 例）及び末梢性浮腫（1 例）であった。卵巣癌患者 64 例中 23 例（35.9%）が、有害事象のために治験薬を減量又は休薬した。減量又は休薬に至った有害事象は、一般的にオラパリブの投与により発現することが知られている事象（悪心、嘔吐、下痢、疲労、血液学的障害等）であった。

乳癌：乳癌患者全体の 25%以上に発現した有害事象は、悪心（61.5%）、疲労（50.0%）、嘔吐（34.6%）及び食欲減退（26.9%）であった。有害事象の重症度は大部分（89.8%）が軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であった。乳癌患者 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の事象は、呼吸困難、貧血及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少であった。乳癌患者で有害事象による死亡はなかった。乳癌患者 4 例（15.4%）に重篤な有害事象が認められ、その内容は貧血、胸膜感染、脱水、呼吸困難、肺臓炎、気胸及び肺塞栓症であった。オラパリブ投与中止に至った有害事象は乳癌患者 1 例（3.8%）に発現し、その内容は呼吸困難及び肺臓炎であった。乳癌患者 26 例中 4 例（15.4%）が、有害事象のために治験薬を減量又は休薬した。減量又は休薬に至った有害事象は、一般的にオラパリブの投与により発現することが知られている事象又は原疾患に関連する事象であった。

D0810C00042 試験（試験 42）：生殖細胞系列 *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者に対するオラパリブ 1 日 2 回経口投与時の有効性及び安全性を検討する非盲検非無作為化非比較多施設共同第 II 相試験

主要目的：生殖細胞系列 *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを経口投与し、抗腫瘍効果を評価して有効性を検討する。

主な副次的評価項目：生殖細胞系列 *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを経口投与し、客観的奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間及び病勢コントロール率を指標とした有効性、安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン：単群非盲検試験。オラパリブ 400 mg 1 日 2 回の経口投与を開始し、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき病勢進行が確認されるまで、定期的来院により安全性及び有効性を評価した。病勢進行が確認された場合は、オラパリブの投与を中止するが、治験担当医師の判断により他の抗癌治療を受けることができた。

症例の内訳：6 カ国（イスラエル、米国、オーストラリア、ドイツ、スペイン及びスウェーデン）の 13 施設で合計 298 例にオラパリブを投与した（乳癌 62 例、卵巣癌 193 例、膵癌 23 例、前立腺癌 8 例、その他の癌 12 例）。298 例全例を安全性解析対象集団とした。組入れ対象は、標準治療に抵抗性を示し、適切な有効又は根治的治療法が存在しない悪性の固形癌であることが組織診及び／又は細胞診で確認された 18 歳以上の患者であった。また、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される g*BRCA* 変異を有することが確認されていることを条件とした。この多くの前治療を受けている進行癌患者集団の人口統計学的特性は、g*BRCA* 変異の有無に関係なく、それぞれの癌の患者集団をほぼ代表するものであった。

有効性の結果：298 例中 78 例（26.2%）が完全奏効又は部分奏効となった。癌の種類別の奏効例数（率）は、乳癌が 62 例中 8 例（12.9%）、卵巣癌が 193 例中 60 例（31.1%）、膵癌が 23 例中 5 例（21.7%）、前立腺癌が 8 例中 4 例（50.0%）、その他の癌が 12 例中 1 例（8.3%）であった。全体での奏効期間中央値は 208 日、癌の種類別には乳癌が 204 日、卵巣癌が 225 日、膵癌が 134 日、前立腺癌が 326.5 日、その他の癌が 165 日であった。16 週時の病勢コントロール例数（率）は、全体で 298 例中 155 例（52.0%）であり、癌の種類別には乳癌が 62 例中 23 例（37.1%）、卵巣癌が 193 例中 112 例（58.0%）、膵癌が 23 例中 11 例（47.8%）、前立腺癌が 8 例中 5 例（62.5%）、その他の癌が 12 例中 4 例（33.3%）であった。6 カ月時点で無増悪であった患者の割合は、乳癌で 29.0%、卵巣癌で 54.6%、膵癌で 36.4%、前立腺癌で 62.5%であった。12 カ月時点で生存していた患者の割合は、乳癌で 44.7%、卵巣癌で 64.4%、膵癌で 40.9%、前立腺癌で 50.0%であった。

安全性の結果：オラパリブの忍容性は概ね良好であり、新たな安全上の懸念は認められなかった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、疲労（59.1%）、悪心（59.1%）、嘔吐（37.2%）、貧血（32.9%）、下痢（27.2%）及び腹痛（25.8%）であった。298 例中 162 例の患者に、CTCAE グレード 3 以上の事象が発現した。比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の事象は、貧血（17.4%）、疲労（6.4%）及び腹痛（5.7%）であった。減量又は休薬に至った有害事象は 120 例（40.3%）に発現し、その主な事象は貧血（9.7%）、嘔吐（7%）、疲労（5%）、悪心（3.7%）、血小板減少症（3%）及び腹痛（3%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例は少なく（11 例、3.7%）、死亡に至った事象の発現例は 9 例（3%）であった。Hy's law の可能性の基準に合致した患者が 4 例に認められたが、いずれも肝機能検査値異常について治験薬以外の理由により説明ができることが確認された（胆嚢を含む肝転移及び／又は肝臓の病勢進行等）。

D9010C00008 試験：治療歴を有する IV 期の測定可能な結腸直腸癌患者で、マイクロサテライト不安定性（MSI）の状態で層別された患者を対象に、PARP 阻害薬であるオラパリブ単独投与時の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、第 II 相試験

主要目的：結腸直腸癌（CRC）の標準的な併用療法（1 療法又は複数療法）を受けた後で進行した又は前治療が無効であった IV 期の播種性 CRC 患者をマイクロサテライト不安定性（MSI）の状態（MSI 高メチル化［MSI-H］又は非 MSI-H）で層別したうえで、オラパリブの奏効率を検討する。

主な副次的目的：進行 CRC の前治療歴のある患者におけるオラパリブの安全性、忍容性及び毒性を評価する。前治療歴のある進行 CRC 患者をオラパリブで治療したときの PFS 及び OS を、ミスマッチ修復遺伝子の変異の有無で層別した場合及び併合した場合で推定する。

試験デザイン：非盲検第 II 相試験。オラパリブ 400 mg 1 日 2 回の経口投与を開始し、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき病勢進行が確認されるまで、定期的来院により安全性及び有効性を評価する。病勢進行が確認された場合は、オラパリブの投与を中止するが、治験担当医師の判断により他の抗癌治療を受けることができた。

症例の内訳：33 例を組み入れた（MSI-H 群 13 例、非 MSI-H 群 20 例）。両群間で均衡がとれており、全例が治療歴のある IV 期 CRC を代表的する患者であった。17 例（51.5%）が中分化型癌であった。12 例（36.4%）が低分化型癌であり、低分化型癌の患者の割合は非 MSI-H 群（40%）で MSI-H 群（30.8%）に比較し高かった。全例が化学療法による前治療を受けており、MSI-H 群の 3 例（23.1%）及び非 MSI-H 群の 6 例（30.0%）が放射線療法による前治療を受けていた。

有効性の結果：5 例（15.2%）で 4 週間を超えて持続する安定がみられ、その内訳は MSI-H 群が 3 例（23.2%）、非 MSI-H 群が 2 例（10.0%）であった。PFS 中央値は MSI-H 群が 61 日（95%信頼区間：52.0～360.0）、非 MSI-H 群が 55 日（95%信頼区間：49.0～56.0）であった。OS 中央値は非 MSI-H 群が 290.5 日（95%信頼区間：157.0～429.0）であり、MSI-H 群（248.0 日、95%信頼区間：121.0～554.0）に比べ長かった。

安全性の結果：比較的発現頻度の高かった有害事象は悪心、嘔吐、貧血及び疲労であり、それらのほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 の軽度又は中等度の事象であった。全体で 9 例（27.3%）にオラパリブの投与中止を必要とした有害事象が発現した（群別の例数は両群で同程度）。2 例以上に発現した事象は好中球減少症及び胸水であった（いずれも 2 例［6.1%］に発現）。1 例が有害事象である水腎症及び胸水により死亡に至ったが、治験担当医師はこれらの事象をオラパリブ投与との関連性なしと判断した。その他に 27 例が病勢進行により死亡に至った。減量又は休薬に至った有害事象で比較的発現頻度の高かったものは貧血（5 例、15.2%）、悪心（4 例、12.1%）及び嘔吐（4 例、12.1%）であった。

2.7.4.2.2　全般的な曝露状況

臨床プログラム全体を通じ、2016 年 12 月 15 日までに 6558 例の患者がオラパリブの投与を受けたと推定される。本申請ではオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回の評価に重点を置いているが、アストラゼネカ社が実施した臨床試験でこの用法・用量の投与を受けた患者は 482 例であった（表 1）。なお。試験 24 の結果から、カプセル剤と錠剤では推奨用量が異なることが明らかになっている。これまでにオラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者は 766 例であった。

SOLO2 試験では、データカットオフ時点でオラパリブ群の患者の 42.6%が投与を継続しており、また、曝露期間が 12 カ月以上であった患者は 62.1%であった（範囲 1～151 週間、2.7.4.2.2.1項参照）。試験 19 のオラパリブ群で 12 カ月以上曝露された患者は 39.7%、6 年超曝露された患者は 11.0%であった（2.7.4.2.2.2項参照）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットでオラパリブの曝露期間が 12 カ月を超えた患者の多くは SOLO2 試験の患者であり、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データで曝露期間が 4 年を超えた患者の多くは試験 19 の患者であった。これらの併合データセットの他の試験は、多くが第 I 相試験又は第 II 相試験であったため、症例数が少なく、また、曝露期間も比較的短かった。

表 1　　錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データのオラパリブ曝露患者数（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

試験名／併合データセット	オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回投与例数（全ての腫瘍）	オラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回投与例数（全ての腫瘍）
SOLO2 試験	195（日本人 8 例を含む）	0
試験 19	0	136
錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ	**482（日本人 27 例を含む）**	**0**
SOLO2 試験	195（日本人 8 例を含む）	0
試験 24：第 I 相相対バイオアベイラビリティ（錠剤 300 mg 1 日 2 回投与例のみ、グループ 4 及びグループ 6）	24	0
試験 04：第 I 相食事の影響及び QT	57	0
試験 06：第 I 相腎機能障害試験	43	0
試験 07：第 I 相 CYP3A4 阻害及び QT	56	0
試験 08：第 I 相 CYP 誘導	19	0
D081CC00001 試験：第 I 相内分泌療法剤の体内動態試験	69	0
試験 01：第 I 相日本人単独療法試験	19（全て日本人）	0
カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ	**0**	**766（日本人 6 例を含む）**
試験 19	0	136
試験 24：第 I 相相対バイオアベイラビリティ（カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与例のみ、グループ 1 及びグループ 6）	0	37
D081AC00001 試験：第 I 相食事の影響試験	0	31
D0810C00001 試験：第 I 相用量漸増試験（日本人患者）	0	6（全て日本人）
試験 02：第 I 相 FTIM 試験（初めてヒトに投与する試験）	0	8
D0810C00007 試験：第 I 相濃度反応試験	0	12
D0810C00008 試験：第 II 相 g*BRCA* 乳癌 proof-of-concept 試験	0	27
試験 09：第 II 相 g*BRCA* 卵巣癌 proof-of-concept 試験	0	33
試験 12：第 II 相 g*BRCA* 卵巣癌単独療法の用量設定	0	55
試験 20：第 II 相再発性卵巣癌及び乳癌	0	90
試験 42：第 II 相進行 g*BRCA* 変異陽性腫瘍	0	298
D9010C00008 試験：第 II 相結腸直腸癌	0	33

2.7.4.2.2.1 全般的曝露状況：SOLO2 試験

SOLO2 試験では 295 例（日本人 14 例を含む）の患者がオラパリブ 196 例（日本人 8 例を含む）又はプラセボ 99 例（日本人 6 例を含む）に無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。*BRCA* 変異を有することを選択条件としたため、295 例全例が *BRCA* 変異陽性であった。オラパリブ群に割り付けられた 1 例（非日本人）は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外された。データカットオフ（2016 年 9 月 19 日）時点での投与継続例は、全体集団では 195 例中 96 例（32.7%）であり、その内訳はオラパリブ群 83 例（42.6%）、プラセボ群 13 例（13.1%）であった。日本人集団でのデータカットオフ時点での投与継続例は 14 例中 5 例であり、その内訳はオラパリブ群 4 例、プラセボ群 1 例であった。

全体集団及び日本人集団の投与期間中の患者例数をみると、経時的な投与継続患者の割合はプラセボ群に比較しオラパリブ群で高く、投与開始後約 3 カ月の時点から群間に差が認められた。本試験ではオラパリブ維持療法の長期的な曝露状況が確認された（表 2）。

表 2　全般的な曝露状況（SOLO2 試験：安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
投与期間	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
治験薬投与例	195 (100.0)	99 (100.0)	8	6
3 カ月以上	180 (92.3)	77 (77.8)	[redacted]	
6 カ月以上	154 (79.0)	44 (44.4)		
12 カ月以上	121 (62.1)	21 (21.2)	5	2
18 カ月以上	98 (50.3)	16 (16.2)	[redacted]	
24 カ月以上	59 (30.3)	9 (9.1)		

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.4 及び日本人集団における表 11.3.1.4 から引用
（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

表 3に示すように、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても総投与期間の中央値はプラセボ群に比較しオラパリブ群で長かった（全体集団：84.1 週［19.4 カ月］vs 24.3 週［5.6 カ月］、日本人集団 [redacted] 週［[redacted] カ月］vs [redacted] 週［[redacted]カ月］）。全体集団におけるオラパリブ群の総投与期間の中央値は実投与期間とほぼ同様であったことから、ほとんどの患者で割り付けられた治療の投与が可能であったことが示唆される。日本人集団では、総投与期間に比べて実投与期間の中央値がやや短かったが、概して全体集団と同様の傾向であった。

全体集団及び日本人集団においてオラパリブを予定した用量（300 mg 1 日 2 回）で投与された期間の中央値は、それぞれ 39.0 週間（約 9.0 カ月）及び 41.5 週（9.6 カ月）であった。また、全体集団及び日本人集団におけるオラパリブの相対用量強度の平均値（標準偏差）／中央値（範囲）はそれぞれ 91.2%（13.48）／98.4%（8.0～100.0%）及び 84.2%（18.89）／90.0%（48.0～100.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

表 3　　投与期間（SOLO2 試験：安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		オラパリブ 300 mg bd 195 例	プラセボ bd 99 例	オラパリブ 300 mg bd 8 例	プラセボ bd 6 例
総投与期間	平均値（標準偏差）	75.6 (42.65)	39.0 (35.10)	81.8 (34.12)	38.6 (47.13)
	中央値（範囲）	84.1 (1 - 151)	24.3 (4 - 137)	83.9 (36 - 120)	12.1 ([redacted])
	投与期間の合計（週）	14733	3859	654	232
実投与期間	平均値（標準偏差）	73.3 (42.15)	38.7 (34.99)	74.0 (29.46)	38.6 (47.13)
	中央値（範囲）	81.3 (0 - 151)	24.3 (4 - 137)	68.9 (36 - 112)	12.1 ([redacted])
	投与期間の合計（週）	14290	3828	592	232
予定された用量	平均値（標準偏差）	55.7 (42.73)	37.2 (34.23)	42.4 (31.36)	37.9 (46.14)
での実投与期間	中央値（範囲）	39.0 (0 - 146)	23.9 (0 - 131)	41.5 (6 - 99)	11.9 ([redacted])
	投与期間の合計（週）	10809	3682	339	227

実投与期間とは、投与を受けなかった日を除いて患者が実際に治験薬を投与された日数である。
総投与期間とは、治験薬の初回投与以降の期間をいい、投与を受けなかった日を考慮しない日数である。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.1 及び日本人集団における表 11.3.1.1 から引用
（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

表 4に示すように、全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもオラパリブ群では有害事象により減量又は休薬を必要とした患者の割合がプラセボ群に比較し高かった。SOLO2 試験の治験実施計画書では減量が許容されるのは 2 回までであり、減量した場合は残りの治験期間中は減量した用量で投与を続けることとした。しかしデータをみると 3 回減量した患者が少数例おり、4 回減量した患者も 1 例確認された（日本人集団において 3 回以上減量した症例なし）。これらの患者についてその詳細を確認したところ、オラパリブを減量後に増量したため、後になって減量が必要となった例であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の付録 12.2.5.1 参照）。

表 4　　治験薬の休薬及び減量状況（SOLO2 試験：安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
予定された開始用量で投与された患者	はい	189 (96.9)	94 (94.9)	8	6
	いいえ	6 (3.1)	5 (5.1)	0	0
休薬を必要としなかった患者		89 (45.6)	76 (76.8)	3	6
休薬を必要とした患者	休薬あり（回数問わず）	106 (54.4)	23 (23.2)	[redacted]	
	休薬回数 1 回	45 (23.1)	17 (17.2)		
	休薬回数 2 回	25 (12.8)	3 (3.0)		
	休薬回数 3 回以上	36 (18.5)	3 (3.0)		
休薬理由 [a]	有害事象	85 (43.6)	18 (18.2)		
	外科手術	9 (4.6)	2 (2.0)	0	0
	その他	36 (18.5)	8 (8.1)	[redacted]	
減量を必要としなかった患者		136 (69.7)	93 (93.9)	5	6
減量を必要とした患者	減量あり（回数問わず）	59 (30.3)	6 (6.1)		
	減量回数 1 回	30 (15.4)	6 (6.1)		
	減量回数 2 回以上 [b]	[redacted]			
減量理由 [c]	有害事象	53 (27.2)	3 (3.0)		
	有害事象として報告されなかった臨床検査値異常	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
	その他	10 (5.1)	2 (2.0)	0	0
減量又は休薬を必要としなかった患者		84 (43.1)	74 (74.7)	3	6
減量又は休薬を必要とした患者 [c]		111 (56.9)	25 (25.3)	[redacted]	
減量又は休薬の理由 [d]	有害事象	89 (45.6)	18 (18.2)		
	有害事象として報告されなかった臨床検査値異常	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
	外科手術	9 (4.6)	2 (2.0)	0	0
	その他	42 (21.5)	9 (9.1)	[redacted]	
休薬と減量の両処置のあった患者	休薬と減量の両処置あり（回数問わず）	54 (27.7)	4 (4.0)		

a　複数回にわたり休薬した患者では中断理由も複数の場合があるが、同一理由は 1 回のみ計上。
b　いかなる場合でも、最終的な減量は 200 mg 1 日 2 回までとした。
c　複数回にわたり減量した患者では減量理由も複数の場合があるが、同一理由は 1 回のみ計上。
d　複数回にわたり減量又は休薬を必要とした患者では減量又は休薬の理由も複数の場合があるが、同一理由は 1 回のみ計上。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.2 及び日本人集団における表 11.3.1.2 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

試験中の時期別の平均 1 日投与量を表 5に示す。オラパリブ群の大多数の患者では、平均 1 日投与量として 600 mg のオラパリブが投与されていた。

表 5　　オラパリブの時期別の平均 1 日投与量（SOLO2 試験：安全性解析対象集団）

	時期別例数（%）				
	3 カ月以下	3 カ月超 6 カ月以下	6 カ月超 9 カ月以下	9 カ月超 12 カ月以下	12 カ月超
オラパリブの 1 日投与量（mg）	195 例 例数（%）	184 例 例数（%）	156 例 例数（%）	140 例 例数（%）	122 例 例数（%）
500 mg 超 600 mg 以下	166 (85.1)	140 (76.1)	117 (75.0)	94 (67.1)	81 (66.4)
400 mg 超 500 mg 以下	18 (9.2)	27 (14.7)	27 (17.3)	28 (20.0)	29 (23.8)
400 mg 以下	11 (5.6)	17 (9.2)	12 (7.7)	18 (12.9)	12 (9.8)

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.5 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.2.2.2　　全般的曝露状況：試験 19

試験 19 では 265 例が無作為割付けされ、264 例に治験薬が投与された。その内訳は、オラパリブ群が 136 例、プラセボ群が 128 例であった。これらのうち、実施医療機関の検査又は Myriad CLIA 検査により g*BRCA* 変異を有することが確認された患者は 96 例（オラパリブ群 53 例、プラセボ群 43 例）であった。

最終解析（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で治験薬の投与を継続していた患者は 15 例（5.7%）であり、その内訳はオラパリブ群が 14 例、プラセボ群が 1 例であった。これらのオラパリブ群の投与継続例 14 例は、いずれも投与期間が 6 年を超えていた（第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.1.1.1［データカットオフ：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日］参照）。

本試験では、オラパリブ維持療法の長期的な曝露状況が確認された（表 6）。

表 6　　全般的曝露状況（試験 19：安全性解析対象集団）

曝露期間	オラパリブ（カプセル剤） 400 mg bd 136 例 例数（%）	プラセボ bd 128 例 例数（%）
1 年以上	54 (39.7)	14 (10.9)
2 年以上	32 (23.5)	5 (3.9)
3 年以上	24 (17.6)	3 (2.3)
4 年以上	20 (14.7)	1 (0.8)
5 年以上	18 (13.2)	1 (0.8)
6 年以上	15 (11.0)	1 (0.8)
7 年以上	2 (1.5)	0

第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.1.26.1 から引用（試験 19 のデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.2.3 オラパリブの曝露状況：オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおけるオラパリブ維持療法の曝露量については、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.9.2 に示した。SOLO2 試験以外のほとんどの試験は、短期曝露を予定していた第 I 相臨床薬理試験であった。対象患者 482 例中、6 カ月間の曝露を受けた患者は 231 例（47.9%）、12 カ月間の曝露を受けた患者は 145 例（30.1%）であった。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでオラパリブの曝露期間が 12 カ月を超えた患者の例数は、SOLO2 試験での例数とほぼ同じであった（表 2参照）。

2.7.4.2.2.4 オラパリブの曝露状況：オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ

オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データにおけるオラパリブ維持療法の曝露量については、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.9.2 に示した。対象患者 766 例中、6 カ月間の曝露を受けた患者は 325 例（42.4%）、12 カ月間の曝露を受けた患者は 140 例（18.3%）であった。カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データでオラパリブ曝露期間が 4 年を超えた患者の例数は、試験 19 での例数と同じであった（表 6参照）。

2.7.4.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

SOLO2 試験と試験 19 の患者集団の人口統計学的特性は概ね類似しており、予定している適応症の患者集団を代表するものであった。錠剤併合データ及びカプセル剤併合データは様々な適応症を対象とする試験を含んでおり、今回の承認申請で予定している適応症の患者集団を代表するものとはなっていない。したがって、人口統計学的特性についての併合は不適切と考えられるため、各試験別の人口統計学的特性の情報を記載する。

2.7.4.2.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性：SOLO2 試験

人口統計学的特性及び基準値特性は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても投与群間で均衡がとれていた。

SOLO2 試験に参加した患者は予定適応症を代表する患者と考えられた。患者の大多数は 2 型の上皮性卵巣癌（高悪性度漿液性、高悪性度類内膜、高悪性度混合型及び未分化癌）に分類される高悪性度腫瘍であった。

全体集団における化学療法剤の前治療歴の中央値は 2.0 レジメン（範囲 2～13 レジメン）、白金製剤による化学療法剤の前治療歴の平均は 2.6 レジメン（中央値 2.0、範囲 2～7 レジメン）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.10.3 及び表 11.1.10.7 参照）。日本人集団における化学療法剤の前治療歴の中央値は 2.5 レジメン（範囲 2～6 レジメン）、白金製剤による化学療法剤の前治療歴の平均は 3.1 レジメン（中央値 2.5 レジメン、範囲 2～6 レジメン）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の日本人集団における表 11.1.10.3 及び表 11.1.10.7 参照）。

全体集団において試験開始時点で報告頻度が高かった（患者全体で 10%以上）併発疾患は、高血圧（22.0%）、貧血（21.0%）、疲労及び低マグネシウム血症（それぞれ 14.9%）、不眠（12.2%）、便秘、甲状腺機能低下症及び末梢ニューロパチー（それぞれ 11.9%）並びに不安

（11.5%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」表 11.1.12.4 参照）。また、日本人集団において試験開始時点で報告頻度の高かった併発疾患は、便秘及び末梢性感覚ニューロパチー、貧血、季節性アレルギー、不眠症及び脱毛症であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の日本人集団における表 11.1.12.4 参照）。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、併用薬の種類は進行癌患者集団で予想されるものであった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.15.1 及び表 11.1.15.2、及び日本人集団における表 11.1.15.1 及び表 11.1.15.2 参照）。

表 7　人口統計学的特性（SOLO2 試験：最大解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 196 例	プラセボ bd 99 例	オラパリブ 300 mg bd 8 例	プラセボ bd 6 例
年齢（歳）				
平均（標準偏差）	57.0 (9.20)	56.6 (8.90)	63.0 (7.35)	65.2 (11.05)
中央値（範囲）	56.0 (28 - 83)	56.0 (39 - 78)	65.0 (51 - 72)	66.5 ([redacted])
年齢区分、例数（%）				
50 歳未満	38 (19.4)	25 (25.3)	0	0
50 歳以上 65 歳未満	118 (60.2)	52 (52.5)	3	3
65 歳以上	40 (20.4)	22 (22.2)	5	3
人種、例数（%）				
白人	173 (88.3)	91 (91.9)	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	0	0	0
アジア人	22 (11.2)	7 (7.1)	8	6
その他	0	1 (1.0)	0	0
ECOG PS, n (%)、例数（%）				
(0) 通常の活動	162 (82.7)	77 (77.8)	8	6
(1) 活動制限あり	32 (16.3)	22 (22.2)	0	0
(2) 日中の 50%以上ベッド外	0	0	0	0
不明	[redacted]		0	0
原発腫瘍部位、例数（%）				
卵巣	162 (82.7)	86 (86.9)	5	6
卵管	13 (6.6)	4 (4.0)	[redacted]	
原発性腹膜	18 (9.2)	9 (9.1)		
その他	[redacted]	[redacted]	0	0
不明			0	0
腫瘍の組織学的異型度、例数（%）				
高分化(G1)	0	0	0	0
中分化(G2)	16 (8.2)	6 (6.1)	[redacted]	
低分化(G3)	167 (85.2)	85 (85.9)	4	3
未分化(G4)	5 (2.6)	3 (3.0)	[redacted]	
評価不能(GX)	7 (3.6)	5 (5.1)	1	2
不明	[redacted]		0	0

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.4.1 及び表 11.1.8、及び日本人集団における表 11.1.4.1 及び表 11.1.8 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.2.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性：試験 19

人口統計学的特性及び基準値特性は、投与群間で均衡がとれていた（表 8）。試験 19 の患者集団の人口統計学的特性は、SOLO2 試験の患者集団と類似していた。

表 8 人口統計学的特性（試験 19：最大解析対象集団）

特性	オラパリブ（カプセル剤） 400 mg bd 136 例	プラセボ bd 128 例
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	58.9 (10.95)	58.5 (9.89)
中央値（範囲）	58.0 (21 - 89)	59.0 (33 - 84)
年齢区分、例数（%）		
50 歳未満	30 (22.1)	20 (15.5)
50 歳以上 65 歳未満	61 (44.9)	74 (57.4)
65 歳以上	45 (33.1)	35 (27.1)
人種、例数（%）		
白人	130 (95.6)	126 (97.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (1.5)	1 (0.8)
アジア人	2 (1.5)	2 (1.6)
その他	2 (1.5)	0
ECOG PS、例数（%）		
（0）通常の活動	110 (80.9)	95 (73.6)
（1）活動制限あり	23 (16.9)	30 (23.3)
（2）日中の 50%以上ベッド外	1 (0.7)	2 (1.6)
不明	2 (1.5)	2 (1.6)
原発腫瘍部位、例数（%）		
卵巣	119 (87.5)	109 (84.5)
卵管	3 (2.2)	3 (2.3)
原発性腹膜	14 (10.3)	16 (12.4)
その他	0	1 (0.8)[a]
腫瘍の組織学的異型度、例数（%）		
高分化（G1）	0	0
中分化（G2）	36 (26.5)	34 (26.4)
低分化（G3）	97 (71.3)	89 (69.0)
未分化（G4）	2 (1.5)	4 (3.1)
評価不能（GX）	1 (0.7)	2 (1.6)

a 「その他」は卵管采

第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 表 11.1.4 及び表 11.1.15 から引用（試験 19 のデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.4.2.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性：オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの各試験

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットに含まれる試験は、病期の異なる癌の多様な患者集団を対象としているため、人口統計学的データは併合しなかった。この併合データセットに含まれる SOLO2 試験を含む 8 試験の主要な人口統計学的特性及び基準値の特性を表 9に要約する。表 9に示したデータは、これらの試験の全体集団でのデータであり、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与群のみのデータではない。錠剤併合データセットの患者の大多数は卵巣癌であったが、乳癌、大腸癌、前立腺癌、皮膚癌等の他の固形癌の患者も含まれている。概して、患者は前治療として多数の抗癌療法を受けていた。詳細については第 5 部の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 9　オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者）

試験名 無作為割付け例数/ 投与例数	年齢/性別/人種	Performance status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
SOLO2 試験 295 例/294 例 （錠剤併合データ 195 例）	28～83 歳（平均 57.0 歳）/ 全例が女性/ 白人 173 例（88.3%）、 アジア人 22 例（11.2%）、 黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例（0.5%）	ECOG PS ≤1	白金製剤感受性再発卵巣癌	全投与例が化学療法による前治療あり 中央値で 2.0 レジメン（範囲 2～7）の前治療	全例が *BRCA* 変異陽性
試験 24：バイオアベイラビリティ（グループ 4 及び 6） 24 例/24 例 （錠剤併合データ 24 例）	40～78 歳（平均 56 歳）/ 女性 23 例（95.8%）、 男性 1 例（4.2%）/ 白人 23 例（95.8%）、 アジア人 1 例（4.2%）	ECOG PS ≤2	乳癌又は卵巣癌	全例が化学療法による前治療あり グループ 4 及び 6 の前治療のレジメン数は中央値で 4.0	全例が g*BRCA* 変異陽性
試験 04：食事の影響（パート C） 60 例/55 例 （錠剤併合データ 57 例、パート B の 2 例を含む）	36～79 歳（平均 60.0 歳）/ 女性 42 例（76.3%）、 男性 13 例（23.6%）/ 白人 54 例（98.2%）、 その他 1 例（1.8%）	ECOG PS ≤2（54 例［98.2%］が ECOG PS ≤1、1 例は不明）	進行固形癌。主な原発部位は卵巣（19 例、34.5%）、乳房（9 例、16.3%）、肺（4 例、7.3%）、結腸直腸（3 例、5.5%）、腹膜（2 例、3.6%）、前立腺（2 例、3.6%）	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 5 例、*BRCA*wt/VUS 8 例、47 例は検査未実施。
試験 07： イトラコナゾール相互作用試験（パート C） 59 例/54 例（錠剤併合データ 56 例、パート B の 2 例を含む）	34～82 歳（平均 61.0 歳）/ 女性 38 例（70.4%）、 男性 16 例（29.6%）/ 白人 51 例（94.4%）、 アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人、その他の人種が各 1 例（1.9%）	ECOG PS ≤2（53 例［98.1%］が ECOG PS ≤1、1 例が PS 2）	進行固形癌。主な原発部位は卵巣（20 例、37.0%）、膵臓（6 例、11.1%）、直腸（4 例、7.4%）、乳房、子宮頸部及び頭頸部（各 3 例、5.6%）、胆管、結腸、結腸直腸、肺、腹膜及び子宮（各 2 例、3.7%）	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 6 例、*BRCA*wt/VUS 8 例、45 例は検査未実施。

表 9　　オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者）

試験名 無作為割付け例数/ 投与例数	年齢/性別/人種	Performance status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
試験 08： リファンピシン相互作用試験（パート B のみ） 22 例/19 例（錠剤併合データ 19 例）	31～79 歳（平均 58.0 歳）/ 女性 16 例（84.2%）、 男性 3 例（15.8%）/ 白人 19 例（100.0%）	ECOG PS ≤2（16 例［84.2%］が ECOG PS ≤1、3 例が PS 2）	進行固形癌。主な原発部位は乳房及び卵巣（各 6 例、26.3%)、結腸（2 例、10.5%）	全例が前治療あり	不明
試験 01： 日本人第 I 相試験（パート B のみ） 23 例/23 例（錠剤併合データ 19 例）	34～77 歳（平均 54.1 歳）/ 女性 15 例（65.2%）、 男性 8 例（34.8%）/ アジア人（日本人）23 例（100.0%）	ECOG PS ≤2（18 例［78.3%］が ECOG PS 0）	進行固形癌。主な原発部位は乳房（5 例、21.7%）、卵巣（4 例、17.4%）、子宮頸部及び子宮（各 2 例、8.7%）	ベースラインでの前治療のレジメン数は中央値で 3	
D081CC00001 試験： 内分泌療法剤の薬物動態学的相互作用試験（パート B のみ） 79 例/79 例（錠剤併合データ 69 例）	29～79 歳（平均 58.3 歳）/ 女性 64 例（81.0%）、 男性 15 例（19.0%）/ 白人 73 例（92.4%）、 アジア人 2 例（2.5%）、 黒人／アフリカ系アメリカ人 2 例（2.5%）、その他 2 例（2.5%）	ECOG PS ≤2（78 例［98.7%］が ECOG PS ≤1、1 例が PS 2）	進行固形癌。主な原発部位は卵巣（36 例、45.6%）、乳房（16 例、20.3%）	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 21 例、*BRCA*wt 9 例、46 例は検査未実施、3 例不明
D0816C00006 試験： 腎機能障害試験（パート B のみ） 56 例/43 例（錠剤併合データ 43 例）	32～76 歳（平均 61.9 歳）/ 男性 19 例（44.2%）、 女性 24 例（55.8%）/ 白人 42 例（97.7%）、 アジア人 1 例（2.3%）	41 例（95.3%）が ECOG PS ≤1、2 例はデータなし	進行固形癌で腎機能が正常又は軽度／中等度腎機能障害を有する患者。主な原発部位は卵巣（12 例、27.9%）、腎臓（5 例、11.6%）、乳房（4 例、9.3%）	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 3 例、*BRCA*wt 4 例、35 例は検査未実施

SOLO2 試験、試験 24、試験 04、試験 07、試験 08、試験 01、D081CC00001 試験及び試験 D0816C00006 の治験総括報告書から引用

2.7.4.2.3.4　人口統計学的特性及びその他の特性：オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データの各試験

オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセットに含まれる試験は、病期の異なる癌の多様な患者集団を対象としているため、人口統計学的データは併合しなかった。この併合データセットに含まれる試験 19 を含む 12 試験の主要な人口統計学的特性及び基準値の特性を表 10 に要約する。表 10に示したデータは、これらの試験の全体集団でのデータであり、オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与群のみのデータではない。カプセル剤併合データセットの患者の大多数は卵巣癌であったが、乳癌、大腸癌、前立腺癌、皮膚癌等の他の固形癌の患者も含まれている。概して、患者は前治療として多数の抗癌療法を受けていた。詳細については第 5 部の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 10　オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者）

試験名	年齢/性別/人種	Performance Status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
D0810C00001 試験 12 例（カプセル剤併合データ 6 例）	20 歳以上 75 歳未満（平均 55.8 歳） 男性 6 例、女性 6 例 全例がアジア人（日本人）	WHO PS ≤2	進行固形癌。乳房（4 例）、肺（2 例）、食道、肝臓、結腸、直腸、胸腺又は不明（各 1 例）	全例が化学療法による前治療あり	検査せず
試験 02 98 例（カプセル剤併合データ 8 例）	18 歳以上（平均 54.7 歳） 女性 78.6%、白人 89.8%	ECOG PS ≤2	進行固形癌、BRCA*1/2* 卵巣癌、前立腺癌、乳癌。主な原発部位は卵巣（54.1%）、乳房（13.3%）、大腸（5.1%）、前立腺（4.1%）、皮膚（4.1%）	98%が化学療法による前治療あり（1～11 レジメン、最も多いのは白金製剤による療法）。4 レジメン以上が 65.3%	98 例中 60 例で g*BRCA1/2* 変異陽性を確認し、そのうち 49 例が卵巣癌患者
D0810C00007 試験 60 例（カプセル剤併合データ 12 例）	18 歳以上（平均 54.7 歳） 全例が女性 全例が白人	ECOG PS <2	待機的手術が予定されている中等度及び高リスクの乳癌患者	集計せず	検査せず。1 例は g*BRCA* 変異を確認
D081AC00001 試験 31 例（カプセル剤併合データ 31 例）	18 歳以上（平均 58.5 歳） 女性 83.9% 全例が白人	ECOG PS ≤1	進行固形癌	全例が化学療法による前治療あり	検査せず。1 例は *BRCA* 変異を確認
D0810C00008 試験 54 例（カプセル剤併合データ 27 例）	18 歳以上（平均 44.7 歳） 全例が女性 白人 94.4%	ECOG PS ≤2	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する局所進行（外科手術及び／又は放射線療法で治癒不能）又は転移性乳癌	54 例中 53 例が化学療法による前治療あり。54 例中 36 例が 3 レジメン以上の前治療	全例が g*BRCA1* 又は g*BRCA2* 変異陽性
試験 09 57 例（カプセル剤併合データ 33 例）	18 歳以上（平均 56 歳） 全例が女性 白人 93%	ECOG PS ≤2	*BRCA1/2* 変異を有する進行又は再発性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）	全例が化学療法による前治療あり。57 例中 45 例が 3 レジメン以上の前治療	全例が g*BRCA1/2* 変異陽性

表 10　オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者）

試験名	年齢/性別/人種	Performance Status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
試験 12 97 例（カプセル剤併合データ 55 例）	18 歳以上（平均 55.1 歳） 全例が女性 白人 97.9%	ECOG PS ≤2	*BRCA1/2* 変異を有する進行又は再発性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）。白金製剤抵抗性又は標準治療が適さない患者	97 例中 96 例が化学療法による前治療あり。63%が 3 レジメン以上の前治療	全例が g*BRCA1/2* 変異陽性
試験 19 265 例（カプセル剤併合データ 136 例）	18 歳以上（平均 58.7 歳） 全例が女性 白人 96.6%	ECOG PS ≤2	白金製剤感受性の再発性で悪性度の高い漿液性卵巣癌（卵管癌又は原発性腹膜癌を含む）。白金製剤による化学療法で部分奏効又は完全奏効した患者（維持療法）	265 例中 264 例が化学療法による前治療あり。中央値で 3 レジメンの化学療法による前治療	136 例が *BRCA* 変異あり（生殖細胞系列及び／又は腫瘍）
試験 20 90 例（カプセル剤併合データ 90 例）	18 歳以上（卵巣癌は平均 59.4 歳、乳癌は平均 48.2 歳） 全例が女性 白人は卵巣癌で 90.6%。乳癌で 69.2%	ECOG PS ≤2	*BRCA*m 又は悪性度の高い漿液性／未分化卵巣癌及び *BRCA*m 又はトリプルネガティブの乳癌。卵巣癌 64 例、乳癌 26 例	全例が化学療法による前治療あり。卵巣癌の 64 例中 37 例及び乳癌の 26 例中 19 例が 3 レジメン以上の前治療	g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者 10 例
試験 24 197 例（カプセル剤併合データ 37 例）	18 歳以上（範囲 19～78 歳） 白人 129 例、その他 6 例 女性 121 例、男性 14 例	ECOG PS ≤2	標準治療に抵抗性又は適切で有効な標準治療が存在しない進行固形癌、若しくは g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌又は乳癌	患者の大多数が化学療法による前治療あり	グループ 1 及び 6 の患者 77 例中 76 例が g*BRCA1/2* 変異あり。その他のグループでは *BRCA* 状態の情報を収集せず

表 10　オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに含めた各試験の主な人口統計学的特性及び基準値の特性（オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者）

試験名	年齢/性別/人種	Performance Status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
試験 42 298 例（カプセル剤併合データ 298 例）	18 歳以上（平均 55.3 歳） 白人 95%、女性 91.3%	ECOG PS ≤2	標準治療に抵抗性又は適切で有効な標準治療が存在しない進行固形癌。原発腫瘍部位は乳房（62 例）、卵巣（193 例）、膵臓（23 例）、前立腺（8 例）、そのほか（12 例）	患者の 24.5%が 3 レジメン以上の化学療法による前治療	全例が g*BRCA1/2* 変異陽性
D9010C00008 試験 33 例（カプセル剤併合データ 27 例）	18 歳以上（平均 57.85 歳） 白人 87.9% 男性 54.5%	ECOG PS 0 又は 1	前治療歴のある IV 期の測定可能病変のある結腸直腸癌患者	全例が化学療法による前治療あり	情報収集せず

D0810C00001 試験、試験 02、D0810C00007 試験、D081AC00001 試験、D0810C00008 試験、試験 09、試験 12、試験 19、試験 20、試験 24、試験 42 及び D9110C00008 試験の治験総括報告書から引用

オラパリブに関連する臨床検査所見及び／又は臨床診断名

オラパリブの臨床開発プログラム全体（図 1）について正式で詳細なデータ評価を実施した結果、オラパリブ投与に関連する臨床検査所見及び／又は臨床診断名として下記のものが特定された。なお、錠剤に関するデータを含めた後も、この評価結果は変更されていない。

- 胃腸障害：悪心及び嘔吐、下痢、口内炎、消化不良、上腹部痛
- 血液毒性：貧血（ヘモグロビン減少）、好中球減少症（好中球数減少）、血小板減少症（血小板数減少）、リンパ球減少症（リンパ球数減少）、白血球減少症（白血球数減少）、平均赤血球容積増加
- 一般・全身障害：疲労（無力症を含む）
- 神経系障害：頭痛、浮動性めまい、味覚異常
- 代謝及び栄養障害：食欲減退
- 生化学検査所見：血中クレアチニン増加

これらの所見に関連する臨床検査データの詳細は、2.7.4.4項、有害事象データの詳細は2.7.4.6.1項に示す。

オラパリブ併用投与試験の安全性データに、臨床プログラムを通じた通常の医薬品安全性監視活動のデータを加えて検討した場合も、オラパリブに関し上記以外の副作用が追加特定されることはなかった。

2.7.4.3 有害事象：SOLO2 試験

本項には、SOLO2 試験の有害事象データを記載する。臨床検査データは2.7.4.4項に記載する。SOLO2 試験のデータと試験 19 のデータの比較及び錠剤とカプセル剤の比較は2.7.4.5項に記載する。オラパリブの副作用及び重要な潜在的リスクについては2.7.4.6項に、バイタルサインのデータは2.7.4.7項に記載する。

2.7.4.3.1 有害事象の解析；SOLO2 試験

SOLO2 試験の有害事象の概要

SOLO2 試験では試験期間中に大多数の患者で有害事象が発現したが、概して非重篤で低グレード（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、投与中止に至ることはなかった。したがって、オラパリブは維持療法薬として適していることが示唆された（表 11）。

有害事象の概要（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群の 8 例全例で有害事象が報告されたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は [redacted] 例のみであり、概して非重篤で低グレード（CTCAE グレード 1 又は 2）であった（CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 144 件中 12 件［第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書の日本人集団における表 11.3.2.1.1 参照］）。日本人集団における有害事象の発現状況は、全体集団における結果と概ね類似していた（表 11）。なお、全体集団と日本人集団の有害事象発現頻度の比較に際しては、日本人集団の症例数が少ないことに注意を払うべきと考える。

表 11　有害事象の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例数	192 (98.5)	94 (94.9)	8	5
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	180 (92.3)	62 (62.6)	8	3
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	72 (36.9)	18 (18.2)	[redacted]	
死亡に至った有害事象	[redacted]		0	0
重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）	35 (17.9)	8 (8.1)	[redacted]	
治験薬の投与中止に至った有害事象	21 (10.8)	2 (2.0)		

[a] 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
[b] 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.1 及び日本人集団における表 11.3.2.1.1 から引用
（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.1　比較的よく見られる有害事象：SOLO2 試験

比較的発現頻度の高かった有害事象の器官別大分類は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」並びに「血液およびリンパ系障害」であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.5 参照）。

SOLO2 試験の全体集団のいずれかの投与群で患者の 10%以上に発現（又は日本人集団で 2 例以上発現）した有害事象を表 12に示す。これらの有害事象の多くは、プラセボ群に比較しオラパリブ群で発現頻度が高かった。SOLO2 試験において、基本語でオラパリブ群での発現頻度がプラセボ群に比較し 5%以上高かった有害事象は悪心、貧血、疲労、嘔吐、下痢、味覚異常、頭痛、食欲減退、咳嗽、浮動性めまい、発熱、呼吸困難、好中球減少症、血中クレアチニン増加、白血球減少症、血小板減少症、好中球数減少、膀胱炎、インフルエンザ様疾患及び血小板数減少であった。腹痛の発現頻度は、オラパリブ群に比較しプラセボ群で 5%以上高かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.1 参照）。

比較的よく見られる有害事象（日本人集団）

日本人集団において比較的発現頻度の高かった有害事象は、貧血、悪心、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、全体集団においても同様に比較的発現頻度が高く、また、曝露期間で調整した発現率でも同様の傾向であり、これまでに報告されているオラパリブの安全性プロファイルと一致していた（表 12）。

表 12　比較的発現頻度の高かった有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 10%以上の患者に発現又は日本人集団で 2 例以上発現）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例数	192 (98.5)	94 (94.9)	8	5
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	12 (12.1)	[redacted]	
貧血	84 (43.1)	7 (7.1)		
好中球減少症	23 (11.8)	5 (5.1)	0	0
白血球減少症	20 (10.3)	1 (1.0)	0	0
胃腸障害	176 (90.3)	75 (75.8)	7	3
悪心	148 (75.9)	33 (33.3)	[redacted]	
嘔吐	73 (37.4)	19 (19.2)		
下痢	64 (32.8)	20 (20.2)	0	0
腹痛	47 (24.1)	31 (31.3)	[redacted]	
便秘	40 (20.5)	23 (23.2)		
消化不良	22 (11.3)	8 (8.1)		
上腹部痛	21 (10.8)	12 (12.1)	0	0
口内炎	20 (10.3)	6 (6.1)	3	2
一般・全身障害および投与部位の状態	152 (77.9)	48 (48.5)	6	2
疲労	74 (37.9)	15 (15.2)	[redacted]	
無力症	61 (31.3)	27 (27.3)	0	0
発熱	26 (13.3)	6 (6.1)	[redacted]	
倦怠感	5 (2.6)	2 (2.0)	3	2
感染症および寄生虫症	107 (54.9)	40 (40.4)	7	2
鼻咽頭炎	21 (10.8)	11 (11.1)	2	2
尿路感染	18 (9.2)	10 (10.1)	0	0
膀胱炎	[redacted]		[redacted]	
上気道感染	14 (7.2)	5 (5.1)		
臨床検査	57 (29.2)	14 (14.1)	7	1
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	1 (1.0)	[redacted]	
好中球数減少	14 (7.2)	1 (1.0)		
白血球数減少	11 (5.6)	1 (1.0)		
リンパ球数減少	[redacted]			
血小板数減少				
代謝および栄養障害	88 (45.1)	26 (26.3)	4	3
食欲減退	43 (22.1)	11 (11.1)	3	2
低マグネシウム血症	28 (14.4)	10 (10.1)	[redacted]	
筋骨格系および結合組織障害	90 (46.2)	46 (46.5)	3	3
関節痛	29 (14.9)	15 (15.2)	[redacted]	
背部痛	23 (11.8)	13 (13.1)		

表 12　比較的発現頻度の高かった有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 10%以上の患者に発現又は日本人集団で 2 例以上発現）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
神経系障害	111 (56.9)	32 (32.3)	4	1
味覚異常	52 (26.7)	7 (7.1)	3	1
頭痛	49 (25.1)	13 (13.1)	[redacted]	
浮動性めまい	26 (13.3)	5 (5.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (37.9)	14 (14.1)	[redacted]	
咳嗽	33 (16.9)	5 (5.1)	0	0
呼吸困難	23 (11.8)	1 (1.0)	0	0

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書の表 11.3.2.2.1、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

SOLO2 試験では、オラパリブ群の投与期間の中央値がプラセボ群より 3 倍以上長かったことから（2.7.4.2.2.1項参照）、有害事象についての全般的な発現頻度に加え、曝露期間で調整した 1000 患者・年当たりの発現率を表 13に示す。

オラパリブ群での発現頻度がプラセボ群に比較し 5%以上高かった一部の有害事象（食欲減退、下痢、頭痛及び発熱）の曝露期間で調整した発現率は、両投与群で同程度又はプラセボ群で高い結果であった。このことから、本試験で認められたこれらの有害事象の発現頻度の差は、両投与群の投与期間の差で説明できると考えられる。ただし、オラパリブ群での発現頻度がプラセボ群に比較し 5%以上高かった有害事象の多く（貧血、咳嗽、浮動性めまい、味覚異常、呼吸困難、疲労、白血球減少症、悪心、好中球減少症及び嘔吐）については、曝露期間で調整しても発現率はプラセボ群に比較してオラパリブ群で高かった。このうち、貧血、浮動性めまい、味覚異常、疲労、白血球減少症、悪心、好中球減少症及び嘔吐は、アストラゼネカ社がオラパリブの副作用とみなしている事象である。咳嗽及び呼吸困難については、いずれもほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、呼吸困難の 1 例でオラパリブの減量が必要であった以外は、オラパリブの減量又は投与中止に至った患者は認められなかった。また、咳嗽及び呼吸困難の発現頻度は、いずれも SOLO2 試験のオラパリブ群、試験 19 のオラパリブ群、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データで同程度であった（表 23）。

表 13　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）の曝露期間で調整した発現率（1000 患者・年）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

基本語	オラパリブ 300 mg bd 1000 患者･年当たりの発現率	プラセボ bd 1000 患者･年当たりの発現率
有害事象発現率	21367.46	10142.84
悪心	1903.15	538.33
貧血	465.66	90.98
疲労	403.51	221.24
嘔吐	352.29	257.08
下痢	292.98	286.54
無力症	301.77	407.76
味覚異常	231.88	94.79
頭痛	220.75	188.77
腹痛	191.20	467.15
食欲減退	186.60	148.26
便秘	164.23	345.27
咳嗽	132.85	64.42
関節痛	112.18	206.50
低マグネシウム血症	111.77	136.10
浮動性めまい	104.90	64.82
発熱	99.25	80.25
背部痛	87.18	178.89
呼吸困難	86.45	12.36
好中球減少症	85.00	65.00
消化不良	83.42	106.33
血中クレアチニン増加	79.48	12.68
上腹部痛	78.93	164.06
鼻咽頭炎	77.03	147.44
口内炎	75.46	80.92
白血球減少症	74.19	12.73
尿路感染	66.38	134.04

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.2　有害事象発現時期：SOLO2 試験

有害事象の多くは、投与開始後 3 カ月以内に発現していた。発現時期別（1～28 日目、29～56 日目、57～84 日目、85～112 日目、113 日目以降）の有害事象解析の詳細な結果は、第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.3 に示した。表 14には、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 から引用した投与開始後 3 カ月（1～90 日目）以内及び投与開始後 3～6 カ月（91～180 日目）に発現した主要な有害事象を示す。

SOLO2 試験の最初の 3 カ月間では、両投与群とも大多数の患者で治験薬が投与されていたことから、この 3 カ月間の有害事象発現頻度の評価では、両投与群の曝露期間の差を考慮すること

なしに直接的な比較が可能である。したがって、この検討によりオラパリブ投与に関連する有害事象を確認するための追加情報が得られる。

無力症、食欲減退及び頭痛に関しては、曝露期間で調整した発現率は両投与群で同程度であったが、投与開始後 3 カ月以内の発現頻度はプラセボ群に比較してオラパリブ群で高かった。この結果から、無力症、食欲減退及び頭痛とオラパリブ投与の関連性は否定できないと考えられる。

腹痛及び背部痛の投与開始 0～3 カ月における発現頻度はオラパリブ群に比較してプラセボ群で高く、また、上腹部痛、便秘、下痢、低マグネシウム血症、鼻咽頭炎、発熱、口内炎及び上気道感染の同期間における発現頻度は両投与群で同程度であった。この結果から、これらの有害事象とオラパリブ投与の関連性はないと考えられる。

表 14　主な有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始後 3 カ月以内及び投与開始後 3～6 カ月における発現時期別例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

基本語	0～3 カ月		3～6 カ月	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 189 例 例数（%）	プラセボ bd 93 例 例数（%）
悪心	138 (70.8)	27 (27.3)	21 (11.1)	9 (9.7)
疲労	61 (31.3)	12 (12.1)	14 (7.2)	3 (3.2)
貧血	58 (29.7)	4 (4.0)	20 (10.6)	2 (2.2)
無力症	48 (24.6)	14 (14.1)	13 (6.9)	8 (8.6)
嘔吐	48 (24.6)	10 (10.1)	14 (7.4)	9 (9.7)
味覚異常	43 (22.1)	6 (6.1)	[redacted]	
頭痛	37 (19.0)	8 (8.1)	7 (3.7)	2 (2.2)
下痢	34 (17.4)	14 (14.1)	17 (9.0)	5 (5.4)
食欲減退	34 (17.4)	7 (7.1)	5 (2.6)	1 (1.1)
便秘	21 (10.8)	13 (13.1)	8 (4.2)	5 (5.4)
低マグネシウム血症	21 (10.8)	6 (6.1)	[redacted]	
腹痛	20 (10.3)	16 (16.2)	13 (6.9)	11 (11.8)
浮動性めまい	17 (8.7)	3 (3.0)	[redacted]	
消化不良	16 (8.2)	5 (5.1)	8 (4.2)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	16 (8.2)	1 (1.0)	[redacted]	
呼吸困難	[redacted]		5 (2.6)	1 (1.1)
関節痛	14 (7.2)	11 (11.1)	7 (3.7)	3 (3.2)
上腹部痛	13 (6.7)	7 (7.1)	3 (1.6)	1 (1.1)
咳嗽	12 (6.2)	3 (3.0)	10 (5.3)	1 (1.1)
口内炎	11 (5.6)	5 (5.1)	3 (1.6)	1 (1.1)
好中球減少症	10 (5.1)	4 (4.0)	6 (3.2)	3 (3.2)
白血球減少症	10 (5.1)	1 (1.0)	[redacted]	
背部痛	9 (4.6)	8 (8.1)	4 (2.1)	2 (2.2)
発熱	8 (4.1)	3 (3.0)	6 (3.2)	2 (2.2)
鼻咽頭炎	5 (2.6)	5 (5.1)	7 (3.7)	2 (2.2)

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。主な有害事象は投与開始後 3 カ月間におけるオラパリブ群での発現頻度の降順に表示。
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.7.3 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.3 治験薬との関連性ありと判断された有害事象：SOLO2 試験

治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現頻度は、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても高かった（オラパリブ群 195 例中 180 例［92.3%］、プラセボ群 99 例中 62 例［62.6%］）。プラセボ群においても治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現頻度が高かったことは、二重盲検状態が保持された状況下で試験が実施されたことを示唆している。比較的発現頻度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は、悪心、貧血及び疲労であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.8［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象の多くは CTCAE グレード 2 以下であり、CTCAE グレード 3 以上の有害事象が発現した患者はオラパリブ群で 58 例（29.7%）、プラセボ群で 7 例（7.1%）であった。オラパリブ群で発現頻度が高かった CTCAE グレード 3 以上の治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、貧血（36 例、18.5%）、無力症、悪心及び好中球数減少（それぞれ 5 例、2.6%）、好中球減少症及び嘔吐（それぞれ 4 例、2.1%）であり、これら以外の事象はいずれも 3 例以下の発現であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.7［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群 8 例中 8 例、プラセボ群 6 例中 3 例で治験薬との関連性ありと判断された有害事象が報告された。オラパリブ群において比較的発現頻度の高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、貧血、好中球数減少、白血球数減少（それぞれ 5 例）及び悪心（4 例）であった。

2.7.4.3.1.4 CTCAE グレード 3 以上の有害事象：SOLO2 試験

SOLO2 試験では約 3 分の 1（295 例中 90 例、30.5%）の患者で CTCAE グレード 3 以上の有害事象が報告された。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現例は、オラパリブ群 72 例（36.9%）、プラセボ群 18 例（18.2%）であり、発現頻度はプラセボ群に比較しオラパリブ群で数値上高かった。CTCAE グレード 1 の有害事象の発現例はオラパリブ群 33 例（16.9%）、プラセボ群 39 例（39.4%）、CTCAE グレード 2 の有害事象の発現例はオラパリブ群 87 例（44.6%）、プラセボ群 37 例（37.4%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。プラセボ群における CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現頻度は、対象患者集団が背景要因として重度の毒性を有している割合を示すと考えられる。

SOLO2 試験のオラパリブ群に発現した比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血であった（表 15）。貧血以外では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は非常に低かった（最大で 3.1%）

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群 8 例中 [redacted] 例で CTCAE グレード 3 以上の有害事象が報告された。[redacted]。オラパリブ群において比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血であった。貧血以外に 2 例以上報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象はなかった（表 15）。

表 15　CTCAE グレード 3 以上の有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

基本語	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例	72 (36.9)	18 (18.2)	[redacted]	
貧血	38 (19.5)	2 (2.0)		
無力症	6 (3.1)	2 (2.0)	0	0
悪心	[redacted]		0	0
嘔吐	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
腹痛	5 (2.6)	3 (3.0)	0	0
好中球減少症	5 (2.6)	4 (4.0)	0	0
好中球数減少	[redacted]		[redacted]	
白血球減少症			0	0
血小板数減少			[redacted]	
白血球数減少			0	0
疲労			0	0
下痢			0	0
口内炎			0	0
胃癌			[redacted]	
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
呼吸困難	[redacted]		0	0
腸閉塞	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口腔内潰瘍形成	[redacted]		0	0

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5、本概要付録 表 2.7.4.11.3.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.5　死亡：SOLO2 試験

試験期間中の死亡例は、安全性解析対象集団 294 例（最大解析対象集団として 295 例）中 72 例であり、その内訳はオラパリブ群が 45 例（23.0%）、プラセボ群が 27 例（27.3%）であった（表 16）。これらのうちの 2 例を除いては、いずれも原疾患のみに関連する死亡であった[redacted]の 1 例（被験者 [redacted]）は [redacted]最終投与から 177 日後に死亡に至った。また、[redacted]の 1 例（被験者 [redacted]）は、その後に[redacted]最終投与から [redacted]、[redacted]最終投与から約 3 カ月後に死亡に至った（有害事象の [redacted] に関しては[redacted]項参照）。この他に[redacted]の 1 例（被験者 [redacted]）は病勢進行のため投与 213 日目に治験薬の投与を中止し、810 日目に死亡したが、死因は不明とされた。更に、[redacted]の 2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）は、病勢進行により死亡に至ったが、誤って病勢進行以外の原因による死亡に分類された。

SOLO2 試験で死亡に至った患者全例の要約を表 16に示す。また、死因が原疾患に関連しない死亡に分類された患者一覧を表 17に示す。

死亡（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、有害事象による死亡は報告されていない。[redacted]死亡が報告されたが、いずれも原疾患に関連した死亡であった。

表 16　死亡（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
総死亡例数	45 (23.0)	27 (27.3)	[redacted]	
原疾患に関連した死亡（最終投与後 30 日以内の死亡）	0	0	0	0
原疾患に関連した死亡（最終投与後 30 日以降の死亡）	42 (21.4)	25 (25.3)	[redacted]	
原疾患に関連しない死亡	3 (1.5)	2 (2.0)	0	0
有害事象による死亡（最終投与後 30 日以内の死亡）	0	0	0	0
有害事象による死亡（最終投与後 30 日以降の死亡）	[redacted]		0	0
原疾患及び有害事象に関連した死亡（最終投与後 30 日以降の死亡）			0	0
原疾患に関連しない又は有害事象に関連のない死亡（最終投与後 30 日以降の死亡）			0	0
死因不明			0	0

a　被験者[redacted]
b　被験者[redacted]
c　被験者[redacted]及び[redacted]
d　被験者[redacted]

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書の表 11.3.3.1.1 及び日本人集団における表 11.3.3.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.5.1　死亡に至った有害事象

[redacted]が有害事象により死亡に至り、同事象は治験担当医師により原疾患とも関連性ありと判断された（表 16）。この患者（被験者[redacted]）は[redacted]を発症していた（有害事象の[redacted]に関しては[redacted]項参照）。有害事象の[redacted]は試験開始後 526 日目（追跡調査期間中）に報告され、治験担当医師によりオラパリブとの関連性ありと判断された。この患者は試験開始後 680 日目、[redacted]の最終投与から 177 日後に死亡に至った（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.3.2.1 及び付録 12.2.7.1.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

[redacted]は、有害事象により死亡に至ったが、同有害事象は[redacted]最終投与から[redacted]に発現した（表 16）。本患者（被験者[redacted]）は[redacted]を発症していた（有害事象の[redacted]に関しては[redacted]項参照）。有害事象の[redacted]は試験開始後 659 日目（追跡調査期間後）に報告され、患者は試験開始後 667 日目、[redacted]最終投与から 442 日後に死亡に至った（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.3.2.1 及び付録 12.2.7.1.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

[redacted]は病勢進行により死亡したが（それぞれ、腸閉塞［[redacted]最終投与から 475 日後］、卵巣癌［[redacted]最終投与から 418 日後］、死因不明［[redacted]最終投与から 598 日後］）、誤って病勢進行以外の原因による死亡に分類された。

表 17　　原疾患に関連する死亡以外の死亡に関する一覧（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

被験者番号	性別/年齢	有害事象（MedDRA 基本語）	オラパリブとの関連性	投与開始から有害事象発現までの期間	死亡前の最後の投与量	最終投与から死亡までの期間	投与開始から死亡までの期間
[redacted]							
[redacted]	女性/7[redacted]歳（非日本人）	急性骨髄性白血病	あり	526 日	300 mg/日	177 日	680 日
[redacted]	女性/6[redacted]歳（非日本人）	腸閉塞	該当せず	病勢進行により 128 日目に[redacted]投与中止	300 mg/日	475 日	602 目
[redacted]	女性/5[redacted]歳（非日本人）	卵巣癌	該当せず	病勢進行により 165 日目に[redacted]投与中止	600 mg/日	418 日	582 日
[redacted]							
[redacted]	女性/4[redacted]歳（非日本人）	急性骨髄性白血病	該当せず	病勢進行により 226 日目に[redacted]投与中止	急性骨髄性白血病の発現前約 3 カ月間にわたりオラパリブ投与	442 日	667 日
[redacted]	女性/6[redacted]歳（非日本人）	死亡	該当せず	病勢進行により 213 日目に[redacted]投与中止	該当せず	598 日	810 日

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1、付録 12.2.4.1、付録 12.2.5.1 及び付録 12.2.7.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.6 重篤な有害事象：SOLO2 試験

SOLO2 試験の全体集団のオラパリブで 2 例以上報告された重篤な有害事象を表 18に示す。SOLO2 試験では、重篤な有害事象の発現は少なかったが、その発現頻度は、投与期間中及び 30 日間の追跡調査期間中のいずれにおいてもプラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった（ただし、オラパリブ群の投与期間の中央値はプラセボ群より 3 倍以上長かった）。比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」並びに「胃腸障害」であった。

基本語別の重篤な有害事象では、ほとんどが 1 例のみの発現であった。最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は貧血であり、それ以外でオラパリブ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、腹痛、深部静脈血栓症、胃癌（有害事象の胃癌に関しては2.7.4.6.2.2項参照のこと）及び腸閉塞であった。オラパリブ群では 52 件の重篤な有害事象が発現したが、同一患者で 2 回以上発現した重篤な有害事象は貧血（7 例で 12 件）、腸閉塞（3 例で 4 件）及び末梢性浮腫（1 例で 2 件）であった。[redacted]に発現した重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応及び過敏症であり、いずれも造影剤投与に関連して発現した事象であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.4.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

オラパリブ群では、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現頻度は低く（[redacted] 例、[redacted]%）、2 例以上に発現した事象は貧血（[redacted] 例、[redacted]%）のみであった。[redacted]（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.4.1.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

オラパリブ群で報告された 52 件の重篤な有害事象の大多数が投与期間中に発現しており、安全性追跡調査期間中に発現した重篤な有害事象は 10 件であった。有害事象の MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍は、30 日間の追跡調査期間終了後も収集している（2.7.4.6.2項参照）。オラパリブ群で本解析のカットオフ時点で未消失／未回復であった重篤な有害事象は 9 件のみであり（腹痛及び深部静脈血栓症［それぞれ 2 件］、貧血、疲労、血中クレアチニン増加、MDS 及び筋力低下［それぞれ 1 件］）、多くの重篤な有害事象は処置を講ずることなく、又は一時的な減量又は休薬後に回復が認められた。死亡に至ったことが判明した重篤な有害事象は[redacted]であった（表 17及び第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.4.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

<u>重篤な有害事象（日本人集団）</u>

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群 8 例中[redacted]の重篤な有害事象が報告された。[redacted]オラパリブ群で報告された重篤な有害事象は、腸閉塞、胃癌[redacted]過敏症[redacted]アナフィラキシー反応[redacted]であった。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。なお、オラパリブ群で報告された[redacted]（被験者番号 [redacted]）の因果関係については、データカットオフ後の治験薬投与開始 957 日目に同一患者に新たに悪性リンパ腫が発現したことから、[redacted]と治験薬との関連性が再考され、治験薬との関連性ありに変更となった（下記の症例の詳細を参照のこと）。

被験者番号 [redacted]

BRCA1 変異を有する[redacted]の日本人女性卵巣癌患者で重篤な有害事象である[redacted]が報告された。本患者は過去に 2 レジメンの白金製剤を含む化学療法を受けていた。

患者は胃部不快感のため来院し、CT 及び MRI 検査にて胃壁の肥厚が認められた（治験薬投与開始 517 日目）。胃内視鏡検査を実施し（治験薬投与開始 522 日目）、生検の病理組織検査の結果、[redacted]（CTCAE グレード 3、[redacted]）と確定診断された（治験薬投与開始 533 日目）。[redacted]に対して手術を実施し（治験薬投与開始 553 日目）、その後胃癌の事象の回復が認められた（治験薬投与開始 601 日目）。[redacted]に対する術後治療は実施されていない。治験担当医師は、[redacted]と治験薬との因果関係なしと判断した。

治験薬投与開始 908 日目に新たに悪性リンパ腫（CTCAE グレード 3）が発現した。新たな原発性悪性疾患は[redacted]であり、転移部位は[redacted]及び[redacted]であった。治験担当医師は、新たな悪性リンパ腫発現後に[redacted]と治験薬との因果関係を再考し、治験薬との因果関係ありに変更した。

表 18　重篤な有害事象（全体集団のオラパリブ群で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
重篤な有害事象発現例数	35 (17.9)	8 (8.1)	[redacted]	
血液およびリンパ系障害	[redacted]		0	0
貧血			0	0
胃腸障害	8 (4.1)	5 (5.1)	[redacted]	
腸閉塞	3 (1.5)	1 (1.0)		
腹痛	[redacted]		0	0
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）	5 (2.6)	1 (1.0)	[redacted]	
胃癌	[redacted]			
血管障害	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
免疫系障害	[redacted]			
アナフィラキシー反応				
過敏症				

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1、本概要付録 表 2.7.4.11.8.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.3.1.7　投与中止に至った有害事象：SOLO2 試験

SOLO2 試験で報告された投与中止に至った有害事象を表 19に示す。SOLO2 試験で投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった。投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は貧血及び好中球減少症／好中球数減少のみであり、それ以外はいずれもいずれかの投与群で 1 例のみの発現であった。オラパリブ群で報告された投与中止に至った有害事象の多く（21 例中 18 例）は、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された（第

5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.5.1.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、四肢痛であった。本事象は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

表 19　投与中止に至った有害事象（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

基本語	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
投与中止に至った有害事象発現例数	21 (10.8)[a]	2 (2.0)	[redacted]	
貧血	[redacted]			
好中球減少症/好中球数減少				
胃癌				
浸潤性乳管癌				
骨髄異形成症候群				
急性骨髄性白血病				
白血球減少症				
血小板減少症	1 (0.5)	1 (1.0)		
うつ病	[redacted]			
注意力障害				
肺臓炎				
腹痛				
悪心				
アレルギー性皮膚炎				
筋力低下				
四肢痛				
末梢性浮腫				
赤芽球数増加				

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
a　この他にオラパリブ群の 1 例（被験者 [redacted]）がグレード 4 の好中球減少症により治験薬の投与を中断し、休薬期間が 30 日を超えた後で慢性骨髄単球性白血病と診断されて投与を中止した。
同一の器官別大分類／基本語の複数の有害事象により投与を中止した場合、当該患者は当該器官別大分類／基本語に 1 回のみ計上した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1、本概要付録表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

投与中止に至った有害事象に関する患者別の主要な情報については、第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.5.2.1（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）に示した。オラパリブ群で投与中止に至った有害事象の大多数（24 件中 15 件）は、治験薬の投与中

止により回復したことが確認されている。オラパリブ群で投与中止に至った有害事象のうち 9 件は、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された。その内訳は、AML [redacted]（CTCAE グレード 5[redacted]）、MDS [redacted]（CTCAE グレード 4[redacted]）、貧血 [redacted]（CTCAE グレード 3[redacted]）、腹痛 [redacted]（CTCAE グレード 3[redacted]）、末梢性浮腫 [redacted]（CTCAE グレード 3[redacted]）、筋力低下 [redacted]（CTCAE グレード 3[redacted]）、胃癌 [redacted]（CTCAE グレード 3[redacted]）及び肺臓炎 [redacted]（CTCAE グレード 1[redacted]）であった。オラパリブ群で投与中止に至った有害事象 24 件中 6 件は治験薬投与開始後 30 日以内に発現し、また、6 件は他の有害事象による治験薬休薬中に発現した。オラパリブ群で比較的発現頻度の高い有害事象（悪心、貧血、疲労、嘔吐、下痢及び無力症）のうち、投与中止に至った有害事象は貧血[redacted]及び悪心[redacted]のみであった。有害事象によりオラパリブの投与中止に至った患者の大多数（21 例中 18 例）の発現事象は、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.5.1.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

プラセボ群で投与中止に至った有害事象は 2 例に 2 件発現した。被験者 [redacted] では、重篤な有害事象である[redacted]（CTCAE グレード 3）が治験薬投与開始 596 日後に発現したが、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。被験者 [redacted] では、血小板減少症（CTCAE グレード 3）が治験薬投与開始 22 日後に発現し、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。これらの事象については、いずれも回復が確認されている。

2.7.4.3.1.8 減量又は休薬に至った有害事象：SOLO2 試験

SOLO2 試験では約 3 分の 1 の患者で減量又は休薬に至った有害事象が報告された。オラパリブ群で減量又は休薬が必要であった有害事象は、概してオラパリブに関連することが知られている事象であった。

2.7.4.3.1.8.1 減量

SOLO2 試験で減量が必要であった有害事象については、第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1（データカットオフ：2016 年 9 月 19 日）を参照のこと。減量が必要であった有害事象の多くは、プラセボ群に比較しオラパリブ群で発現頻度が高かった。

- SOLO2 試験で減量が必要であった有害事象の発現頻度は、プラセボ群（3 例、3.0%）に比較しオラパリブ群（49 例、25.1%）で数値上高かった。
- オラパリブ群で減量が必要であった主な有害事象は、貧血（12.8%）、疲労及び無力症（それぞれ 3.1%）、白血球減少症及び好中球減少症（それぞれ 1.5%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。
- 減量の多くは投与開始後初期に行われた（投与開始から最初の減量までの期間の中央値はオラパリブ群で 4.1 カ月、プラセボ群で 2.8 カ月）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.9.8 参照）。

減量に至った有害事象（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で治験薬の減量が必要な有害事象が報告された。[redacted]。オラパリブ

群で報告された治験薬の減量が必要な有害事象は、貧血[redacted]であった。本事象は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

2.7.4.3.1.8.2 休薬

SOLO2 試験で休薬が必要であった有害事象については、第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.2 を参照のこと。休薬が必要であった有害事象の多くは、プラセボ群に比較しオラパリブ群で発現頻度が高かった。

- SOLO2 試験で休薬が必要であった有害事象の発現頻度は、プラセボ群（18 例、18.2%）に比較しオラパリブ群（88 例、45.1%）で数値上高かった。
- オラパリブ群で休薬が必要であった主な有害事象は、貧血（21.0%）、嘔吐（7.2%）、悪心（5.6%）、好中球減少症（4.6%）、疲労（3.6%）、腹痛、下痢及び白血球減少症（それぞれ 3.1%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。
- 休薬の多くは投与開始後初期に行われた（投与開始から最初の休薬までの期間の中央値はオラパリブ群で 2.6 カ月、プラセボ群で 0.7 カ月）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.9.8 参照）。

休薬に至った有害事象（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団では、オラパリブ群 8 例中[redacted]で治験薬の休薬が必要な有害事象が報告された。[redacted]。[redacted]群で報告された治験薬の休薬が必要な有害事象は、貧血[redacted]、胃癌、腸閉塞、好中球数減少、四肢痛、血小板数減少及び上気道感染[redacted]であった。これらのうち、貧血[redacted]、好中球数減少、四肢痛及び血小板数減少[redacted]は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。なお、胃癌については、SOLO2 試験のデータカットオフ後に因果関係が再考され、治験薬との関連性ありに変更された（詳細については2.7.4.6.2.2項（二次性悪性腫瘍）を参照のこと）。

2.7.4.3.1.9 その他の重要な有害事象

SOLO2 試験で、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象として報告されなかったその他の重要な有害事象はなかった。

2.7.4.4 臨床検査値の評価：SOLO2 試験

2.7.4.4.1 血液学的検査：SOLO2 試験

血液学的検査項目のうちヘモグロビン、好中球数、血小板数及びリンパ球数の検査値の変動はオラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、それらの詳細についてはそれぞれ2.7.4.6.1.1項、2.7.4.6.1.2項、2.7.4.6.1.3項及び2.7.4.6.1.4項に記載する。主要な血液学的検査項目における投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数を表 20に示す。ヘモグロビンを除き、オラパリブ群で認められた血液学的検査値の変動は概して軽度から中等度であり、最大 CTCAE グレードがグレード 3 又は 4 であった患者は少数であった。オラパリブ群での CTCAE グレード 3

以上の貧血の発現は 19.5%であり、貧血による投与中止は 3.1%であった（2.7.4.3.1.4項及び2.7.4.3.1.7項参照）。貧血に関する有害事象の詳細については2.7.4.6.1.1項を参照のこと。有害事象として報告されたその他の血液学的検査値異常により投与中止に至った患者は少数であった（表 19）。

添付文書（案）では、オラパリブの使用上の注意の重要な基本的注意として「貧血、好中球減少、血小板減少等の血液毒性があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、重篤な血液毒性あるいは本剤投与中止後も症状が回復せず輸血依存がみられる場合は、適切な血液学的検査を考慮すること。前治療により血液毒性がみられる場合は、貧血、好中球数及び血小板数等が回復するまで本剤の投与開始を延期すること。」と記載する。

SOLO2 試験におけるこれらの重要な検査項目の結果は、2.7.4.6.1項の該当する項に要約する。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける重要な検査項目の結果は、2.7.4.5.2項に記載する。その他の血液学的検査項目に関する情報は、第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」に記載した。

血液学的検査（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群の 8 例中 [redacted] で CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値の異常が認められた。[redacted]。ヘモグロビン以外の主要な血液学的検査項目で認められた異常値は、概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であった（表 20）。なお、日本人集団における貧血、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症及び平均赤血球容積増加の発現状況については、それぞれ2.7.4.6.1.1項、2.7.4.6.1.2項、2.7.4.6.1.3項、2.7.4.6.1.4項、2.7.4.6.1.5項及び2.7.4.6.1.14項に記載した。日本人集団において、重篤又は治験薬の投与中止に至った貧血、好中球減少症及び血小板減少症の報告はなかった。

表 20　　主要な血液学的検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

検査項目	対象集団	投与群	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
ヘモグロビン	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	33/195 (16.9)	91/195 (46.7)	37/195 (19.0)	[redacted]	0
		プラセボ	31/99 (31.3)	61/99 (61.6)	7/99 (7.1)		0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	1/8	3/8	[redacted]		0
		プラセボ	2/6	3/6			0
リンパ球数	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	59/177 (33.3)	57/177 (32.2)	42/177 (23.7)	18/177 (10.2)	1/177 (0.6)
		プラセボ	57/91 (62.6)	21/91 (23.1)	12/91 (13.2)	1/91 (1.1)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	5/8	[redacted]	2/8	0	0
		プラセボ	5/6		1/6	0	0
好中球数	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	94/193 (48.7)	41 193 (21.2)	45/193 (23.3)	11/193 (5.7)	2/193 (1.0)
		プラセボ	65/98 (66.3)	19/98 (19.4)	11/98 (11.2)	3/98 (3.1)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	[redacted]	3/8	[redacted]		0
		プラセボ		2/6			0
白血球数	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	61/195 (31.3)	80/195 (41.0)	44/195 (22.6)	9/195 (4.6)	1/195 (0.5)
		プラセボ	52/99 (52.5)	37/99 (37.4)	9/99 (9.1)	1/99 (1.0)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	1/8	2/8	[redacted]	0	0
		プラセボ	4/6	2/6		0	0
血小板数	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	114/195 (58.5)	73/195 (37.4)	5/195 (2.6)	3/195 (1.5)	0
		プラセボ	77/99 (77.8)	19/99 (19.2)	2/99 (2.0)	1/99 (1.0)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	5/8	1/8	[redacted]		0
		プラセボ	3/6	3/6			0

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 及び日本人集団における表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.4.2 血液生化学検査：SOLO2 試験

SOLO2 試験では、血液生化学検査値に新たな変動は認められなかった（表 21）。クレアチニン値の変動はオラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、その詳細については2.7.4.6.1.13項に記載する。薬物性肝障害の可能性の評価については2.7.4.5.2.1項を、腎臓に障害を与える可能性の評価については2.7.4.5.2.2項を参照のこと。

2.7.4.5.2.1項に示した肝機能検査所見の評価は、SOLO2 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに基づき実施し、その評価に際しては FDA の薬物性肝障害に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）及び EMA の薬物性肝障害の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guidance 2010）の推奨事項を考慮した。また、アミノトランスフェラーゼとビリルビンが同時に上昇した症例の評価では、臨床プログラム全体を通じて錠剤 300 mg 1 日 2 回投与を受けた患者も対象として検討した。2.7.4.5.2.2項に示した腎機能検査所見の評価は、SOLO2 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに基づき実施した。血中クレアチニン増加（臨床的続発症なし）については2.7.4.6.1.13項に記載した。血中クレアチニン増加はオラパリブに関連すると考えられている臨床検査値の変動であり、添付文書（案）にもその他の副作用として記載されている。

血液生化学検査（日本人集団）

SOLO2 試験の日本人集団において、主要な血液生化学検査項目で認められた異常値は、いずれも CTCAE グレード 1 であった（表 21）。なお、日本人集団におけるクレアチニン増加の発現状況については、2.7.4.6.1.13項に記載した。

表 21　　主要な血液生化学検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

検査項目	対象集団	投与群	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
GGT	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	126/181 (69.6)	42/181 (23.2)	9/181 (5.0)	3/181 (1.7)	1/181 (0.6)
		プラセボ	52/92 (56.5)	26/92 (28.3)	7/92 (7.6)	7/92 (7.6)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	7/8	1/8	0	0	0
		プラセボ	4/6	2/6	0	0	0
ビリルビン	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	179/195 (91.8)	12/195 (6.2)	3/195 (1.5)	1/195 (0.5)	0
		プラセボ	93/99 (93.9)	4/99 (4.0)	2/99 (2.0)	0	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	8/8	[redacted]	0	0	0
		プラセボ	5/6		0	0	0
アルブミン	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	166/195 (85.1)	25/195 (12.8)	4/195 (2.1)	0	0
		プラセボ	85/97 (87.6)	9/97 (9.3)	3/97 (3.1)	0	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	3/8	5/8	0	0	0
		プラセボ	3/6	3/6	0	0	0
ALT	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	152/195 (77.9)	40/195 (20.5)	0	2/195 (1.0)	1/195 (0.5)
		プラセボ	72/99 (72.7)	24/99 (24.2)	2/99 (2.0)	1/99 (1.0)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	4/8	4/8	0	0	0
		プラセボ	5/6	1/6	0	0	0
AST	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	157/194 (80.9)	34/194 (17.5)	1/194 (0.5)	2/194 (1.0)	0
		プラセボ	61/99 (61.6)	37/99 (37.4)	1/99 (1.0)	0	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	7/8	[redacted]	0	0	0
		プラセボ	6/6		0	0	0
ALP	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	156/195 (80.0)	36/195 (18.5)	3/195 (1.5)	0	0
		プラセボ	69/99 (69.7)	29/99 (29.3)	0	1/99 (1.0)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	8/8	[redacted]	0	0	0
		プラセボ	4/6		0	0	0

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 及び日本人集団における表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

2.7.4.5 SOLO2 試験と試験 19、錠剤併合データ並びにカプセル剤併合データとの比較

安全性の結果について SOLO2 試験と試験 19 のデータを比較した。また、錠剤を投与された幅広い患者集団の中での卵巣癌患者データの位置付けを明らかにする目的で、SOLO2 試験のデータと錠剤併合データの比較も行った。更に、剤型によって特異的に生じる事象を確認するため、錠剤併合データとカプセル剤併合データの安全性比較も実施した。これらの比較の結果、血液毒性の発現が多かった点を除いては、SOLO2 試験におけるオラパリブの安全性プロファイルは、試験 19 で明らかにされたプロファイルと類似しており、また、錠剤併合データとカプセル剤併合データの安全性プロファイルも概ね類似していた。錠剤投与ではカプセル剤投与に比較し血液毒性（主として貧血）の発現頻度が高かったが、貧血はオラパリブの減量又は休薬、若しくは必要に応じて輸血を行うことにより管理可能であり、投与中止が必要となることは少なかった。好中球減少症及び血小板減少症の発現頻度は錠剤投与でも低く、これらの事象の重症度は概して低グレードであり、投与中止が必要になることは少なかった。これらの広範なデータセットによる評価結果から、オラパリブの錠剤及びカプセル剤はいずれも、長期的な維持療法に適しているといえる。

本項には、錠剤（SOLO2 試験）とカプセル剤（試験 19）の維持療法におけるオラパリブの安全性プロファイル、並びに錠剤 300 mg 1 日 2 回又はカプセル 400 mg 1 日 2 回投与のより大規模な併合データセットを通じた安全性プロファイルの検討結果を記載する。併合データセットの詳細は表 1に示した。

2.7.4.5.1 有害事象の比較解析

SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データの有害事象の発現状況を表 22に示す。有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現頻度は 4 つの解析対象集団で同程度であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は、試験 19 に比較し SOLO2 試験でやや低く、カプセル剤に比較し錠剤でやや低かった。一方、投与中止に至った有害事象の発現頻度は、試験 19 に比較し SOLO2 試験でやや高く、カプセル剤に比較し錠剤でわずかに高かった。

表 22　有害事象の発現状況（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）

有害事象分類[a]	オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回	
	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
有害事象発現例	192 (98.5)	471 (97.7)	132 (97.1)	749 (97.8)
治験薬と関連性のある有害事象[b]	180 (92.3)	418 (86.7)	122 (89.7)	666 (86.9)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	72 (36.9)	174 (36.1)	59 (43.4)	347 (45.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.5)	14 (1.8)
重篤な有害事象（死亡例を含む）	35 (17.9)	95 (19.7)	31 (22.8)	202 (26.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	21 (10.8)	36 (7.5)	8 (5.9)	45 (5.9)

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
錠剤併合データは SOLO2 試験のデータを含んでおり、カプセル剤併合データは試験 19 のデータを含んでいる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.2.1.1、並びに第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.1.1 及び表 2.7.4.2.1.1 から引用（SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.5.1.1　比較的よく見られる有害事象の比較

概して、SOLO2 試験の主な有害事象はオラパリブの副作用として知られており、報告された有害事象プロファイルはオラパリブでこれまでに得られているデータと一致していた。副作用についての詳細は2.7.4.6.1項に記載する。概して、オラパリブ投与で報告される比較的発現頻度の高い有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与継続中に消失した。なお、試験 19 で、*BRCA* 変異陽性サブグループ及び Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性サブグループにおけるデータは、全体集団のデータと類似していた（それぞれ、本概要付録の表 2.7.4.11.1.2 及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.2.4.4 参照）。

- 最も発現頻度が高かった有害事象は悪心であり、この結果は SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データのいずれにおいても同様であった。その他の共通して報告された比較的発現頻度の高かった有害事象（発現率 30%以上、かつ、SOLO2 試験と試験 19 の発現率の差が 5%以下）は、嘔吐（2.7.4.6.1.7項参照）、下痢（2.7.4.6.1.8項参照）及び無力症／疲労（グループ化事象、2.7.4.6.1.6参照）であった。
- 血液毒性（主として貧血）の発現頻度はカプセル剤投与に比較し錠剤投与で高かったものの、貧血はオラパリブの減量又は休薬、若しくは必要に応じて輸血を行うことにより管理可能であり、投与中止が必要になることは少なかった。好中球減少症及び血小板減少症の発現頻度は錠剤投与でも低く、これらの事象の重症度は概して低グレードであり、投与中止が必要になることは少なかった。

SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データのオラパリブ群における比較的発現頻度の高い有害事象を表 23に示す（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.4［データカットオフ日：2016 年 9 月 19 日］、第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括

報告書 補遺 3」の表 11.3.2.3.1［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］並びに第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.1.2、表 2.7.4.2.1.3、表 2.7.4.1.1.3 及び表 2.7.4.2.1.2 参照）。

表 23　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）

	オラパリブ（錠剤） 300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤） 400 mg 1 日 2 回	
基本語	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
有害事象発現例数	192 (98.5)	471 (97.7)	132 (97.1)	749 (97.8)
悪心	148 (75.9)	297 (61.6)	96 (70.6)	477 (62.3)
貧血	84 (43.1)	167 (34.6)	29 (21.3)	194 (25.3)
疲労	74 (37.9)	216 (44.8)	73 (53.7)	425 (55.5)
嘔吐	73 (37.4)	175 (36.3)	48 (35.3)	280 (36.6)
下痢	64 (32.8)	138 (28.6)	37 (27.2)	185 (24.2)
無力症	61 (31.3)	77 (16.0)	19 (14.0)	66 (8.6)
味覚異常	52 (26.7)	94 (19.5)	22 (16.2)	107 (14.0)
頭痛	49 (25.1)	87 (18.0)	29 (21.3)	134 (17.5)
腹痛	47 (24.1)	87 (18.0)	35 (25.7)	174 (22.7)
食欲減退	43 (22.1)	127 (26.3)	29 (21.3)	171 (22.3)
便秘	40 (20.5)	90 (18.7)	30 (22.1)	127 (16.6)
咳嗽	33 (16.9)	73 (15.1)	24 (17.6)	107 (14.0)
関節痛	29 (14.9)	59 (12.2)	24 (17.6)	79 (10.3)
低マグネシウム血症	28 (14.4)	33 (6.8)	8 (5.9)	24 (3.1)
浮動性めまい	26 (13.3)	51 (10.6)	21 (15.4)	103 (13.4)
発熱	26 (13.3)	55 (11.4)	14 (10.3)	74 (9.7)
背部痛	23 (11.8)	51 (10.6)	25 (18.4)	99 (12.9)
呼吸困難	23 (11.8)	76 (15.8)	18 (13.2)	94 (12.3)
好中球減少症	23 (11.8)	43 (8.9)	7 (5.1)	44 (5.7)
消化不良	22 (11.3)	52 (10.8)	27 (19.9)	127 (16.6)
上腹部痛	21 (10.8)	44 (9.1)	25 (18.4)	75 (9.8)
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	26 (5.4)	9 (6.6)	43 (5.6)
鼻咽頭炎	21 (10.8)	37 (7.7)	21 (15.4)	60 (7.8)
白血球減少症	20 (10.3)	25 (5.2)	3 (2.2)	38 (5.0)
口内炎	20 (10.3)	30 (6.2)	12 (8.8)	36 (4.7)
尿路感染	18 (9.2)	43 (8.9)	16 (11.8)	80 (10.4)
末梢性浮腫	15 (7.7)	48 (10.0)	12 (8.8)	86 (11.2)
上気道感染	14 (7.2)	25 (5.2)	19 (14.0)	61 (8.0)
腹部膨満	11 (5.6)	26 (5.4)	21 (15.4)	89 (11.6)

錠剤併合データには SOLO2 試験、カプセル剤併合データには試験 19 も含む。
有害事象は SOLO2 試験における発現頻度の降順に表示。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.2.3.1、並びに第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.1.2、表 2.7.4.1.1.3、表 2.7.4.2.1.2 及び表 2.7.4.2.1.3 から引用（SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.4.5.1.2　　有害事象発現時期の比較

有害事象発現時期の投与時期別解析結果の詳細は治験総括報告書に掲載した（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.3［データカットオフ日：2016 年 9 月 19 日］及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.2.11.1［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日］参照）。比較的発現頻度の高かった有害事象の発現時期を 0～3 カ月及び 3～6 カ月にまとめて表 24に示す。錠剤併合データとカプセル剤併合データは比較可能ではないため、これらの併合データについての投与時期別の有害事象の発現時期集計は実施していない。

概して、有害事象の発現時期は SOLO2 試験と試験 19 で類似していた。有害事象の大多数については投与開始後 3 カ月以内に発現していた。投与開始後 3 カ月以内における貧血、無力症、味覚異常、悪心及び低マグネシウム血症の発現頻度は試験 19 に比較し SOLO2 試験で 5%以上高かったが、疲労、腹部膨満、消化不良及び上腹部痛の発現頻度は SOLO2 試験に比較し試験 19 で 5%以上高かった（表 24）。

表 24　比較的発現頻度の高かった有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始 3 カ月以内及び 3 カ月以降 6 カ月以内における発現時期別例数（SOLO2 試験及び試験 19、安全性解析対象集団）

基本語	SOLO2 試験				試験 19			
	0～3 カ月		3～6 カ月		0～3 カ月		3～6 カ月	
	オラパリブ錠剤 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ錠剤 bd 99 例 例数（%）	オラパリブ錠剤 300 mg bd 189 例 例数（%）	プラセボ錠剤 bd 93 例 例数（%）	オラパリブカプセル剤 400 mg bd 136 例 例数（%）	プラセボカプセル剤 bd 128 例 例数（%）	オラパリブカプセル剤 400 mg bd 136 例 例数（%）	プラセボカプセル剤 bd 128 例 例数（%）
悪心	138 (70.8)	27 (27.3)	21 (11.1)	9 (9.7)	88 (64.7)	40 (31.3)	28 (20.6)	10 (7.8)
嘔吐	48 (24.6)	10 (10.1)	14 (7.4)	9 (9.7)	29 (21.3)	13 (10.2)	37 (27.2)	7 (5.5)
貧血	58 (29.7)	4 (4.0)	20 (10.6)	2 (2.2)	21 (15.4)	3 (2.3)	11 (8.1)	4 (3.1)
疲労	61 (31.3)	12 (12.1)	14 (7.4)	3 (3.2)	62 (45.6)	44 (34.4)	27 (19.9)	12 (9.4)
無力症	48 (24.6)	14 (14.1)	13 (6.9)	8 (8.6)	16 (11.8)	12 (9.4)	9 (6.6)	3 (2.3)
下痢	34 (17.4)	14 (14.1)	17 (9.0)	5 (5.4)	23 (16.9)	25 (19.5)	33 (24.3)	10 (7.8)
腹痛	20 (10.3)	16 (16.2)	13 (6.9)	11 (11.8)	16 (11.8)	21 (16.4)	25 (18.4)	22 (17.2)
便秘	21 (10.8)	13 (13.1)	8 (4.2)	5 (5.4)	8 (5.9)	8 (6.3)	33 (24.3)	7 (5.5)
頭痛	37 (19.0)	8 (8.1)	7 (3.7)	2 (2.2)	23 (16.9)	12 (9.4)	17 (12.5)	5 (3.9)
味覚異常	43 (22.1)	6 (6.1)	[redacted]		17 (12.5)	8 (6.3)	8 (5.9)	0
食欲減退	34 (17.4)	7 (7.1)	5 (2.6)	1 (1.1)	22 (16.2)	12 (9.4)	12 (8.8)	8 (6.3)
関節痛	14 (7.2)	11 (11.1)	7 (3.7)	3 (3.2)	13 (9.6)	12 (9.4)	20 (14.7)	7 (5.5)
咳嗽	12 (6.2)	3 (3.0)	10 (5.3)	1 (1.1)	6 (4.4)	9 (7.0)	27 (19.8)	4 (3.1)
低マグネシウム血症	21 (10.8)	6 (6.1)	[redacted]		7 (5.1)	9 (7.0)	3 (2.2)	1 (0.8)
背部痛	9 (4.6)	8 (8.1)	4 (2.1)	2 (2.2)	8 (5.9)	9 (7.0)	27 (19.8)	6 (4.7)
上腹部痛	13 (6.7)	7 (7.1)	3 (1.6)	1 (1.1)	16 (11.8)	9 (7.0)	12 (9.4)	2 (1.7)
鼻咽頭炎	5 (2.6)	5 (5.1)	7 (3.7)	2 (2.2)	8 (5.9)	12 (9.4)	17 (12.5)	5 (3.9)
発熱	8 (4.1)	3 (3.0)	6 (3.2)	2 (2.2)	5 (3.7)	2 (1.6)	11 (8.1)	2 (1.6)
浮動性めまい	17 (8.7)	3 (3.0)	[redacted]		15 (11.0)	7 (5.5)	11 (8.1)	2 (1.7)
消化不良	16 (8.2)	5 (5.1)	8 (4.2)	1 (1.1)	19 (14.0)	9 (7.0)	12 (8.8)	2 (1.7)
好中球減少症	10 (5.1)	4 (4.0)	6 (3.2)	3 (3.2)	4 (2.9)	3 (2.3)	4 (2.9)	0
尿路感染	6 (3.1)	5 (5.1)	8 (4.2)	4 (4.3)	3 (2.2)	5 (3.9)	18 (13.2)	2 (1.7)

表 24　比較的発現頻度の高かった有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始 3 カ月以内及び 3 カ月以降 6 カ月以内における発現時期別例数（SOLO2 試験及び試験 19、安全性解析対象集団）

基本語	SOLO2 試験				試験 19			
	0～3 カ月		3～6 カ月		0～3 カ月		3～6 カ月	
	オラパリブ錠剤 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ錠剤 bd 99 例 例数（%）	オラパリブ錠剤 300 mg bd 189 例 例数（%）	プラセボ錠剤 bd 93 例 例数（%）	オラパリブカプセル剤 400 mg bd 136 例 例数（%）	プラセボカプセル剤 bd 128 例 例数（%）	オラパリブカプセル剤 400 mg bd 136 例 例数（%）	プラセボカプセル剤 bd 128 例 例数（%）
口内炎	11 (5.6)	5 (5.1)	3 (1.6)	1 (1.1)	6 (4.4)	3 (2.3)	9 (6.6)	1 (0.8)
呼吸困難	[redacted]		5 (2.6)	1 (1.1)	6 (4.4)	4 (3.1)	15 (11.0)	4 (3.1)
血中クレアチニン増加	16 (8.2)	1 (1.0)	[redacted]		6 (4.4)	0	4 (2.9)	2 (1.7)
白血球減少症	10 (5.1)	1 (1.0)			2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.7)	0
上気道感染	4 (2.1)	2 (2.0)	3 (1.6)	1 (1.1)	7 (5.1)	3 (2.3)	18 (13.2)	5 (3.9)
腹部膨満	3 (1.5)	5 (5.1)	3 (1.6)	1 (1.1)	11 (8.1)	6 (4.7)	12 (8.8)	6 (4.7)

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
有害事象は SOLO2 試験における発現頻度の降順に表示（第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4）。
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.7.3 及び表 2.7.4.2.7.3 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 のデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.4.5.1.3 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の比較

SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データのオラパリブ群において比較的発現頻度の高かったグレード 3 以上の有害事象を表 25に示す。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は、試験 19 に比較し SOLO2 試験でやや低く、カプセル剤併合データに比較し錠剤併合データでやや低かった。

4 つの解析対象集団のいずれにおいても、最も発現頻度が高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血であり、グレード 3 以上の貧血の発現頻度は試験 19 に比較し SOLO2 試験で高かった。CTCAE グレード 3 以上の他の有害事象の発現頻度は低く、錠剤併合データとカプセル剤併合データでも一貫性がみられた。比較的発現頻度の高かった有害事象である悪心、嘔吐、疲労及び無力症での CTCAE グレード 3 以上の発現頻度は低かった。カプセル剤併合データでは器官別大分類で「胃腸障害」に該当する事象の発現頻度が SOLO2 試験、試験 19 及び錠剤併合データに比較し高かったが、カプセル剤併合データでは「胃腸障害」に含まれる発現頻度が低い様々な有害事象が多数報告されており、その差の原因となった有害事象の明らかなパターンは確認できなかった。MDS/AML の事象に関する詳細は2.7.4.6.2.1項に記載する。

表 25　比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で患者［全患者］の 2%以上に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）

器官別大分類／基本語	オラパリブ（錠剤） 300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤） 400 mg 1 日 2 回	
	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数	72 (36.9)	174 (36.1)	59 (43.4)	347 (45.3)
血液およびリンパ系障害	43 (22.1)	79 (16.4)	14 (10.3)	123 (16.1)
貧血	38 (19.5)	68 (14.1)	8 (5.9)	88 (11.5)
白血球減少症	3 (1.5)	4 (0.8)	3 (2.2)	20 (2.6)
好中球減少症	5 (2.6)	13 (2.7)	5 (3.7)	22 (2.9)
血小板減少症	0	4 (0.8)	1 (0.7)	17 (2.2)
胃腸障害	16 (8.2)	33 (6.8)	14 (10.3)	111 (14.5)
腹痛	5 (2.6)	8 (1.7)	3 (2.2)	25 (3.3)
下痢	2 (1.0)	5 (1.0)	3 (2.2)	13 (1.7)
腸閉塞	2 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.7)	15 (2.0)
口腔内潰瘍形成	2 (1.0)	2 (0.4)	0	0
悪心	5 (2.6)	8 (1.7)	3 (2.2)	21 (2.7)
小腸閉塞	0	1 (0.2)	2 (1.5)	15 (2.0)
口内炎	2 (1.0)	3 (0.6)	0	3 (0.4)
嘔吐	5 (2.6)	11 (2.3)	3 (2.2)	25 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.6)	32 (6.6)	13 (9.6)	65 (8.5)
無力症	6 (3.1)	8 (1.7)	1 (0.7)	5 (0.7)

表 25　比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で患者［全患者］の 2%以上に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）

器官別大分類／基本語	オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回	
	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
疲労	2 (1.0)	16 (3.3)	11 (8.1)	53 (6.9)
臨床検査	9 (4.6)	22 (4.6)	9 (6.6)	44 (5.7)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.5)	17 (2.2)
好中球数減少	5 (2.6)	9 (1.9)	0	4 (0.5)
血小板数減少	2 (1.0)	3 (0.6)	0	1 (0.1)
白血球数減少	2 (1.0)	5 (1.0)	0	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	9 (1.9)	9 (6.6)	26 (3.4)
背部痛	0	3 (0.6)	4 (2.9)	8 (1.0)
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）	5 (2.6)	10 (2.1)	4 (2.9)	15 (2.0)
胃癌	2 (1.0)	2 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	12 (2.5)	3 (2.2)	33 (4.3)
呼吸困難	2 (1.0)	5 (1.0)	2 (1.5)	17 (2.2)
血管障害	2 (1.0)	5 (1.0)	1 (0.7)	14 (1.8)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	2 (0.4)	0	6 (0.8)

錠剤併合データは SOLO2 試験のデータを含んでおり、カプセル剤併合データは試験 19 のデータを含んでいる。
MedDRA の分類順に表示。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.2.6.1、並びに第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.1.5 及び表 2.7.4.2.1.5 から引用（SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.4.5.1.4　死亡の比較

4 つの解析対象集団全てにおいて、死因のほとんどは原疾患によるものであり、有害事象により死亡に至った患者は極めて少なかった。試験 19 及びカプセル剤併合データのデータセットでは SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータセットに比較し「その他の死亡」の割合が高かったが、その最も大きな理由は、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータセットではイベントが十分に発現している状態であったためと考えられる。SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データのオラパリブ群における死亡例数を表 26に示す。

表 26　死亡の例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）

分類	オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回	
	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
死亡例数	45 (23.0)	62 (12.9)	98 (72.1)	347 (45.3)
原疾患のみに関連した死亡（最終投与後 30 日以降の死亡）	42 (21.4)	59 (12.2)	86 (63.2)	319 (41.6)
有害事象による死亡（最終投与後 30 日以内の死亡）	0	0	2 (1.5)	6 (0.8)[b]
原疾患及び有害事象に関連した死亡（最終投与後 30 日以降の死亡）	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.7)	8 (1.0)[b]
その他の死亡[a]	2 (1.0)	2 (0.4)	9 (6.6)	12 (1.6)

a　死亡に至ったが上記の分類に該当しなかった患者（最終投与後 30 日以降の死亡で有害事象又は原疾患に関係ない場合など）。

b　カプセル剤併合データではこの他に 2 例が有害事象により死亡に至ったが（そのうち 1 例は治験薬との関連性あり）、いずれも有害事象の発現時期が 30 日間の追跡調査期間終了後であった（試験 19 の被験者 [redacted] 及び試験 42 の被験者 [redacted]）。

錠剤併合データは SOLO2 試験のデータを含んでおり、カプセル剤併合データは試験 19 のデータを含んでいる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.3.1.1.1、並びに第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.2.5 及び表 2.7.4.2.2.5 から引用（SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

SOLO2 試験における死亡に至った有害事象の一覧を表 17に示した。錠剤併合データで原疾患に関連しない死亡はいずれも SOLO2 試験での死亡例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.2.3 及び表 2.7.4.2.2.3 参照）。試験 19 における死亡に至った有害事象の一覧を表 27に、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データにおける死亡に至った有害事象の一覧を表 28に示す。原疾患に関連しない死亡については、SOLO2 試験、試験 19、カプセル剤併合データ及び錠剤併合データの間で大きな差はなかった。

表 27　　死亡に至った有害事象の一覧（試験 19、安全性解析対象集団、オラパリブ投与例のみ）

被験者番号	性別/年齢	有害事象（MedDRA 基本語）	オラパリブとの関連性	投与開始から有害事象発現までの期間	死亡前の最後の投与量	最終投与から死亡までの期間	投与開始から死亡までの期間
[redacted]	女性/5[redacted] 歳（非日本人）	急性骨髄性白血病	あり	1743 日	800 mg/日	667 日	2396 日
[redacted]	女性/7[redacted] 歳（非日本人）	骨髄異形成症候群	あり	359 日（追跡調査期間終了後の有害事象）	800 mg/日	118 日	430 日
[redacted]	女性/4[redacted] 歳（非日本人）	出血性卒中	あり	209 日	800 mg/日	7 日	212 日
		好中球減少症	あり	205 日			

第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.3.2.2.1 及び表 12.2.7.1.b から引用（試験 19 のデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

表 28　　死亡に至った有害事象の一覧（カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ、試験 19 の死亡例を除く）

試験名/被験者番号	性別/年齢	有害事象（MedDRA 基本語）	オラパリブとの関連性	投与開始から有害事象発現までの期間	死亡前の最後の投与量	最終投与から死亡までの期間	投与開始から死亡までの期間
試験 02/[redacted]	女性/6[redacted]歳（非日本人）	敗血症	なし	29 日	800 mg/日	4 日	30 日
試験 08/[redacted]	男性/4[redacted]歳（非日本人）	小腸閉塞	なし	6 日	800 mg/日	32 日	61 日
		水腎症	なし	25 日			
		急性腎障害	なし	30 日			
		胸水	なし	60 日			
試験 09/[redacted]	女性/5[redacted]歳（非日本人）	腸管穿孔	なし	323 日	800 mg/日	3 日	325 日
試験 20/[redacted]	女性/8[redacted]歳（非日本人）	慢性呼吸不全	なし	95 日	800 mg/日	1 日	149 日
試験 42/[redacted]	女性/6[redacted]歳（非日本人）	急性白血病	なし	37 日	400 mg/日	18 日	205 日
試験 42/[redacted]	女性/4[redacted]歳（非日本人）	エンテロバクター性敗血症	なし	227 日	800 mg/日	38 日	264 日
試験 42/[redacted]	女性/5[redacted]歳（非日本人）	肺塞栓症	なし	19 日	400 mg/日	2 日	19 日
試験 42/[redacted]	女性/7[redacted]歳（非日本人）	慢性閉塞性肺疾患	なし	159 日	800 mg/日	9 日	167 日
試験 42/[redacted]	女性/4[redacted]歳（非日本人）	骨髄異形成症候群	あり	593 日（追跡調査期間終了後の有害事象）	800 mg/日	350 日	645 日
試験 42/[redacted]	女性/3[redacted]歳（非日本人）	敗血症	あり	22 日	800 mg/日	23 日	43 日
試験 42/[redacted]	女性/6[redacted]歳（非日本人）	急性骨髄性白血病	なし	179 日	800 mg/日	80 日	234 日
試験 42/[redacted]	女性/4[redacted]歳（非日本人）	創離開	なし	117 日	400 mg/日	16 日	121 日
試験 42/[redacted]	女性/5[redacted]歳（非日本人）	脳血管発作	なし	78 日	800 mg/日	9 日	91 日

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.2.3.3 から引用（カプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.5.1.5 重篤な有害事象の比較

重篤な有害事象の発現頻度は、SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データで同程度であった。SOLO2 試験及び試験 19 において報告された重篤な有害事象のほとんどは、基本語として各 1 例のみの発現であった。最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は貧血であり、器官別大分類では「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」の発現頻度が高く、これは SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データに共通していた。SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データのオラパリブ群における重篤な有害事象の発現例数を表 29に示す。

表 29　比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（SOLO2 試験又は試験 19 のいずれかのオラパリブ群で 2 例以上に発現あるいは錠剤併合データ又はカプセル剤併合データのいずれかで 5 例以上に発現）の発現例数

器官別大分類／基本語	オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回	
	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
重篤な有害事象発現例数	35 (17.9)	95 (19.7)	31 (22.8)	202 (26.4)
血液およびリンパ系障害	9 (4.6)	26 (5.4)	6 (4.4)	33 (4.3)
貧血	7 (3.6)	23 (4.8)	3 (2.2)	21 (2.7)
血小板減少症	0	1 (0.2)	1 (0.7)	6 (0.8)
胃腸障害	8 (4.1)	20 (4.1)	9 (6.6)	75 (9.8)
腹痛	3 (1.5)	5 (1.0)	0	12 (1.6)
腸閉塞	3 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.7)	14 (1.8)
悪心	1 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.7)	9 (1.2)
小腸閉塞	0	1 (0.2)	2 (1.5)	16 (2.1)
嘔吐	1 (0.5)	4 (0.8)	1 (0.7)	15 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.1)	10 (2.1)	3 (2.2)	12 (1.6)
発熱	1 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.7)	5 (0.7)
感染症および寄生虫症	3 (1.5)	23 (4.8)	4 (2.9)	29 (3.8)
肺炎	1 (0.5)	5 (1.0)	1 (0.7)	6 (0.8)
尿路感染	1 (0.5)	6 (1.2)	1 (0.7)	5 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	2 (0.4)	3 (2.2)	16 (2.1)
大腿骨骨折	0	0	2 (1.5)	3 (0.4)
臨床検査	2 (1.0)	2 (0.4)	0	11 (1.4)
ヘモグロビン減少	0	0	0	7 (0.9)
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）	5 (2.6)	8 (1.7)	4 (2.9)	9 (1.2)
胃癌	2 (1.0)	2 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	5 (1.0)	5 (3.7)	28 (3.7)
呼吸困難	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.5)	10 (1.3)
胸水	0	1 (0.2)	0	6 (0.8)
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	7 (0.9)
血管障害	2 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.7)	5 (0.7)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.7)	5 (0.7)

錠剤併合データは SOLO2 試験のデータを含んでおり、カプセル剤併合データは試験 19 のデータを含んでいる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.4.1.1.1、並びに第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.3.1 及び表 2.7.4.2.3.1 から引用（SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.4.5.1.6 オラパリブ投与中止に至った有害事象の比較

オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、その発現頻度は SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データで同程度であった。いずれかのデータセット間で発現率の差が 2%以上であった投与中止に至った有害事象は貧血であり、その発現例数は SOLO2 試験で 6 例（3.1%）、試験 19 では 0 例であった。なお、錠剤併合データでの投与中止に至った貧血の発現頻度はカプセル剤併合データに比較し高かったものの、その差は 2%未満であった。SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データにおける投与中止に至った有害事象の発現例数を表 30に示す。

表 30 投与中止に至った有害事象（SOLO2 試験又は試験 19 のいずれかのオラパリブ群で 2 例以上に発現）の発現例数（オラパリブ群［SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データ］）

器官別大分類／基本語	オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回		オラパリブ（カプセル剤）400 mg 1 日 2 回	
	SOLO2 試験 195 例 例数（%）	錠剤併合 482 例 例数（%）	試験 19 136 例 例数（%）	カプセル剤併合 766 例 例数（%）
投与中止に至った有害事象の発現例数	21 (10.8)	36 (7.5)	8 (5.9)	45 (5.9)
血液およびリンパ系障害	8 (4.1)	10 (2.1)	1 (0.7)[a]	9 (1.2)
貧血	6 (3.1)	7 (1.5)	0	3 (0.4)
好中球減少症	2 (1.0)	3 (0.6)	0	3 (0.4)
血小板減少症	1 (0.5)	1 (0.2)	0	3 (0.4)
胃腸障害	2 (1.0)	6 (1.2)	1 (0.7)	20 (2.6)
腹部膨満	0	0	0	2 (0.3)
腹痛	1 (0.5)	1 (0.2)	0	3 (0.4)
下痢	0	0	0	3 (0.4)
腸閉塞	0	0	0	3 (0.4)
悪心	1 (0.5)	3 (0.6)	1 (0.7)	5 (0.7)
小腸閉塞	0	0	0	2 (0.3)
嘔吐	0	3 (0.6)	0	4 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	3 (0.6)	0	3 (0.4)
疲労	0	2 (0.4)	0	1 (0.1)
臨床検査	2 (1.0)	5 (1.0)	0	1 (0.1)
好中球数減少	1 (0.5)	2 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (0.3)
急性腎障害	0	0	0	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.7)	4 (0.5)
胸水	0	0	0	2 (0.3)
肺臓炎	1 (0.5)	2 (0.4)	0	1 (0.1)

a. この器官別大分類の有害事象は汎血球減少症（CTCAE グレード 4）であった。
錠剤併合データは SOLO2 試験のデータを含んでおり、カプセル剤併合データは試験 19 のデータを含んでいる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.5.1.1.1、並びに第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.4.1 及び表 2.7.4.2.4.1 から引用（SOLO2 試験及び錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 及びカプセル剤併合データのデータカットオフ：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）

2.7.4.5.1.7 減量又は休薬に至った有害事象の比較

減量又は休薬に至った有害事象の発現頻度は、SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データで同程度であった。減量又は休薬に至った有害事象の内容は、SOLO2 試験での結果と類似していた（2.7.4.3.1.8項参照）。

2.7.4.5.1.7.1 減量に至った有害事象の比較

減量に至った有害事象の発現は、SOLO2 試験で 25.1%、試験 19 で 25.7%であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.1.2.1［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日］参照）。治験薬の投与開始から最初の減量（理由を問わない）までの期間の中央値は、SOLO2 試験で 4.1 カ月、試験 19 で 2.3 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.9.8 及び表 2.7.4.2.9.8 参照）。

オラパリブ群で減量に至った比較的発現頻度の高かった有害事象は、SOLO2 試験と試験 19 のいずれにおいても貧血、嘔吐、悪心、疲労、無力症、腹痛及び下痢であった。ただし、これらの有害事象が発現した患者の大多数で減量が必要となったわけではない。貧血のため減量が必要であった患者の割合は、試験 19（3.7%）に比較し SOLO2 試験（12.8%）で高かった。一方、悪心のため減量が必要であった患者の割合（SOLO2 試験：1.0%、試験 19：3.7%）及び嘔吐のため減量が必要であった患者の割合（SOLO2 試験：0%、試験 19：2.9%）は、試験 19 に比較し SOLO2 試験で低かった。これら以外の減量に至った有害事象の発現頻度は両試験で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.2.12.3.1［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日］参照）。

2.7.4.5.1.7.2 休薬に至った有害事象の比較

休薬に至った有害事象の発現は、SOLO2 試験で 45.1%、試験 19 で 34.6%であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.1.2.1［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］参照）。SOLO2 試験及び試験 19 において、最初の休薬は投与開始後初期に行われ（投与開始から最初の休薬までの期間の中央値は SOLO2 試験で 2.6 カ月、試験 19 で 2.0 カ月）、休薬期間は短かった（休薬期間の中央値は SOLO2 試験で 9.5 日、試験 19 で 8.0 日）（第 5 部 3.5.3.5「ISS」の表 2.7.4.1.9.7 及び表 2.7.4.2.9.7 参照）。

オラパリブ群で休薬に至った比較的発現頻度の高かった有害事象は、SOLO2 試験と試験 19 のいずれにおいても貧血、嘔吐、悪心、疲労、無力症、腹痛及び下痢であったが、貧血で休薬に至った患者の割合は試験 19（6.6%）に比較し SOLO2 試験（22.1%）で高かった。一方、悪心で休薬を必要とした患者の割合（SOLO2 試験：7.2%、試験 19：10.3%）及び嘔吐で休薬を必要とした患者の割合（SOLO2 試験：5.6%、試験 19：10.3%）は試験 19 に比較し SOLO2 試験で低かった。これら以外の休薬に至った有害事象の発現頻度は両試験で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.2.12.1.1［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］参照）。

2.7.4.5.2 臨床検査値の評価の比較解析

SOLO2 試験、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データの臨床検査値の評価結果は概ね類似していた。血液学的検査で臨床的に意義のある変動がみられた重要な項目はヘモグロビン、好中球数、リンパ球数、血小板数及び平均赤血球容積のみであった。これらの検査値変動はオラパリブの副作用として特定された事象であり、その詳細については2.7.4.6.1項に記載する。オラパリブ投与による血液学的検査値変動の多くは最大重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 の変動を示した患者は少なかった。

血液生化学検査で臨床的に意義のある変動がみられた項目はクレアチニン値のみであった。クレアチニン増加はオラパリブの副作用として特定された事象であり、その詳細については2.7.4.6.1.13項に記載する。オラパリブの錠剤及びカプセル剤のいずれにおいても、投与開始の早期にクレアチニン値のわずかな上昇が認められたが、その後は安定化し、オラパリブ投与終了 30 日後にはベースライン値に回復する傾向がみられた。この結果は、有機カチオントランスポーター（OCT2）阻害における知見と一致する。

2.7.4.5.2.1 薬物性肝障害の可能性の評価

臨床プログラムから得られた全てのデータを検討した結果、オラパリブによる薬物性肝障害の誘発を示唆するエビデンスは得られなかった。

SOLO2 試験、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データを含むオラパリブの臨床プログラム全体にわたる肝機能検査値データを詳細に検討した。この結果と報告された肝胆道系有害事象／肝機能検査値異常の有害事象の検討結果とを併せて評価したところ、オラパリブを投与した患者集団で薬物性肝障害のリスクが高まる可能性は特定されなかった。

FDA の薬物性肝障害に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）及び EMA の薬物性肝障害の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guidance 2010）の推奨事項を考慮し、ALT、AST、ビリルビン及び ALP の異常の発現も含め、薬物性肝障害の可能性がある症例について詳細に検討した。SOLO2 試験のデータ及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データについて、ALT を基準値上限の 3 倍以下、3 倍超から 5 倍以下、5 倍超から 10 倍以下、10 倍超から 20 倍以下、及び 20 倍超に分類して要約した。

SOLO2 試験では、オラパリブ群の 1 例（被験者 [redacted]）で、中止時来院日（337 日目）に基準値上限の 20 倍超の ALT 上昇（846 U/L、AST は 260 U/L）並びに基準値上限の 2 倍以上のビリルビン上昇（57 µmol/L）が認められた。この患者では肝臓の障害は報告されず、また、重要な関連する重篤な有害事象／有害事象又は併用薬の報告もなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の付録 12.2.8.2.1 及び付録 12.2.7.1.1［データカットオフ日：2016 年 9 月 19 日］参照）。治験担当医師は、この患者の肝機能検査値異常は肝門における進行性リンパ節転移による胆道閉塞に起因する可能性が高いと報告している。中止時の画像では閉塞が明確に示されていなかったが、直後に超音波検査で閉塞が明らかとなり、ビリルビン値の上昇は認められたが ALT 値は基準値上限の 3 倍以下に低下した。プラセボ群では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示す肝機能検査値異常は認められなかった。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、大部分の患者（94.0%）で AST 又は ALT は基準値上限の 3 倍以下であった。AST 又は ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍を超えた例は少なく、基準値の 3 倍超から 5 倍以下が 15 例（3.1%）、基準値上限の 5 倍超から 10 倍以下が 9 例（1.9%）、基準値上限の 10 倍超から 20 倍以下が 4 例（0.8%）、基準値上限の 20 倍超が 1 例（0.2%）であ

った（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.8.5.1 参照）。ALT が基準値上限の 20 倍を超える上昇を示した患者は、先に述べた SOLO2 試験の 1 例（被験者 [redacted]）であった。

ALT とビリルビンが同時に上昇した患者について、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.8.6 参照）及び臨床プログラム全体で錠剤 300 mg 1 日 2 回投与を受けた患者を対象に検討した。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおいて、治験薬投与期間中に ALP に関係なく AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の上昇かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に上昇した患者は 482 例のうち 8 例であった。病歴、病勢進行、ALP 上昇（8 例全てで基準値上限の 2 倍超）との時間的関連性、及びその他の要因について詳細に検討した結果、ALT 値及びビリルビン値の上昇についてはいずれも薬剤以外の理由による説明が可能であり、概して閉塞性の原因又は肝臓の病勢進行を含む癌の進行を示唆するものであった（表 31）。

表 31　AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった患者一覧（オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、N=482）

試験名	被験者番号	オラパリブ錠剤の開始用量	ベースラインでの肝転移	試験中の最高 ALP 値	投与中止／減量又は休薬	備考
SOLO2 試験	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	なし	373 U/L（3.81×ULN）試験 337 日目	臨床的及び主観的に状態が悪化したため試験 323 日目に投与中止	[redacted]この患者は試験 443 日目に死亡。
試験 04	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	534 U/L（4.45×ULN）試験 342 日目	原疾患（卵巣癌）の悪化により試験 328 日目に投与中止	
試験 07	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	777 U/L（6.27×ULN）試験 55 日目	原疾患（膵臓癌）の悪化により試験 47 日目に投与中止	
試験 07	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	266 U/L（2.53×ULN）試験 86 日目	試験 86 日目に投与中止	試験 86 日目に胆嚢炎に起因する胆道性敗血症という重篤な有害事象（CTCAE グレード 3）が発現。この重篤な有害事象により休薬したが、CT スキャンで病勢進行（膵臓癌）が確認されたため投与を中止。
試験 08	[redacted]（非日本人）	250 mg bd	あり	904 U/L（7.53×ULN）試験 140 日目	試験 140 日目に投与中止	肝機能検査値の上昇は病勢進行によるものであるため、Hy's law の基準は満たさないと考えられた。原疾患（卵管癌）の悪化によりオラパリブの投与を中止。

表 31　AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった患者一覧（オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、N=482）

試験名	被験者番号	オラパリブ錠剤の開始用量	ベースラインでの肝転移	試験中の最高 ALP 値	投与中止／減量又は休薬	備考
D081CC00001 試験	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	523 U/L（4.36×ULN）試験 155 日目	試験 379 日目に投与中止	定期的に詰まる胆管ステントの外科処置を考えてオラパリブの投与を中止。完全奏効（膵臓癌）が得られていたため、オラパリブの投与は再開せず。
D081CC00001 試験	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	1008 U/L（8.40×ULN）試験 113 日目	原疾患（直腸癌）の悪化により試験 92 日目に投与中止	投与を中止した試験 92 日目の ALP 値は 655 U/L（5.46×ULN）
D081CC00001 試験	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	489 U/L（3.830×ULN）試験 40 日目	原疾患（卵巣癌）の悪化により試験 54 日目に投与中止	

第 5 部 3.5.3.5、ISS 表 2.7.4.1.8.6、第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.1.2 及び付録 12.2.5.1、第 5 部 3.1.1.1 項、試験 04 パート C 補遺治験総括報告書 付録 12.2.1.1、付録 12.2.5.2 及び付録 12.2.4.5、第 5 部 3.3.4.1 項、試験 07 のパート C の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 及び付録 12.2.4.5、第 5 部 3.3.4.2、試験 08 のパート B の治験総括報告書 付録 12.2.4.5 及び付録 12.2.5.2、第 5 部 3.3.2.3 項、D081CC00001 試験のパート B の治験総括報告書 付録 12.2.4.5 及び症例叙述から引用

2.7.4.5.2.2 腎機能に障害を与える可能性の評価

臨床プログラムから得られた全てのデータを検討した結果、オラパリブが腎機能障害を誘発することを示唆するエビデンスは得られなかった。

SOLO2 試験、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データを含むオラパリブの臨床プログラム全体にわたる腎機能検査値データを詳細に検討した。SOLO2 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの腎機能に関する血液生化学検査データを以下に要約する。これらのデータを、腎障害に関連する有害事象／腎機能検査値異常の有害事象（2.7.4.6.2項）と併せて検討した結果、オラパリブが腎毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。クレアチニン値の軽度上昇が認められているが、明らかな続発症はなく、オラパリブの投与中止によって回復し（2.7.4.6.1.13項参照）、他の腎機能検査値（尿素／血中尿素窒素［BUN］）には変動は認められていない。オラパリブ投与により認められるクレアチニンのわずかな増加は、投与後速やかに発現する軽度な変動であり、オラパリブの投与を中止すると投与前値に回復する。この結果は、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であるとの知見と一致する（第 2 部 2.7.2 項「臨床薬理の概要」参照）。

SOLO2 試験において、オラパリブ群（安全性解析対象例 195 例）でベースライン時のクレアチニン値が CTCAE グレード 0 であった患者は 171 例（87.7%）、CTCAE グレード 1 であった患者は 23 例（11.8%）であり、1 例（0.5%）はベースライン及び試験期間を通じて CTCAE グレード 2 であった。これらのうちの 72 例（36.9%）は投与期間中に CTCAE グレードが 1 段階上昇した（すなわち、グレード 0 からグレード 1 に上昇、又はグレード 1 からグレード 2 に上昇）。オラパリブ群で投与期間中に CTCAE グレードが低下した患者は 2 例であった（グレード 1 からグレード 0 に低下）。投与期間中に CTCAE グレードが 2 段階以上変化した患者はいなかった。SOLO2 試験のオラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、試験期間中に CTCAE グレード 3 又は 4 のクレアチニン上昇が認められた患者はいなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.7.1.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、クレアチニン上昇を示した患者の割合が SOLO2 試験に比較し高かった。錠剤併合データでクレアチニン値に関するデータのあった 480 例では、ベースライン時のクレアチニン値が CTCAE グレード 0 であった患者は 416 例（86.7%）、CTCAE グレード 1 であった患者は 60 例（12.5%）、CTCAE グレード 2 であった患者は 4 例（0.8%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.8.2 参照）。患者の大多数（480 例中 376 例、78.3%）は投与期間中に CTCAE グレードが 1 段階上昇した（すなわち、グレード 0 からグレード 1 に上昇［352 例、73.3%］、グレード 1 からグレード 2 に上昇［23 例、4.8%］又はグレード 2 からグレード 3 に上昇（1 例、0.2%］）。投与期間中に CTCAE グレードが 2 段階上昇した患者は 54 例（11.3%）であった（いずれもグレード 0 からグレード 2 への上昇）。投与期間中にグレードが 1 段階低下した患者は 3 例（0.6%）であった。CTCAE グレード 3 からグレード 4 への上昇例はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.8.2 参照）。

2.7.4.5.3 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び全て死亡例（死因に関わらず）の個別症例の詳細は、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の Appendix 1 に示す。

本概要で注目すべき事象／トピックスに関する記述、すなわち MDS/AML、肺臓炎及び二次性悪性腫瘍を発現した個別症例の詳細についても、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の Appendix 1 に示す。

2.7.4.6 オラパリブの副作用及び重要な潜在的リスク

2.7.4.6.1 副作用の解析

本項では、アストラゼネカ社がオラパリブの副作用と特定した有害事象について、更に詳細に検討した（アストラゼネカ社の副作用特定プロセスについては第 2 部 5 項「臨床に関する概括評価」の 2.5.5.4 項を参照）。

本項での要約は、SOLO2 試験の安全性解析対象集団から得たデータに重点を置いて記載したが、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データにおける副作用との比較も行い、錠剤及びカプセル剤の両製剤で認められた安全性プロファイルについても評価した。

副作用とみなされる全ての有害事象について、発現頻度／重症度、有病率プロット及び件数データを含めた詳細な評価を行った。

2.7.4.6.1.1 貧血

貧血は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。報告された貧血の重症度は、概ねほぼ半数が軽度又は中等度であり、残りが CTCAE グレード 3 以上であった。ほとんどの場合、貧血はオラパリブの投与開始 3 カ月以内の早期に発現するものの、発現リスクは投与期間を通じてほぼ一定であり、蓄積効果は認められなかった。有害事象として発現した貧血は、オラパリブの減量又は休薬、あるいは医療機関の標準手順に従った輸血・血液製剤の投与により管理可能である。発現した貧血の多くは、投与継続中に回復した。貧血によりオラパリブの投与中止が必要になることは少なかった。SOLO2 試験における貧血（MedDRA 基本語の貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少から成るグループ化事象）の有害事象発現状況を表 32に示す。

日本人集団における貧血の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での貧血（MedDRA 基本語の貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少又は赤血球数減少から成るグループ化事象）の発現状況を表 32に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted]で貧血が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された貧血は、いずれも治験薬と関連性ありと判断された。また、CTCAE グレードは、グレード 1 が [redacted]及びグレード 3 が [redacted]であった。グレード 3 の貧血はオラパリブの休薬（[redacted]）及び治療（輸血 [redacted]、鉄剤 [redacted]）により回復しており、管理可能な範囲であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する貧血の報告はなかった。

表 32　貧血（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	85 (43.6)	8 (8.1)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	77 (39.5)	5 (5.1)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	38 (19.5)	2 (2.0)		
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象			0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。貧血のグループ化事象は、基本語の貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少から成る。
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.4b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1 及び表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

オラパリブ群で報告された貧血（グループ化事象）の重症度は、半数強の患者（195 例中 47 例、24.1%）が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、残りの多く（195 例中 36 例、18.5%）が CTCAE グレード 3 であった。CTCAE グレード 4 の事象はごくわずかであった（195 例中 2 例、1.0%）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

オラパリブ群で報告された貧血（基本語）に対する治験薬の処置は、休薬が 41 例（21.0%）、減量が 25 例（12.8%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

曝露期間で調整した貧血（基本語）の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 91.0 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 465.7 件）で高かった（表 13）。発現件数でみると、貧血（グループ化事象）の発現はオラパリブ群で 85 例に 144 件、プラセボ群で 8 例に 8 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.4b 参照）。

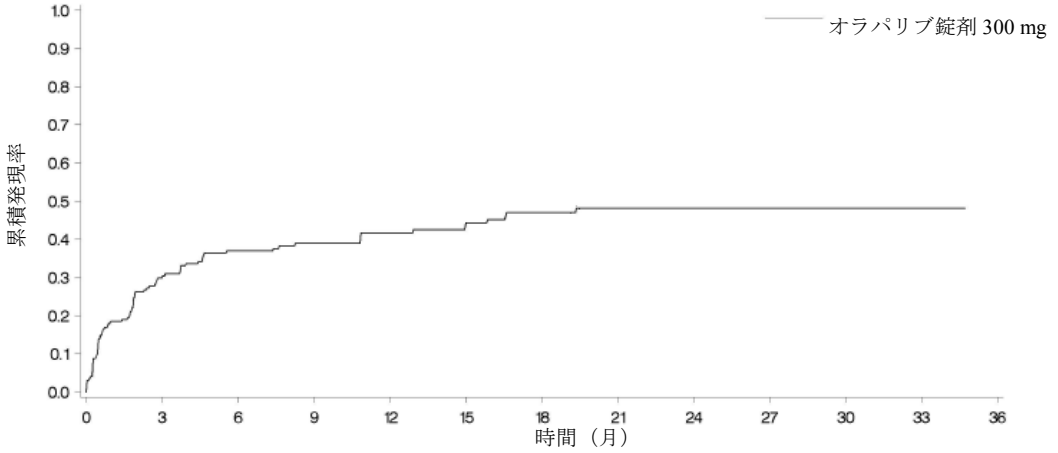
貧血の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で貧血（基本語）が認められた患者の割合は、オラパリブ群（42 例、21.4%）とプラセボ群（20 例、20.2%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

貧血は一般に早期に報告され、貧血が発現した患者の大多数は投与開始後 6 カ月以内に最初の発現が認められた。オラパリブ群における貧血（基本語）の発現は、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 58 例（29.7%）、91～180 日目が 189 例中 20 例（10.6%）、181～270 日目が 171 例中 14 例（8.2%）、271～360 日目が 147 例中 7 例（4.8%）であった。プラセボ群での発現は、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 4 例（4.0%）、91～180 日目が 93 例中 2 例（2.2%）であった。プラセボ群では、有害事象としてのヘモグロビン減少又は赤血球数減少の発現はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

貧血（グループ化事象）の初回発現時期を検討するため、SOLO2 試験のオラパリブ群における貧血の累積発現率プロットを図 2に示す。貧血の発現頻度は 18 カ月前後で頭打ちとなり、それ以降に新たに発現する症例はなかった。

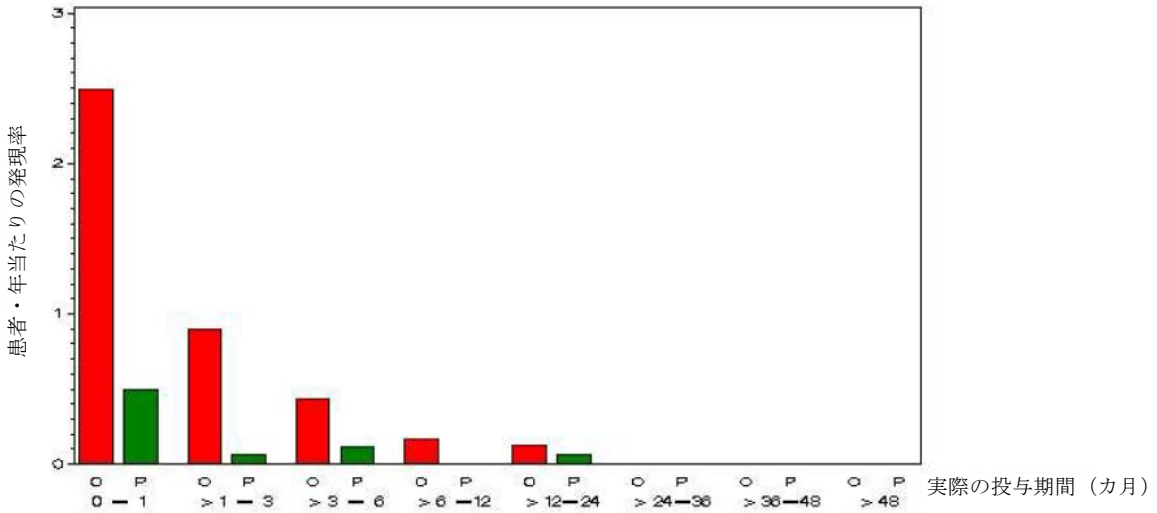
図 2　　貧血（グループ化事象）の累積発現率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）



累積発現率関数－経時的な事象発現患者の累積割合の推定
MedDRA 基本語の貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少から成るグループ化事象
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.6.4 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

SOLO2 試験における貧血（グループ化事象）の発現に関する生命表プロットを図 3に示す。この図から、貧血が発現する確率は投与開始後 1 カ月間が最も高く、プラセボ群に比較してオラパリブ群で高いことが確認された。

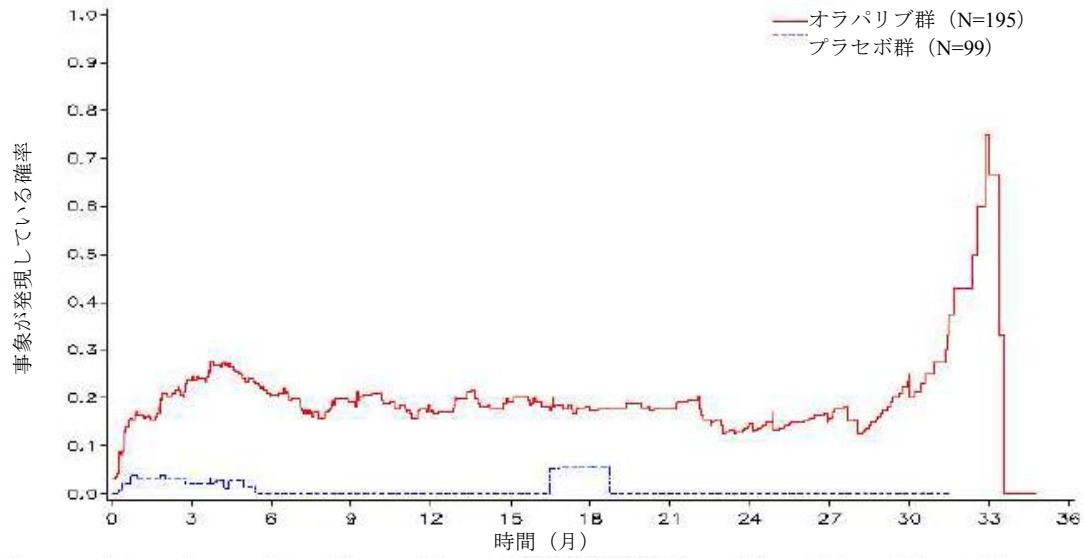
図 3　　貧血（グループ化事象）の発現に関する生命表プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）



MedDRA 基本語の貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少から成るグループ化事象
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.5.4 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

貧血（グループ化事象）の有病率プロットを図 4に示す。この有病率プロットは、貧血が患者にとってどの程度の持続的な負担となっているかを示している。オラパリブ群では貧血が発現している確率は試験期間を通じてほぼ一定であり、かつプラセボ群に比較し高かった。一方、プラセボ群では貧血が発現している確率は試験期間を通じて極めて低かった。なお、33 カ月時点の有病率の上昇は、その時点での患者数が少なかった（3 例）ことが影響している。

図 4　　貧血（グループ化事象）の経時的有病率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）



MedDRA 基本語の貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少から成るグループ化事象

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.4.4 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

ヘモグロビンの臨床検査値異常

SOLO2 試験の臨床検査値で、CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値は認められなかった。オラパリブ群で CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値が認められた患者は 17.4%であった（表 33）。

表 33　　ヘモグロビン減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
オラパリブ（錠剤）300 mg bd	33/195 (16.9)	91/195 (46.7)	37/195 (19.0)	[redacted]	0
プラセボ錠	31/99 (31.3)	61/99 (61.6)	7/99 (7.1)		0

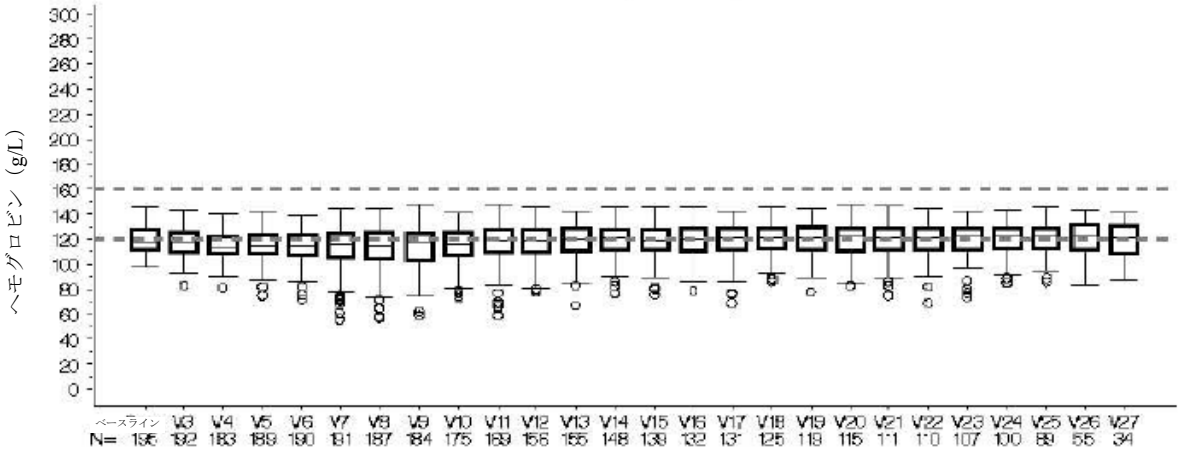
ヘモグロビン：グレード 1 は基準値下限未満～100 g/L、グレード 2 は<100～80 g/L、グレード 3 は<80～65 g/L、グレード 4 は<65 g/L

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

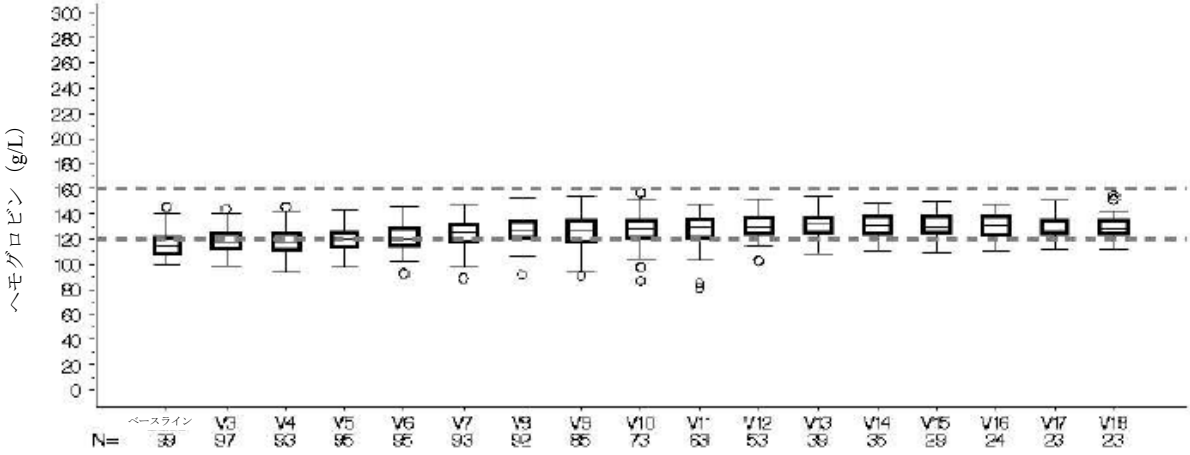
SOLO2 試験のオラパリブ群（減量又は休薬、全血輸血又は濃厚赤血球輸血による貧血の管理を行った患者を含む全患者のデータ）の臨床検査値データから、ヘモグロビンの中央値は投与期間を通じて基準値下限付近に留まっており（図 5）、貧血はオラパリブの減量又は休薬と支持療法を組み合わせることで管理可能であった。

図 5　　ヘモグロビン（g/L）の推移（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回



プラセボ 1 日 2 回



破線はアストラゼネカ社の基準値範囲を示す。
水平線：中央値、四角：Q1～Q3
ひげは、第 3 四分位数に四分位範囲の 1.5 倍を足した値まで及び第 1 四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を引いた値までで観測された最も極端な値までを示した。
被験者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] は外れ値となったが、中央値、Q1 及び Q3 の計算に含めた。
各投与群で当該時点の観測数が最小数（20、投与例の 3 分の 1 超）を超えた場合のみ統計値を表示した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.3.7.1.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

貧血の回復

最初に発現した貧血（グループ化事象）の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 2.79 カ月、プラセボ群で 2.60 カ月であり（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.4 参照）、発現例の大多数で貧血は回復していた。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 195 例中 19 例（9.7%）では貧血（グループ化事象）が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。貧血（転帰を問わない）の大多数は投与継続中に消失（195 例中 54 例、27.7%）又は追跡期間中に消失した（195 例中 11 例、5.6%）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

輸血、血液製剤及び赤血球造血刺激因子製剤の利用

臨床的に必要な場合、オラパリブ投与中に貧血を発現した患者には輸血療法を行なった。SOLO2 試験で輸血・血液製剤の投与を受けた患者は、オラパリブ群では 195 例中 35 例（17.9%）であり、その内訳は濃厚赤血球輸血が 32 例、全血輸血が 3 例であった。プラセボ群で輸血・血液製剤の投与を受けた患者は 99 例中 1 例（1.0%）のみであった。更に、他の貧血治療製剤の投与を受けた患者は、オラパリブ群では 7 例（3.6%）（エポエチン アルファ 3 例、エポエチン ベータ 2 例、エリスロポエチン 2 例）、プラセボ群では 1 例（ダルベポエチン アルファ）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.15.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

データカットオフ時点で、貧血の治療を継続中であった患者は、オラパリブ群で 34 例（17.4%）、プラセボ群で 1 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.2 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における貧血（グループ化事象）の発現頻度（43.6%、表 32）は、試験 19 での発現頻度（22.8%）に比較し高かった。錠剤併合データでの貧血の発現頻度（35.1%）も、カプセル剤併合データでの発現頻度（28.5%）に比較し高かった。CTCAE グレード 3 の事象の発現頻度も、試験 19（7.4%）に比較し SOLO2 試験（19.5%、表 32）で高かったが、錠剤併合データ（14.1%）とカプセル剤併合データ（13.6%）では同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.4a、表 2.7.4.1.5.2.4b、表 2.7.4.2.5.2.4a、表 2.7.4.2.5.2.4b 参照）。

以上より、貧血の発現頻度はカプセル剤に比較し錠剤で高い傾向にあったが、オラパリブの減量又休薬は、あるいは各医療機関のガイドラインに従った全血輸血又は血液製剤の投与による対症療法で臨床的に管理可能である。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.2 好中球減少症

好中球減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。報告された好中球減少症の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の発現頻度は低く、オラパリブ群とプラセボ群で同程度であった。SOLO2 試験における好中球減少症（MedDRA 基本語の発熱性好中球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少、好中球減少症、好中球減少性敗血症及び好中球数減少から成るグループ化事象）の有害事象発現状況を表 34に示す。好中球減少症の発現頻度は、プラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることは少なかった。

日本人集団における好中球減少症の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での好中球減少症（MedDRA 基本語の発熱性好中球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少、好中球減少症、好中球減少性敗血症又は好中球数減少から成るグループ化事象）の発現状況を表 34に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で好中球減少症が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された好中球減少症は、いずれも治験薬と関連性ありと判断された。また、CTCAE グレードは、グレード 1 が 1 例、グレード 2 が 3 例及びグレード 3 が 1 例であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する好中球減少症の報告はなかった。

表 34　　好中球減少症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	38 (19.5)	6 (6.1)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	27 (13.8)	6 (6.1)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	10 (5.1)	4 (4.0)		
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象			0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。好中球減少症のグループ化事象は発熱性好中球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少、好中球減少症、好中球減少性敗血症及び好中球数減少から成る。

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.13b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1 及び表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

オラパリブ群で報告された好中球減少症（グループ化事象）の重症度は、その多くが CTCAE グレード 2 以下であり（28 例、14.4%）、CTCAE グレード 3 の割合は低かった（8 例、4.1%）。オラパリブ群での CTCAE グレード 4 の好中球減少症の報告は 2 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

好中球減少症により減量又は休薬が必要であった患者は少なかった。オラパリブ群で報告された好中球減少症（基本語）に対する治験薬の処置は、休薬が 9 例（4.6%）、減量が 3 例（1.5%）であった。また、オラパリブ群で報告された好中球数減少（基本語）に対する治験薬の処置は、休薬が 4 例（2.1%）、減量が 2 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。オラパリブ群では好中球減少性敗血症（CTCAE グレード 2）が 1 例報告され、本事象に対しては休薬が必要であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.5、表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

曝露期間で調整した好中球減少症（基本語）の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 65.0 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 85.0 件）でやや高かった（表 13）。発現

件数でみると、好中球減少症（グループ化事象）の発現はオラパリブ群で 38 例に 70 件、プラセボ群で 6 例に 13 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.13b 参照）。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当する全ての有害事象を曝露期間で調整した発現率は、オラパリブ群で 1000 患者・年当たり 639.7 件、プラセボ群で 1000 患者・年当たり 745.9 件であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。この結果から、オラパリブ群では低グレードの好中球減少症の発現頻度が比較的高かったが、それらの患者で感染リスクの上昇はないことが示唆される。

好中球数の臨床検査値異常

SOLO2 試験の臨床検査値では、好中球数の最大重症度は大多数の患者において CTCAE グレード 2 以下であった。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数が認められた患者の割合は、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても低かった（表 35）。オラパリブ群で報告された好中球減少症（グループ化事象）の重症度は、CTCAE グレード 2 以下が 38 例中 28 例、CTCAE グレード 3 が 8 例、CTCAE グレード 4 が 2 例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

表 35　好中球数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
オラパリブ（錠剤）300 mg bd	94/193 (48.7)	41/193 (21.2)	45/193 (23.3)	11/193 (5.7)	[redacted]
プラセボ錠	65/98 (66.3)	19/98 (19.4)	11/98 (11.2)	3/98 (3.1)	

好中球数：グレード 1 は基準値下限未満～1.5×10^9/L、グレード 2 は<1.5×10^9～1.0×10^9/L、グレード 3 は<1.0×10^9～0.5×10^9/L、グレード 4 は<0.5×10^9/L
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

好中球減少症の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で好中球減少症（基本語）が認められた患者の割合は低く、また、オラパリブ群（3 例、1.5%）とプラセボ群（2 例、2.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

好中球減少症の発現とオラパリブ投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群で好中球減少症（基本語）は試験期間全体を通じて報告されており、発現時期は治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 10 例（5.1%）、91～180 日目が 189 例中 6 例（3.2%）、181～270 日目が 171 例中 6 例（3.5%）、271～360 日目が 147 例中 4 例（2.7%）、361～450 日目が 130 例中 5 例（3.8%）であった。プラセボ群における発現時期は、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 4 例（4.0%）、91～180 日目が 93 例中 3 例（3.2%）であり、その他の発現例は 361 日目以降の 1 例のみであった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

好中球数減少（基本語）も試験開始後 12 カ月間を通じて報告されており、オラパリブ群での発現時期は治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 9 例（4.6%）、91～180 日目が 189 例中 5 例（2.6%）、181～270 日目が 171 例中 2 例（1.2%）、271～360 日目が 147 例中 3 例（2.0%）であった。プラセボ群では投与開始後 90 日以内に報告された好中球数減少は 1 例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

好中球減少症の回復

好中球減少症は大多数の患者で回復が確認された。本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 195 例中 6 例（3.1%）では好中球減少症（グループ化事象）が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における好中球減少症（グループ化事象）発現例の大多数は投与継続中に消失（195 例中 26 例［13.3%］）又は追跡期間中に消失した（195 例中 6 例［3.1%］）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。減量又は休薬を必要とした患者は少なく、投与中止に至った患者の割合は低かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.3.2.9.1、表 11.3.2.9.2、表 11.3.2.9.3 及び表 11.3.5.1.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

コロニー刺激因子製剤の利用

SOLO2 試験でコロニー刺激因子製剤（フィルグラスチム、レノグラスチム、ペグフィルグラスチム）の投与を受けた患者は、オラパリブ群では 195 例中 4 例（2.1%）、プラセボ群では 99 例中 2 例（2.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.15.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における好中球減少症（グループ化事象）の発現頻度（19.5%、表 34）は、試験 19 での発現頻度（5.1%）に比較し高かった。また、錠剤併合データでの好中球減少症の発現頻度（13.3%）も、カプセル剤併合データでの発現頻度（6.7%）に比較し高かった。SOLO2 試験での CTCAE グレード 3 の事象の発現頻度（5.1%、表 34）は低かったものの、試験 19 での発現頻度（3.7%）に比較すると高く、錠剤併合データ（4.6%）でもカプセル剤併合データ（3.4%）に比較し高かった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.13a、表 2.7.4.1.5.2.13b、表 2.7.4.2.5.3.13a、表 2.7.4.2.5.2.13b 参照）。

以上より、SOLO2 試験及び錠剤併合データにおける好中球減少症は、ほとんどの事象の重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることは少なく、オラパリブの減量又は休薬により、あるいは血液又は血液製剤を用いた適切な治療により管理可能であった。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.3 血小板減少症

血小板減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。報告された血小板減少症の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。血小板減少症（MedDRA 基本語の血小板減少症、血小板数減少及び血小板クリット減少から成るグループ化事象）の有害事象発現状況を表 36に、臨床検査での血小板数異常の発現状況を表 37に示す。有害事象として報告された血小板減少症の発現頻度は、プラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された事象の重症度は、大部分が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることは少なかった。

<u>日本人集団における血小板減少症の発現状況</u>

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での血小板減少症（MedDRA 基本語の血小板減少症、血小板数減少又は血小板クリット減少から成るグループ化事象）の発現状況を表 36に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で血小板減少症が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された血小板減少症は、

いずれも治験薬との関連性ありと判断された。また、CTCAE グレードは、グレード 2 が [redacted]及びグレード 3 が [redacted]であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する血小板減少症の報告はなかった。

表 36　血小板減少症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	27 (13.8)	3 (3.0)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	25 (12.8)	2 (2.0)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (1.0)	1 (1.0)		
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。血小板減少症のグループ化事象は血小板減少症、血小板数減少及び血小板クリット減少から成る。
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.15b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1 及び表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

オラパリブ群で報告された血小板減少症（グループ化事象）の重症度は、ほとんどの患者（25 例、12.8%）で CTCAE グレード 2 以下であり、CTCAE グレード 3 であった患者は 2 例（1.0%）であった。プラセボ群で報告された血小板減少症の重症度は、CTCAE グレード 2 以下が 2 例、CTCAE グレード 3 が 1 例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

血小板減少症又は血小板数減少（いずれも基本語）のため減量又は休薬が必要であった患者は少なかった。オラパリブ群で血小板減少症又は血小板数減少により休薬が必要であった患者は、それぞれ 4 例（2.1%）及び 3 例（1.5%）であった[redacted]血小板減少症により減量が必要であった患者は、オラパリブ群で 2 例（1.0%）であったが、[redacted]（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

曝露期間で調整した血小板減少症（基本語）の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 37.5 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 58.0 件）でやや高かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.1 参照）。発現件数でみると、血小板減少症（グループ化事象）の発現はオラパリブ群で 27 例に 44 件、プラセボ群で 3 例に 3 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.13b 参照）。

血小板数の臨床検査値異常

SOLO2 試験の臨床検査値では、血小板数の最大重症度は大多数の患者において CTCAE グレード 2 以下であった。CTCAE グレード 3 の血小板数が認められた患者の割合は、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても低く、CTCAE グレード 4 は認められなかった（表 37）。

表 37　血小板数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
オラパリブ（錠剤）300 mg bd	114/195 (58.5)	73/195 (37.4)	5/195 (2.6)	3/195 (1.5)	0
プラセボ錠	77/99 (77.8)	19/99 (19.2)	2/99 (2.0)	1/99 (1.0)	0

血小板数：グレード 1 は基準値下限未満～75.0×10^9/L、グレード 2 は<75.0×10^9～50.0×10^9/L、グレード 3 は<50.0×10^9～25.0×10^9/L、グレード 4 は<25.0×10^9/L
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

血小板減少症の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で血小板減少症（基本語）が認められた患者の割合は低く、また、オラパリブ群（2 例、1.0%）とプラセボ群（1 例、1.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

血小板減少症の発現とオラパリブ投与期間に関連性は認められなかった。血小板減少症（基本語）は、オラパリブ群で投与開始後 12 カ月間を通じて報告されており、発現時期は治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 8 例（4.1%）、91～180 日目が 189 例中 2 例（1.1%）、181～270 日目が 171 例中 1 例（0.6%）、271～360 日目が 147 例中 6 例（4.1%）であった。プラセボ群における発現時期は、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 2 例（2.0%）、91～180 日目が 93 例中 1 例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

血小板数減少（基本語）はオラパリブ群で投与開始後 12 カ月間を通じて認められ、発現時期は治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 8 例（4.1%）、91～180 日目が 189 例中 2 例（1.1%）、181～270 日目が 171 例中 4 例（2.3%）、271～360 日目が 147 例中 2 例（1.4%）であった。プラセボ群では有害事象としての血小板数減少の報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

血小板減少症の回復

血小板減少症は大多数の患者で回復が確認された。オラパリブ群で血小板減少症（基本語）により減量又は休薬が必要であった患者は少なかった（195 例中 6 例、3.1%）（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.3.2.9.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 195 例中 3 例（1.5%）では血小板減少症（グループ化事象）が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における血小板減少症（グループ化事象）の発現例の大多数は投与継続中に消失（195 例中 22 例［11.3%］）又は追跡期間中に消失した（195 例中 2 例［1.0%］）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

データカットオフ時点で、オラパリブ群の 195 例中 2 例（1.0%）は血小板減少症（グループ化事象）に対する治療を継続中であったが、プラセボ群で治療継続中の患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.2 参照）。

輸血、血液製剤及びコロニー刺激因子製剤の利用

臨床的に必要な場合、オラパリブ投与中に血小板減少症を発現した患者には輸血療法を行なった。SOLO2 試験で輸血及び血液製剤の併用療法を受けた患者は、オラパリブ群では CTCAE グレード 2 以上の血小板数低下を示した 8 例中 7 例であり、その内訳は血小板輸血 2 例（いずれも濃厚赤血球輸血との併用療法）、濃厚赤血球輸血 6 例（うち 2 例は血小板輸血との併用療法）、全血輸血 1 例であり、プラセボ群では CTCAE グレード 2 以上の血小板数低下を示した 3 例中 1 例（濃厚赤血球輸血 1 例）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.10.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における血小板減少症（グループ化事象）の発現頻度（13.8%、表 36）は、試験 19 での発現頻度（3.7%）に比較し高かった。血小板減少症の発現頻度は、錠剤併合データ（8.7%）とカプセル剤併合データ（6.9%）で同程度であった。SOLO2 試験での CTCAE グレード 3 の事象の発現頻度（1.0%、表 36）も、試験 19（0.7%）に比較して高かったが、錠剤併合データの CTCAE グレード 3 の血小板減少症の発現頻度（1.5%）は、カプセル剤併合データ（2.3%）に比較し低かった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.15a、表 2.7.4.1.5.2.15b、表 2.7.4.2.5.2.15a、表 2.7.4.2.5.2.15b 参照）。

以上より、血小板減少症は、ほとんど事象の重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることは少なく、必要な場合にはオラパリブの減量又は休薬により、あるいは適切な支持療法を行うことにより管理可能であった。重症度の低い血小板減少症では出血のリスクが上昇することはない。これらのデータは、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.4 リンパ球減少症

リンパ球減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告されたリンパ球減少症の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。リンパ球減少症（基本語）は、オラパリブ群で 2 例（1.0%）に報告されたが、プラセボ群での報告はなかった。オラパリブ群で報告されたリンパ球減少症の重症度は、CTCAE グレード 2 が 1 例及び CTCAE グレード 3 が 1 例であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当するリンパ球減少症の報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 及び表 2.7.4.1.5.2.14b 参照）。また、リンパ球減少症で減量又は休薬が必要であった患者はいなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

曝露期間で調整したリンパ球減少症の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 0 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 6.94 件）でやや高かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.1 参照）。発現件数でみると、リンパ球減少症の発現はオラパリブ群で 2 例に 5 件であったのに対し、プラセボ群での発現はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.14b 参照）。

日本人集団におけるリンパ球減少症の発現状況

SOLO2 試験の日本人集団において、リンパ球減少症（MedDRA 基本語のリンパ球減少症）の報告はなかった。リンパ球数減少（MedDRA 基本語のリンパ球数減少）は、オラパリブ群 8 例中 [redacted]（CTCAE グレード 1 又は 2）で報告された。[redacted]。

リンパ球数の臨床検査値

SOLO2 試験の臨床検査値では、リンパ球数の最大重症度は大多数の患者において CTCAE グレード 2 以下であった。CTCAE グレード 3 又は 4 のリンパ球数が認められた患者の割合は、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても低かった（表 38）。

表 38　リンパ球数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
オラパリブ（錠剤）300 mg bd	59/177 (33.3)	57/177 (32.2)	42/177 (23.7)	18/177 (10.2)	[redacted]
プラセボ錠	57/91 (62.6)	21/91 (23.1)	12/91 (13.2)	1/91 (1.1)	

リンパ球数：グレード 1 は基準値下限未満～0.8×10^9/L、グレード 2 は<0.8×10^9～0.5×10^9/L、グレード 3 は<0.5×10^9～0.2×10^9/L、グレード 4 は<0.2×10^9/L
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

リンパ球減少症の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点でリンパ球減少症が認められ患者の割合は低くかったが、それらはいずれもオラパリブ群の患者（3 例、1.5%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

リンパ球減少症の発現とオラパリブ投与期間に関連性は認められなかった。有害事象としてのリンパ球数減少の発現時期は、オラパリブ群で投与開始後 1～90 日以内に 195 例中 5 例（2.6%）で、投与開始後 12 カ月以降に 1 例であった。また、リンパ球減少症の発現時期は、オラパリブ群で治験薬投与 91～180 日目に 1 例、181～270 日目に 1 例及び 271～360 日目に 1 例であった。プラセボ群では有害事象としてのリンパ球数減少又はリンパ球減少症の報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

リンパ球減少症の回復

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 1 例ではリンパ球減少症が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。また、データカットオフ時点で、リンパ球減少症に対する治療継続中の患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.2 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験におけるリンパ球減少症（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度は、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データでの発現頻度と同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.5.2.14a、表 2.7.4.1.5.2.14b、表 2.7.4.2.5.2.14a、表 2.7.4.2.5.3.14a 参照）。

以上より、オラパリブ投与例におけるリンパ球減少症の発現頻度は低く、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.5 白血球減少症

SOLO2 試験において、白血球減少症の発現頻度はプラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された白血球減少症及び白血球数減少の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。白血球減少症（MedDRA 基本語の白血球減少症及び白血球数減少から成るグループ化事象）の有害事象発現状況を表 39に、臨床検査での白血球数異常の発現状況を表 40に示す。白血球減少症に関する結果は、リンパ球減少症及び好中球減少症に関する結果と概ね同様であった。

日本人集団における白血球減少症の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での白血球減少症（MedDRA 基本語の白血球減少症又は白血球数減少から成るグループ化事象）の発現状況を表 39に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で白血球減少症が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された白血球減少症は、いずれも治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、いずれもグレード 2 以下であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する白血球減少症の報告はなかった。

表 39 白血球減少症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	31 (15.9)	2 (2.0)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	29 (14.9)	2 (2.0)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	5 (2.6)	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	[redacted]		0	0

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。白血球減少症のグループ化事象は基本語の白血球減少症及び白血球数減少から成る。
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.16b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1 及び表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

オラパリブ群で報告された白血球減少症（基本語）の重症度は、その多くが CTCAE グレード 2 以下であり（17 例、8.7%）、CTCAE グレード 3 は 2 例（1.0%）、CTCAE グレード 4 は 1 例（0.5%）であった。また、オラパリブ群で報告された有害事象としての白血球数減少 11 例の重症度は、CTCAE グレード 2 以下が 9 例、CTCAE グレード 3 が 1 例、CTCAE グレード 4 が 1 例

であった。プラセボ群で報告された白血球数減少は 1 例であり、その重症度は CTCAE グレード 2 であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

白血球減少症（基本語）により減量又は休薬が必要であった患者は少なかった。オラパリブ群で報告された白血球減少症に対する治験薬の処置は、休薬が 6 例（3.1%）、減量が 3 例（1.5%）であった。また、オラパリブ群で報告された有害事象の白血球数減少に対する治験薬の処置は、休薬が 2 例（1.0%）、減量が 2 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

曝露期間で調整した白血球減少症（基本語）の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 12.7 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 74.2 件）で高かった（表 13）。発現件数でみると、白血球減少症（グループ化事象）の発現はオラパリブ群で 31 例に 58 件、プラセボ群で 2 例に 3 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.16b 参照）。

白血球数の臨床検査値

SOLO2 試験の臨床検査値では、白血球数の最大重症度は、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても大多数の患者で CTCAE グレード 2 以下であった（表 40）。

表 40　白血球数減少に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
オラパリブ（錠剤）300 mg bd	61/195 (31.3)	80/195 (41.0)	44/195 (22.6)	9/195 (4.6)	[redacted]
プラセボ錠	52/99 (52.5)	37/99 (37.4)	9/99 (9.1)	1/99 (1.0)	

白血球数：グレード 1 は基準値下限未満～3.0×10^9/L、グレード 2 は<3.0×10^9～2.0×10^9/L、グレード 3 は<2.0×10^9～1.0×10^9/L、グレード 4 は<1.0×10^9/L
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

白血球減少症の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で白血球減少症（基本語）が認められ患者は、オラパリブ群（8 例、4.1%）、プラセボ群（2 例、2.0%）のいずれにおいても低かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

白血球減少症の発現とオラパリブの投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群で白血球減少症（基本語）が報告された 20 例の発現時期は、治験薬投与開始後 28 日以内が 7 例（35.0%）、29～56 日目が 1 例、57～84 日目の発現が 2 例であり、他の 10 例は 112 日目以降の発現であった。プラセボ群で報告された 1 例の白血球減少症の発現時期は投与開始後 28 日以内であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

白血球減少症の回復

白血球減少症は大多数の患者で回復が確認された。最初に発現した白血球減少症（グループ化事象）の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 1.97 カ月、プラセボ群で 0.69 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.13 参照）。

白血球減少症（基本語）により減量又は休薬が必要であった患者は少なかった（オラパリブ群で 7 例［3.6%］）（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.3［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 5 例（2.6%）では白血球減少症（グループ化事象）が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における白血球減少症発現例の大多数は投与継続中に消失（21 例［10.8%］）又は追跡期間中に消失した（4 例［2.1%］）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における白血球減少症（グループ化事象）の発現頻度（15.9%、表 39）は、試験 19（2.2%）、錠剤併合データ（8.5%）及びカプセル剤併合データ（5.7%）に比較し高かったが、SOLO2 試験における CTCAE グレード 3 以上の白血球減少症の発現頻度（2.6%、表 39）は、試験 19（2.2%）、錠剤併合データ（1.9%）及びカプセル剤併合データ（2.7%）と同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.16a、表 2.7.4.2.5.2.16a、表 2.7.4.2.5.2.16b 参照）。

以上より、オラパリブ投与例における白血球減少症の発現頻度は低く、ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法に適していることを支持している。

2.7.4.6.1.6 疲労及び無力症

疲労及び無力症は、いずれもオラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された疲労及び無力症の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、持続的な特性を有するものであったが、投与中止に至ることはなかった。また、減量又は休薬が必要になることは少なく、一部は投与継続中に消失した。

SOLO2 試験では基本語の疲労と無力症をグループ化して、詳細な検討を行った。SOLO2 試験における疲労及び無力症の発現頻度は、プラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された疲労及び無力症の重症度は概して軽度又は中等度であり、投与中止、減量又は休薬に至ることはなかった（表 41）。

日本人集団における疲労及び無力症の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での疲労及び無力症（MedDRA 基本語の疲労及び無力症から成るグループ化事象）の発現状況を表 41に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で疲労及び無力症が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された疲労及び無力症は、いずれも治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、いずれもグレード 1 であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する疲労及び無力症の報告はなかった。

表 41　疲労及び無力症（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	128 (65.6)	39 (39.4)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	100 (51.3)	16 (16.2)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	8 (4.1)	2 (2.0)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.3b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1 及び表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

疲労及び無力症（いずれも基本語）のためオラパリブ群で休薬が必要であった患者は、疲労が 7 例（3.6%）、無力症が 4 例（2.1%）であった。また、オラパリブ群で減量が必要であった患者は、疲労が 6 例（3.1%）、無力症が 6 例（3.1%）であった。プラセボ群で減量又は休薬が必要であった患者は、休薬の 1 例のみであった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

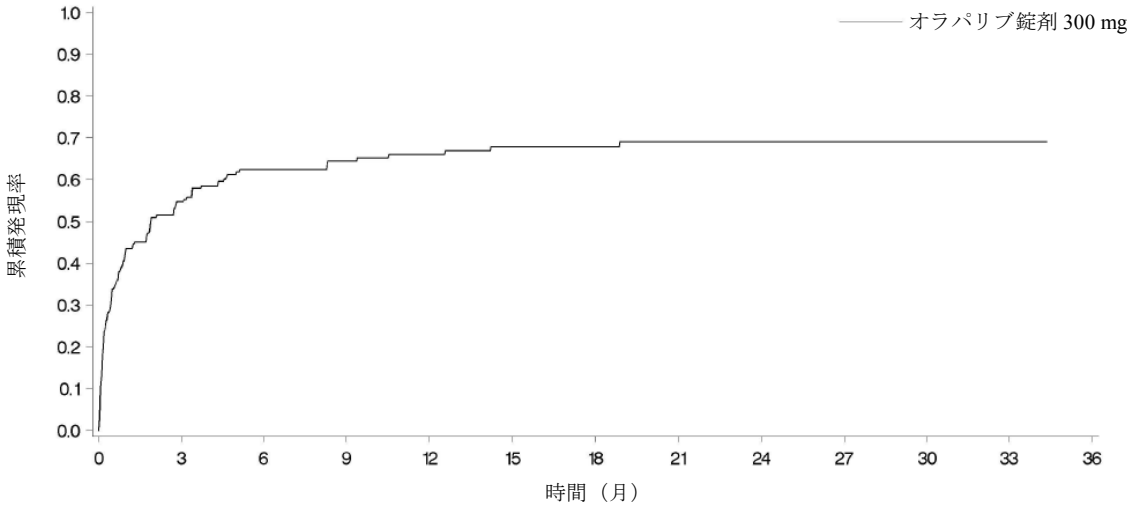
発現件数でみると、疲労及び無力症（グループ化事象）の発現はオラパリブ群で 128 例に 189 件、プラセボ群で 39 例に 51 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.3b 及び表 2.7.4.1.5.3.3b 参照）。報告された疲労及び無力症の多くは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり（オラパリブ群では 128 例中 75 例が CTCAE グレード 1、45 例が CTCAE グレード 2）、CTCAE グレード 3 の疲労及び無力症は、オラパリブ群で 128 例中 8 例（6.3%）、プラセボ群で 39 例中 2 例（5.1%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

疲労及び無力症の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で疲労（基本語）が認められた患者の割合は約 15%であり、オラパリブ群（29 例、14.8%）とプラセボ群（15 例、15.2%）で同程度であった。また、試験開始時点で無力症（基本語）が認められた患者の割合は疲労と同様にオラパリブ群（13 例、6.6%）とプラセボ群（6 例、6.1%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

疲労及び無力症（グループ化事象）の発現時期を検討するため、SOLO2 試験のオラパリブ群における疲労及び無力症の累積発現率プロットを図 6に示す。疲労及び無力症は概ね早期に発現し、大多数は投与開始後 3 カ月以内の発現であった。疲労及び無力症の発現頻度は 6～9 カ月前後で頭打ちとなり、それ以降に新たに発現する症例はほとんどみられなかった。

図 6　　疲労及び無力症（グループ化事象）の累積発現率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

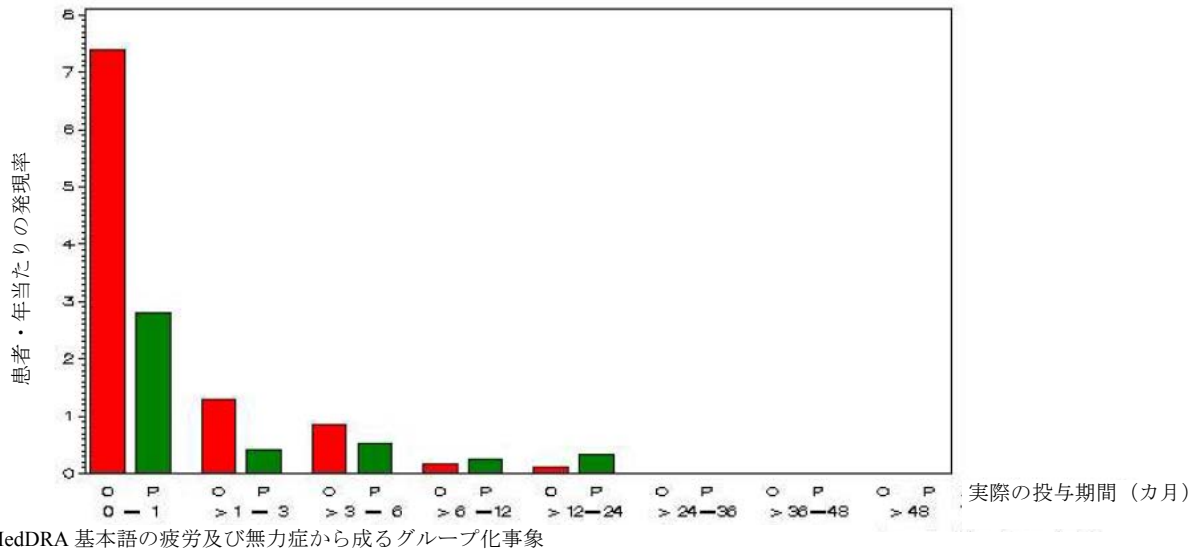


累積発現率関数－経時的な事象発現患者の累積割合の推定
MedDRA 基本語の疲労及び無力症から成るグループ化事象

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.6.3 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

SOLO2 試験における疲労及び無力症（グループ化事象）の発現に関する生命表プロットを図 7に示す。この図から、疲労及び無力症が発現する確率は投与開始後 1 カ月間が最も高く、プラセボ群に比較してオラパリブ群で高かった。

図 7　　疲労及び無力症（グループ化事象）の発現に関する生命表プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

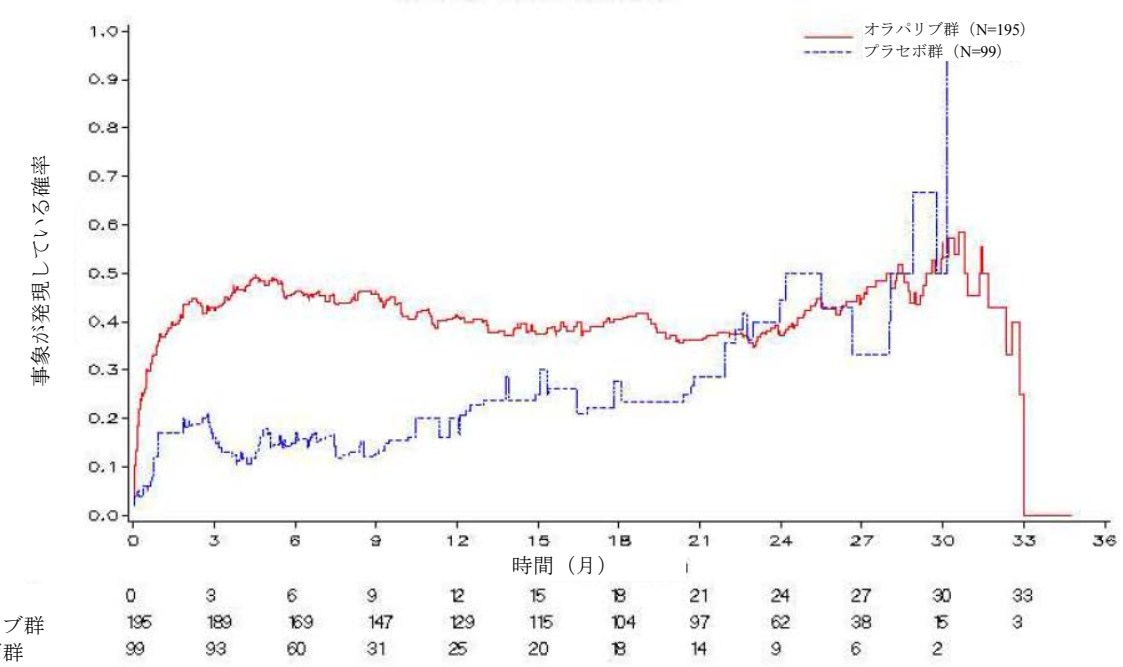


MedDRA 基本語の疲労及び無力症から成るグループ化事象

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.5.3 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

疲労及び無力症（グループ化事象）の有病率プロットを図 8に示す。この有病率プロットは、疲労及び無力症が患者にとってどの程度の持続的な負担となっているかを示している。オラパリブ群では疲労及び無力症が発現している確率は試験期間を通じてほぼ一定であったのに対し、プラセボ群では試験期間の進行に伴い疲労及び無力症が発現している確率が上昇した（ただし、プラセボ群における試験終了時点での患者数は少なかった）。したがって、オラパリブ群で疲労及び無力症が発現した患者では、それらの事象は投与期間のほとんどで発現していた可能性が大きい。

図 8　　疲労及び無力症（グループ化事象）の経時的有病率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）



MedDRA 基本語の疲労及び無力症から成るグループ化事象

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.4.3 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

疲労及び無力症の消失

有害事象として報告された疲労及び無力症（グループ化事象）は、持続的な特性を有するものであった。初回発現までの期間（中央値）は、オラパリブ群が 5.78 カ月、プラセボ群が 2.04 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.3 参照）。

最初に報告された疲労及び無力症（グループ化事象）については、そのほぼ半数で回復消失が確認された。本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 60 例（30.8%）では疲労及び無力症が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。最初に報告された疲労及び無力症は、概ねオラパリブの投与継続中に消失した（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における疲労及び無力症（グループ化事象）の発現頻度（65.6%、表 41）は、試験 19（63.2%、第 5 部 3.5.3.5 項の表 2.7.4.2.5.2.3b 参照）、錠剤併合データ（58.7%、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.3a 参照）及び錠剤併合データ（61.5%、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.5.2.3a 参照）と同程度であった。

以上より、疲労及び無力症は比較的発現頻度の高い有害事象であったが、それらの多くは重症度の低いものであった。最初に報告された疲労及び無力症については、そのほぼ半数がオラパリブの投与継続中に消失した。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.7 悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、いずれもオラパリブ投与の副作用として特定された事象である。悪心（嘔吐を含む）は、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。悪心及び嘔吐は概ね早期に発現し、重症度は軽度又は中等度であり、断続的な特性を有するものであった。報告された悪心及び嘔吐のほとんどは、医学的処置の必要なくオラパリブ投与継続中に軽快し、多くは消失した。減量及び投与中止が必要になることは少なかった。悪心及び嘔吐は、必要に応じて標準的な制吐剤の投与又はオラパリブの減量又は休薬により管理可能である。

SOLO2 試験における悪心及び嘔吐（MedDRA 基本語の悪心及び嘔吐から成るグループ化事象）の発現頻度はプラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった（表 42）。報告された悪心及び嘔吐の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であり、オラパリブの投与中止が必要になることは少なかった。

<u>日本人集団における悪心及び嘔吐の発現状況</u>

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での悪心（MedDRA 基本語の悪心）、嘔吐（MedDRA 基本語の嘔吐）並びに悪心及び嘔吐（MedDRA 基本語の悪心又は嘔吐から成るグループ化事象）の発現状況を表 42に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で悪心が、また、8 例中 [redacted] で嘔吐が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された悪心及び嘔吐は、1 例の悪心を除いていずれも治験薬と関連性があると判断されたが、悪心及び嘔吐の CTCAE グレードは、いずれもグレード 2 以下であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する悪心及び嘔吐の報告はなかった。

表 42　悪心（基本語）、嘔吐（基本語）並びに悪心及び嘔吐（グループ化事象）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
悪心（基本語）				
有害事象発現例	148 (75.9)	33 (33.3)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	130 (66.7)	20 (20.2)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	5 (2.6)	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]		0	0
休薬に至った有害事象	11 (5.6)	3 (3.0)	0	0
減量に至った有害事象	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	[redacted]		0	0
嘔吐（基本語）			[redacted]	
有害事象発現例	73 (37.4)	19 (19.2)		
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	50 (25.6)	7 (7.1)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]		0	0
休薬に至った有害事象	14 (7.2)	1 (1.0)	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
悪心（嘔吐を含む）（グループ化事象）				
有害事象発現例	155 (79.5)	－	5	－
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	137 (70.3)	－	4	－
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	7 (3.6)	－	0	－
死亡に至った有害事象	0	－	0	－
重篤な有害事象	1 (0.5)	－	0	－
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	－	0	－

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.1b、表 2.7.4.1.5.2.2b 及び表 9.18.1.3（RMP 出力）、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

発現件数でみると、オラパリブ群では悪心が 148 例に 266 件、嘔吐が 73 例に 132 件、プラセボ群では悪心が 33 例に 44 件、嘔吐が 19 例に 26 件であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.11.1 及び表 11.3.2.11.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参

照）。曝露期間で調整した悪心及び嘔吐の発現率も、プラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった（表 13）。

悪心及び嘔吐の特性を明らかにするため、症例報告書を用いて悪心及び嘔吐に関する追加情報を収集した。その結果、オラパリブ群で報告された悪心及び嘔吐の発現時点での重症度は、大部分が CTCAE グレード 1（悪心 266 件中 230 件、嘔吐 132 件中 111 件）であり、また、大多数の事象は断続的で（悪心 266 件中 187 件［70.3%］、嘔吐 132 件中 96 件［72.7%］）、持続的又は連日発現した事象の割合は低かった（悪心 266 件中 59 件［22.2%］、嘔吐 132 件中 24 件［18.2%］）。オラパリブ群で報告された断続的な悪心 120 例中の 107 例、及び断続的な嘔吐 55 例中の 48 例ではその発現が 2 回以下であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.11.1 及び表 11.3.2.11.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

悪心は十分に管理されていた。SOLO2 試験では、オラパリブ群で悪心が報告されたが嘔吐の発現のなかった患者は 195 例中 82 例（42.1%）であり、悪心と嘔吐の双方が報告された患者は 195 例中 66 例（33.8%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.1b 参照）。

悪心及び嘔吐の発現時期

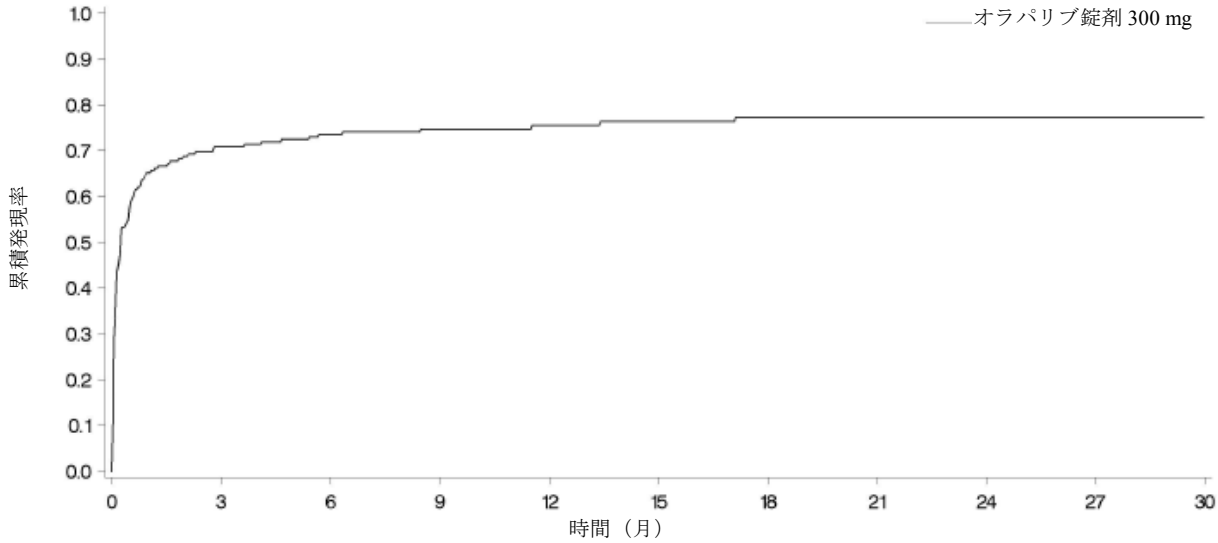
悪心は概ね極めて早期に最初の発現が認められ、大多数は投与開始後 1 カ月以内の発現であった。オラパリブ群における悪心の初回発現までの期間（中央値）は 4 日であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.10.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。この結果は、悪心の累積発現率プロット（図 9）からも視覚的に確認できる（方法論については2.7.4.2.1.4.2項参照）。累積発現率プロットから、累積発現率は頭打ちになっており、投与開始後 3～6 カ月以降に悪心の初回発現はほとんどないと考えられる。

嘔吐は概ね投与開始後 0～6 カ月に最初の発現が認められた。オラパリブ群における嘔吐の初回発現までの期間（中央値）は 38 日であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.10.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。累積発現率プロット（図 9）から、報告された多くの嘔吐では、投与開始後 6 カ月以内に初回発現が認められた。

オラパリブ群で報告された悪心及び嘔吐の約半数の事象については、治験薬投与と発現時刻との関連は認められなかったが（悪心 266 件中 121 件［45.5%］、嘔吐 132 件中 82 件［62.1%］）、悪心の約 3 分の 1（266 件中 89 件、33.5%）及び嘔吐の約 4 分の 1（132 件中 30 件、22.7%）の事象は朝の治験薬投与後に発現していた（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.11.1 及び表 11.3.2.11.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

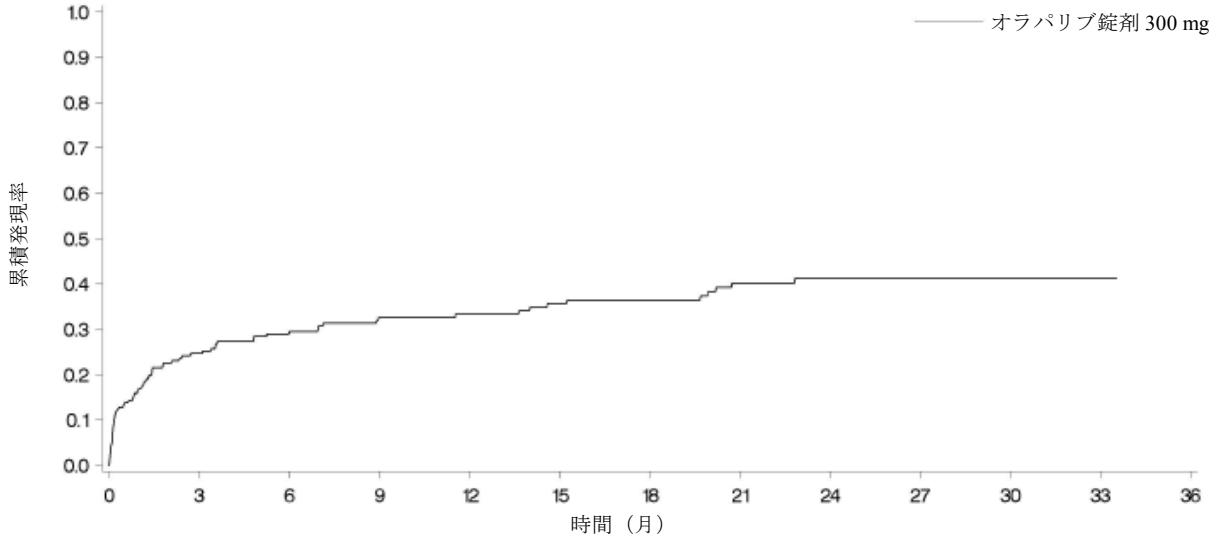
図 9　　悪心及び嘔吐の累積発現率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

悪心



累積発現率関数－経時的な事象発現患者の累積割合の推定

嘔吐



累積発現率関数－経時的な事象発現患者の累積割合の推定

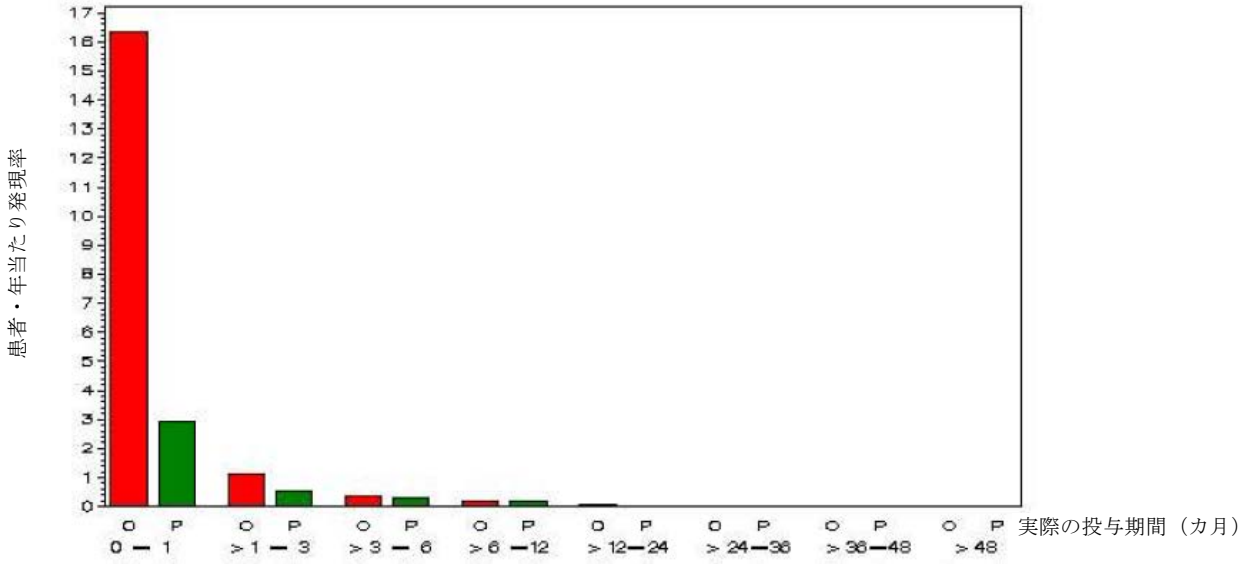
第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.6.1 及び図 2.7.4.1.5.6.2 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

悪心及び嘔吐の最初の発現リスクが最も高い時期を検討するため、SOLO2 試験における悪心及び嘔吐の発現に関する生命表プロットを図 10に示す（方法論については2.7.4.2.1.4.2項参照）。この図から、悪心が発現する確率は投与開始後 1 カ月間が最も高く、プラセボ群に比較してオラ

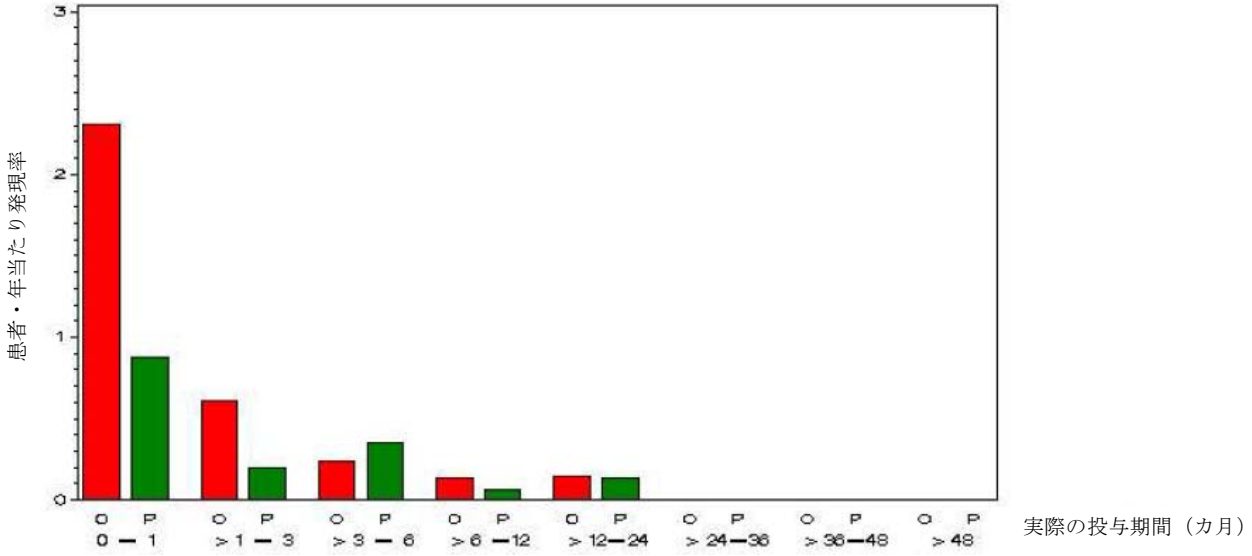
パリブ群で高かった。投与開始後 1 カ月以降では、それまでに悪心の発現のない患者で新たに悪心が発現する可能性は低かった（図 10）。嘔吐が発現する確率も投与開始後 1 カ月間が最も高かった。投与開始後 3 カ月間に嘔吐の発現のない患者で新たに嘔吐が発現する可能性は低かった（図 10）。

図 10　　悪心及び嘔吐の生命表プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

悪心



嘔吐

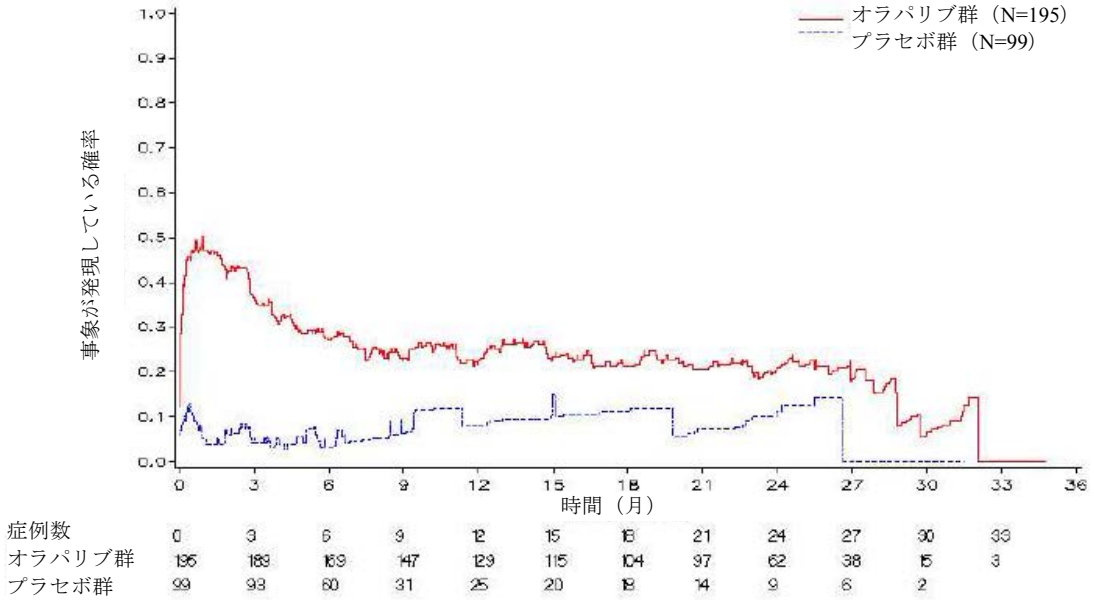


第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.5.1 及び図 2.7.4.1.5.5.2 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

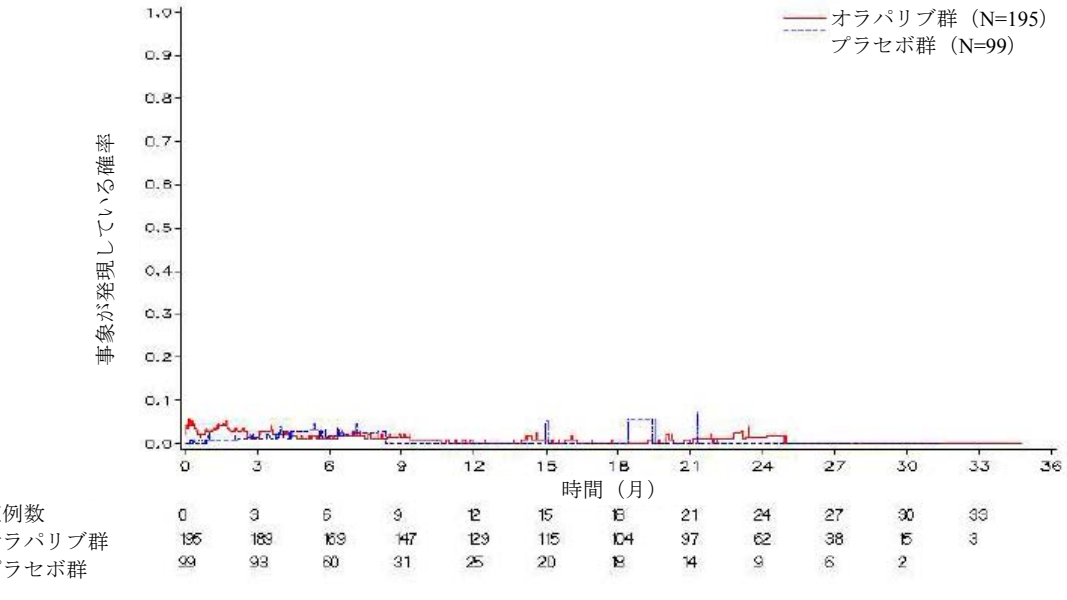
有病率プロット（図 11、方法論については2.7.4.2.1.4.2項参照）から、悪心又は嘔吐の発現は断続的で、オラパリブ投与中において持続して発現する可能性は低いと考えられる。

図 11　　悪心及び嘔吐の経時的有病率プロット（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

悪心



嘔吐



第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 図 2.7.4.1.5.4.1 及び図 2.7.4.1.5.4.2 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

悪心及び嘔吐の消失

悪心及び嘔吐は大多数の患者で消失が確認された。悪心及び嘔吐により減量又は休薬が必要であった患者は少なく（表 42）、オラパリブ群における悪心及び嘔吐のほとんどは投与継続中に消失した。制吐剤の使用が必要であった患者はオラパリブ群で 41 例（21.0%）であったのに対し、プラセボ群では 9 例（9.1%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.15.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

悪心及び嘔吐の症状は大多数の患者で軽快し、継時的な悪化の報告頻度は低かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.11.3 及び表 11.3.2.11.7［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点において、オラパリブ群で悪心及び嘔吐が継続中であった患者は、それぞれ 195 例中 23 例（11.8%）及び 3 例（1.5%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.11.1 及び表 11.3.2.11.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における悪心及び嘔吐の発現頻度（悪心 75.9%、嘔吐 37.4%、表 42）は、錠剤併合データ（悪心 61.6%、嘔吐 36.3%、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.1.3 参照）及びカプセル剤併合データ（悪心 62.3%、嘔吐 36.6%、第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.1.3 参照）と同程度であった。

以上より、悪心及び嘔吐は比較的発現頻度の高い有害事象であるが、それらの多くは重症度の低いものであり、断続的な特性を有し、かつ、管理可能であった。報告された事象の多くでは治験薬投与と発現時刻との関連は認められず、症状管理のための医学的処置を必要とせず、投与継続中に消失した。悪心又は嘔吐は、必要に応じて各医療機関のガイドラインに従った制吐剤による対症療法、又はオラパリブの減量又は休薬により管理可能であった。制吐剤の予防的投与の必要はない。

症例報告書を用いて収集した悪心及び嘔吐に関する追加情報から、悪心及び嘔吐は管理可能であった。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.8 下痢

下痢はオラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された下痢の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失した。SOLO2 試験における下痢（基本語）の発現状況を表 43に示す。下痢の発現頻度は、プラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。報告された下痢の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であり、オラパリブ群における CTCAE グレード 3 以上の下痢の発現頻度は 1.0%であった。治験薬の投与中止に至った下痢の報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

日本人集団における下痢の発現状況

SOLO2 試験の日本人集団において、下痢（MedDRA 基本語の下痢）の報告はなかった（表 43）。

表 43　下痢（MedDRA 基本語の下痢）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類[a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	64 (32.8)	20 (20.2)	0	0
治験薬と関連性のある有害事象[b]	27 (13.8)	5 (5.1)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	[redacted]		0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	[redacted]		0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.9b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した下痢の発現率は、オラパリブ群（1000 患者・年当たり 293.0 件）とプラセボ群（1000 患者・年当たり 286.5 件）で同程度であった（表 13）。発現件数でみると、下痢の発現はオラパリブ群で 64 例に 113 件、プラセボ群で 20 例に 28 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.9b 参照）。

下痢の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で下痢が認められた患者の割合は低く、オラパリブ群（9 例、4.6%）とプラセボ群（2 例、2.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

オラパリブ群で下痢は試験期間全体を通じて報告されたが、多くは投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 34 例（17.4%）、91～180 日目が 189 例中 17 例（9.0%）、181～270 日目が 171 例中 17 例（9.9%）、271～360 日目が 147 例中 5 例（3.4%）であった。プラセボ群では、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 14 例（14.1%）、91～180 日目が 93 例中 5 例（5.4%）、181～270 日目が 61 例中 3 例（4.9%）、271～360 日目が 32 例中 0 例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

下痢の消失

下痢は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した下痢の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 0.33 カ月、プラセボ群で 0.23 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.9 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 11 例（5.6%）では下痢が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における下痢発現例の大多

数は投与継続中に消失（52 例、26.7%）又は追跡期間中に消失した（6 例、3.1%）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

SOLO2 試験では試験期間中の止瀉薬の使用を可としており、「止瀉薬、消化管抗炎症薬／抗感染薬」に分類される薬剤の使用はオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 29 例［14.9%］、プラセボ群 8 例［8.1%］）（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.15.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における下痢（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度（表 43）は、試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データでの発現頻度と同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.5.2.9b、表 2.7.4.1.5.2.9a、表 2.7.4.2.5.2.9a 参照）。

臨床開発プログラムでこれまでに実施した試験の結果に基づき、下痢はオラパリブの副作用に特定されている。オラパリブ投与時に発現する下痢は、概ね低グレードで管理可能であり、投与継続中に消失した。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.9 口内炎

口内炎は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された口内炎の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験における口内炎（基本語）の発現状況を表 44に示す。口内炎の発現頻度はオラパリブ群とプラセボ群で同程度（差が 5%以下）であった。報告された口内炎の重症度は大部分が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることはなかった。

日本人集団における口内炎の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での口内炎（MedDRA 基本語の口内炎）の発現状況を表 44に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 3 例、プラセボ群 6 例中 2 例で口内炎が報告された。オラパリブ群及びプラセボ群で報告された口内炎のうち、それぞれ 2 例及び 1 例は治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、いずれもグレード 1 であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する口内炎の報告はなかった。

表 44　口内炎（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類[a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	20 (10.3)	6 (6.1)	3	2
治験薬と関連性のある有害事象[b]	12 (6.2)	3 (3.0)	2	1
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	[redacted]		0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	[redacted]		0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.12b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した口内炎の発現率は、オラパリブ群（1000 患者・年当たり 75.5 件）とプラセボ群（1000 患者・年当たり 80.9 件）で同程度であった（表 13）。発現件数でみると、口内炎の発現はオラパリブ群で 20 例に 29 件、プラセボ群で 6 例に 7 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.12b 参照）。

口内炎の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で口内炎が認められた患者の割合は低く、オラパリブ群（1 例、0.5%）とプラセボ群（2 例、2.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

オラパリブ群で口内炎は試験期間全体を通じて報告されたが、多くは投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 11 例（5.6%）、91～180 日目が 189 例中 3 例（1.6%）、181～270 日目が 171 例中 1 例（0.6%）、271～360 日目が 147 例中 2 例（1.4%）であった。また、プラセボ群における治験薬投与 1～90 日目での口内炎の発現は 99 例中 5 例（5.1%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

口内炎の消失

口内炎は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した口内炎の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 0.69 カ月、プラセボ群で 1.74 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.12）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 2 例（1.0%）では口内炎が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群及びプラセボ群で報告され

た口内炎は、いずれも投与継続中又は追跡期間中に消失した（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における口内炎（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度（10.3%、表 44）は低く、試験 19（8.8%）、錠剤併合データ（6.2%）及びカプセル剤併合データ（4.7%）と同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.12a、表 2.7.4.2.5.2.12b、表 2.7.4.2.5.2.12a 参照）。

以上より、報告されたほとんどの口内炎の重症度は軽度又は中等度であり、休薬により管理可能で投与継続中に消失した。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.10 消化不良

消化不良は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された消化不良の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験における消化不良（基本語）の発現状況を表 45に示す。消化不良の発現頻度はオラパリブ群とプラセボ群で同程度（差が 5%以下）であった。報告された消化不良の重症度はいずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至ることはなかった。

日本人集団における消化不良の発現状況

SOLO2 試験の日本人集団において、[redacted]、オラパリブ群 8 例での報告はなかった（表 45）。

表 45 消化不良（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	22 (11.3)	8 (8.1)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	15 (7.7)	6 (6.1)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	[redacted]		0	0
減量に至った有害事象			0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b 治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.5b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した消化不良の発現率は、オラパリブ群で 1000 患者・年当たり 83.4 件、プラセボ群で 1000 患者・年当たり 106.3 件であった（表 13）。発現件数でみると、消化不良の発現はオラパリブ群で 22 例に 32 件、プラセボ群で 8 例に 8 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.5b 参照）。

消化不良の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で消化不良が認められた患者の割合は低く、オラパリブ群（7 例、3.6%）とプラセボ群（6 例、6.1%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

オラパリブ群における消化不良の大多数は投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 16 例（8.2%）、91～180 日目が 189 例中 8 例（4.2%）、181～270 日目が 171 例中 4 例（2.3%）、271 日目以降の発現は 147 例中 2 例（1.4%）であった。プラセボ群における消化不良の発現は 8 例であり、それらのうち 5 例が投与開始後 90 日以内の発現であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

消化不良の消失

消化不良は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した消化不良の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 1.03 カ月、プラセボ群で 3.61 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.5 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 8 例（4.1%）では消化不良が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群及びプラセボ群で発現した消化不良の消失時期は、いずれも投与継続中又は追跡期間中であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤データ併合との比較

SOLO2 試験における消化不良（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度（11.3%、表 45）は、試験 19（19.9%）、錠剤併合データ（10.8%）及びカプセル剤併合データ（16.6%）と同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.5a、表 2.7.4.2.5.2.5b、表 2.7.4.2.5.2.5a 参照）。

以上より、報告されたほとんどの消化不良の重症度は軽度又は中等度であり、休薬により管理可能で投与継続中に消失した。消化不良は、必要な場合には制酸剤を用いた対症療法により、あるいはオラパリブの減量又は休薬により管理可能である。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.11 腹痛

上腹部痛は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。これは試験 19 でオラパリブ群とプラセボ群の間に上腹部痛の発現頻度の不均衡が認められたことに基づいている（オラパリブ群 25 例［18.4%］、プラセボ群 11 例［8.6%］）（第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.2.5.1［データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］参照）。しかしながら、SOLO2 試験での上腹部痛（基本語）の発現頻度は、プラセボ群に比較しオラパリブ群で低かった（表 46）。オラパリブ群で報告された上腹部痛の重症度はいずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。

日本人集団における上腹部痛の発現状況

SOLO2 試験の日本人集団において、上腹部痛（MedDRA 基本語の上腹部痛）の報告はなかった（表 46）。

表 46　上腹部痛（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	21 (10.8)	12 (12.1)	0	0
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	9 (4.6)	5 (5.1)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.10b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

SOLO2 試験で報告された上腹部痛の重症度は、大多数が CTCAE グレード 1 であった（オラパリブ群 18 例［9.2%］、プラセボ群 11 例［11.1%］）（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.1 参照）。

SOLO2 試験で上腹部痛により休薬が必要であった患者は、オラパリブ群で 2 例（1.0%）及びプラセボ群で 1 例（1.0%）あった。SOLO2 試験で、上腹部痛により投与中止に至った患者は報告されなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.9.3 及び表 11.3.5.1.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

曝露期間で調整した上腹部痛の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 164.1 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 78.9 件）で低かった（表 13）。発現件数でみると、上腹部痛の発現はオラパリブ群で 21 例に 24 件、プラセボ群で 12 例に 13 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.10b 参照）。

上腹部痛の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で上腹部痛が認められた患者の割合は低く、オラパリブ群（1 例、0.5%）とプラセボ群（2 例、2.0%）で同程度であった。SOLO2 試験の試験開始時点で腹痛が認められた患者の割合はやや高かったが、オラパリブ群（10 例、5.1%）とプラセボ群（3 例、3.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）

オラパリブ群における上腹部痛は投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 13 例（6.7%）、91～180 日目が 189 例中 3 例（1.6%）、181～270 日目が 0 例、271～360 日目が 147 例中 3 例（2.0%）であった。プラセボ群においても上腹部痛は投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 7 例（7.1%）、91～180 日目が 93 例中 1 例（1.1%）、181～270 日目が 61 例中 3 例（4.9%）、271～360 日目が 32 例中 1 例（3.1%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

上腹部痛の消失

上腹部痛は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した上腹部痛の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 1.28 カ月、プラセボ群で 0.46 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.10 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 6 例（3.1%）では上腹部痛が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群で発現した上腹部痛の消失時期は、いずれも投与継続中であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験のオラパリブ群における上腹部痛（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度（10.8%、表 46）は、試験 19（18.4%）に比較し低かった。上腹部痛の発現頻度は錠剤併合データ（9.1%）とカプセル剤併合データ（9.8%）では同程度であった。CTCAE グレード 3 の事象の発現頻度は、いずれの集団でも低かった（表 46並びに第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.10a、表 2.7.4.2.5.2.10a 及び表 2.7.4.2.5.2.10b 参照）。

腹痛（グループ化事象）における検討

オラパリブ群の上腹部痛（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度は、試験 19 に比較し SOLO2 試験で低く、また、SOLO2 試験ではプラセボ群と比較しても低かった。そのため、腹痛（MedDRA 基本語の腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び消化器痛から成るグループ化事象）を用いた解析を実施した。この解析の結果では、腹痛（全事象、CTCAE グレード 3 以上の事象）の発現頻度は SOLO2 試験及び試験 19 のいずれの試験においても、オラパリブ群とプラセボ群で同程度であった（表 47）。

表 47　腹痛（グループ化事象 [a]）の発現状況（SOLO2 試験と試験 19 の比較、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [b]	SOLO2 試験		試験 19	
	オラパリブ錠剤 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブカプセル剤 400 mg bd 136 例 例数（%）	プラセボ bd 128 例 例数（%）
有害事象発現例	73 (37.4)	41 (41.4)	56 (41.2)	48 (37.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	22 (11.3)	10 (10.1)	24 (17.6)	9 (7.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	5 (2.6)	3 (3.0)	3 (2.2)	5 (3.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]			
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0

a　グループ化事象は基本語の腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び消化器痛から成る。
b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
アストラゼネカ社の社内データ（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 のデータカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

腹痛（グループ化事象）の結果から、試験 19 で認められた有害事象として報告された上腹部痛の発現頻度の不均衡は、同試験における上腹部痛（基本語）の報告に偏りがあったが、SOLO2 試験ではそのような偏りがみられなかったためと考えられる。SOLO2 試験及び試験 19 の腹痛関連用語のグループ化事象の解析の結果では、腹痛の発現頻度はオラパリブ群とプラセボ群で同程度であった。

以上より、オラパリブ投与により発現する腹痛／上腹部痛の重症度は低グレードで、管理可能であり、投与継続中に消失した。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.12　食欲減退／食欲不振

食欲減退及び食欲不振は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された食欲減退／食欲不振の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験における食欲減退（基本語）の発現状況を表 48に示す。食欲減退の発現頻度はプラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。食欲不振の報告はなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

日本人集団における食欲減退の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での食欲減退（MedDRA 基本語の食欲減退）の発現状況を表 48に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 3 例、プラセボ群 6 例中 2 例で食欲減退が報告された。オラパリブ群及びプラセボ群で報告された食欲減退は、

プラセボ群の 1 例を除いていずれも治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、いずれもグレード 1 であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する食欲減退の報告はなかった。

表 48　食欲減退（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	43 (22.1)	11 (11.1)	3	2
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	31 (15.9)	5 (5.1)	3	1
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	[redacted]		0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.11b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した食欲減退の発現率は、オラパリブ群（1000 患者・年当たり 186.6 件）とプラセボ群（1000 患者・年当たり 148.3 件）で同程度であった（表 13）。発現件数でみると、食欲減退の発現はオラパリブ群で 43 例に 53 件、プラセボ群で 11 例に 11 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.11b 参照）。

食欲減退の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で食欲減退が認められた患者の割合は低く、オラパリブ群（5 例、2.6%）とプラセボ群（1 例、1.0%）で同程度であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

オラパリブ群で食欲減退は試験期間全体を通じて報告されたが、多くは投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 34 例（17.4%）、91～180 日目が 189 例中 5 例（2.6%）、181～270 日目が 171 例中 3 例（1.8%）、271～360 日目が 147 例中 2 例（1.4%）であった。プラセボ群での食欲減退の発現は投与開始後 1～90 日目が 99 例中 7 例（7.1%）、91～180 日目が 93 例中 1 例（1.1%）、181～270 日目が 61 例中 2 例（3.3%）、271～360 日目が 32 例中 1 例（3.1%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

食欲減退の消失

食欲減退は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した食欲減退の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 1.91 カ月、プラセボ群で 1.41 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.11 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 9 例（4.6%）では食欲減退が継続していたが、プラセボ群では食欲減退が報告された 11 例全てで消失が確認された（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群及びプラセボ群で発現した事象の大多数は投与継続中に消失した（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における食欲減退の発現頻度（22.1%、表 48）は、試験 19（21.3%）と同程度であった。食欲減退の発現頻度は、錠剤併合データ（26.3%）とカプセル剤併合データ（22.3%）でも同程度であった。SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、CTCAE グレード 3 の食欲減退の報告はなく、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データにおける CTCAE グレード 3 の食欲減退の発現頻度も低く、両併合データで同程度であった（表 48並びに第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.11a、表 2.7.4.2.5.2.11a 及び表 2.7.4.2.5.2.11b 参照）。

食欲減退は、必要に応じた栄養補給剤を用いた対症療法により、あるいはオラパリブの減量又は休薬により管理可能であった。SOLO2 試験では、オラパリブ群で試験期間に体重減少（変化量の中央値-1.0 kg）が認められたが、プラセボ群では体重の変化は認められなかった（変化量の中央値 0 kg）（2.7.4.7項参照）。ただし、オラパリブ群で認められた体重減少に関連した臨床的続発症は認められていない。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.13 クレアチニン増加

クレアチニン増加は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。血液生化学検査でクレアチニン値の増加が認められても腎機能障害を伴うことはなく、明らかな臨床的続発症は報告されていない。

血中クレアチニン増加（基本語）が有害事象として報告されることは少なかった（表 49）。報告された血中クレアチニン増加の重症度はいずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であり、減量、休薬又は投与中止に至ることはなかった。重篤な有害事象として報告されたクレアチニン増加は 1 例のみで、その重症度は CTCAE グレード 2 であり、治験薬との関連性ありと判断されたが、減量又は休薬に至ることはなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.4.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

<u>日本人集団における血中クレアチニン増加の発現状況</u>

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での血中クレアチニン増加（MedDRA 基本語の血中クレアチニン増加）の発現状況を表 49に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で血中クレアチニン増加が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された血中クレアチニン増加は、治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、グレード 1 であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する血中クレアチニン増加の報告はなかった。

表 49　血中クレアチニン増加（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類[a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	21 (10.8)	1 (1.0)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象[b]	[redacted]			
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	[redacted]		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.1、表 11.3.2.5、表 11.3.2.8、表 11.3.4.1.1.1 及び表 11.3.5.1.1、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1 及び表 2.7.4.11.9.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

クレアチニンの臨床検査値

SOLO2 試験の臨床検査値では、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、最大重症度が CTCAE グレード 3 又は 4 のクレアチニン値は認められなかった（表 50）。

表 50　血中クレアチニンに関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0 例数（%）	グレード 1 例数（%）	グレード 2 例数（%）	グレード 3 例数（%）	グレード 4 例数（%）
オラパリブ（錠剤）300 mg bd	109/195 (55.9)	77/195 (39.5)	9/195 (4.6)	0	0
プラセボ錠	70/99 (70.7)	28/99 (28.3)	1/99 (1.0)	0	0

クレアチニン値：グレード 1 は<1.5×ULN、グレード 2 は>1.5×ULN～3.0×ULN、グレード 3 は>3.0×ULN～6.0×ULN、グレード 4 は>6.0×ULN
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

クレアチニン増加の発現時期

SOLO2 試験のオラパリブ群におけるベースラインの血中クレアチニン値の中央値は 67.0 µmol/L（範囲 6～126 µmol/L）であった。試験開始時点でクレアチニン増加が認められた患者の割合は低く、また、プラセボ群（4 例、4.0%）に比較しオラパリブ群（3 例、1.5%）でやや低かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.7.1.1.1 及び表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

クレアチニン値は早期に増加を示した。ベースラインから治験薬投与 8 日目までのクレアチニン値の変化量の中央値は、オラパリブ群で 11.0 µmol/L、プラセボ群で 1.0 µmol/L であった。このように増加は認められたものの、ほとんどの患者におけるクレアチニン値は正常範囲内又は CTCAE グレード 1 であった。オラパリブ群では、その後もクレアチニンが上昇した状態で推移し（最大変化量中央値 11.0 µmol/L、ほとんどの時点で変化量中央値が 8.0～10.0 µmol/L の範囲内）、最終投与 30 日後の追跡調査来院時／追跡調査期間終了後来院時にはベースライン値に復していた（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.7.1.1.2 参照）。クレアチニンの箱ひげ図（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の図 11.3.7.1.1.7 参照）から、クレアチニンの中央値はオラパリブ群でやや増加したものの、その後は投与期間全体を通じて安定し、正常範囲内に留まっていた。

クレアチニン増加の回復

最終投与 30 日後の追跡調査来院時に、オラパリブ群のクレアチニン値の中央値は 69.0 µmol/L（範囲 38～128 µmol/L）まで低下し、ベースラインと同程度となった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.7.1.1.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

クレアチニンは尿細管分泌により血中から消失し、腎機能障害の有無とは関係なくクレアチニン処理に変化が生じると血中クレアチニンが増加する可能性がある。クレアチニン処理の変化は、この過程に関与する輸送蛋白質の阻害によって生じる場合が多い。この処理に関与する主要な輸送蛋白質は OCT2（Ciarimboli et al 2012）及び MATE1（Tanihara et al 2007）である。オラパリブ投与によりクレアチニンのわずかな増加が速やかに現れるが、オラパリブ投与中止によりベースライン値に復する点は、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であるとの知見と一致する（第 2 部 2.7.2 項「臨床薬理の概要」参照）。

以上より、クレアチニン増加の多くは低グレードであり、重篤なものではなかった。必要な場合には、クレアチニン増加はオラパリブの減量又は休薬により管理可能である。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.14 平均赤血球容積増加

平均赤血球容積増加は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。平均赤血球容積増加は、主に臨床検査値として特定され、有害事象として報告されることは少なかった。報告された平均赤血球容積増加（基本語）の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験では、有害事象としての平均赤血球容積増加の報告はなかった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

<u>日本人集団における平均赤血球容積増加の発現状況</u>

SOLO2 試験の日本人集団において、平均赤血球容積増加（MedDRA 基本語の平均赤血球容積増加）の報告はなかった。

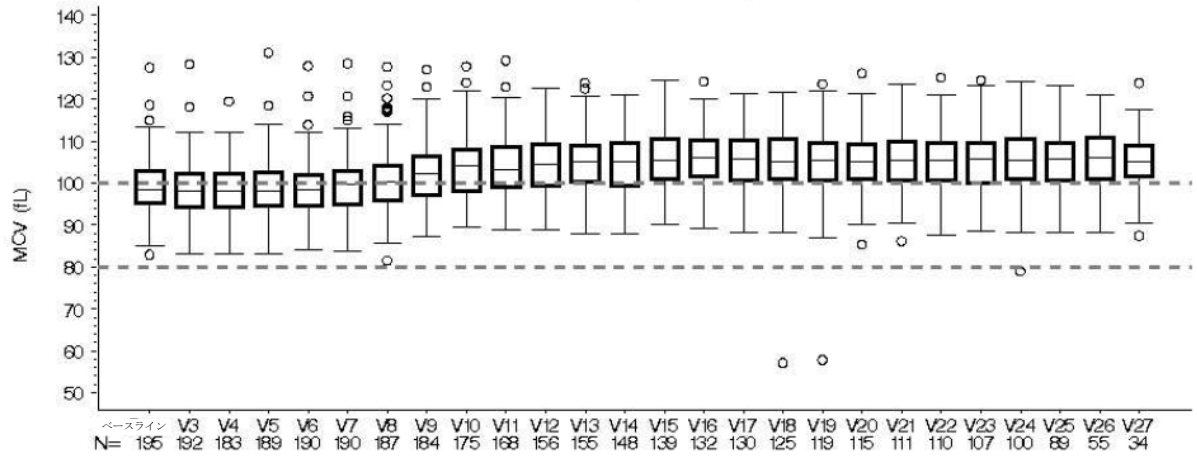
平均赤血球容積の臨床検査値

ベースラインでの平均赤血球容積が低値又は正常値であり、試験期間中に基準値上限を超える値を示した患者の割合は、プラセボ群（53 例中 12 例、22.6%）に比較しオラパリブ群（100 例中 78 例［78.0%］）で高かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.7.1.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日参照）。

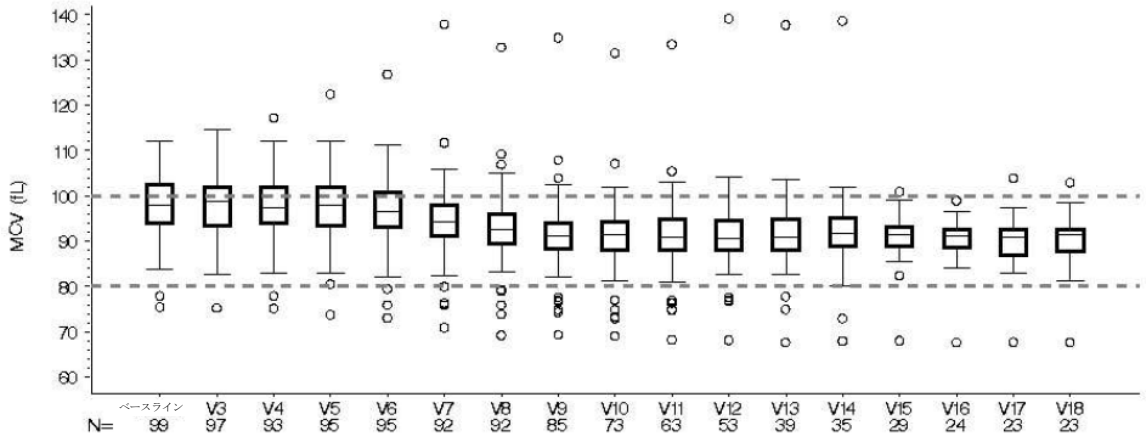
SOLO2 試験の臨床検査値データでは、オラパリブ群では平均赤血球容積値が基準値上限を上回る増加を示した。この増加は投与開始後約 4 カ月で顕著となった。平均赤血球容積増加の臨床的意義は不明である。平均赤血球容積値は、追跡調査来院時及び追跡調査期間終了後来院時には正常化する傾向にあり、臨床的な問題は認められなかった。プラセボ群では、投与開始後 4 カ月間にわたり平均赤血球容積値が減少し、その後は正常範囲内で推移した（図 12）。平均赤血球容積値上昇の臨床的意義は不明であるが、臨床的続発症は報告されていない。

図 12　　平均赤血球容積絶対値（fL）（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

オラパリブ錠剤 300 mg 1 日 2 回



プラセボ 1 日 2 回



破線はアストラゼネカ社の基準値範囲を示す。
水平線：中央値、四角：Q1～Q3
ひげは、第 3 四分位数に四分位範囲の 1.5 倍を足した値まで及び第 1 四分位数から四分位範囲の 1.5 倍を引いた値までで観測された最も極端な値までを示してある。
各投与群で当該時点の観測数が最小数（20、投与例の 3 分の 1 超）を超えた場合のみ統計値を表示。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 図 11.3.7.1.1.2 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

以上より、平均赤血球容積増加の多くは低グレードで重篤なものではなく、減量又は休薬が必要となることもなかった。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.15 頭痛

頭痛は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された頭痛の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験における頭痛（基本語）の発現状況を表 51に示す。頭痛の発現頻度はプラセボ群に比較してオラパリブ群で高かった。また、頭痛の重症度は、大多数が CTCAE グレード 1 であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。

日本人集団における頭痛の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での頭痛（MedDRA 基本語の頭痛）の発現状況を表 51に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で頭痛が報告された。[redacted]。オラパリブ群で報告された頭痛のうちの [redacted] は、治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、いずれもグレード 1 であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する頭痛の報告はなかった。

表 51 頭痛（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	49 (25.1)	13 (13.1)	[redacted]	
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	23 (11.8)	7 (7.1)		
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	[redacted]		0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
減量に至った有害事象	[redacted]		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.7b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した頭痛の発現率は、オラパリブ群（1000 患者・年当たり 220.8 件）とプラセボ群（1000 患者・年当たり 188.8 件）で同程度であった（表 13）。発現件数でみると、頭痛の発現はオラパリブ群で 49 例に 79 件、プラセボ群で 13 例に 14 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.7b 参照）。

頭痛の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で頭痛が認められた患者の割合はオラパリブ群とプラセボ群のいずれにおいても低かったが、プラセボ群（6 例［6.1%］）に比較しオラパリブ群（3 例、1.5%）でより低かった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

頭痛の発現とオラパリブの投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群で頭痛は試験期間全体を通じて報告されたが、多くは投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 37 例（19.0%）、91～180 日目が 189 例中 7 例（3.7%）、181～270 日目が 171 例中 3 例（1.8%）、271～360 日目が 147 例中 8 例（5.4%）であった。プラセボ群での頭痛の発現は、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 8 例（8.1%）、91～180 日目が 93 例中 2 例（2.2%）、181～270 日目が 61 例中 2 例（3.3%）、271～360 日目が 32 例中 1 例（3.1%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

頭痛の消失

頭痛は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した頭痛の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 0.39 カ月、プラセボ群で 1.51 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.7 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 6 例（3.1%）では頭痛が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における頭痛発現例の大多数は投与継続中に消失した（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。頭痛に対する治療を受けた患者は、オラパリブ群で 18 例（9.2%）、プラセボ群で 2 例（2.0%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.2 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における頭痛の発現頻度（25.1%、表 51）は、試験 19（21.3%）に比較し高かったが、錠剤併合データ（18.0%）とカプセル剤併合データ（17.5%）の発現頻度は同程度であった SOLO2 試験では CTCAE グレード 3 の頭痛が 1 例報告されたが、試験 19 での報告はなかった。錠剤併合データ及びカプセル剤併合データにおける CTCAE グレード 3 の頭痛の発現頻度は低く、両併合データで同程度であった（表 51並びに第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.7a、表 2.7.4.2.5.2.7a 及び表 2.7.4.2.5.2.7b 参照）。

以上より、報告された頭痛の多くは低グレードであり、重篤なものでなく、減量又は休薬を必要としなかった。また、頭痛は、必要な場合には標準的な鎮痛剤を用いた対症療法あるいはオラパリブの減量又は休薬により管理可能である。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.16 浮動性めまい

浮動性めまいは、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された浮動性めまいの重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験における浮動性めまい（基本語）の発現状況を表 52に示す。浮動性めまいの発現頻度はプラセボ群に比較してオラパリブ群で高かった。浮動性めまいの重症度は、大多数が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。

日本人集団における浮動性めまいの発現状況

SOLO2 試験の日本人集団において、浮動性めまい（MedDRA 基本語の浮動性めまい）の報告はなかった（表 52）。

表 52　浮動性めまい（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類 [a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	26 (13.3)	5 (5.1)	0	0
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	10 (5.1)	3 (3.0)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	[redacted]		0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	[redacted]		0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.8b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した浮動性めまいの発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 64.8 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 104.9 件）で高かった（表 13）。発現件数でみると、浮動性めまいの発現はオラパリブ群で 26 例に 33 件、プラセボ群で 5 例に 6 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.8b 参照）。

浮動性めまいの発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で浮動性めまいが認められた患者の割合は低くかったが、それらはいずれもオラパリブ群の患者（5 例、2.6%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

浮動性めまいの発現とオラパリブの投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群で浮動性めまいは試験期間全体を通じて報告されたが、多くは投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 17 例（8.7%）、91～180 日目が 189 例中 6 例（3.2%）、181～270 日目が 171 例中 3 例（1.8%）、271～360 日目が 147 例中 3 例（2.0%）であった。プラセボ群での浮動性めまいの発現は、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 3 例（3.0%）、91～271 日目までの発現はなく、271～360 日目が 32 例中 2 例であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

浮動性めまいの消失

浮動性めまいは大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した浮動性めまいの持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 1.40 カ月、プラセボ群で 1.71 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.8 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 6 例（3.1%）では浮動性めまいが継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における浮動性めまい発現例の大多数は投与継続中に消失した（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。浮動性めまいに対する治療を受けた患者は、プラセボ群の 2 例のみであり、オラパリブ群での報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.2 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における浮動性めまいの発現頻度（13.3%、表 52）は、試験 19（15.4%）と同程度であり、錠剤併合データ（10.6%）とカプセル剤併合データ（13.4%）での発現頻度も同程度であった。SOLO2 試験では CTCAE グレード 3 の浮動性めまいが 1 件報告されたが、試験 19 での報告はなかった。錠剤併合データ及びカプセル剤併合データにおける CTCAE グレード 3 の浮動性めまいの発現頻度は低く、両併合データで同程度であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.8a、表 2.7.4.2.5.2.8a 及び表 2.7.4.2.5.2.8b 参照）。

以上より、報告された浮動性めまいの多くは低グレードであり、重篤なものでなく、減量又は休薬を必要としなかった。また、浮動性めまいは、必要な場合には対症療法あるいはオラパリブの減量又は休薬により管理可能である。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.1.17 味覚異常

味覚異常は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された味覚異常の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。SOLO2 試験における味覚異常（基本語）の発現状況を表 53に示す。味覚異常の発現頻度はプラセボ群に比較してオラパリブ群で高かった。また、味覚異常の重症度は、大多数が CTCAE グレード 1 であり、投与中止に至った患者は報告されなかった。

日本人集団における味覚異常の発現状況

SOLO2 試験における全体集団及び日本人集団での味覚異常（MedDRA 基本語の味覚異常痛）の発現状況を表 53に示す。SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 3 例、プラセボ群 6 例中 1 例で味覚異常が報告された。オラパリブ群及びプラセボ群で報告された味覚異常は、いずれも治験薬との関連性ありと判断されたが、CTCAE グレードは、いずれもグレード 2 以下であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する味覚異常の報告はなかった。

表 53　味覚異常（基本語）の発現状況（SOLO2 試験、安全性解析対象集団）

有害事象分類[a]	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 195 例 例数（%）	プラセボ bd 99 例 例数（%）	オラパリブ 300 mg bd 8 例 例数	プラセボ bd 6 例 例数
有害事象発現例	52 (26.7)	7 (7.1)	3	1
治験薬と関連性のある有害事象[b]	45 (23.1)	6 (6.1)	3	1
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0
減量に至った有害事象	[redacted]		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b　治験担当医師による判断。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.6b、本概要付録 表 2.7.4.11.1.1、表 2.7.4.11.3.1、表 2.7.4.11.5.1、表 2.7.4.11.7.1.1、表 2.7.4.11.8.1.1、表 2.7.4.11.9.1.1、表 2.7.4.11.10.1.1 及び表 2.7.4.11.11.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

曝露期間で調整した味覚異常の発現率は、プラセボ群（1000 患者・年当たり 94.8 件）に比較しオラパリブ群（1000 患者・年当たり 231.9 件）で高かった（表 13）。発現件数でみると、味覚異常の発現はオラパリブ群で 52 例に 60 件、プラセボ群で 7 例に 7 件であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.3.6b 参照）。

味覚異常の発現時期

SOLO2 試験の試験開始時点で味覚異常が認められた患者の割合は低くかったが、それらはいずれもオラパリブ群の患者（2 例、1.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.1.12.4［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

味覚異常の発現とオラパリブの投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群で味覚異常は試験期間全体を通じて報告されたが、多くは投与開始後早期に発現しており、治験薬投与 1～90 日目が 195 例中 43 例（22.1%）、91～180 日目が 189 例中 5 例（2.6%）、181～270 日目が 171 例中 3 例（1.8%）、271～360 日目が 147 例中 2 例（1.4%）であった。プラセボ群での味覚異常の報告は、治験薬投与 1～90 日目が 99 例中 6 例（6.1%）、91～271 日目までの発現例はなく、271～360 日目が 32 例中 1 例（3.1%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.3 参照）。

味覚異常の消失

味覚異常は大多数の患者で消失が確認された。最初に発現した味覚異常の持続期間（中央値）は、オラパリブ群で 3.24 カ月、プラセボ群で 2.69 カ月であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.7.6 参照）。

本解析のためのデータカットオフ時点で、オラパリブ群の 16 例（8.2%）では味覚異常が継続していた（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.2 参照）。オラパリブ群における味覚異常発現

例の大多数は投与継続中又は追跡調査期間中に消失した（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。味覚異常に対する治療を受けた患者は、オラパリブ群の 1 例のみであり、プラセボ群での報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.7.2 参照）。

試験 19、錠剤併合データ及びカプセル剤併合データとの比較

SOLO2 試験における味覚異常の発現頻度（26.7%、表 53）は、試験 19（16.2%）に比較して高く、錠剤併合データ（19.5%）での発現頻度もカプセル剤併合データ（14.0%）に比較して高かった。4 つの解析集団のいずれにおいても、CTCAE グレード 3 の味覚異常の報告はなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.5.2.6a、表 2.7.4.2.5.2.6a 及び表 2.7.4.2.5.2.6b 参照）。

以上より、報告された味覚異常の多くは低グレードであり、重篤なものでなく、減量又は休薬を必要としなかった。また、味覚異常は、必要な場合には対症療法あるいはオラパリブの減量又は休薬により管理可能である。これらの結果は、オラパリブが長期維持療法として適していることを支持している。

2.7.4.6.2 重要な潜在的リスク

MDS/AML、肺臓炎及び二次性悪性腫瘍は、医薬品リスク管理計画で重要な潜在的リスクとされている。MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍については、オラパリブの最終投与 30 日後以降は専用の安全性質問票を用いて生存状況追跡調査期間中も情報を収集した。

MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍は発現頻度が低いことから、これらの重要な潜在的リスクの特性を明らかにするにあたっては、その推定の感度及び精度を高めるため、SOLO2 試験、試験 19、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ及びカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データに加えて錠剤及びカプセル剤を用いた試験のより大規模な併合データも用いて検討した。本項では、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られたこれらの事象に関する検討結果を要約する。ここで使用する併合データの詳細については2.7.4.2.1項に記載したが、概略は以下のとおりである。

- オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ（1680 例）：用量を問わず、単独投与の臨床試験でオラパリブ単独投与を少なくとも 1 回受けた患者全例のデータ。
- 2016 年 12 月 15 日時点での臨床プログラム全体データ（6558 例）：上記の試験全て、他の抗癌剤との併用でオラパリブを投与した試験、医師主導試験及び Managed Access Programme から得たデータを含む。

オラパリブの重要な潜在的リスクとなる発現頻度の低い事象が発現した患者の完全な臨床像を得るため、複数のデータ源からの情報を使用した。一般に、重篤な有害事象として報告された事象は、アストラゼネカ社の臨床データベースと安全性データベースに記録される（前者はバリデート済みのデータベースであるが、後者はバリデートされていない随時更新型のデータベースであり、そのデータは新たな情報が入力されるごとに変更される可能性がある）。

患者の安全性追跡調査期間終了後、進行中の試験のデータカットオフ日以降、又は試験完了以降に発現した事象については、アストラゼネカ社の安全性データベースから報告を入手した。これらの報告の人口統計学的特性、ベースラインの病歴、有害事象及び臨床検査データについては、臨床データベースの情報を使用した。

2.7.4.6.2.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS／AML）

SOLO2 試験及び臨床試験プログラムの他の試験における MDS/AML 又は慢性骨髄単球性白血病（CMML）の発現状況を表 54に示す。また、SOLO2 試験における MDS/AML 報告例の詳細情報を表 55に提示する。これらのデータから、プラセボ群との比較が可能な SOLO2 試験及び試験 19 での MDS/AML の発現率はオラパリブ群とプラセボ群で同程度であり、また、オラパリブ投与例の大規模な併合データ集団での MDS/AML の発現率は 1.5%より低かった（表 54）。オラパリブ投与例の大規模な併合データ集団での発現率は、文献で報告されている卵巣癌患者における二次性 MDS/AML の発現率の範囲内（0.15～1.8%）であった（0.3%、1.2%及び 1.8%［Leone et al 1999］、0.31%［Travis et al 1999］、0.15%［Vay et al 2011］、0.31%［Morton et al 2013］、0.26%［Curtis et al 2006］）。

SOLO2 試験の投与期間中又は最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に、オラパリブ群で MDS [redacted]及び AML [redacted]の発現が報告されたが、[redacted]SOLO2 試験の 30 日間の追跡調査期間終了後に報告された MDS/AML 又は CMML は 6 例（オラパリブ群 [redacted]及びプラセボ群 [redacted]）であった（表 55並びに第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.4.2.1 及び付録 12.2.7.1.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

日本人集団における MDS／AML の発現状況

SOLO2 試験及び臨床試験プログラムの他の試験の日本人患者で、MDS 及び AML の報告はなかった。

表 54　オラパリブの臨床プログラムにおける MDS/AML 発現の要約

データ源	データの種類	オラパリブ発現件数	オラパリブ発現率	プラセボ発現件数	プラセボ発現率
SOLO2 試験 オラパリブ群 195 例 プラセボ群 99 例	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	4[b]	2.05%	4[c]	4.04%
試験 19 オラパリブ群 136 例 プラセボ群 128 例	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	2	1.47%	1	0.78%
オラパリブ単独投与全用量段階併合データ オラパリブ投与 1680 例	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	21	1.25%	該当なし	該当なし
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ投与 6558 例	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	32	0.49%	該当なし	該当なし

a　TEAE は投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象
b　有害事象 AML の 1 件は SOLO2 試験で 2016 年 9 月 19 日のデータカットオフまでに発現していたが、詳細な報告はデータカットオフ日より後まで入手できなかった。したがって、この有害事象は SOLO2 のデータセットには入っていない。
c　プラセボ群の 4 例中 1 例は AML 発現前 3 カ月間にわたりオラパリブを投与されていた。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.1、表 11.3.3.2.2.1 及び付録 12.2.7.1.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 付録 12.2.7.1b から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 補遺 3 のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

表 55　　SOLO2 試験で発現した MDS/AML 事象

事象名	被験者番号	SOLO2 試験での投与群	SOLO2 試験での治験薬最終投与日	有害事象発現日	前治療の数	有害事象の転帰
投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象						
[redacted]	[redacted]（非日本人）	[redacted]	217 日目	217 日目	3	継続中
	[redacted]（非日本人）		504 日目	527 日目	4	死亡。[redacted]の最終投与から 177 日後、試験 680 日目に死亡
30 日間の追跡調査期間終了後に発現した有害事象						
[redacted]	[redacted]（非日本人）	[redacted]	287 日目	324 日目	2	回復
	[redacted]（非日本人）		616 日目	803 日目	4	継続中
	[redacted]（非日本人）		226 日目	659 日目	2	死亡
	[redacted]（非日本人）		225 日目	373 日目	3	継続中
	[redacted]（非日本人）		246 日目	821 日目	2	継続中
	[redacted]（非日本人）		135 日目	186 日目	4	継続中。試験 22 日目から血小板減少症（CTCAE グレード 3）が発現。試験 43 日目に投与を中断し、134 日目に中止

a.　この患者は 616 日目で SOLO2 試験のオラパリブ投与を中止していたため、自発報告により事象を把握したが、投与中止後に試験後治療として市販のオラパリブを投与されていた。この AML は SOLO2 試験のデータカットオフ日である 2016 年 9 月 19 日より前に発現していたが、詳細な報告はデータカットオフ日より後まで入手できなかった。したがって、この有害事象は SOLO2 のデータセットには入っていない。

b.　この患者は AML の診断が下される前 3 カ月間にわたり後治療としてオラパリブを投与されていた（第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 8.2.3.1 項参照）。

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.3、付録 12.2.7.1.1 及び付録 12.2.7.1.4 から引用

オラパリブの全用量段階の単独投与併合データで報告された MDS/AML は 21 例であり、その内訳は、試験 42 が 6 例、SOLO2 試験が 4 例、試験 09、試験 12、試験 19、試験 24 及び試験 41 が各 2 例、試験 02 が 1 例であった。

21 例中 20 例は卵巣癌、腹膜癌又は卵管癌患者であり、他の 1 例は乳癌患者であった。また、*BRCA* 変異状態は、*BRCA* 変異陽性が 19 例、g*BRCA* 野生型が 1 例、*BRCA* 変異状態不明が 1 例であった。

21 例中 17 例で死亡が報告された。死亡例のうちの 13 例では MDS/AML 又は骨髄形成異常が主要死因又は二次的死因と報告された。21 例中 7 例では MDS/AML は未回復であり、そのうち 4 例は他の原因による死亡例であった。CMML が発現した 1 例は、診断から 320 日後に同種移植を受けて回復した。

21 例中 20 例については診断日が報告されており、診断が下された時期はオラパリブ投与開始後 37～1783 日（中央値 658 日）であった。これらのうちの 7 例はオラパリブ投与中に診断が下されており、13 例はオラパリブの投与中止後に診断された（中止後 4～380 日、中央値 24 日）。オラパリブの投与期間は 125～1773 日（中央値 547 日）であった。

SOLO2 試験及び試験 19 のプラセボ群で報告された 5 例の MDS/AML はいずれも卵巣癌患者であり、全例が *BRCA* 変異陽性であった。死亡の報告は 5 例中 1 例であり、AML が主要死因とされた。他の 4 例の MDS/AML は未回復と報告された。

SOLO2 試験及び試験 19 のプラセボ群で診断が下された時期はプラセボ投与開始後 186～821 日（中央値 422 日）であった。これらのうちの 1 例はプラセボ投与中の 422 日目に診断が下されており、4 例はプラセボ投与中止後に診断された（中止後 52～575 日、中央値 290 日）。プラセボ投与期間は 134～1128 日（中央値 226 日）であった。

オラパリブ群とプラセボ群のいずれにおいても MDS/AML の発現時期は同様に幅広く、事象発現までの期間の中央値に明らかな差は認められなかった。

臨床開発プログラム全体でオラパリブが投与された患者（すなわち組織化されたデータ収集システムを利用してオラパリブ投与例の分母として利用可能な他の抗癌剤との併用投与試験、医師主導試験及び Managed Access Programme のオラパリブ投与例を含む）として、2016 年 12 月 15 日時点で 6558 例のデータが集積されている。この臨床開発プログラムでオラパリブが投与されたと推定される 6558 例中 32 例で MDS/AML が報告されており、MDS/AML の推定累積発現率は 0.49%であった。MDS/AML が報告された 32 例のうち 21 例はオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでの報告例であり、それ以外の報告例の内訳は、実施中の非盲検単独投与試験での 1 例、継続中の Managed Access Programme での 1 例、オラパリブの併用投与試験での 7 例（そのうち 6 例は医師主導試験）、プラセボ対照盲検単独投与試験での 2 例であった。なお、盲検下で投与中の患者での MDS/AML 発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出した。

更に、MDS/AML は実施中のオラパリブの市販後支援プログラムで 10 例、また、実施中の試験の比較対照群（ドキソルビシン）で 2 例報告されている。MDS/AML は市販後調査でも報告されているが、その特徴は単独投与の臨床試験で報告された事象と同様であった。

SOLO2 試験は、生存状況追跡調査期間を含め治験薬投与中止後に発現した MDS/AML を投与群に関わらず有害事象として収集し、長期的に追跡した最初の第 III 相試験であった。SOLO2 試験のデータから、複数レジメンの白金製剤を含む化学療法による前治療歴がある白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブ投与において、MDS/AML の発現頻度は低く、また、オラパリブ群とプラセボ群で同程度であることが確認された。MDS/AML が発現した患者は、いずれも MDS/AML 発症に潜在的に寄与する因子を有していた。すなわち、全例に DNA に損傷を与

える薬剤を用いたレジメンによる化学療法歴があり、多くの被験者は、複数年にわたりカルボプラチン、タキサン系、アントラサイクリン系、他のアルキル化剤、DNA に損傷を与える薬剤、放射線療法を含む複数の治療法を用いた広範な化学療法歴を有していた。

オラパリブと MDS/AML の発症又は進行との因果関係は明らかになっていない。しかしながら、SOLO2 試験のデータから、対象疾患におけるオラパリブの長期投与中及びその後の追跡調査中の MDS/AML の発現頻度は、オラパリブ投与例とプラセボ投与例で同程度であることが再確認されている。

第 III 相試験プログラムでは追加の安全対策を設けており、オラパリブの市販後もこの安全対策を実施することとしている。すなわち、試験への組入れ前又は投与開始前には特定の血液学的検査値の確認を必須とし、また、投与中は定期的なモニタリングを実施して血液学的検査値に異常があれば早期に検出する対応を取ることとした。血球減少症が持続する場合には、血液病専門医による診察及び骨髄検査の実施を考慮すべきである。MDS の診断が確定した場合は、オラパリブの投与を中止するとともに、重篤な有害事象として当該事象、治療、経過及び転帰を報告することとした。

臨床試験では、生存確認のための 3 カ月ごとの電話連絡時に、MDS/AML を発現について治験担当医師が患者に具体的に質問し、発現例があれば必ず重篤な有害事象として報告することとした（オラパリブ投与中止後に MDS/AML を発現する症例も報告されているため）。独立データモニタリング委員会は、被験者の安全を確保するため、試験期間中においてもに安全性データの盲検解除下でのレビューを行った。

添付文書（案）では、MDS/AML はその他の注意として注意喚起することとしている。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフとした MDS/AML に関する最新の解析結果から、MDS/AML のリスクを最小化するための対策は適切であると考えられる。

2.7.4.6.2.2 二次性悪性腫瘍

SOLO2 試験の投与期間中及び最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に、報告された器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物」に該当する事象は、オラパリブ群で 10 例（5.1%）、プラセボ群で 1 例（1.0%）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.2.1［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。これらのうち、下記に該当する事象を除外すると、二次性悪性腫瘍の可能性がある事象は、オラパリブ群の 1 例（1.5%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）であった。これらの事象の詳細を表 56に示す。

- 2.7.4.6.2.1項に記載した MDS/AML 及び CMML の事象（[redacted]例）
- 良性新生物（皮膚乳頭腫［[redacted]例］、良性髄膜腫［[redacted]例］、甲状腺の良性新生物［[redacted]例］）
- 治験担当医師が原発癌の病勢進行と判断した二次性悪性腫瘍（後に実施した生検で原発卵巣癌に関連することが確認された胃癌［[redacted]例］及び治験担当医師が原発癌の肝転移と確認した肝新生物［[redacted]例］）

<u>日本人集団における二次性悪性腫瘍の発現状況</u>

SOLO2 試験の日本人集団において、オラパリブ群 8 例中 [redacted] で二次性悪性腫瘍の可能性のある事象（[redacted]）が報告された（表 56参照）。[redacted]。

オラパリブ群で報告された二次性悪性腫瘍の可能性のある CTCAE グレード 3 の[redacted]（被験者番号 [redacted]）について、治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判断していた。しかしながら、SOLO2 試験のデータカットオフ後の治験薬投与開始 908 日目に同一患者に新たに悪性リンパ腫が発現した。治験担当医師は新たな悪性リンパ腫発現後に[redacted]と治験薬との因果関係を再考し、治験薬との因果関係ありに変更した（詳細については2.7.4.3.1.6項を参照のこと）。

表 56　SOLO2 試験で発現した二次性悪性腫瘍の可能性がある事象

事象名	被験者番号	投与群	発現日	CTCAE グレード/ 重篤性/ 治験薬との関連性	転帰
[redacted]	[redacted]	オラパリブ	512 日目	グレード 3/ 重篤/ なし	回復。オラパリブ投与継続中
[redacted]	[redacted]	プラセボ	596 日目	グレード 3/ 重篤/ なし	回復。有害事象の[redacted]により 598 日目にプラセボ投与を中止

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1 及び付録 12.2.7.1.1 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

SOLO2 試験及び臨床試験プログラムの他の試験における二次性悪性腫瘍の発現状況を表 57に示す。これらのデータから、プラセボ群との比較が可能な SOLO2 試験及び試験 19 での二次性悪性腫瘍の発現率は、SOLO2 試験ではオラパリブ群とプラセボ群で発現率は同程度であるものの、試験 19 ではプラセボ群に比較しオラパリブ群で高かった。また、オラパリブ投与例の併合データ大規模な集団での二次性悪性腫瘍の発現率は 2.0%より低かった（表 57）。

二次性悪性腫瘍が発現した患者は、いずれも二次性悪性腫瘍の発現に対する説明可能な他の寄与因子が認められた。すなわち、*BRCA* 変異（*BRCA1* 又は *BRCA2*）の確認、癌の既往歴又は乳癌の家族歴、DNA に損傷を与える白金製剤を含む化学療法、タキサン系、アントラサイクリン系、他のアルキル化剤及び DNA に損傷を与える薬剤等の化学療法の複数サイクルによる前治療歴、放射線療法の前治療歴等を有していた。

表 57　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍発現の要約

データ源	データの種類	オラパリブ発現件数	オラパリブ発現頻度	プラセボ発現件数	プラセボ発現頻度
SOLO2 試験 オラパリブ群 N=195 プラセボ群 N=99	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	1	1.54%	1	1.01%
試験 19 オラパリブ群 N=136 プラセボ群 N=128	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	4	2.94%	1	0.78%
オラパリブ単独投与、全用量段階併合データ オラパリブ投与 N=1680	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	23	1.37%	該当なし	該当なし
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ投与 N=6558	TEAE[a]＋30 日間追跡調査期間終了後の有害事象	42[b]	0.64%	該当なし	該当なし

a　TEAE は投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象
b　SOLO2 試験でデータカットオフ日以降に報告された 1 例での追加事象を含む（被験者番号 [redacted]、オラパリブ群、形質細胞性骨髄腫、2016 年 10 月 18 日に発現）。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.1 及び付録 12.2.7.1.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.2.5.1 及び付録 12.2.7.1b、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.1.4 及び表 2.7.4.2.1.4 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 補遺 3 のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

試験 19 のオラパリブ群の患者で報告された二次性悪性腫瘍の可能性がある事象は、結腸腺癌、乳管内増殖性病変、乳頭様甲状腺癌及び口腔内扁平上皮癌であり、プラセボ群での事象は膀胱癌であった（第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の付録 12.2.7.1b［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］参照）。オラパリブ群で報告された 4 例のうち、結腸腺癌及び乳管内増殖性病変の 2 例では *BRCA* 変異が確認されており、乳頭様甲状腺癌及び口腔内扁平上皮癌の 2 例は *BRCA* 変異状態不明であった。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、SOLO2 試験での発現事象に加え、基底細胞癌（1 例）及び膀胱移行上皮癌（1 例）が報告された（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.1.2 参照）。カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データでは、試験 19 での発現事象に加え、基底細胞癌（5 例）、乳癌、皮膚癌、皮膚新生物及び皮膚有棘細胞癌（それぞれ 1 例）が報告された（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.1.4 参照）。

オラパリブの全用量段階の単独投与併合データで報告された 23 例の事象のうち 12 例は皮膚癌であり、その内訳は基底細胞癌（6 例）、皮膚有棘細胞癌（3 例）、詳細不明の癌（2 例）及び悪性黒色腫（1 例）であった。皮膚癌のうち 8 例は重篤な有害事象ではなかった。皮膚以外の癌は、乳癌（4 例）、消化器癌（3 例）、膀胱癌、肺癌、骨髄腫及び甲状腺癌（それぞれ 1 例）であった。皮膚以外の癌は、結腸癌（医師報告用語：虫垂癌）の 1 例を除きいずれも重篤な有害事象であった。オラパリブの全用量段階の単独投与併合データにおける二次性悪性腫瘍の 23 例のうち、18 例では *BRCA* 陽性変異が確認され、1 例は g*BRCA* 野生型、4 例は *BRCA* 変異状態不明であった。

臨床開発プログラム全体でオラパリブが投与された患者（すなわち他の抗癌剤との併用投与試験、医師主導試験及び Managed Access Programme のオラパリブ投与例を含む）としては、20[redacted]

年 ■ 月 ■ 日時点で 6558 例のデータが集積されている。この臨床開発プログラムでオラパリブが投与されたと推定される 6558 例中 42 例で二次性悪性腫瘍が報告されており、二次性悪性腫瘍の推定累積発現率は 0.64%であった。二次性悪性腫瘍が報告された 42 例のうち 23 例はオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでの報告例であり、それ以外の報告例の内訳は、SOLO2 試験でデータカットオフ日以降に報告された追加事象の 1 例（形質細胞性骨髄腫）、実施中の医師主導単独投与試験での 1 例、オラパリブ併用投与試験での 6 例、プラセボ対照盲検単独投与試験での 11 例であった。なお、盲検下で投与中の患者での二次性悪性腫瘍発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出した。更に、二次性悪性腫瘍は実施中のオラパリブの市販後支援プログラムで 2 例、また、実施中の試験の比較対照群（パクリタキセル）で 2 例報告されている。二次性悪性腫瘍は市販後調査でも報告されているが、その特徴は単独投与の臨床試験で報告された事象と同様であった。

オラパリブの臨床試験に組み入れられた患者は既に白金製剤を含む化学療法の複数サイクルによる前治療歴があった。癌の診断を下されてから二次性悪性腫瘍が発現するまでの期間は一般に数年単位であり、オラパリブ投与期間と重なっていた。二次性悪性腫瘍の発現にオラパリブが関与した可能性を除外することはできないものの、いずれの患者においても他の寄与要因が認められた。

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与に関する長期安全性追跡データは限られているが（2.7.4.2.2.3項参照）、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データでは、140 例（18.3%）が 12 カ月以上、41 例（5.4%）が 2 年以上、25 例（3.3%）が 3 年以上、20 例（2.6%）が 4 年以上にわたり投与を継続していた（2.7.4.2.2.4項及び第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.9.2 参照）。

オラパリブと二次性悪性腫瘍の発症との因果関係は明らかになっていない。しかしながら、いずれの患者においても二次性悪性腫瘍の発症について説明可能な他の寄与因子が認められた。すなわち、確認されている *BRCA* 変異、放射線療法による治療、カルボプラチン、タキサン系、アントラサイクリン系、他のアルキル化剤及び DNA に損傷を与える薬剤を含む広範な化学療法による前治療等である。二次性悪性腫瘍については、今後も綿密な監視を継続する。

2.7.4.6.2.3 肺臓炎

肺臓炎については、投与期間中及び最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に限って情報を収集しており、30 日間の追跡調査期間終了後についての情報は収集していない。SOLO2 試験及び臨床試験プログラムの他の試験における肺臓炎の発現状況を表 58に示す。また、SOLO2 試験における肺臓炎報告例の詳細情報を表 59に提示する。これらのデータから、プラセボ群との比較が可能な SOLO2 試験及び試験 19 での肺臓炎の発現率は、SOLO2 試験ではプラセボ群に比較しオラパリブ群で高いものの、試験 19 ではオラパリブ群とプラセボ群で同程度であった。また、オラパリブの全用量段階の単独投与を併合した大規模な集団での肺臓炎発現率は 0.50%未満であった。

表 58　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎発現の要約

データ源	データの種類	オラパリブ発現件数	オラパリブ発現頻度	プラセボ発現件数	プラセボ発現頻度
SOLO2 試験 オラパリブ群 N=195 プラセボ群 N=99	TEAE[a]	3	1.53%	0	0
試験 19 オラパリブ群 N=136 プラセボ群 N=128	TEAE[a]	1	0.74%	1	0.78%
オラパリブ単独投与、全用量段階併合データ オラパリブ投与 N=1680	TEAE[a]	8[b]	0.48%	該当なし	該当なし
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ投与 N=6558	TEAE[a]	35	0.53%	該当なし	該当なし

a　TEAE は投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象
b　これらの事象のうち 5 件はオラパリブの錠剤併合データ、3 件はカプセル剤併合データでの発現例。
第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.1、第 5 部 3.5.1.2 項、試験 19 の治験総括報告書 補遺 3 表 11.3.2.5.1、第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.1.4 及び表 2.7.4.2.1.4 から引用（SOLO2 試験のデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日、試験 19 補遺 3 のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

報告された肺臓炎で重度なものは少なく、SOLO2 試験の 3 件及び試験 19 のオラパリブ群の 1 件の重症度はいずれも CTCAE グレード 1 であった（表 59、第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.2.5［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］、及び第 5 部 3.5.1.2 項「試験 19 の治験総括報告書 補遺 3」の表 11.3.2.5.1［データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］参照）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで報告された他の肺臓炎は、CTCAE グレード 3 であった 1 例を除いては、いずれも CTCAE グレード 1 であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.1.4 参照）。カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データでは CTCAE グレード 3 であった 1 例をの除いては、いずれも CTCAE グレード 1 であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.2.1.4 参照）。

日本人集団における肺臓炎の発現状況

SOLO2 試験及び臨床試験プログラムの他の試験の日本人患者で、肺臓炎又は間質性肺炎の報告はなかった。

表 59　　SOLO2 試験で発現した肺臓炎の事象

事象	被験者番号	投与群	発現日	CTCAE グレード/ 重篤性/ 治験薬との関連性	転帰
肺臓炎	[redacted] （非日本人）	オラパリブ	83 日目	グレード 1/ 非重篤/ なし	未回復。治療は実施せず。減量又は休薬なし。データカットオフ時点で無増悪生存。
肺臓炎	[redacted] （非日本人）	オラパリブ	85 日目 （追跡調査期間）	グレード 1/ 重篤/ あり	回復。治療実施。[redacted]。データカットオフ時点で生存しており追跡調査実施中
放射線性肺臓炎 （医師報告用語:放射線性肺臓炎の増悪）	[redacted] （非日本人）	オラパリブ	29 日目	グレード 1/ 非重篤/ なし	回復。治療実施

第 5 部 3.5.1.1 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1 及び付録 12.2.7.1.1 から引用。

2016 年 12 月 15 日までに、臨床開発プログラム（アストラゼネカ社が実施した試験、医師主導試験、グループ共同試験及び Managed Access Programme）でオラパリブが投与されたと推定される 6558 例中 35 例で肺臓炎が報告されており、肺臓炎の推定累積発現率は 0.53%であった。肺臓炎が報告された 35 例のうち 8 例はオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでの報告例であり、その他の内訳は、実施中の医師主導単独投与試験での 1 例、Managed Access Programme での 2 例、プラセボ対照盲検単独投与の 2 試験での 6 例、オラパリブ併用投与試験での 12 例、医師主導併用投与試験での 6 例であった。なお、盲検下で投与中の患者での肺臓炎発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出した。アストラゼネカ社が実施した他の治療とオラパリブの併用試験で発現した肺臓炎 12 例のうち 4 例が死亡に至った（オラパリブとドキソルビシン併用の 2 例［小細胞肺癌及び乳癌各 1 例］、オラパリブとアビラテロン併用投与の 1 例［前立腺癌］及びオラパリブと放射線療法併用の 1 例［小細胞肺癌］）。オラパリブ単独投与試験で肺臓炎により死亡に至った患者は認められなかった。

更に、肺臓炎は実施中のオラパリブの市販後支援プログラムで 3 例、また、実施中の試験の比較対照群（パクリタキセル）で 3 例報告されているが、いずれも死亡に至った患者は認められなかった。肺臓炎は市販後調査でも報告されているが、その特徴は単独投与の臨床試験で報告された事象と同様であった。

オラパリブの投与と肺臓炎の発現との因果関係は確立されていない。報告源を問わず、肺臓炎の事象で一貫した臨床パターンは認められず、交絡因子となりうる多数の因子、すなわち試験対象とした癌（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの 482 例中の 2 例は肺癌）、呼吸器系の基礎疾患、併存疾患、喫煙歴、癌に対する化学療法や放射線療法が存在していた。オラパリブの臨床試験プログラムにおける肺臓炎の発現率は、肺癌患者に関する公表データ（Raghu et al 2006、Stalberg et al 2012）並びに乳癌及び卵巣癌をはじめとする進行固形癌患者に関する社内解析（CaCom-Database 2010 年 3 月）に基づく癌患者での予測発現率と一致していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日をカットオフとする現時点でのデータに基づくと、追加のリスク最小化策は必要ないと考えられる。

2.7.4.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

SOLO2 試験では、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいてもバイタルサイン又は身体的所見の安全性項目に臨床的に重要な変化は認められず、また、安全性の懸念をもたらす個々の異常値も認められなかった。試験期間中に拡張期血圧及び収縮期血圧の顕著な変動はなく、平均値及び中央値は安定した推移を示し、オラパリブ群とプラセボ群で類似していた（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の 8.5.1.1 項参照）。食欲減退はオラパリブの既知の副作用である（2.7.4.6.1.12項参照）。SOLO2 試験での試験期間中の体重変動は、オラパリブ群では中央値で 1.0 kg 減少（範囲：4.0 kg 減少～28 kg 増加）であったが、プラセボ群では中央値が 0 kg（範囲：8.0 kg 減少～9.0 kg 増加）であった（第 5 部 3.5.1.1 項「SOLO2 試験の治験総括報告書」の表 11.3.8.1.1.2［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］参照）。

2.7.4.7.1 オラパリブの QT/QTc に対する影響

臨床試験データで、オラパリブの単回投与後又は反復投与後に臨床的に重要な QT 間隔の延長は認められていない。

非臨床試験（2.7.4.2.1.3項参照）の結果は臨床試験のデータと一致しており、オラパリブ曝露による QT 間隔への影響は示唆されておらず、心臓の電気的活動に対する有害作用も特定されていない。

進行癌を治療する抗癌剤では、安全性及び倫理上の理由により「QT/補正 QT（QTc）評価試験」を実施できないことを ICH E14 ガイドラインで認めている。オラパリブは遺伝毒性があるため健康被験者には投与できない。したがって、通常の「QT/QTc 評価試験」でオラパリブが QT 間隔に及ぼす影響を評価することはできなかった。そのため、臨床薬理試験である試験 04（オラパリブの体内動態に及ぼす食事の影響を検討する試験）及び試験 07（オラパリブの体内動態に及ぼすイトラコナゾール併用の影響を検討する試験）において、デジタル心電図データを幅広く収集し、オラパリブの単回投与及び反復投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。両試験とも、単回投与薬物動態フェーズ及び反復投与フェーズの 2 フェーズから成る試験であった。各試験で 42 例以上の評価可能例の組入れを目指し、試験別に QT データを解析するとともに、80～90 例の併合データセットについての QT 解析も実施することとした。

2.7.4.7.1.1 QT/QTc に対するオラパリブの影響の併合データセットによる評価

試験 04 及び試験 07 の合計 119 例を対象として、QT/QTc 評価を行った（試験 04：60 例、試験 07：59 例）。

試験 04 及び試験 07 の併合データについて、オラパリブ反復投与時及び単回投与時 QT/QTc データの共分散分析（ANCOVA）を実施した。なお、主解析はオラパリブ反復投与時とし、オラパリブ単回投与時は補完的な解析とした。その結果、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回反復投与後の全ての時点で Fridericia の補正式による補正 QT 間隔（QTcF）の両側 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった。更に、補完的な解析とした単回投与時のデータにおける試験 04（300 mg）及び試験 07（100 mg）の空腹時投与のデータを併合した空腹時投与群、試験 04（300 mg、食後投与）と試験 07（100 mg、イトラコナゾール併用）のデータを併合した食後／イトラコナゾール併用時投与群、両試験の投与前日のデータを併合した対照群で ANCOVA を行った結果、ΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった。

反復投与時及び単回投与時のいずれにおいても、「試験」と「処方」の交互作用が認められたため、試験毎に同様の解析を実施したが、各試験での結果は、併合解析の結果と一致した。また、デジタル心電図データに影響を及ぼす可能性がある重大な治験実施計画書違反のあった患者を除外した感度分析、並びに被験者毎の補正式による補正 QT 間隔（QTcI）を用いた副次的解析の結果も、主要解析の結果と一致した。

480 ms を超える QTcF を示した患者は、オラパリブの空腹時単回投与群の 1 例及び反復投与群の 1 例のみであり、500 ms を超える QTcF を示した患者はいなかった。また、ベースラインと比較して 60 ms 又は 90 ms を超える QTcF 延長を示した患者はいなかった。オラパリブによる PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数への臨床的影響は認められなかった。

以上より、QTcF 延長を指標とした検討から、オラパリブ反復投与後（300 mg 1 日 2 回）又は単回投与後に、オラパリブが心再分極に臨床的に重大な影響を及ぼすことはないと考えられた（第 2 部 2.7.2「臨床薬理の概要」の 2.7.2.2.4.4 項参照、詳細な結果は第 5 部 3.3.5.5 項の併合 QT/QTc 統計解析報告書に記載）。

さらなる補完的な解析として、試験 04 及び試験 07 の併合 QT/QTc データについて PK/PD モデル解析を実施した（第 2 部 2.7.2「臨床薬理の概要」の 2.7.2.2.4.3 項、詳細な結果は第 5 部 3.5.3.3 項の「臨床薬理試験」に関する追加解析結果を参照）。濃度作用関係からオラパリブが ΔQTcF

に及ぼす影響の大きさを予測したところ、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の最高血漿濃度において、QTc 間隔は臨床的意義のある程度、または ICH E14 ガイドラインに記載の規制当局が関心を持つ基準値まで延長しないと予測された。

2.7.4.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な集団での安全性評価を行うための十分な患者数を確保するため、本項では SOLO2 試験ではなく錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データをデータソースとして利用する。併合データセットには、卵巣癌をはじめ幅広い固形癌の患者が含まれている。

2.7.4.8.1 内因性要因

内因性要因として、性別、年齢、人種、腎機能障害及び肝機能障害の影響を以下に記載する。

2.7.4.8.1.1 性別の影響

卵巣癌は女性のみに限定された疾患であるため、予定している患者集団に性別に関連した差は該当しない。

2.7.4.8.1.2 年齢の影響

オラパリブの安全性プロファイルに、65 歳未満と 65 歳以上の患者の間で、また、65～74 歳と 75～84 歳の年齢区分で大きな相違はなかった。なお、85 歳以上の患者は含まれていなかった。

65 歳未満（347 例）、65～74 歳（107 例）及び 75～84 歳（28 例）の年齢区分でのオラパリブの安全性プロファイルを、有害事象の発現状況に基づき検討した。

いずれの年齢区分でも、有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、65 歳未満（7.2%）及び 65～74 歳（7.5%）に比較し 75～84 歳（10.7%）でやや高かった。死亡に至った有害事象は 65～74 歳で 1 例報告された（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.6.1.4 参照）。

65 歳未満と 65～74 歳又は 75～84 歳の比較において、大多数の基本語別有害事象の発現頻度に差は認められなかった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.6.2.4 参照）。65 歳未満で 65～74 歳又は 75～84 歳に比較し発現頻度が高かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は、頭痛及び悪心であった。

65～74 歳で 65 歳未満に比較し発現頻度が高かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は、胃食道逆流性疾患及び尿路感染であった。65～74 歳で 65 歳未満に比較し発現頻度が低かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった）は、上腹部痛、食欲減退、味覚異常及び嘔吐であった。

75～84 歳で 65 歳未満に比較し発現頻度が高かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は、関節痛、便秘、食欲減退、呼吸困難、労作性呼吸困難、疲労、血尿、低血圧、倦怠感、筋力低下、咽頭炎、血小板減少症及び上気道感染であった。75～84 歳で 65 歳未満に比較し発現頻度が低かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であっ有害事象）は、貧血、ALT 増加、無力症、消化不良、不眠症、筋痙縮、鼻咽頭炎、そう痒症、発疹及び口内炎であった。

2.7.4.8.1.3 人種の影響

これまでに得られているデータから判断すると、白人と白人以外の患者でオラパリブの安全性に差があるとのエビデンスは得られていないが、白人以外の患者は少数であった。臨床試験プログラムにおいて申請用法・用量である 300 mg 1 日 2 回でオラパリブを単独投与された白人以外の患者は 54 例であり、その内訳はアジア系が 46 例（85.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 4 例（7.4%）、その他の人種が 3 例（5.6%）であった（アストラゼネカ社の社内データ）。白人以外の患者は少数であり、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで患者の 11.2%（54/482 例）にすぎなかったが、この 54 例の白人以外の患者の安全性データを検討した結果、その安全性プロファイルは基本語別有害事象の大多数について、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与例全体でのプロファイルと同様であった（表 60）。

表 60 有害事象の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、全体集団、白人患者及び白人以外の患者）

有害事象分類 [a]	錠剤併合 全体集団 482 例 例数（%）	錠剤併合 白人患者 428 例 例数（%）	錠剤併合 白人以外の患者 54 例 例数（%）
有害事象発現例	471 (97.7)	420 (98.1)	51 (94.4)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	418 (86.7)	153 (35.7)	21 (38.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)	0
重篤な有害事象（死亡例を含む）	95 (19.7)	84 (19.6)	11 (20.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	36 (7.5)	32 (7.5)	4 (7.4)

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.3.5 項、ISS 表 2.7.4.1.1.1 及び表 2.7.4.1.11.1 から引用（錠剤併合データのデータカットオフ：2016 年 9 月 19 日）

比較的発現頻度の高かった有害事象である悪心、疲労、嘔吐及び貧血の発現頻度は同程度であった。白人患者に比較し白人以外の患者で発現頻度が高かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は、ALT 増加、貧血、AST 増加、食欲減退、リンパ球数減少、倦怠感、好中球数減少、血小板数減少、そう痒症、口内炎及び白血球数減少であった。白人患者に比較し白人以外の患者で発現頻度が低かった有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は、腹痛、無力症、背部痛、下痢、味覚異常、疲労、頭痛、低マグネシウム血症、悪心、末梢性浮腫、発疹及び嘔吐であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.2 参照）。白人患者に比較し白人以外の患者で発現頻度が高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は、貧血、好中球数減少及び白血球数減少であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.3 参照）。白人患者に比較し白人以外の患者で発現頻度が高かった減量又は休薬に至った有害事象（発現頻度の差が 5%以上であった有害事象）は貧血のみであった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.4 参照）。

白人以外の患者の例数が少ないため結論を得ることは難しいが、以下に貧血、好中球数減少及び白血球数減少に関する追加検討の結果を示す。

- 有害事象として報告された貧血（CTCAE グレードを問わず）は、白人以外の患者で 54 例中 24 例（44.4%）、白人患者で 428 例中 143 例（33.4%）であった。CTCAE グレード 3 以上の貧血の報告は、白人以外の患者で 54 例中 13 例（24.1%）、白人患者で 428 例中 55 例（12.9%）であり（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.2 及び表 2.7.4.1.11.3 参照）、白人以外の患者で発現頻度が高いことが示唆された。臨床検査値のヘモグロビン値のシフトテーブル（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.7 参照）をみると、ベースラインで CTCAE グレード 1 のヘモグロビン値を示した患者の割合は、白人患者（428 例中 196 例、45.8%）に比較し白人以外の患者（54 例中 31 例、57.4%）で高かったが、グレードが 1 段階上昇した患者の割合（白人以外の患者 54 例中 24 例［44.4%］、白人患者 428 例中 191 例［44.6%］、以下同様）、2 段階上昇した患者の割合（54 例中 10 例［18.5%］、428 例中 55 例［12.9%］）、3 段階上昇した患者の割合（54 例中 4 例［7.4%］、428 例中 18 例［4.2%］）は、両人種グループで同程度であった。CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値を示した患者は、いずれの人種グループでも認められなかった。
- 有害事象として報告された好中球数減少（CTCAE グレードを問わず）は、白人以外の患者で 54 例中 12 例（22.2%）、白人患者で 428 例中 8 例（1.9%）であった。CTCAE グレード 3 以上の好中球数減少の報告は、白人以外の患者で 54 例中 5 例（9.3%）、白人患者で 428 例中 4 例（0.9%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.2 及び表 2.7.4.1.11.3 参照）。また、有害事象として報告された好中球減少症（CTCAE グレードを問わず）は、白人以外の患者で 54 例中 4 例（7.4%）（CTCAE グレード 3 以上はなし）、白人患者で 428 例中 39 例（9.1%）（そのうち 13 例［3.0%］が CTCAE グレード 3 以上）であった。臨床検査値の好中球数のシフトテーブル（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.7 参照）をみると、ベースラインではいずれの人種グループでも大多数の患者の好中球数は CTCAE グレード 0 であり、グレードが 1 段階上昇した患者の割合（54 例中 12 例［22.2%］、428 例中 58［13.6%］例）及び 2 段階上昇した患者の割合（54 例中 9 例［16.7%］、428 例中 52 例［12.1%］）は両人種グループで同程度であった。グレードが 3 段階上昇した患者の割合は、白人患者（428 例中 16 例［3.7%］）に比較し白人以外の患者（54 例中 6 例［11.1%］）でやや高かったが、好中球数減少のグレードが 4 段階上昇した患者は、白人患者では 4 例に認められたが、白人以外の患者では認められなかった。
- 有害事象として報告された白血球数減少（CTCAE グレードを問わず）は、白人以外の患者で 54 例中 12 例（22.2%）、白人患者で 428 例中 4 例（0.9%）であった。CTCAE グレード 3 以上の白血球数減少の報告は、白人以外の患者で 54 例中 4 例（7.4%）、白人患者で 428 例中 1 例（0.2%）であった（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.2 及び表 2.7.4.1.11.3 参照）。また、有害事象として報告された白血球減少症（CTCAE グレードを問わず）は、白人以外の患者で 54 例中 2 例（3.7%）（CTCAE グレード 3 以上はなし）、白人患者で 428 例中 23 例（5.4%）（そのうち 2 例［0.5%］が重篤な有害事象）であった。有害事象として報告されたリンパ球減少症（CTCAE グレードを問わず）は、白人患者で 428 例中 4 例（0.9%）（そのうち 2 例［0.5%］が CTCAE グレード 3 以上）であったが、白人以外の患者での報告はなかった。臨床検査値のリンパ球数のシフトテーブル（第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.7 参照）をみると、ベースラインで CTCAE グレード 0、1 及び 2 のリンパ球数を示した患者の割合は両人種グループで同程度であり、グレードが 1 段階上昇した患者の割合（54 例中 16 例［29.6%］、428 例中 161 例［37.6%］）、2 段階上昇した患者の割合（54 例中 12 例［22.2%］、428 例中 87 例［20.3%］）、3 段階上昇した患者の割合（54 例中 3 例［5.6%］、428 例中 25 例［5.8%］）も、両人種グループで同程度であった。試験中に CTCAE グレード 4 のリンパ球数減少を示した患者が、白人以外

の患者で 1 例（ベースラインではグレード 2）、白人患者で 9 例（2 例は 4 段階のグレード上昇、1 例はベースラインでグレード 4）に認められた。

以上から、貧血、好中球数減少及び白血球数減少の発現頻度の相違は、人種別部分集団間の差を示すものではなく、これらの事象の報告方法の相違によると思われた。

白人及び白人以外の患者に関する安全性データの詳細は第 5 部 3.5.3.5 項「ISS」の表 2.7.4.1.11.1～表 2.7.4.1.11.6 に示した。

2.7.4.8.1.4 肝機能障害の影響

2.7.4.8.1.4.1 D0816C00005 試験：肝機能障害患者におけるオラパリブの錠剤の第 I 相試験

中等度又は重度肝機能障害患者へのオラパリブの使用は推奨されないが、軽度肝機能障害患者におけるオラパリブの用量調節は必要ないと考えられた。

ヒトのマスバランス試験（試験 10）でオラパリブは主に代謝により消失することが示された。オラパリブの体内動態への肝機能障害の影響は試験 05 で評価した（軽度肝機能障害患者の検討は終了し、中等度肝機能障害患者の検討は継続中）。

試験 05 で軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）にオラパリブ 300 mg を単回投与したところ、曝露量は肝機能正常患者に比べわずかに高く、経口クリアランス及び分布容積はわずかに低かった。ただし、その曝露量の増加は臨床的に意義のある増加とは考えられなかった。オラパリブの体内動態に対する肝機能障害の影響の詳細情報は第 2 部 2.7.2「臨床薬理の概要」の 2.7.2.3.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.8.1.4.2 肝機能障害患者への投与に関する推奨事項

添付文書（案）には、オラパリブの使用上の注意の慎重投与として「肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、中等度又は重度肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 及び C）患者における使用経験はない。］」と記載する。

2.7.4.8.1.5 腎機能障害の影響

2.7.4.8.1.5.1 D0816C00006 試験：腎機能障害患者におけるオラパリブの錠剤の第 I 相試験

重度腎機能障害患者へのオラパリブの使用は推奨されない。中等度腎機能障害患者ではオラパリブの用量を 200 mg 1 日 2 回に減量すべきであるが、軽度腎機能障害患者におけるオラパリブの用量調節は必要ないと考えられた。

腎排泄はオラパリブの主要な消失径路ではなかったが（試験 10）、オラパリブの消失に及ぼす腎機能障害の影響について評価した（試験 06）。試験 06 には、軽度及び中等度腎機能障害患者を組み入れたが、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下）は組み入れなかった。オラパリブの全身曝露量は腎機能正常患者に比べ腎機能障害患者で高い値を示した。ただし、軽度腎機能障害患者での曝露量の増加程度は、臨床的に影響するものとは考えられなかった。中等度腎機能障害患者で推奨される用量調節については

2.7.4.8.1.5.2項に記載する。推奨に従ってオラパリブの用量を 200 mg 1 日 2 日に減量すると、腎機能正常患者と同程度の AUC になる。オラパリブの体内動態に対する腎機能障害の影響の詳細情報は第 2 部 2.7.2「臨床薬理の概要」の 2.7.2.3.2.4 項を参照のこと。

2.7.4.8.1.5.2 腎機能障害患者への投与に関する推奨事項

添付文書（案）には、オラパリブの使用上の注意の慎重投与として「腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CrCL］：31～50 mL/min）のある患者に投与する際には減量を考慮すること。なお、重度腎機能障害又は末期腎不全患者（CrCL：30 mL/min 未満）のある患者における使用経験はない。］」と記載する。

2.7.4.8.2 外因性要因

2.7.4.8.2.1 食事の影響

オラパリブは食後又は空腹時のいずれでも投与可能である。試験 04 では患者 60 例にオラパリブ錠を投与し、オラパリブの体内動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価した。

各患者にオラパリブ錠 300 mg を空腹時及び食後の 2 回、休薬期間を挟んで単回経口投与した。AUC の食後／空腹時の比の点推定値より、食後投与（高脂肪食）でオラパリブの曝露は若干増加した（8%）。しかしながら、AUC の点推定値及び 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあり、AUC に食事の影響はないと考えられた。一方、食後投与により最高血漿中濃度（C_{max}）は低下し、t_{max} も遅延した。この吸収速度の低下は、食事により胃排出が遅延したためと考えられる。以上のデータから、オラパリブの曝露量は食事による明らかな影響を受けないことが示された。試験 04 の結果の詳細については、第 2 部 2.7.2「臨床薬理の概要」の 2.7.2.3.3.1 項を参照のこと。

2.7.4.8.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験の詳細情報は第 2 部 2.7.2「臨床薬理の概要」の 2.7.2.3.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.8.3.1 薬物相互作用－シトクロム P450

オラパリブと強い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用は避け代替薬の使用を検討すること、又はオラパリブの用量減量が推奨される。オラパリブと強い又は中程度の CYP3A 誘導剤を併用については、オラパリブの効果が低減する可能性があるため併用を避けることが推奨される。イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用によるオラパリブ曝露量への影響を評価する臨床試験を実施した。

試験 07 でイトラコナゾール併用の影響を検討した。オラパリブ（錠剤、100 mg）を単独投与、及びイトラコナゾール（200mg 1 日 1 回）が定常状態のときにオラパリブを併用で単回投与し、オラパリブの体内動態への影響を評価した。イトラコナゾール併用によりオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 42%及び 170%増加し、オラパリブの曝露量は顕著な影響を受けた。経口クリアランス及び分布容積は低下したが、終末相の消失半減期は約 15 時間でほとんど変化しなかった。

試験 08 でリファンピシン併用の影響を検討した。オラパリブ（錠剤、300 mg）を単独投与、及びリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）が定常状態のときにオラパリブを併用で単回投与し、オラパリブの体内動態への影響を評価した。リファンピシン併用によりオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 71%及び 87%低下し、オラパリブの曝露量は顕著な影響を受けた。AUC 低下に伴い、経口クリアランス及び分布容積は顕著に増加したが、終末相の消失半減期はほとんど変化しなかった。

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤／誘導剤を併用したときのオラパリブ曝露量への影響を予測した。その結果、弱い CYP3A 阻害剤／誘導剤の併用で、オラパリブの曝露量に影響はないと予測された。

添付文書（案）には、オラパリブの相互作用の併用注意として、CYP3A 阻害剤について「副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強い又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。」、また、CYP3A 誘導剤について「本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。」と記載する。

2.7.4.8.3.2 薬物相互作用－トランスポーター

オラパリブは *in vitro* で消化管及び胆管の排出トランスポーターP-gp を阻害した。用量 300 mg において消化管内で完全に溶解し、バイオアベイラビリティも完全と仮定した場合、相互作用のリスクはあるが、[redacted]における溶解度（[redacted] μM）を考慮すると、P-gp を介した相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、PBPK モデル解析において、オラパリブは *in vivo* で P-gp を阻害しないと予測された。

オラパリブは *in vitro* で多くのトランスポーター（OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K）を阻害し、BCRP に対し弱い阻害作用を示した。これらの臨床上の影響は明らかでないが、オラパリブは OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質の曝露量に影響する可能性がある。この情報は、添付文書に適宜反映させることとする。

2.7.4.8.3.3 薬物相互作用－内分泌療法剤

オラパリブと内分泌療法剤（タモキシフェン 20 mg 1 日 1 回、アナストロゾール 1 mg 1 日 1 回及びレトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回）の薬物相互作用について検討する臨床試験を実施した。タモキシフェン併用でオラパリブの定常状態の曝露量が減少した（約 20～30%）が、この曝露量の減少は臨床的に重要ではないと考えられた。アナストロゾール及びレトロゾールとの併用では、オラパリブの体内動態に影響は認められなかった。また、オラパリブはタモキシフェンの曝露量に僅かに影響を及ぼしたが、アナストロゾール及びレトロゾールには明らかな影響を及ぼさなかった。この試験で検討した内分泌療法剤は今回申請する適応症には関係しないものの、オラパリブ併用により CYP3A の基質であるタモキシフェンの曝露量が若干増加したことから、オラパリブは弱い CYP3A 阻害剤であることを示唆している。

2.7.4.8.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験データは、オラパリブが胎児の生存及び発達に悪影響を及ぼす可能性があることを示していることから（第 2 部 2.4 項「非臨床に関する概括評価」参照）、妊娠はオラパリブの臨

床試験における除外基準とした。オラパリブのヒト乳汁中への移行は不明であるため、授乳中の女性も臨床試験からは除外した。したがって、非臨床試験データ及び十分な臨床情報がないことから、添付文書（案）では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはオラパリブを投与しないこととしている。授乳中の婦人には、本剤投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は授乳を中止するよう指導すること。

2.7.4.8.5 過量投与

オラパリブには、企図的過量投与の可能性を増大させる特定の作用又は特性はない。オラパリブ錠の最大耐量は 300 mg 1 日 2 回である。現在オラパリブ過量投与時における特定の治療法はなく、過量投与時に考えられる症状は確定されていない。過量投与が発生した場合は一般的な支持療法を実施し、発現した有害事象に対する処置は対症療法をもって行うこと。

2.7.4.8.6 薬物乱用

オラパリブは、作用機序、生理活性、薬理活性及び刺激性を有しないことから考えて、薬物乱用の可能性はなく、臨床試験プログラムでもオラパリブが薬物乱用を誘発するとの所見は得られていない。

2.7.4.8.7 離脱症状及び反跳現象

オラパリブは、作用機序、生理活性及び薬理活性から考えて、離脱症状や反跳現象の誘発作用はない。臨床試験プログラムでオラパリブの投与を中止した患者において、離脱症状又は反跳現象は認められなかった。

2.7.4.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

オラパリブが自動車運転及び機械操作に及ぼす影響を確認する試験は実施していない。

2.7.4.8.9 長期投与時の安全性

オラパリブの投与期間が 2 年を超える患者のデータは限られている。2016 年 9 月 19 日のデータカットオフ時点で、SOLO2 試験の患者の多くが 12 カ月以上オラパリブの投与を受けていたが、それらのうち 24 カ月以上の投与を受けていた患者は 59 例であった（2.7.4.2.2.1項参照）。試験 19 で投与期間が 2 年を超えていた患者は 32 例であった（2.7.4.2.2.2項参照）。それ以外の完了済み試験では、オラパリブは前治療歴が多い再発癌の患者に投与されていた。

オラパリブの長期曝露データは限られているため、様々な器官系に対する長期毒性の可能性は臨床的見地からは不明である。

2.7.4.8.10　　適応外使用

適応外使用（主として他の *BRCA* 変異を有する癌の治療）の報告で新たな安全性所見は特定されていない。

2.7.4.9　　市販後データ

アストラゼネカ社は、シグナル検出、定期的な安全性レビュー、患者の安全性に影響を及ぼす可能性がある問題点の特定と評価、及び安全に関わる推奨事項の策定（安全性参照情報の変更を含む）を包括的に実施している。更に、こうした過程で、綿密に監視していく必要がある安全上の問題を特定できるようにしている。安全性シグナルの検出活動としては、市販後の情報源から報告された有害事象のレビュー、及びオラパリブに関連する公表文献のレビューがある。オラパリブの市販後データを定期的にレビューし、新たな所見や傾向がないか注意を払っている。

オラパリブの錠剤は市販されていないため、この剤型の製剤に関する市販後データはない。

オラパリブのカプセル剤は、卵巣癌患者の治療薬として現在世界 52 カ国で承認されている。カプセル剤の市販後累積データについては定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、NDA 206162）を参照のこと。

PBRER（2016 年 6 月 16 日～2016 年 12 月 15 日の期間の報告；第 5 部 3.6.1 項参照）によるシグナル検出の評価に基づき、過敏症、発疹及び皮膚炎がオラパリブの副作用に特定され、その情報は添付文書（案）にも反映させた。一般に、市販後の使用で報告された有害事象は、オラパリブ及びそれと併用して処方された薬剤の既知の安全性プロファイルと一致、及び／又は原疾患又は別の原因を示唆、若しくは因果関係の評価を可能にするには関連情報が限られていた。市販後の報告例によっても、オラパリブのベネフィット-リスク・プロファイルに変更は生じていない。アストラゼネカ社は安全性に関する報告を監視し続け、オラパリブのベネフィット-リスク・プロファイルに今後変更が生じた際には適切に報告して管理し、添付文書を適時に改訂していく。

2.7.4.9.1　　アクセス・プログラム及び進行中の試験

2016 年 12 月 15 日までに、世界的なアクセス・プログラムで合計 676 例の患者にオラパリブのカプセル剤が投与されている。このアクセス・プログラムとしては、Named Patient Supply Scheme、フランスの一時的使用認可、トルコの例外的使用プログラム、英国の早期アクセス計画、英国の例外的使用プログラム、ドイツの例外的使用プログラム、オランダの例外的使用プログラム、米国の早期アクセス・プログラムがある。この以外に、進行中の多数の臨床試験で患者がオラパリブの錠剤又は盲検下比較対照薬のいずれかを投与されている。

これら進行中の臨床試験の安全性データは、PBRER（PBRER、NDA 206162）を参照のこと。現時点で、進行中の臨床試験又はアクセス・プログラムからオラパリブの安全性プロファイルに変更をもたらす新たな又は重要な安全性情報は明らかになっていない。

2.7.4.10 日本人患者における有害事象（SOLO2 試験以外の試験）

SOLO2 試験以外に、D081BC00001 試験（試験 01、日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験［錠剤］）で 23 例、D0810C00001 試験（日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験［カプセル剤］）で 12 例、D0810C00041 試験（再発漿液性卵巣癌患者を対象としたカルボプラチン及びパクリタキセルの併用における国際共同第 II 相試験［カプセル剤］）で 6 例の日本人患者にオラパリブが投与されている。これらの試験で報告された有害事象は、オラパリブの既知の安全性プロファイルから想定されるものであった。

D081BC00001 試験（試験 01）

試験 01 でオラパリブ（錠剤）が投与された日本人進行固形癌患者は 23 例（200 mg 1 日 2 回投与 4 例、300 mg 1 日 2 回投与 19 例）であった。本試験で死亡に至った有害事象の報告はなかった。重篤な有害事象としてイレウス 1 例が報告されたが治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬投与中止に至った有害事象はイレウス 1 例（重篤な有害事象と同一患者）及び好中球数減少/白血球数減少 1 例であった。好中球数減少/白血球数減少は治験薬との因果関係ありと判断された。比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心、食欲減退、貧血、便秘及び白血球数減少であった。有害事象によりオラパリブの休薬が必要であった症例は 2 例であり、その内訳は血小板数減少 1 例（300 mg bd）及び肺炎（300 mg bd）であった。オラパリブの減量が必要であった有害事象は認められなかった。

D0810C00001 試験

D0810C00001 試験でオラパリブ（カプセル剤）が投与された日本人進行固形癌患者は 12 例（100 mg 1 日 2 回投与 3 例、200 mg 1 日 2 回投与 3 例、400 mg 1 日 2 回投与 6 例）であった。本試験で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心、血中クレアチニン増加、ヘマトクリット減少、白血球数減少、リンパ球数減少、赤血球数減少、食欲不振、高血糖及び貧血であった。用量制限毒性評価期以降にオラパリブの減量又は休薬が必要であった症例は 3 例であり、その内訳は休薬及び減量が必要であった貧血 1 例（400 mg bd）、休薬が必要であったアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例（100 mg bd）及び貧血 1 例（400 mg bd）であった。

D0810C00041 試験

D0810C00041 試験でオラパリブ（オラパリブ［カプセル剤］とカルボプラチン＋パクリタキセルの併用投与）が投与された日本人再発漿液性卵巣癌患者は 6 例であった。併用投与期において、日本人再発漿液性卵巣癌患者で報告された重篤な有害事象は、薬物過敏症 1 例及び好中球減少症 1 例であり、好中球減少症はオラパリブとの因果関係ありと判断された。オラパリブ投与中止に至った有害事象は、貧血 1 例及び白血球減少症/好中球減少症 1 例であり、これらはいずれもオラパリブとの因果関係ありと判断された。維持投与期においては重篤な有害事象及びオラパリブ投与中止に至った有害事象はなかった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、疲労、脱毛症、好中球減少症、悪心、食欲減退及び筋肉痛であった。

上記の D081BC00001 試験（試験 01）、D0810C00001 試験及び D0810C00041 試験の日本人患者集団におけるオラパリブ錠又はオラパリブカプセルの忍容性は概して良好であった。上記各試験結果の詳細については、第 5 部 臨床試験報告書、又は 2.7.6 項「個々の試験のまとめ」を参照のこと。

2.7.4.11　臨床的安全性　付録

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。

表目次　　頁

表 2.7.4.11.1.1　有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 7
表 2.7.4.11.1.2　有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験) 33
表 2.7.4.11.2.1　主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 59
表 2.7.4.11.2.2　主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験) 63
表 2.7.4.11.3.1　CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 65
表 2.7.4.11.3.2　CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)..... 94
表 2.7.4.11.4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)..... 123
表 2.7.4.11.4.2　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)..... 127
表 2.7.4.11.5.1　因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)..... 130
表 2.7.4.11.5.2　因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)..... 141
表 2.7.4.11.6.1　因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 153
表 2.7.4.11.6.2　因果関係の否定できない主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)..... 155
表 2.7.4.11.7.1.1　死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 156
表 2.7.4.11.7.1.2　因果関係の否定できない死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 157
表 2.7.4.11.7.2.1　死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 158
表 2.7.4.11.7.2.2　因果関係の否定できない死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 159

表 2.7.4.11.8.1.1　重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 160
表 2.7.4.11.8.1.2　因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 164
表 2.7.4.11.8.2.1　重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 166
表 2.7.4.11.8.2.2　因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 170
表 2.7.4.11.9.1.1　治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 172
表 2.7.4.11.9.1.2　因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 174
表 2.7.4.11.9.2.1　治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 176
表 2.7.4.11.9.2.2　因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 178
表 2.7.4.11.10.1.1　休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 180
表 2.7.4.11.10.1.2　因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 186
表 2.7.4.11.10.2.1　休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 190
表 2.7.4.11.10.2.2　因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 195
表 2.7.4.11.11.1.1　減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 197
表 2.7.4.11.11.1.2　因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 199
表 2.7.4.11.11.2.1　減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 201
表 2.7.4.11.11.2.2　因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験) 204
表 2.7.4.11.12.1　日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 206
表 2.7.4.11.12.2　日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験) 210

表 2.7.4.11.12.3　日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)....211

表 2.7.4.11.12.4　日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)....212

表 2.7.4.11.12.5　日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)....213

表 2.7.4.11.13.1.1.1　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)....214

表 2.7.4.11.13.1.1.2　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)....237

表 2.7.4.11.13.1.1.3　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)....249

表 2.7.4.11.13.1.1.4　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Placebo bd)....253

表 2.7.4.11.13.1.2.1　初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)....255

表 2.7.4.11.13.1.2.2　初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)....266

表 2.7.4.11.13.1.2.3　初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)....271

表 2.7.4.11.13.1.2.4　初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Placebo bd)....274

表 2.7.4.11.13.2.1.1　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)....275

表 2.7.4.11.13.2.1.2　初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)....295

表 2.7.4.11.13.2.2.1　初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)....312

表 2.7.4.11.13.2.2.2　初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)....322

表 2.7.4.11.14.1　　注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)..... 330

表 2.7.4.11.14.2　　注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)..... 332

略語及び専門用語一覧表

本概要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
bd	Twice daily：1 日 2 回（投与）
BRCA	Breast cancer susceptibility gene, ie, BRCA1 and BRCA2：乳癌感受性遺伝子。即ち、BRCA1 及び BRCA2
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0：有害事象共通用語規準 3.0 版
MedDRA/J	The Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese：ICH 国際医薬用語集 日本語版

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
有害事象	192 (98.5)	94 (94.9)	8 (100.0)	5 (83.3)
胃腸障害	176 (90.3)	75 (75.8)	7 (87.5)	3 (50.0)
悪心	148 (75.9)	33 (33.3)	[redacted]	
嘔吐	73 (37.4)	19 (19.2)		
下痢	64 (32.8)	20 (20.2)	0	0
腹痛	47 (24.1)	31 (31.3)	[redacted]	
便秘	40 (20.5)	23 (23.2)		
消化不良	22 (11.3)	8 (8.1)		
上腹部痛	21 (10.8)	12 (12.1)	0	0
口内炎	20 (10.3)	6 (6.1)	3 (37.5)	2 (33.3)
胃食道逆流性疾患	13 (6.7)	3 (3.0)	0	0
腹部膨満	11 (5.6)	7 (7.1)	0	0
口内乾燥	11 (5.6)	4 (4.0)	[redacted]	
下腹部痛	10 (5.1)	1 (1.0)	0	0
鼓腸	10 (5.1)	1 (1.0)	0	0
歯痛	9 (4.6)	1 (1.0)	0	0
痔核	[redacted]		0	0
腹部不快感	5 (2.6)	4 (4.0)	0	0
口腔内潰瘍形成	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
直腸出血	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
嚥下障害	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
おくび	[redacted]		0	0
胃炎			0	0
消化器痛			0	0
腸閉塞	3 (1.5)	2 (2.0)	[redacted]	
腹部ヘルニア	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
裂肛	[redacted]		0	0
齲歯	2 (1.0)	1 (1.0)	[redacted]	
口腔内痛	[redacted]		0	0
流涎過多			0	0
空気嚥下	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
肛門出血	[redacted]		0	0
肛門の炎症			0	0
アフタ性潰瘍			0	0
腹水			0	0
呼気臭			0	0
口唇炎			[redacted]	
大腸炎			0	0
潰瘍性大腸炎			0	0
便意切迫			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
血性下痢	[redacted]		0	0
びらん性食道炎			0	0
軟便	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0
食中毒	[redacted]		0	0
機能性胃腸障害			0	0
胃潰瘍			[redacted]	
歯肉障害			0	0
吐血			0	0
血便排泄			0	0
痔出血			0	0
口の感覚鈍麻			0	0
腹腔内血腫			0	0
口腔粘膜紅斑			0	0
耳下腺腫大			0	0
肛門周囲痛	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
直腸潰瘍	[redacted]		0	0
レッチング			0	0
舌色素沈着			0	0
クローン病			0	0
歯肉出血			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
歯肉痛	[redacted]		[redacted]	
口腔内不快感			0	0
歯周病			0	0
唾液変性			0	0
小腸閉塞			0	0
舌潰瘍			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	152 (77.9)	48 (48.5)	6 (75.0)	2 (33.3)
疲労	74 (37.9)	15 (15.2)	[redacted]	
無力症	61 (31.3)	27 (27.3)	0	0
発熱	26 (13.3)	6 (6.1)	[redacted]	
末梢性浮腫	15 (7.7)	6 (6.1)		
インフルエンザ様疾患	12 (6.2)	1 (1.0)	0	0
粘膜の炎症	10 (5.1)	3 (3.0)	0	0
悪寒	[redacted]		0	0
倦怠感	5 (2.6)	2 (2.0)	3 (37.5)	2 (33.3)
末梢腫脹	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
腋窩痛	[redacted]		0	0
炎症			0	0
非心臓性胸痛			0	0
疼痛			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
乾燥症	[redacted]		0	0
胸部不快感			0	0
胸痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
不快感			0	0
早期満腹			0	0
熱感			0	0
歩行障害			0	0
高熱			0	0
低体温			0	0
粘膜変色			0	0
口渇	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
神経系障害	111 (56.9)	32 (32.3)	4 (50.0)	1 (16.7)
味覚異常	52 (26.7)	7 (7.1)	3 (37.5)	1 (16.7)
頭痛	49 (25.1)	13 (13.1)	[redacted]	
浮動性めまい	26 (13.3)	5 (5.1)	0	0
末梢性ニューロパチー	12 (6.2)	4 (4.0)	0	0
錯感覚	10 (5.1)	5 (5.1)	0	0
傾眠	[redacted]		0	0
注意力障害			0	0
末梢性感覚ニューロパチー			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
坐骨神経痛	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
統合運動障害	[redacted]		0	0
感覚鈍麻	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
記憶障害	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
失神寸前の状態	[redacted]		0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛			0	0
味覚消失			0	0
健忘			0	0
灼熱感			0	0
異常感覚			0	0
錐体外路障害			0	0
頭部不快感			0	0
意識消失			0	0
片頭痛			0	0
モートン神経痛			0	0
神経痛			0	0
嗅覚錯誤			0	0
多発ニューロパチー	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
精神運動亢進	[redacted]		0	0
感覚消失			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
失神	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
構語障害	[redacted]		0	0
前兆を伴う片頭痛			0	0
末梢性運動ニューロパチー			0	0
感染症および寄生虫症	107 (54.9)	40 (40.4)	7 (87.5)	2 (33.3)
鼻咽頭炎	21 (10.8)	11 (11.1)	2 (25.0)	2 (33.3)
尿路感染	18 (9.2)	10 (10.1)	0	0
上気道感染	14 (7.2)	5 (5.1)	[redacted]	
膀胱炎	[redacted]	[redacted]		
インフルエンザ	13 (6.7)	6 (6.1)	0	0
口腔ヘルペス	11 (5.6)	3 (3.0)	0	0
副鼻腔炎	9 (4.6)	3 (3.0)	0	0
気管支炎	7 (3.6)	2 (2.0)	0	0
帯状疱疹	4 (2.1)	1 (1.0)	[redacted]	
胃腸炎	3 (1.5)	2 (2.0)	0	0
肺感染	[redacted]		0	0
口腔カンジダ症	3 (1.5)	2 (2.0)	0	0
咽頭炎	3 (1.5)	2 (2.0)	0	0
肺炎	[redacted]		0	0
鼻炎	3 (1.5)	4 (4.0)	0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
外陰腟真菌感染	[redacted]		0	0
蜂巣炎			0	0
せつ			0	0
ウイルス性胃腸炎			0	0
歯肉膿瘍			0	0
歯肉炎	2 (1.0)	1 (1.0)	[redacted]	
麦粒腫	[redacted]		0	0
下気道感染			0	0
爪真菌症			0	0
皮膚感染	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
歯膿瘍	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
歯感染	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
気管炎	[redacted]		0	0
ウイルス感染			0	0
ダニ皮膚炎			0	0
乳房蜂巣炎			0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染			0	0
結膜炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
毛包炎	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
真菌感染	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
消化管感染	[redacted]		0	0
陰部ヘルペス			0	0
喉頭炎			0	0
粘膜感染			0	0
爪感染			0	0
鼻ヘルペス			0	0
好中球減少性敗血症			0	0
口腔感染			0	0
気道感染	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
根管感染	[redacted]		0	0
足部白癬	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
子宮感染	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
腟感染	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
ウイルス性咽頭炎	[redacted]		0	0
ウイルス性発疹			0	0
ウイルス性上気道感染			0	0
外陰部炎			[redacted]	
外陰部腟炎			0	0
創傷感染			0	0
口腔膿瘍			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
急性副鼻腔炎	[redacted]		0	0
カンジダ感染			0	0
医療機器関連感染			0	0
丹毒			0	0
口唇感染			0	0
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	12 (12.1)	[redacted]	
貧血	84 (43.1)	7 (7.1)		
好中球減少症	23 (11.8)	5 (5.1)	0	0
白血球減少症	20 (10.3)	1 (1.0)	0	0
血小板減少症	16 (8.2)	3 (3.0)	0	0
リンパ球減少症	[redacted]		0	0
発熱性好中球減少症			0	0
骨髄球増加症			0	0
筋骨格系および結合組織障害	90 (46.2)	46 (46.5)	3 (37.5)	3 (50.0)
関節痛	29 (14.9)	15 (15.2)	[redacted]	
背部痛	23 (11.8)	13 (13.1)		
筋痙縮	19 (9.7)	5 (5.1)	0	0
筋肉痛	17 (8.7)	5 (5.1)	0	0
四肢痛	17 (8.7)	7 (7.1)	[redacted]	
骨痛	7 (3.6)	1 (1.0)	0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
筋骨格痛	7 (3.6)	6 (6.1)	0	0
筋力低下	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
筋骨格系胸痛	5 (2.6)	3 (3.0)	0	0
頚部痛	5 (2.6)	3 (3.0)	0	0
肢径部痛	3 (1.5)	2 (2.0)	0	0
骨粗鬆症	[redacted]			
腱炎	[redacted]		0	0
側腹部痛	[redacted]		0	0
関節腫脹	[redacted]			
変形性関節症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
関節炎	[redacted]		0	0
線維筋痛	[redacted]		0	0
高クレアチン血症	[redacted]		0	0
関節硬直	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
筋肉疲労	[redacted]		0	0
筋攣縮	[redacted]		0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
斜頚	[redacted]		0	0
腸炎性関節炎	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
筋骨格不快感	[redacted]	[redacted]	0	0
骨減少症	[redacted]	[redacted]	0	0
骨粗鬆症性骨折	[redacted]	[redacted]	0	0
関節周囲炎	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
肩回旋筋腱板症候群	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
変形性脊椎症	[redacted]	[redacted]	0	0
代謝および栄養障害	88 (45.1)	26 (26.3)	4 (50.0)	3 (50.0)
食欲減退	43 (22.1)	11 (11.1)	3 (37.5)	2 (33.3)
低マグネシウム血症	28 (14.4)	10 (10.1)	[redacted]	[redacted]
低カリウム血症	9 (4.6)	3 (3.0)	[redacted]	[redacted]
高血糖	8 (4.1)	4 (4.0)	0	0
低ナトリウム血症	[redacted]	[redacted]	0	0
低カルシウム血症	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
高カルシウム血症	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
脱水	[redacted]	[redacted]	0	0
低アルブミン血症	3 (1.5)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
耐糖能障害	[redacted]	[redacted]	0	0
高クレアチニン血症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高カリウム血症	[redacted]	[redacted]	0	0
高尿酸血症	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
低血糖	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
高クロール血症	[redacted]		0	0
高コレステロール血症			0	0
高リン酸塩血症			0	0
食欲亢進			0	0
糖尿病			[redacted]	
脂質異常症				
鉄欠乏			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (37.9)	14 (14.1)	[redacted]	
咳嗽	33 (16.9)	5 (5.1)	0	0
呼吸困難	23 (11.8)	1 (1.0)	0	0
口腔咽頭痛	14 (7.2)	5 (5.1)	0	0
労作性呼吸困難	[redacted]		0	0
鼻閉			0	0
湿性咳嗽			0	0
鼻漏	4 (2.1)	1 (1.0)	[redacted]	
鼻出血	[redacted]		0	0
アレルギー性鼻炎	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
カタル	[redacted]		0	0
発声障害			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
肺臓炎	[redacted]		0	0
肺塞栓症			0	0
喘鳴			0	0
横隔膜痛			0	0
上気道分泌増加			0	0
喉頭の炎症			0	0
口腔咽頭不快感			0	0
副鼻腔うっ血			0	0
くしゃみ			0	0
咽喉刺激感			0	0
咽喉絞扼感			0	0
しゃっくり			0	0
鼻潰瘍			0	0
胸水			0	0
皮膚および皮下組織障害	58 (29.7)	26 (26.3)	3 (37.5)	2 (33.3)
そう痒症	13 (6.7)	4 (4.0)	[redacted]	
発疹	12 (6.2)	5 (5.1)	0	0
脱毛症	11 (5.6)	6 (6.1)	0	0
皮膚乾燥	8 (4.1)	2 (2.0)	0	0
紅斑	8 (4.1)	2 (2.0)	[redacted]	

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
ざ瘡	[redacted]		0	0
接触性皮膚炎			0	0
多汗症			0	0
蕁麻疹			[redacted]	
光線角化症			0	0
皮膚嚢腫			0	0
皮膚炎			0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	1 (1.0)	[redacted]	
湿疹	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
多形紅斑	[redacted]		0	0
内方発育毛			0	0
爪色素沈着			0	0
爪線状隆起			0	0
寝汗	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
爪破損	[redacted]		0	0
皮膚疼痛	[redacted]			
手掌・足底発赤知覚不全症候群	[redacted]		0	0
脂肪織炎			0	0
丘疹	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
紫斑	[redacted]			

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
紅斑性皮疹	[redacted]		0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
丘疹性皮疹	[redacted]		0	0
酒さ			0	0
脂漏性皮膚炎			[redacted]	
皮膚灼熱感			0	0
皮膚剥脱			0	0
皮膚刺激			0	0
皮膚腫瘤			0	0
剥脱性皮膚炎			0	0
睫毛眉毛脱落症			0	0
爪甲離床症			0	0
全身性そう痒症			0	0
皮膚病変			0	0
臨床検査	57 (29.2)	14 (14.1)	7 (87.5)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	1 (1.0)	[redacted]	
好中球数減少	14 (7.2)	1 (1.0)		
血小板数減少	[redacted]			
白血球数減少	11 (5.6)	1 (1.0)		

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.1)	4 (4.0)	[redacted]	
リンパ球数減少	[redacted]			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1)	4 (4.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	[redacted]		0	0
血中マグネシウム減少	4 (2.1)	3 (3.0)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.1)	4 (4.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0)	4 (4.0)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]		0	0
心雑音			0	0
心電図ＱＴ延長			0	0
体重減少	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	[redacted]			
血中ビリルビン増加	[redacted]		0	0
血中カルシウム減少			0	0
血中尿素			0	0
心電図ＰＲ延長			0	0
赤芽球数増加			0	0
ヘモグロビン減少			0	0
平均赤血球容積増加			0	0
赤血球数減少			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
体重増加	1 (0.5)	1 (1.0)	[redacted]	
アミラーゼ増加	[redacted]		0	0
好酸球数増加			0	0
フィブリンDダイマー増加			0	0
ヘマトクリット減少			0	0
心拍数増加			0	0
精神障害	37 (19.0)	14 (14.1)	[redacted]	
不安	12 (6.2)	5 (5.1)	0	0
不眠症	11 (5.6)	9 (9.1)	[redacted]	
うつ病	[redacted]		0	0
睡眠障害			0	0
気分変化			0	0
無感情			[redacted]	
注意欠陥多動性障害			0	0
妄想			0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
初期不眠症	[redacted]		0	0
易刺激性	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
睡眠時随伴症	[redacted]		0	0
ストレス			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
精神障害	[redacted]		0	0
傷害、中毒および処置合併症	31 (15.9)	11 (11.1)	[redacted]	
節足動物咬傷	[redacted]		0	0
挫傷	4 (2.1)	3 (3.0)	[redacted]	
転倒	[redacted]		0	0
瘢痕ヘルニア			0	0
動物咬傷			0	0
足骨折	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
靭帯捻挫	[redacted]		0	0
腹部損傷			0	0
軟骨損傷			0	0
凍瘡			0	0
腓骨骨折			0	0
関節損傷	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
靭帯断裂	[redacted]		0	0
四肢損傷			0	0
筋損傷			0	0
肉離れ	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
爪損傷	[redacted]		0	0
処置後合併症			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
処置による疼痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
放射線性肺臓炎	[redacted]		0	0
肋骨骨折			0	0
瘢痕			0	0
骨格損傷			0	0
腱損傷			0	0
腱断裂			0	0
歯牙破折			0	0
上肢骨折			0	0
手首関節骨折			0	0
角膜擦過傷			0	0
顔面損傷			0	0
上腕骨骨折			0	0
処置後瘻孔			0	0
橈骨骨折			0	0
血管障害	21 (10.8)	8 (8.1)	[redacted]	
ほてり	7 (3.6)	4 (4.0)	0	0
高血圧	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
大動脈狭窄	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
静脈塞栓症	[redacted]		0	0
潮紅	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
低血圧	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
蒼白	[redacted]		0	0
末梢冷感			0	0
末梢静脈疾患			0	0
血栓症			0	0
血管炎	[redacted]		[redacted]	
耳および迷路障害	18 (9.2)	5 (5.1)		
耳鳴	[redacted]		0	0
回転性めまい	6 (3.1)	3 (3.0)	0	0
耳痛	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
乗物酔い	[redacted]		0	0
耳閉			0	0
耳垢分泌過多			0	0
耳不快感			[redacted]	
腎および尿路障害	18 (9.2)	11 (11.1)	0	0
頻尿	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
排尿困難	3 (1.5)	2 (2.0)	0	0
水腎症	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
尿失禁	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
高窒素血症	[redacted]		0	0
膀胱刺激症状			0	0
慢性腎臓病			0	0
血尿	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0
尿意切迫	[redacted]		0	0
腎仙痛			0	0
排尿躊躇			0	0
膀胱痙縮			0	0
蛋白尿			0	0
腎不全			0	0
尿異常			0	0
生殖系および乳房障害	16 (8.2)	5 (5.1)	0	0
腟分泌物	[redacted]		0	0
骨盤痛	4 (2.1)	3 (3.0)	0	0
腟出血	[redacted]		0	0
性器出血			0	0
卵巣静脈血栓症			0	0
骨盤不快感			0	0
腟嚢胞			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
腟浮腫	[redacted]		0	0
外陰腟灼熱感			0	0
外陰腟不快感			0	0
外陰腟乾燥	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
外陰腟痛	[redacted]		0	0
性交困難			0	0
閉経期症状			0	0
眼障害	12 (6.2)	4 (4.0)	[redacted]	
霧視	[redacted]		0	0
白内障			[redacted]	
結膜刺激			0	0
眼痛	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
眼そう痒症	[redacted]		0	0
アレルギー性結膜炎			[redacted]	
後天性涙道狭窄			0	0
複視			0	0
眼出血			0	0
緑内障			[redacted]	
硝子体浮遊物			0	0
眼乾燥			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
眼刺激	[redacted]		0	0
眼充血			0	0
羞明			0	0
心臓障害	10 (5.1)	4 (4.0)	[redacted]	
動悸	7 (3.6)	2 (2.0)		
狭心症	[redacted]		0	0
期外収縮			0	0
心膜炎			0	0
頻脈性不整脈			0	0
頻脈	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
心血管障害	[redacted]		0	0
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）	10 (5.1)	1 (1.0)	[redacted]	
皮膚乳頭腫	[redacted]		0	0
胃癌			[redacted]	
急性骨髄性白血病			0	0
甲状腺の良性新生物			0	0
肝新生物			0	0
髄膜腫			0	0
骨髄異形成症候群			0	0
浸潤性乳管癌			0	0

表 2.7.4.11.1.1 有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
肝胆道系障害	6 (3.1)	1 (1.0)	0	0
高ビリルビン血症	[redacted]		0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
胆道仙痛	[redacted]		0	0
胆嚢炎			0	0
免疫系障害	6 (3.1)	3 (3.0)	2 (25.0)	1 (16.7)
節足動物刺傷アレルギー	[redacted]		0	0
アナフィラキシー反応			[redacted]	
薬物過敏症			0	0
食物アレルギー			0	0
過敏症	[redacted]		[redacted]	
季節性アレルギー	1 (0.5)	2 (2.0)		
節足動物咬傷アレルギー	[redacted]		0	0
内分泌障害	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
甲状腺機能低下症	[redacted]		0	0
副甲状腺機能亢進症			0	0
甲状腺炎			0	0
製品の問題	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
医療機器内血栓	[redacted]		0	0
医療機器位置異常			0	0

MedDRA/J ver 19.0



表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
有害事象	132 (97.1)	119 (93.0)	72 (97.3)	58 (93.5)
胃腸障害	117 (86.0)	93 (72.7)	63 (85.1)	45 (72.6)
悪心	96 (70.6)	46 (35.9)	54 (73.0)	20 (32.3)
嘔吐	48 (35.3)	18 (14.1)	28 (37.8)	5 (8.1)
下痢	37 (27.2)	31 (24.2)	22 (29.7)	12 (19.4)
腹痛	35 (25.7)	34 (26.6)	18 (24.3)	18 (29.0)
便秘	30 (22.1)	14 (10.9)	16 (21.6)	7 (11.3)
消化不良	27 (19.9)	11 (8.6)	14 (18.9)	4 (6.5)
上腹部痛	25 (18.4)	11 (8.6)	14 (18.9)	5 (8.1)
腹部膨満	21 (15.4)	11 (8.6)	12 (16.2)	6 (9.7)
口内炎	12 (8.8)	4 (3.1)	7 (9.5)	4 (6.5)
下腹部痛	7 (5.1)	10 (7.8)	3 (4.1)	7 (11.3)
腹部不快感	6 (4.4)	7 (5.5)	4 (5.4)	4 (6.5)
鼓腸	5 (3.7)	4 (3.1)	2 (2.7)	2 (3.2)
胃食道逆流性疾患	5 (3.7)	3 (2.3)	2 (2.7)	1 (1.6)
痔核	4 (2.9)	4 (3.1)	2 (2.7)	3 (4.8)
口腔内潰瘍形成	4 (2.9)	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (1.6)
アフタ性潰瘍	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	0
直腸出血	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
腹部圧痛	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
口内乾燥	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
胃炎	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.4)	1 (1.6)
歯肉痛	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
裂孔ヘルニア	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
口腔腫脹	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
小腸閉塞	2 (1.5)	3 (2.3)	0	1 (1.6)
歯痛	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
臍ヘルニア	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
腹部ヘルニア	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (1.4)	2 (3.2)
嵌頓腹部ヘルニア	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
空気嚥下	1 (0.7)	0	0	0
肛門失禁	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
肛門そう痒症	1 (0.7)	0	0	0
腹水	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
慢性胃炎	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
大腸炎	1 (0.7)	0	0	0
便意切迫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
歯不快感	1 (0.7)	0	0	0
小腸炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
胃腸障害	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
消化器痛	1 (0.7)	0	0	0
吐血	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
腸管拡張症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
腹腔内出血	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
メレナ	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口腔癆	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口の錯感覚	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
直腸しぶり	1 (0.7)	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.7)	0	0	0
流涎過多	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
舌腫脹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
舌苔	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
異常便	0	1 (0.8)	0	0
十二指腸炎	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
十二指腸胃逆流	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
嚥下障害	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
びらん性胃炎	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
歯肉退縮	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
痔出血	0	1 (0.8)	0	0
胃排出不全	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
口唇腫脹	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
口腔内不快感	0	1 (0.8)	0	0
膵臓障害	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
直腸分泌物	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
唾液腺障害	0	1 (0.8)	0	0
亜イレウス	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (68.4)	70 (54.7)	53 (71.6)	35 (56.5)
疲労	73 (53.7)	50 (39.1)	42 (56.8)	23 (37.1)
無力症	19 (14.0)	12 (9.4)	12 (16.2)	8 (12.9)
発熱	14 (10.3)	4 (3.1)	9 (12.2)	1 (1.6)
末梢性浮腫	12 (8.8)	6 (4.7)	7 (9.5)	4 (6.5)
粘膜の炎症	4 (2.9)	2 (1.6)	3 (4.1)	2 (3.2)
末梢腫脹	4 (2.9)	1 (0.8)	3 (4.1)	0
インフルエンザ様疾患	3 (2.2)	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (1.6)
胸部不快感	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
悪寒	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
疼痛	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.7)	2 (3.2)
腋窩痛	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
冷感	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	0
全身健康状態低下	1 (0.7)	0	0	0
ヘルニア痛	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
埋込み部位結節	1 (0.7)	0	0	0
炎症	1 (0.7)	0	0	0
注射部位出血	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
粘膜乾燥	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口渇	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
カテーテル留置部位発疹	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
胸痛	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
顔面浮腫	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
歩行障害	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
注射部位内出血	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
注射部位反応	0	1 (0.8)	0	0
限局性浮腫	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
倦怠感	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
浮腫	0	1 (0.8)	0	0
経口投与合併症	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
異物感	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
恥骨上痛	0	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	72 (52.9)	47 (36.7)	41 (55.4)	23 (37.1)
鼻咽頭炎	21 (15.4)	14 (10.9)	11 (14.9)	4 (6.5)
上気道感染	19 (14.0)	8 (6.3)	13 (17.6)	6 (9.7)
尿路感染	16 (11.8)	7 (5.5)	10 (13.5)	4 (6.5)
副鼻腔炎	6 (4.4)	2 (1.6)	3 (4.1)	1 (1.6)
膀胱炎	5 (3.7)	2 (1.6)	4 (5.4)	0
下気道感染	5 (3.7)	0	3 (4.1)	0
口腔ヘルペス	5 (3.7)	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (1.6)
気管支炎	4 (2.9)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
結膜炎	4 (2.9)	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (1.6)
インフルエンザ	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
肺炎	4 (2.9)	0	2 (2.7)	0
蜂巣炎	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
扁桃炎	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
ウイルス感染	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	0
外陰部腟カンジダ症	3 (2.2)	1 (0.8)	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
胃腸炎	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
咽頭炎	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
ウイルス性気道感染	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
鼻炎	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
歯感染	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
腟感染	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
膿瘍	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
真菌感染	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
消化管感染	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
Ｃ型肝炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
単純ヘルペス	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
喉頭炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
肝膿瘍	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
限局性感染	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
術後創感染	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
歯髄炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
気道感染	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
皮膚カンジダ	1 (0.7)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
歯膿瘍	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
外陰腟真菌感染	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
頚部膿瘍	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
耳感染	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
眼内炎	0	1 (0.8)	0	0
せつ	0	2 (1.6)	0	2 (3.2)
歯肉炎	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
麦粒腫	0	1 (0.8)	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
膿疱性皮疹	0	2 (1.6)	0	2 (3.2)
ウイルス性上気道感染	0	2 (1.6)	0	2 (3.2)
神経系障害	70 (51.5)	49 (38.3)	40 (54.1)	24 (38.7)
頭痛	29 (21.3)	17 (13.3)	14 (18.9)	11 (17.7)
味覚異常	22 (16.2)	8 (6.3)	14 (18.9)	4 (6.5)
浮動性めまい	21 (15.4)	9 (7.0)	13 (17.6)	3 (4.8)
末梢性ニューロパチー	12 (8.8)	3 (2.3)	9 (12.2)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
錯感覚	7 (5.1)	3 (2.3)	4 (5.4)	3 (4.8)
感覚鈍麻	4 (2.9)	3 (2.3)	1 (1.4)	1 (1.6)
平衡障害	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
記憶障害	3 (2.2)	6 (4.7)	3 (4.1)	3 (4.8)
傾眠	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
健忘	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
失語症	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (1.6)
認知障害	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
嗜眠	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.7)	2 (3.2)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.5)	6 (4.7)	2 (2.7)	1 (1.6)
坐骨神経痛	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
感覚障害	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
脳浮腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
中枢神経系病変	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
脳血腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
意識レベルの低下	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
注意力障害	1 (0.7)	0	0	0
異常感覚	1 (0.7)	0	0	0
出血性卒中	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
神経圧迫	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
神経痛	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
眼振	1 (0.7)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
失神	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
振戦	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
運動失調	0	1 (0.8)	0	0
灼熱足症候群	0	1 (0.8)	0	0
体位性めまい	0	1 (0.8)	0	0
統合運動障害	0	1 (0.8)	0	0
頭部不快感	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
知覚過敏	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
前兆を伴う片頭痛	0	2 (1.6)	0	2 (3.2)
多発ニューロパチー	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
緊張性頭痛	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	65 (47.8)	52 (40.6)	34 (45.9)	24 (38.7)
背部痛	25 (18.4)	14 (10.9)	16 (21.6)	9 (14.5)
関節痛	24 (17.6)	18 (14.1)	12 (16.2)	10 (16.1)
筋痙縮	13 (9.6)	5 (3.9)	7 (9.5)	4 (6.5)
四肢痛	12 (8.8)	7 (5.5)	6 (8.1)	3 (4.8)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
筋骨格痛	10 (7.4)	8 (6.3)	7 (9.5)	2 (3.2)
筋肉痛	7 (5.1)	8 (6.3)	5 (6.8)	1 (1.6)
骨痛	5 (3.7)	2 (1.6)	4 (5.4)	2 (3.2)
筋力低下	5 (3.7)	4 (3.1)	3 (4.1)	2 (3.2)
関節腫脹	4 (2.9)	4 (3.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
変形性関節症	4 (2.9)	2 (1.6)	3 (4.1)	0
頚部痛	3 (2.2)	4 (3.1)	2 (2.7)	2 (3.2)
骨粗鬆症	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
滑液包炎	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
肩径部痛	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
関節硬直	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
筋骨格不快感	2 (1.5)	0	0	0
外骨腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
側腹部痛	1 (0.7)	4 (3.1)	0	1 (1.6)
椎間板突出	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
顎関節症候群	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
軟骨疾患	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
デュプイトラン拘縮	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
筋拘縮	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
筋緊張	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格系胸痛	0	2 (1.6)	0	0
骨減少症	0	1 (0.8)	0	0
関節周囲炎	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (36.8)	31 (24.2)	24 (32.4)	17 (27.4)
咳嗽	24 (17.6)	13 (10.2)	11 (14.9)	7 (11.3)
呼吸困難	18 (13.2)	8 (6.3)	5 (6.8)	3 (4.8)
口腔咽頭痛	6 (4.4)	4 (3.1)	4 (5.4)	2 (3.2)
湿性咳嗽	5 (3.7)	0	2 (2.7)	0
労作性呼吸困難	4 (2.9)	1 (0.8)	3 (4.1)	0
鼻漏	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
発声障害	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	0
鼻出血	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (1.6)
ラ音	2 (1.5)	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
喘息	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
気管支拡張症	1 (0.7)	0	0	0
鼻部不快感	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
副鼻腔不快感	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
胸膜痛	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
肺臓炎	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
肺うっ血	1 (0.7)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
くしゃみ	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
上気道咳症候群	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
喘鳴	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
咽喉乾燥	0	1 (0.8)	0	0
鼻乾燥	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
胸水	0	1 (0.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
咽喉刺激感	0	2 (1.6)	0	2 (3.2)
代謝および栄養障害	43 (31.6)	37 (28.9)	22 (29.7)	15 (24.2)
食欲減退	29 (21.3)	17 (13.3)	15 (20.3)	6 (9.7)
低マグネシウム血症	8 (5.9)	9 (7.0)	3 (4.1)	4 (6.5)
高血糖	4 (2.9)	5 (3.9)	3 (4.1)	3 (4.8)
食欲亢進	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
高尿酸血症	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
低カリウム血症	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
ビタミンD欠乏	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
高コレステロール血症	1 (0.7)	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
高カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
高脂血症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
低アルブミン血症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
低カルシウム血症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
低ナトリウム血症	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0
鉄欠乏	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
アルコール不耐性	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
脱水	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
高カルシウム血症	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
低血糖	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	41 (30.1)	35 (27.3)	24 (32.4)	15 (24.2)
そう痒症	8 (5.9)	3 (2.3)	6 (8.1)	2 (3.2)
発疹	8 (5.9)	12 (9.4)	5 (6.8)	6 (9.7)
脱毛症	4 (2.9)	3 (2.3)	3 (4.1)	1 (1.6)
紅斑	4 (2.9)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.9)	0	3 (4.1)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
皮膚乾燥	3 (2.2)	7 (5.5)	3 (4.1)	1 (1.6)
寝汗	3 (2.2)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
接触性皮膚炎	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
斑状出血	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
多汗症	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
光線過敏性反応	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
紅斑性皮疹	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
そう痒性皮疹	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	0
蕁麻疹	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
ざ瘡	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (1.6)
剥脱性発疹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
毛髪成長異常	1 (0.7)	0	0	0
過角化	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
爪の障害	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
全身性皮疹	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
痂皮	1 (0.7)	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.7)	0	0	0
皮膚病変	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
皮膚炎	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
湿疹	0	1 (0.8)	0	0
全身紅斑	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
皮膚疼痛	0	1 (0.8)	0	0
全身性そう痒症	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
乾癬	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
斑状皮疹	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
皮膚変色	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	37 (27.2)	15 (11.7)	23 (31.1)	6 (9.7)
貧血	29 (21.3)	7 (5.5)	19 (25.7)	3 (4.8)
好中球減少症	7 (5.1)	5 (3.9)	5 (6.8)	3 (4.8)
血小板減少症	5 (3.7)	3 (2.3)	3 (4.1)	2 (3.2)
白血球減少症	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (1.6)
汎血球減少症	3 (2.2)	0	2 (2.7)	0
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
凝血異常	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
リンパ節症	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
大赤血球症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
網状赤血球増加症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8)	0	0
精神障害	33 (24.3)	22 (17.2)	21 (28.4)	12 (19.4)
うつ病	11 (8.1)	9 (7.0)	8 (10.8)	6 (9.7)
不眠症	9 (6.6)	9 (7.0)	7 (9.5)	4 (6.5)
不安	8 (5.9)	5 (3.9)	6 (8.1)	3 (4.8)
睡眠障害	4 (2.9)	1 (0.8)	3 (4.1)	0
錯乱状態	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
抑うつ気分	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
気分変化	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
異常な夢	1 (0.7)	0	0	0
譫妄	1 (0.7)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
気分動揺	1 (0.7)	0	0	0
神経過敏	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
悪夢	1 (0.7)	0	0	0
感情不安定	0	1 (0.8)	0	0
幻覚	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
臨床検査	27 (19.9)	23 (18.0)	14 (18.9)	8 (12.9)
血中クレアチニン増加	9 (6.6)	2 (1.6)	4 (5.4)	1 (1.6)
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (2.7)	2 (3.2)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
体重減少	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0
血中尿素増加	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	3 (2.3)	0	2 (3.2)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
血中マグネシウム減少	1 (0.7)	5 (3.9)	1 (1.4)	1 (1.6)
血中カリウム増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
収縮期血圧上昇	1 (0.7)	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
心筋虚血の心電図所見	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
好酸球数増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
大腸菌検査陽性	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
リンパ節触知	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
赤血球数減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
尿量減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
体重増加	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.3)	0	2 (3.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	0	0
血中クロール減少	0	1 (0.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
血圧上昇	0	1 (0.8)	0	0
尿中血陽性	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
心雑音	0	1 (0.8)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
胃内ｐＨ低下	0	1 (0.8)	0	0
グロブリン増加	0	1 (0.8)	0	0
国際標準比増加	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	0	1 (0.8)	0	0
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.8)	0	0
尿検査異常	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
尿中白血球陽性	0	1 (0.8)	0	0
血管障害	23 (16.9)	26 (20.3)	11 (14.9)	18 (29.0)
高血圧	10 (7.4)	4 (3.1)	4 (5.4)	2 (3.2)
ほてり	5 (3.7)	16 (12.5)	5 (6.8)	12 (19.4)
血腫	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	0
深部静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
潮紅	1 (0.7)	0	0	0
低血圧	1 (0.7)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
蒼白	1 (0.7)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.7)	0	0	0
静脈瘤	1 (0.7)	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
血圧変動	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
本態性高血圧症	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.8)	0	0
リンパ浮腫	0	2 (1.6)	0	2 (3.2)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	19 (14.0)	12 (9.4)	10 (13.5)	5 (8.1)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
排尿困難	4 (2.9)	3 (2.3)	2 (2.7)	2 (3.2)
尿失禁	4 (2.9)	2 (1.6)	4 (5.4)	1 (1.6)
血尿	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
白血球尿	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
頻尿	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.4)	0
蛋白尿	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
水腎症	1 (0.7)	0	0	0
排尿異常	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
尿意切迫	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
亜硝酸塩尿症	1 (0.7)	0	0	0
腎臓痛	1 (0.7)	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.7)	0	0	0
尿路出血	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
夜間頻尿	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
多尿	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	15 (11.0)	9 (7.0)	11 (14.9)	6 (9.7)
挫傷	6 (4.4)	3 (2.3)	4 (5.4)	2 (3.2)
処置による疼痛	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
大腿骨骨折	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
節足動物咬傷	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
胸部損傷	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
圧迫骨折	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
転倒	1 (0.7)	0	0	0
足骨折	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
股関節部骨折	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
処置後血腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
外傷後頚部症候群	1 (0.7)	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.7)	0	0	0
ストレス骨折	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
創合併症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
動物による引っかき傷	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
腓骨骨折	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
上肢骨折	0	1 (0.8)	0	0
ワクチン接種合併症	0	1 (0.8)	0	0
眼障害	13 (9.6)	5 (3.9)	7 (9.5)	2 (3.2)
霧視	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
白内障	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
眼乾燥	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
眼痛	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
眼瞼炎	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
眼のアレルギー	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
眼刺激	1 (0.7)	0	0	0
眼瞼障害	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
緑内障	1 (0.7)	0	0	0
流涙増加	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
眼出血	0	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	12 (8.8)	14 (10.9)	7 (9.5)	6 (9.7)
腟出血	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
乳房痛	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (1.4)	3 (4.8)
骨盤不快感	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
骨盤痛	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (1.4)	1 (1.6)
膀胱瘤	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
腟分泌物	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
外陰腟不快感	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
外陰腟乾燥	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
外陰腟腫脹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.8)	0	0
陰部そう痒症	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
腟障害	0	1 (0.8)	0	0
女性外陰部潰瘍	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
心臓障害	11 (8.1)	5 (3.9)	7 (9.5)	2 (3.2)
動悸	4 (2.9)	2 (1.6)	2 (2.7)	0
頻脈	4 (2.9)	1 (0.8)	3 (4.1)	1 (1.6)
不整脈	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
心血管不全	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
頻脈性不整脈	1 (0.7)	0	0	0
上室性不整脈	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
洞性徐脈	0	1 (0.8)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
耳および迷路障害	9 (6.6)	8 (6.3)	3 (4.1)	3 (4.8)
難聴	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
耳痛	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
回転性めまい	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
耳そう痒症	1 (0.7)	0	0	0
聴力低下	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
耳鳴	1 (0.7)	4 (3.1)	0	1 (1.6)
乗物酔い	0	1 (0.8)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
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）	9 (6.6)	4 (3.1)	8 (10.8)	1 (1.6)
急性白血病	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
結腸腺癌	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
大腸腺腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
脂肪腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
膀胱癌	0	1 (0.8)	0	0
悪性腹水	0	1 (0.8)	0	0
骨転移	0	1 (0.8)	0	0
骨髄異形成症候群	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
免疫系障害	6 (4.4)	2 (1.6)	2 (2.7)	2 (3.2)
過敏症	2 (1.5)	2 (1.6)	0	2 (3.2)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.7)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.7)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.1.2 有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
肝胆道系障害	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (2.7)	2 (3.2)
脂肪肝	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
慢性胆嚢炎	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
肝臓痛	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
肝腫大	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
肝圧痛	0	1 (0.8)	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
外科および内科処置	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
抜歯	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
有害事象	192 (98.5)	94 (94.9)	8 (100.0)	5 (83.3)
胃腸障害	176 (90.3)	75 (75.8)	7 (87.5)	3 (50.0)
悪心	148 (75.9)	33 (33.3)	[redacted]	
嘔吐	73 (37.4)	19 (19.2)		
下痢	64 (32.8)	20 (20.2)	0	0
腹痛	47 (24.1)	31 (31.3)	[redacted]	
便秘	40 (20.5)	23 (23.2)		
消化不良	22 (11.3)	8 (8.1)		
上腹部痛	21 (10.8)	12 (12.1)	0	0
口内炎	20 (10.3)	6 (6.1)	3 (37.5)	2 (33.3)
胃食道逆流性疾患	13 (6.7)	3 (3.0)	0	0
腹部膨満	11 (5.6)	7 (7.1)	0	0
口内乾燥	11 (5.6)	4 (4.0)	[redacted]	
下腹部痛	10 (5.1)	1 (1.0)	0	0
鼓腸	10 (5.1)	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	152 (77.9)	48 (48.5)	6 (75.0)	2 (33.3)
疲労	74 (37.9)	15 (15.2)	[redacted]	
無力症	61 (31.3)	27 (27.3)	0	0
発熱	26 (13.3)	6 (6.1)	[redacted]	

表 2.7.4.11.2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
末梢性浮腫	15 (7.7)	6 (6.1)	[redacted]	
インフルエンザ様疾患	12 (6.2)	1 (1.0)	0	0
粘膜の炎症	10 (5.1)	3 (3.0)	0	0
神経系障害	111 (56.9)	32 (32.3)	4 (50.0)	1 (16.7)
味覚異常	52 (26.7)	7 (7.1)	3 (37.5)	1 (16.7)
頭痛	49 (25.1)	13 (13.1)	[redacted]	
浮動性めまい	26 (13.3)	5 (5.1)	0	0
末梢性ニューロパチー	12 (6.2)	4 (4.0)	0	0
錯感覚	10 (5.1)	5 (5.1)	0	0
感染症および寄生虫症	107 (54.9)	40 (40.4)	7 (87.5)	2 (33.3)
鼻咽頭炎	21 (10.8)	11 (11.1)	2 (25.0)	2 (33.3)
尿路感染	18 (9.2)	10 (10.1)	0	0
上気道感染	14 (7.2)	5 (5.1)	[redacted]	
膀胱炎	[redacted]			
インフルエンザ	13 (6.7)	6 (6.1)	0	0
口腔ヘルペス	11 (5.6)	3 (3.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	12 (12.1)	[redacted]	
貧血	84 (43.1)	7 (7.1)		
好中球減少症	23 (11.8)	5 (5.1)	0	0
白血球減少症	20 (10.3)	1 (1.0)	0	0

表 2.7.4.11.2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
血小板減少症	16 (8.2)	3 (3.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	90 (46.2)	46 (46.5)	3 (37.5)	3 (50.0)
関節痛	29 (14.9)	15 (15.2)	[redacted]	
背部痛	23 (11.8)	13 (13.1)		
筋痙縮	19 (9.7)	5 (5.1)	0	0
筋肉痛	17 (8.7)	5 (5.1)	0	0
四肢痛	17 (8.7)	7 (7.1)	[redacted]	
代謝および栄養障害	88 (45.1)	26 (26.3)	4 (50.0)	3 (50.0)
食欲減退	43 (22.1)	11 (11.1)	3 (37.5)	2 (33.3)
低マグネシウム血症	28 (14.4)	10 (10.1)	[redacted]	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (37.9)	14 (14.1)		
咳嗽	33 (16.9)	5 (5.1)	0	0
呼吸困難	23 (11.8)	1 (1.0)	0	0
口腔咽頭痛	14 (7.2)	5 (5.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	58 (29.7)	26 (26.3)	3 (37.5)	2 (33.3)
そう痒症	13 (6.7)	4 (4.0)	[redacted]	
発疹	12 (6.2)	5 (5.1)	0	0
脱毛症	11 (5.6)	6 (6.1)	0	0
臨床検査	57 (29.2)	14 (14.1)	7 (87.5)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	1 (1.0)	[redacted]	

表 2.7.4.11.2.1 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
好中球数減少	14 (7.2)	1 (1.0)	[redacted]	
血小板数減少	[redacted]			
白血球数減少	11 (5.6)	1 (1.0)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.1)	4 (4.0)		
精神障害	37 (19.0)	14 (14.1)	[redacted]	
不安	12 (6.2)	5 (5.1)	0	0
不眠症	11 (5.6)	9 (9.1)	[redacted]	

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.2.2 主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
有害事象	132 (97.1)	119 (93.0)	72 (97.3)	58 (93.5)
胃腸障害	117 (86.0)	93 (72.7)	63 (85.1)	45 (72.6)
悪心	96 (70.6)	46 (35.9)	54 (73.0)	20 (32.3)
嘔吐	48 (35.3)	18 (14.1)	28 (37.8)	5 (8.1)
下痢	37 (27.2)	31 (24.2)	22 (29.7)	12 (19.4)
腹痛	35 (25.7)	34 (26.6)	18 (24.3)	18 (29.0)
便秘	30 (22.1)	14 (10.9)	16 (21.6)	7 (11.3)
消化不良	27 (19.9)	11 (8.6)	14 (18.9)	4 (6.5)
上腹部痛	25 (18.4)	11 (8.6)	14 (18.9)	5 (8.1)
腹部膨満	21 (15.4)	11 (8.6)	12 (16.2)	6 (9.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (68.4)	70 (54.7)	53 (71.6)	35 (56.5)
疲労	73 (53.7)	50 (39.1)	42 (56.8)	23 (37.1)
無力症	19 (14.0)	12 (9.4)	12 (16.2)	8 (12.9)
発熱	14 (10.3)	4 (3.1)	9 (12.2)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	72 (52.9)	47 (36.7)	41 (55.4)	23 (37.1)
鼻咽頭炎	21 (15.4)	14 (10.9)	11 (14.9)	4 (6.5)
上気道感染	19 (14.0)	8 (6.3)	13 (17.6)	6 (9.7)
尿路感染	16 (11.8)	7 (5.5)	10 (13.5)	4 (6.5)
神経系障害	70 (51.5)	49 (38.3)	40 (54.1)	24 (38.7)

表 2.7.4.11.2.2 主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
頭痛	29 (21.3)	17 (13.3)	14 (18.9)	11 (17.7)
味覚異常	22 (16.2)	8 (6.3)	14 (18.9)	4 (6.5)
浮動性めまい	21 (15.4)	9 (7.0)	13 (17.6)	3 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	65 (47.8)	52 (40.6)	34 (45.9)	24 (38.7)
背部痛	25 (18.4)	14 (10.9)	16 (21.6)	9 (14.5)
関節痛	24 (17.6)	18 (14.1)	12 (16.2)	10 (16.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (36.8)	31 (24.2)	24 (32.4)	17 (27.4)
咳嗽	24 (17.6)	13 (10.2)	11 (14.9)	7 (11.3)
呼吸困難	18 (13.2)	8 (6.3)	5 (6.8)	3 (4.8)
代謝および栄養障害	43 (31.6)	37 (28.9)	22 (29.7)	15 (24.2)
食欲減退	29 (21.3)	17 (13.3)	15 (20.3)	6 (9.7)
血液およびリンパ系障害	37 (27.2)	15 (11.7)	23 (31.1)	6 (9.7)
貧血	29 (21.3)	7 (5.5)	19 (25.7)	3 (4.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	192 (98.5)	72 (36.9)	94 (94.9)	18 (18.2)	8 (100.0)	[redacted]	5 (83.3)	[redacted]
胃腸障害	176 (90.3)	16 (8.2)	75 (75.8)	6 (6.1)	7 (87.5)	0	3 (50.0)	0
悪心	148 (75.9)	[redacted]	33 (33.3)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
嘔吐	73 (37.4)	5 (2.6)	19 (19.2)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
下痢	64 (32.8)	[redacted]	20 (20.2)	[redacted]	0	0	0	0
腹痛	47 (24.1)	5 (2.6)	31 (31.3)	3 (3.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
便秘	40 (20.5)	[redacted]	23 (23.2)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
消化不良	22 (11.3)	0	8 (8.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
上腹部痛	21 (10.8)	0	12 (12.1)	0	0	0	0	0
口内炎	20 (10.3)	[redacted]	6 (6.1)	[redacted]	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
胃食道逆流性疾患	13 (6.7)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
腹部膨満	11 (5.6)	0	7 (7.1)	0	0	0	0	0
口内乾燥	11 (5.6)	0	4 (4.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
下腹部痛	10 (5.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
鼓腸	10 (5.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
歯痛	9 (4.6)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
痔核	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腹部不快感	5 (2.6)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	4 (2.1)		1 (1.0)		0	0	0	0
直腸出血	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
嚥下障害	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
おくび	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
胃炎		0		0	0	0	0	0
消化器痛		0		0	0	0	0	0
腸閉塞	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
腹部ヘルニア	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
裂肛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
齲歯	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
口腔内痛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
流涎過多		0		0	0	0	0	0
空気嚥下	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
肛門出血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
肛門の炎症		0		0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍		0		0	0	0	0	0
腹水		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
呼気臭	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
口唇炎		0		0	[redacted]	0	[redacted]	0
大腸炎		0		0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎		[redacted]		[redacted]	0	0	0	0
便意切迫		0		0	0	0	0	0
血性下痢		0		0	0	0	0	0
びらん性食道炎		0		0	0	0	0	0
軟便	1 (0.5)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
食中毒	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害		0		0	0	0	0	0
胃潰瘍		0		0	[redacted]	0	[redacted]	0
歯肉障害		0		0	0	0	0	0
吐血		0		0	0	0	0	0
血便排泄		0		0	0	0	0	0
痔出血		0		0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻		0		0	0	0	0	0
腹腔内血腫		0		0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
耳下腺腫大	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
直腸潰瘍	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
レッチング	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
舌色素沈着	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
クローン病	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
歯肉出血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
歯肉痛	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
口腔内不快感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
歯周病	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
唾液変性	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
小腸閉塞	[redacted]	0	[redacted]	2 (2.0)	0	0	0	0
舌潰瘍	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	152 (77.9)	11 (5.6)	48 (48.5)	3 (3.0)	6 (75.0)	0	2 (33.3)	0
疲労	74 (37.9)	[redacted]	15 (15.2)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
無力症	61 (31.3)	6 (3.1)	27 (27.3)	2 (2.0)	0	0	0	0
発熱	26 (13.3)	0	6 (6.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
末梢性浮腫	15 (7.7)	[redacted]	6 (6.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
インフルエンザ様疾患	12 (6.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	10 (5.1)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
悪寒	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
倦怠感	5 (2.6)	[redacted]	2 (2.0)	[redacted]	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
末梢腫脹	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腋窩痛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
炎症		0		0	0	0	0	0
非心臓性胸痛		0		0	0	0	0	0
疼痛		0		0	0	0	0	0
乾燥症		0		0	0	0	0	0
胸部不快感		0		0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
不快感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
早期満腹		0		0	0	0	0	0
熱感		0		0	0	0	0	0
歩行障害		0		0	0	0	0	0
高熱		0		0	0	0	0	0
低体温		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
粘膜変色	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	111 (56.9)	5 (2.6)	32 (32.3)	1 (1.0)	4 (50.0)	0	1 (16.7)	0
味覚異常	52 (26.7)	0	7 (7.1)	0	3 (37.5)	0	1 (16.7)	0
頭痛	49 (25.1)	[redacted]	13 (13.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
浮動性めまい	26 (13.3)	[redacted]	5 (5.1)	[redacted]	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	12 (6.2)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	0	0	0	0
錯感覚	10 (5.1)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
傾眠	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
注意力障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
統合運動障害	2 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
記憶障害	2 (1.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
味覚消失	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
健忘	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
灼熱感		0		0	0	0	0	0
異常感覚		0		0	0	0	0	0
錐体外路障害		0		0	0	0	0	0
頭部不快感		0		0	0	0	0	0
意識消失		0		0	0	0	0	0
片頭痛		0		0	0	0	0	0
モートン神経痛		0		0	0	0	0	0
神経痛		0		0	0	0	0	0
嗅覚錯誤		0		0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
精神運動亢進	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
感覚消失		0		0	0	0	0	0
失神	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
構語障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛		0		0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー		0		0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	107 (54.9)	[redacted]	40 (40.4)	[redacted]	7 (87.5)	0	2 (33.3)	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻咽頭炎	21 (10.8)	0	11 (11.1)	0	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0
尿路感染	18 (9.2)	[redacted]	10 (10.1)	[redacted]	0	0	0	0
上気道感染	14 (7.2)	0	5 (5.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
膀胱炎	[redacted]	1 (0.5)	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
インフルエンザ	13 (6.7)	0	6 (6.1)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	11 (5.6)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	9 (4.6)	0	[redacted]	0	0	0	0	0
気管支炎	7 (3.6)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
胃腸炎	3 (1.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
肺感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	3 (1.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
咽頭炎	3 (1.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
肺炎	[redacted]	[redacted]			0	0	0	0
鼻炎	3 (1.5)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
蜂巣炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
せつ	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ウイルス性胃腸炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
麦粒腫	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
下気道感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
爪真菌症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
歯感染	2 (1.0)	[redacted]	2 (2.0)	[redacted]	0	0	0	0
気管炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
ウイルス感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
乳房蜂巣炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
真菌感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
消化管感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
陰部ヘルペス	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
喉頭炎		0		0	0	0	0	0
粘膜感染		0		0	0	0	0	0
爪感染		0		0	0	0	0	0
鼻ヘルペス		0		0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症		0		0	0	0	0	0
口腔感染		0		0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
根管感染	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
子宮感染	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腟感染	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹		0		0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染		0		0	0	0	0	0
外陰部炎		0		0	[redacted]	0	[redacted]	0
外陰部腟炎		0		0	0	0	0	0
創傷感染		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔膿瘍	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎		0		0	0	0	0	0
カンジダ感染		0		0	0	0	0	0
医療機器関連感染		0		0	0	0	0	0
丹毒		0		0	0	0	0	0
口唇感染		0		0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	43 (22.1)	12 (12.1)	5 (5.1)	[redacted]			
貧血	84 (43.1)	38 (19.5)	7 (7.1)	2 (2.0)				
好中球減少症	23 (11.8)	5 (2.6)	5 (5.1)	4 (4.0)	0	0	0	0
白血球減少症	20 (10.3)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	0	0	0	0
血小板減少症	16 (8.2)		3 (3.0)		0	0	0	0
リンパ球減少症	[redacted]		[redacted]		0	0	0	0
発熱性好中球減少症					0	0	0	0
骨髄球増加症		0		0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	90 (46.2)	[redacted]	46 (46.5)	[redacted]	3 (37.5)	0	3 (50.0)	0
関節痛	29 (14.9)	0	15 (15.2)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
背部痛	23 (11.8)	[redacted]	13 (13.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
筋痙縮	19 (9.7)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋肉痛	17 (8.7)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
四肢痛	17 (8.7)	0	7 (7.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
骨痛	7 (3.6)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	7 (3.6)	0	6 (6.1)	0	0	0	0	0
筋力低下	5 (2.6)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	5 (2.6)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
頚部痛	5 (2.6)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
肩径部痛	3 (1.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
腱炎	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
変形性関節症	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
関節炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋肉疲労	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
筋攣縮	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
斜頚	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腸炎性関節炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
骨減少症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
関節周囲炎	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
肩回旋筋腱板症候群	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
変形性脊椎症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	88 (45.1)	1 (0.5)	26 (26.3)	2 (2.0)	4 (50.0)	0	3 (50.0)	0
食欲減退	43 (22.1)	0	11 (11.1)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
低マグネシウム血症	28 (14.4)	0	10 (10.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
低カリウム血症	9 (4.6)	[redacted]	3 (3.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
高血糖	8 (4.1)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	0	0	0	0
低ナトリウム血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高カルシウム血症	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
脱水	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
耐糖能障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
高尿酸血症	2 (1.0)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
低血糖	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
高クロール血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
食欲亢進	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
糖尿病	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
脂質異常症	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
鉄欠乏	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (37.9)	[redacted]	14 (14.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
咳嗽	33 (16.9)	[redacted]	5 (5.1)	[redacted]	0	0	0	0
呼吸困難	23 (11.8)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔咽頭痛	14 (7.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
鼻閉		0		0	0	0	0	0
湿性咳嗽		0		0	0	0	0	0
鼻漏	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
鼻出血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
カタル	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
発声障害		0		0	0	0	0	0
肺臓炎		0		0	0	0	0	0
肺塞栓症		[redacted]		[redacted]	0	0	0	0
喘鳴		0		0	0	0	0	0
横隔膜痛		0		0	0	0	0	0
上気道分泌増加		0		0	0	0	0	0
喉頭の炎症		0		0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感		0		0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血		0		0	0	0	0	0
くしゃみ		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
咽喉刺激感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感		0		0	0	0	0	0
しゃっくり		0		0	0	0	0	0
鼻潰瘍		0		0	0	0	0	0
胸水		0		0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	58 (29.7)	0	26 (26.3)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
そう痒症	13 (6.7)	0	4 (4.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
発疹	12 (6.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
脱毛症	11 (5.6)	0	6 (6.1)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	8 (4.1)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
紅斑	8 (4.1)	0	2 (2.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
ざ瘡	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎		0		0	0	0	0	0
多汗症		0		0	0	0	0	0
蕁麻疹		0		0	[redacted]	0	[redacted]	0
光線角化症		0		0	0	0	0	0
皮膚嚢腫		0		0	0	0	0	0
皮膚炎		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
湿疹	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
多形紅斑	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
内方発育毛		0		0	0	0	0	0
爪色素沈着		0		0	0	0	0	0
爪線状隆起		0		0	0	0	0	0
寝汗	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
爪破損	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
皮膚疼痛		0		0	[redacted]	0	[redacted]	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群		0		0	0	0	0	0
脂肪織炎		0		0	0	0	0	0
丘疹	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
紫斑	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
紅斑性皮疹		0		0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
酒さ		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脂漏性皮膚炎	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
皮膚灼熱感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
皮膚刺激	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
爪甲離床症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
皮膚病変	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
臨床検査	57 (29.2)	9 (4.6)	14 (14.1)	3 (3.0)	7 (87.5)	[redacted]	1 (16.7)	[redacted]
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
好中球数減少	14 (7.2)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
血小板数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
白血球数減少	11 (5.6)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.1)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
リンパ球数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中乳酸脱水素酵素増加	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	4 (2.1)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.1)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	0	0
心雑音	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
体重減少	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	[redacted]	0	[redacted]	0	1 (12.5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
血中尿素	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
心電図ＰＲ延長	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
赤芽球数増加	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
赤血球数減少	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
体重増加	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アミラーゼ増加	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	0	0
好酸球数増加	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
心拍数増加	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
精神障害	37 (19.0)	1 (0.5)	14 (14.1)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
不安	12 (6.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
不眠症	11 (5.6)	[redacted]	9 (9.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
うつ病	9 (4.6)	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0
睡眠障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
気分変化	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
無感情	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
注意欠陥多動性障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
妄想	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
初期不眠症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
睡眠時随伴症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ストレス	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
精神障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	31 (15.9)	0	11 (11.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
節足動物咬傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
挫傷	4 (2.1)	0	3 (3.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
転倒	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
瘢痕ヘルニア	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
動物咬傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
足骨折	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腹部損傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
軟骨損傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
凍瘡	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腓骨骨折	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
靭帯断裂	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
四肢損傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
筋損傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肉離れ	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
爪損傷	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
処置後合併症		0		0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
放射線性肺臓炎		0		0	0	0	0	0
肋骨骨折		0		0	0	0	0	0
瘢痕		0		0	0	0	0	0
骨格損傷		0		0	0	0	0	0
腱損傷		0		0	0	0	0	0
腱断裂		0		0	0	0	0	0
歯牙破折		0		0	0	0	0	0
上肢骨折		0		0	0	0	0	0
手首関節骨折		0		0	0	0	0	0
角膜擦過傷		0		0	0	0	0	0
顔面損傷		0		0	0	0	0	0
上腕骨骨折		0		0	0	0	0	0
処置後瘻孔		0		0	0	0	0	0
橈骨骨折		0		0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血管障害	21 (10.8)	2 (1.0)	8 (8.1)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
ほてり	7 (3.6)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
高血圧	5 (2.6)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
大動脈狭窄	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
静脈塞栓症		0		0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
蒼白	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
末梢冷感		0		0	0	0	0	0
末梢静脈疾患		0		0	0	0	0	0
血栓症		0		0	0	0	0	0
血管炎		0		0	[redacted]	0	[redacted]	0
耳および迷路障害	18 (9.2)	0	5 (5.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
耳鳴	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
回転性めまい	6 (3.1)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
耳痛	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
乗物酔い	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
耳閉	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
腎および尿路障害	18 (9.2)	2 (1.0)	11 (11.1)	0	0	0	0	0
頻尿	4 (2.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
排尿困難	3 (1.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
水腎症	[redacted]	1 (0.5)	[redacted]	0	0	0	0	0
尿失禁	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
高窒素血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
膀胱刺激症状	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0	0	0	0
尿意切迫	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腎仙痛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
排尿躊躇	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
蛋白尿	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腎不全	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿異常	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	16 (8.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
腟分泌物	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
骨盤痛	4 (2.1)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
腟出血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
性器出血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
卵巣静脈血栓症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
骨盤不快感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腟嚢胞	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
腟浮腫	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
外陰腟灼熱感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
外陰腟不快感	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.5)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
外陰腟痛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
性交困難	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
閉経期症状	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
眼障害	12 (6.2)	0	4 (4.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
霧視	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白内障	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
結膜刺激	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
眼痛	2 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
眼そう痒症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
後天性涙道狭窄	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
複視	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
眼出血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
緑内障	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
硝子体浮遊物	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
眼乾燥	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
眼刺激	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
眼充血	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
羞明	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
心臓障害	10 (5.1)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
動悸	7 (3.6)	0	2 (2.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
狭心症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
期外収縮	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心膜炎	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	0	0	0
頻脈性不整脈	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
心血管障害	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
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）	10 (5.1)	5 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	[redacted]			
皮膚乳頭腫	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
胃癌	[redacted]				[redacted]			
急性骨髄性白血病	[redacted]				0	0	0	0
甲状腺の良性新生物	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
肝新生物	[redacted]				0	0	0	0
髄膜腫	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	[redacted]				0	0	0	0
浸潤性乳管癌	[redacted]				0	0	0	0
肝胆道系障害	6 (3.1)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	0	0	0	0
高ビリルビン血症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.0)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	0	0	0	0
胆道仙痛	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.1 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
胆嚢炎	[redacted]				0	0	0	0
免疫系障害	6 (3.1)	[redacted]	3 (3.0)	[redacted]	2 (25.0)	[redacted]	1 (16.7)	[redacted]
節足動物刺傷アレルギー	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	[redacted]				[redacted]			
薬物過敏症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
食物アレルギー	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
過敏症	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
季節性アレルギー	1 (0.5)	0	2 (2.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
節足動物咬傷アレルギー	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
内分泌障害	3 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
副甲状腺機能亢進症	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
甲状腺炎	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
製品の問題	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
医療機器内血栓	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0
医療機器位置異常	[redacted]	0	[redacted]	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	132 (97.1)	59 (43.4)	119 (93.0)	28 (21.9)	72 (97.3)	31 (41.9)	58 (93.5)	11 (17.7)
胃腸障害	117 (86.0)	14 (10.3)	93 (72.7)	10 (7.8)	63 (85.1)	5 (6.8)	45 (72.6)	3 (4.8)
悪心	96 (70.6)	3 (2.2)	46 (35.9)	0	54 (73.0)	1 (1.4)	20 (32.3)	0
嘔吐	48 (35.3)	3 (2.2)	18 (14.1)	1 (0.8)	28 (37.8)	2 (2.7)	5 (8.1)	0
下痢	37 (27.2)	3 (2.2)	31 (24.2)	3 (2.3)	22 (29.7)	2 (2.7)	12 (19.4)	1 (1.6)
腹痛	35 (25.7)	3 (2.2)	34 (26.6)	4 (3.1)	18 (24.3)	0	18 (29.0)	2 (3.2)
便秘	30 (22.1)	1 (0.7)	14 (10.9)	0	16 (21.6)	0	7 (11.3)	0
消化不良	27 (19.9)	0	11 (8.6)	0	14 (18.9)	0	4 (6.5)	0
上腹部痛	25 (18.4)	0	11 (8.6)	1 (0.8)	14 (18.9)	0	5 (8.1)	0
腹部膨満	21 (15.4)	0	11 (8.6)	0	12 (16.2)	0	6 (9.7)	0
口内炎	12 (8.8)	0	4 (3.1)	0	7 (9.5)	0	4 (6.5)	0
下腹部痛	7 (5.1)	0	10 (7.8)	0	3 (4.1)	0	7 (11.3)	0
腹部不快感	6 (4.4)	0	7 (5.5)	0	4 (5.4)	0	4 (6.5)	0
鼓腸	5 (3.7)	0	4 (3.1)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
胃食道逆流性疾患	5 (3.7)	0	3 (2.3)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
痔核	4 (2.9)	0	4 (3.1)	0	2 (2.7)	0	3 (4.8)	0
口腔内潰瘍形成	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アフタ性潰瘍	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	0	0
直腸出血	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
腹部圧痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
口内乾燥	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	2 (3.2)	0
胃炎	2 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
歯肉痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
裂孔ヘルニア	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口腔腫脹	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
小腸閉塞	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
歯痛	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
臍ヘルニア	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
腹部ヘルニア	1 (0.7)	0	3 (2.3)	0	1 (1.4)	0	2 (3.2)	0
嵌頓腹部ヘルニア	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
空気嚥下	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
慢性胃炎	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
大腸炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
歯不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
消化器痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
腸管拡張症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
腹腔内出血	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
メレナ	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口腔瘻	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
直腸しぶり	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
舌腫脹	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
舌苔	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
異常便	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
十二指腸胃逆流	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
嚥下障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
歯肉退縮	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
痔出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃排出不全	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
口唇腫脹	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
膵臓障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
直腸分泌物	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
唾液腺障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
亜イレウス	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (68.4)	13 (9.6)	70 (54.7)	4 (3.1)	53 (71.6)	8 (10.8)	35 (56.5)	1 (1.6)
疲労	73 (53.7)	11 (8.1)	50 (39.1)	4 (3.1)	42 (56.8)	6 (8.1)	23 (37.1)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
無力症	19 (14.0)	1 (0.7)	12 (9.4)	0	12 (16.2)	1 (1.4)	8 (12.9)	0
発熱	14 (10.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	0	9 (12.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
末梢性浮腫	12 (8.8)	0	6 (4.7)	0	7 (9.5)	0	4 (6.5)	0
粘膜の炎症	4 (2.9)	0	2 (1.6)	0	3 (4.1)	0	2 (3.2)	0
末梢腫脹	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0
胸部不快感	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
悪寒	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
疼痛	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
腋窩痛	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
冷感	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	0	0
全身健康状態低下	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルニア痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
埋込み部位結節	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位出血	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口渇	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
胸痛	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
歩行障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
注射部位反応	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
倦怠感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
経口投与合併症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
異物感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
恥骨上痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	72 (52.9)	4 (2.9)	47 (36.7)	2 (1.6)	41 (55.4)	4 (5.4)	23 (37.1)	1 (1.6)
鼻咽頭炎	21 (15.4)	0	14 (10.9)	0	11 (14.9)	0	4 (6.5)	0
上気道感染	19 (14.0)	0	8 (6.3)	0	13 (17.6)	0	6 (9.7)	0
尿路感染	16 (11.8)	0	7 (5.5)	1 (0.8)	10 (13.5)	0	4 (6.5)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
副鼻腔炎	6 (4.4)	0	2 (1.6)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0
膀胱炎	5 (3.7)	0	2 (1.6)	0	4 (5.4)	0	0	0
下気道感染	5 (3.7)	0	0	0	3 (4.1)	0	0	0
口腔ヘルペス	5 (3.7)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0
気管支炎	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
結膜炎	4 (2.9)	0	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
インフルエンザ	4 (2.9)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.7)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
肺炎	4 (2.9)	2 (1.5)	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0
蜂巣炎	3 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
扁桃炎	3 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ウイルス感染	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
胃腸炎	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
咽頭炎	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
ウイルス性気道感染	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	2 (3.2)	0
鼻炎	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
歯感染	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腟感染	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
膿瘍	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
真菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Ｃ型肝炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
限局性感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
術後創感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
気道感染	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
皮膚カンジダ	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
耳感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
眼内炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
せつ	0	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
歯肉炎	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
麦粒腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
膿疱性皮疹	0	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
神経系障害	70 (51.5)	5 (3.7)	49 (38.3)	2 (1.6)	40 (54.1)	4 (5.4)	24 (38.7)	2 (3.2)
頭痛	29 (21.3)	0	17 (13.3)	1 (0.8)	14 (18.9)	0	11 (17.7)	1 (1.6)
味覚異常	22 (16.2)	0	8 (6.3)	0	14 (18.9)	0	4 (6.5)	0
浮動性めまい	21 (15.4)	0	9 (7.0)	0	13 (17.6)	0	3 (4.8)	0
末梢性ニューロパチー	12 (8.8)	0	3 (2.3)	0	9 (12.2)	0	1 (1.6)	0
錯感覚	7 (5.1)	0	3 (2.3)	0	4 (5.4)	0	3 (4.8)	0
感覚鈍麻	4 (2.9)	0	3 (2.3)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
平衡障害	3 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
記憶障害	3 (2.2)	0	6 (4.7)	0	3 (4.1)	0	3 (4.8)	0
傾眠	3 (2.2)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
健忘	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
失語症	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
認知障害	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0
嗜眠	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.5)	0	6 (4.7)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
坐骨神経痛	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
感覚障害	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
脳浮腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
中枢神経系病変	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
脳血腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
意識レベルの低下	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
注意力障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
神経圧迫	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経痛	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼振	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
失神	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)
振戦	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
運動失調	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
灼熱足症候群	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
統合運動障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
知覚過敏	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
緊張性頭痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	65 (47.8)	9 (6.6)	52 (40.6)	0	34 (45.9)	6 (8.1)	24 (38.7)	0
背部痛	25 (18.4)	4 (2.9)	14 (10.9)	0	16 (21.6)	3 (4.1)	9 (14.5)	0
関節痛	24 (17.6)	1 (0.7)	18 (14.1)	0	12 (16.2)	1 (1.4)	10 (16.1)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋痙縮	13 (9.6)	0	5 (3.9)	0	7 (9.5)	0	4 (6.5)	0
四肢痛	12 (8.8)	0	7 (5.5)	0	6 (8.1)	0	3 (4.8)	0
筋骨格痛	10 (7.4)	1 (0.7)	8 (6.3)	0	7 (9.5)	1 (1.4)	2 (3.2)	0
筋肉痛	7 (5.1)	1 (0.7)	8 (6.3)	0	5 (6.8)	0	1 (1.6)	0
骨痛	5 (3.7)	0	2 (1.6)	0	4 (5.4)	0	2 (3.2)	0
筋力低下	5 (3.7)	0	4 (3.1)	0	3 (4.1)	0	2 (3.2)	0
関節腫脹	4 (2.9)	0	4 (3.1)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
変形性関節症	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	3 (4.1)	1 (1.4)	0	0
頚部痛	3 (2.2)	0	4 (3.1)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
骨粗鬆症	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
滑液包炎	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
肢径部痛	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
関節硬直	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
筋骨格不快感	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.7)	0	4 (3.1)	0	0	0	1 (1.6)	0
椎間板突出	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
顎関節症候群	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
軟骨疾患	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
デュプイトラン拘縮	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
筋拘縮	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
筋緊張	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
骨減少症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (36.8)	3 (2.2)	31 (24.2)	0	24 (32.4)	2 (2.7)	17 (27.4)	0
咳嗽	24 (17.6)	0	13 (10.2)	0	11 (14.9)	0	7 (11.3)	0
呼吸困難	18 (13.2)	2 (1.5)	8 (6.3)	0	5 (6.8)	1 (1.4)	3 (4.8)	0
口腔咽頭痛	6 (4.4)	0	4 (3.1)	0	4 (5.4)	0	2 (3.2)	0
湿性咳嗽	5 (3.7)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
労作性呼吸困難	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	0	0
鼻漏	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
発声障害	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻出血	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
ラ音	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
喘息	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
気管支拡張症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
肺臓炎	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
肺うっ血	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
くしゃみ	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
胸水	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
咽喉刺激感	0	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
代謝および栄養障害	43 (31.6)	1 (0.7)	37 (28.9)	4 (3.1)	22 (29.7)	1 (1.4)	15 (24.2)	1 (1.6)
食欲減退	29 (21.3)	0	17 (13.3)	0	15 (20.3)	0	6 (9.7)	0
低マグネシウム血症	8 (5.9)	1 (0.7)	9 (7.0)	0	3 (4.1)	1 (1.4)	4 (6.5)	0
高血糖	4 (2.9)	0	5 (3.9)	0	3 (4.1)	0	3 (4.8)	0
食欲亢進	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
高尿酸血症	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
ビタミンD欠乏	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
高脂血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.7)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アルコール不耐性	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
脱水	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
高カルシウム血症	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
低血糖	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
皮膚および皮下組織障害	41 (30.1)	1 (0.7)	35 (27.3)	2 (1.6)	24 (32.4)	0	15 (24.2)	1 (1.6)
そう痒症	8 (5.9)	1 (0.7)	3 (2.3)	0	6 (8.1)	0	2 (3.2)	0
発疹	8 (5.9)	0	12 (9.4)	0	5 (6.8)	0	6 (9.7)	0
脱毛症	4 (2.9)	0	3 (2.3)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0
紅斑	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (2.9)	0	0	0	3 (4.1)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (2.2)	0	7 (5.5)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0
寝汗	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
接触性皮膚炎	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
斑状出血	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
多汗症	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	2 (3.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
光線過敏性反応	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
そう痒性皮疹	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.7)	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.4)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
ざ瘡	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
剥脱性発疹	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
毛髪成長異常	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
爪の障害	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
痂皮	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
皮膚炎	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
湿疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
皮膚疼痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0
乾癬	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
斑状皮疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
皮膚変色	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
血液およびリンパ系障害	37 (27.2)	14 (10.3)	15 (11.7)	3 (2.3)	23 (31.1)	8 (10.8)	6 (9.7)	2 (3.2)
貧血	29 (21.3)	8 (5.9)	7 (5.5)	1 (0.8)	19 (25.7)	5 (6.8)	3 (4.8)	1 (1.6)
好中球減少症	7 (5.1)	5 (3.7)	5 (3.9)	1 (0.8)	5 (6.8)	3 (4.1)	3 (4.8)	1 (1.6)
血小板減少症	5 (3.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	0	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (3.2)	0
白血球減少症	3 (2.2)	3 (2.2)	2 (1.6)	0	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)	0
汎血球減少症	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
凝血異常	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
大赤血球症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
網状赤血球増加症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
精神障害	33 (24.3)	2 (1.5)	22 (17.2)	0	21 (28.4)	1 (1.4)	12 (19.4)	0
うつ病	11 (8.1)	0	9 (7.0)	0	8 (10.8)	0	6 (9.7)	0
不眠症	9 (6.6)	0	9 (7.0)	0	7 (9.5)	0	4 (6.5)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
不安	8 (5.9)	0	5 (3.9)	0	6 (8.1)	0	3 (4.8)	0
睡眠障害	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	0	0
錯乱状態	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
抑うつ気分	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
気分変化	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
異常な夢	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
気分動揺	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
悪夢	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
臨床検査	27 (19.9)	9 (6.6)	23 (18.0)	5 (3.9)	14 (18.9)	4 (5.4)	8 (12.9)	2 (3.2)
血中クレアチニン増加	9 (6.6)	0	2 (1.6)	0	4 (5.4)	0	1 (1.6)	0
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.6)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (3.2)	0
体重減少	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中尿素増加	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
リパーゼ増加	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	3 (2.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	1 (1.4)	0	2 (3.2)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.7)	0	5 (3.9)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
血中カリウム増加	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
大腸菌検査陽性	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
リンパ節触知	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
赤血球数減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
尿量減少	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
体重増加	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (2.3)	0	0	0	2 (3.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
心雑音	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
胃内ｐＨ低下	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
グロブリン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
好中球数減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
血管障害	23 (16.9)	1 (0.7)	26 (20.3)	1 (0.8)	11 (14.9)	0	18 (29.0)	0
高血圧	10 (7.4)	1 (0.7)	4 (3.1)	0	4 (5.4)	0	2 (3.2)	0
ほてり	5 (3.7)	0	16 (12.5)	0	5 (6.8)	0	12 (19.4)	0
血腫	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.4)	0	0	0
潮紅	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
蒼白	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
血圧変動	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ浮腫	0	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
腎および尿路障害	19 (14.0)	0	12 (9.4)	0	10 (13.5)	0	5 (8.1)	0
排尿困難	4 (2.9)	0	3 (2.3)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
尿失禁	4 (2.9)	0	2 (1.6)	0	4 (5.4)	0	1 (1.6)	0
血尿	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
白血球尿	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
頻尿	2 (1.5)	0	3 (2.3)	0	1 (1.4)	0	0	0
蛋白尿	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
水腎症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
尿意切迫	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
亜硝酸塩尿症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
尿路出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
夜間頻尿	0	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
多尿	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (11.0)	3 (2.2)	9 (7.0)	0	11 (14.9)	3 (4.1)	6 (9.7)	0
挫傷	6 (4.4)	0	3 (2.3)	0	4 (5.4)	0	2 (3.2)	0
処置による疼痛	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
大腿骨骨折	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0
節足動物咬傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胸部損傷	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
圧迫骨折	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
転倒	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
股関節部骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
処置後血腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
ストレス骨折	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
創合併症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
腓骨骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上肢骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼障害	13 (9.6)	0	5 (3.9)	0	7 (9.5)	0	2 (3.2)	0
霧視	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
白内障	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
眼乾燥	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
眼痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼のアレルギー	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼刺激	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼障害	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
緑内障	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
眼出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	12 (8.8)	0	14 (10.9)	0	7 (9.5)	0	6 (9.7)	0
腟出血	3 (2.2)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
乳房痛	2 (1.5)	0	4 (3.1)	0	1 (1.4)	0	3 (4.8)	0
骨盤不快感	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
骨盤痛	2 (1.5)	0	4 (3.1)	0	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
膀胱瘤	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
腟分泌物	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
外陰腟不快感	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
外陰腟乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0	0	0
外陰腟腫脹	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腟障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
女性外陰部潰瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
心臓障害	11 (8.1)	1 (0.7)	5 (3.9)	0	7 (9.5)	1 (1.4)	2 (3.2)	0
動悸	4 (2.9)	0	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0	0	0
頻脈	4 (2.9)	0	1 (0.8)	0	3 (4.1)	0	1 (1.6)	0
不整脈	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
心血管不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上室性不整脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
洞性徐脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
耳および迷路障害	9 (6.6)	0	8 (6.3)	0	3 (4.1)	0	3 (4.8)	0
難聴	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
耳痛	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
回転性めまい	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
耳そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
耳鳴	1 (0.7)	0	4 (3.1)	0	0	0	1 (1.6)	0
乗物酔い	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
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）	9 (6.6)	4 (2.9)	4 (3.1)	3 (2.3)	8 (10.8)	4 (5.4)	1 (1.6)	1 (1.6)
急性白血病	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
結腸腺癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
大腸腺腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脂肪腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
膀胱癌	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
悪性腹水	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
骨転移	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
免疫系障害	6 (4.4)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
過敏症	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (3.2)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (1.5)	0	3 (2.3)	0	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
脂肪肝	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.11.3.2 CTCAE Grade 別の有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
慢性胆嚢炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
肝臓痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
肝腫大	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
肝圧痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
外科および内科処置	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
抜歯	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.4.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	192 (98.5)	72 (36.9)	94 (94.9)	18 (18.2)	8 (100.0)	[redacted]	5 (83.3)	[redacted]
胃腸障害	176 (90.3)	16 (8.2)	75 (75.8)	6 (6.1)	7 (87.5)	0	3 (50.0)	0
悪心	148 (75.9)	[redacted]	33 (33.3)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
嘔吐	73 (37.4)	5 (2.6)	19 (19.2)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
下痢	64 (32.8)	[redacted]	20 (20.2)	[redacted]	0	0	0	0
腹痛	47 (24.1)	5 (2.6)	31 (31.3)	3 (3.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
便秘	40 (20.5)	[redacted]	23 (23.2)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
消化不良	22 (11.3)	0	8 (8.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
上腹部痛	21 (10.8)	0	12 (12.1)	0	0	0	0	0
口内炎	20 (10.3)	[redacted]	6 (6.1)	[redacted]	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
胃食道逆流性疾患	13 (6.7)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
腹部膨満	11 (5.6)	0	7 (7.1)	0	0	0	0	0
口内乾燥	11 (5.6)	0	4 (4.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
下腹部痛	10 (5.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
鼓腸	10 (5.1)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	152 (77.9)	11 (5.6)	48 (48.5)	3 (3.0)	6 (75.0)	0	2 (33.3)	0
疲労	74 (37.9)	[redacted]	15 (15.2)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0

表 2.7.4.11.4.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
無力症	61 (31.3)	6 (3.1)	27 (27.3)	2 (2.0)	0	0	0	0
発熱	26 (13.3)	0	6 (6.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
末梢性浮腫	15 (7.7)	[redacted]	6 (6.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
インフルエンザ様疾患	12 (6.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	10 (5.1)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	111 (56.9)	5 (2.6)	32 (32.3)	1 (1.0)	4 (50.0)	0	1 (16.7)	0
味覚異常	52 (26.7)	0	7 (7.1)	0	3 (37.5)	0	1 (16.7)	0
頭痛	49 (25.1)	[redacted]	13 (13.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
浮動性めまい	26 (13.3)	[redacted]	5 (5.1)	[redacted]	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	12 (6.2)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	0	0	0	0
錯感覚	10 (5.1)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	107 (54.9)	[redacted]	40 (40.4)	[redacted]	7 (87.5)	0	2 (33.3)	0
鼻咽頭炎	21 (10.8)	0	11 (11.1)	0	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0
尿路感染	18 (9.2)	[redacted]	10 (10.1)	[redacted]	0	0	0	0
上気道感染	14 (7.2)	0	5 (5.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
膀胱炎	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
インフルエンザ	13 (6.7)	0	6 (6.1)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	11 (5.6)	0	3 (3.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.4.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	43 (22.1)	12 (12.1)	5 (5.1)	[redacted]			
貧血	84 (43.1)	38 (19.5)	7 (7.1)	2 (2.0)				
好中球減少症	23 (11.8)	5 (2.6)	5 (5.1)	4 (4.0)	0	0	0	0
白血球減少症	20 (10.3)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	0	0	0	0
血小板減少症	16 (8.2)		3 (3.0)		0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	90 (46.2)	1 (0.5)	46 (46.5)	2 (2.0)	3 (37.5)	0	3 (50.0)	0
関節痛	29 (14.9)	0	15 (15.2)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
背部痛	23 (11.8)	[redacted]	13 (13.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
筋痙縮	19 (9.7)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
筋肉痛	17 (8.7)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
四肢痛	17 (8.7)	0	7 (7.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
代謝および栄養障害	88 (45.1)	1 (0.5)	26 (26.3)	2 (2.0)	4 (50.0)	0	3 (50.0)	0
食欲減退	43 (22.1)	0	11 (11.1)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
低マグネシウム血症	28 (14.4)	0	10 (10.1)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (37.9)	[redacted]	14 (14.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
咳嗽	33 (16.9)		5 (5.1)		0	0	0	0
呼吸困難	23 (11.8)		1 (1.0)		0	0	0	0
口腔咽頭痛	14 (7.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.4.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)		Placebo bd (N=99)		Olaparib 300mg bd tablet (N=8)		Placebo bd (N=6)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚および皮下組織障害	58 (29.7)	0	26 (26.3)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0
そう痒症	13 (6.7)	0	4 (4.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
発疹	12 (6.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
脱毛症	11 (5.6)	0	6 (6.1)	0	0	0	0	0
臨床検査	57 (29.2)	9 (4.6)	14 (14.1)	3 (3.0)	7 (87.5)	[redacted]	1 (16.7)	[redacted]
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	0	1 (1.0)	0	[redacted]	0	[redacted]	0
好中球数減少	14 (7.2)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]			
血小板数減少	[redacted]							
白血球数減少	11 (5.6)	[redacted]	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.1)	[redacted]	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0
精神障害	37 (19.0)	1 (0.5)	14 (14.1)	1 (1.0)	[redacted]	0	[redacted]	0
不安	12 (6.2)	0	5 (5.1)	0	0	0	0	0
不眠症	11 (5.6)	[redacted]	9 (9.1)	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.4.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	132 (97.1)	59 (43.4)	119 (93.0)	28 (21.9)	72 (97.3)	31 (41.9)	58 (93.5)	11 (17.7)
胃腸障害	117 (86.0)	14 (10.3)	93 (72.7)	10 (7.8)	63 (85.1)	5 (6.8)	45 (72.6)	3 (4.8)
悪心	96 (70.6)	3 (2.2)	46 (35.9)	0	54 (73.0)	1 (1.4)	20 (32.3)	0
嘔吐	48 (35.3)	3 (2.2)	18 (14.1)	1 (0.8)	28 (37.8)	2 (2.7)	5 (8.1)	0
下痢	37 (27.2)	3 (2.2)	31 (24.2)	3 (2.3)	22 (29.7)	2 (2.7)	12 (19.4)	1 (1.6)
腹痛	35 (25.7)	3 (2.2)	34 (26.6)	4 (3.1)	18 (24.3)	0	18 (29.0)	2 (3.2)
便秘	30 (22.1)	1 (0.7)	14 (10.9)	0	16 (21.6)	0	7 (11.3)	0
消化不良	27 (19.9)	0	11 (8.6)	0	14 (18.9)	0	4 (6.5)	0
上腹部痛	25 (18.4)	0	11 (8.6)	1 (0.8)	14 (18.9)	0	5 (8.1)	0
腹部膨満	21 (15.4)	0	11 (8.6)	0	12 (16.2)	0	6 (9.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	93 (68.4)	13 (9.6)	70 (54.7)	4 (3.1)	53 (71.6)	8 (10.8)	35 (56.5)	1 (1.6)
疲労	73 (53.7)	11 (8.1)	50 (39.1)	4 (3.1)	42 (56.8)	6 (8.1)	23 (37.1)	1 (1.6)
無力症	19 (14.0)	1 (0.7)	12 (9.4)	0	12 (16.2)	1 (1.4)	8 (12.9)	0
発熱	14 (10.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	0	9 (12.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
感染症および寄生虫症	72 (52.9)	4 (2.9)	47 (36.7)	2 (1.6)	41 (55.4)	4 (5.4)	23 (37.1)	1 (1.6)
鼻咽頭炎	21 (15.4)	0	14 (10.9)	0	11 (14.9)	0	4 (6.5)	0
上気道感染	19 (14.0)	0	8 (6.3)	0	13 (17.6)	0	6 (9.7)	0

表 2.7.4.11.4.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				BRCA 遺伝子変異陽性集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)		Placebo bd (N=128)		Olaparib 400mg bd capsule (N=74)		Placebo bd (N=62)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿路感染	16 (11.8)	0	7 (5.5)	1 (0.8)	10 (13.5)	0	4 (6.5)	1 (1.6)
神経系障害	70 (51.5)	5 (3.7)	49 (38.3)	2 (1.6)	40 (54.1)	4 (5.4)	24 (38.7)	2 (3.2)
頭痛	29 (21.3)	0	17 (13.3)	1 (0.8)	14 (18.9)	0	11 (17.7)	1 (1.6)
味覚異常	22 (16.2)	0	8 (6.3)	0	14 (18.9)	0	4 (6.5)	0
浮動性めまい	21 (15.4)	0	9 (7.0)	0	13 (17.6)	0	3 (4.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	65 (47.8)	9 (6.6)	52 (40.6)	0	34 (45.9)	6 (8.1)	24 (38.7)	0
背部痛	25 (18.4)	4 (2.9)	14 (10.9)	0	16 (21.6)	3 (4.1)	9 (14.5)	0
関節痛	24 (17.6)	1 (0.7)	18 (14.1)	0	12 (16.2)	1 (1.4)	10 (16.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (36.8)	3 (2.2)	31 (24.2)	0	24 (32.4)	2 (2.7)	17 (27.4)	0
咳嗽	24 (17.6)	0	13 (10.2)	0	11 (14.9)	0	7 (11.3)	0
呼吸困難	18 (13.2)	2 (1.5)	8 (6.3)	0	5 (6.8)	1 (1.4)	3 (4.8)	0
代謝および栄養障害	43 (31.6)	1 (0.7)	37 (28.9)	4 (3.1)	22 (29.7)	1 (1.4)	15 (24.2)	1 (1.6)
食欲減退	29 (21.3)	0	17 (13.3)	0	15 (20.3)	0	6 (9.7)	0
血液およびリンパ系障害	37 (27.2)	14 (10.3)	15 (11.7)	3 (2.3)	23 (31.1)	8 (10.8)	6 (9.7)	2 (3.2)
貧血	29 (21.3)	8 (5.9)	7 (5.5)	1 (0.8)	19 (25.7)	5 (6.8)	3 (4.8)	1 (1.6)

MedDRA/J ver 19.0



表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない有害事象	180 (92.3)	62 (62.6)	8 (100.0)	3 (50.0)
胃腸障害	150 (76.9)	36 (36.4)	5 (62.5)	1 (16.7)
悪心	130 (66.7)	20 (20.2)	[redacted]	[redacted]
嘔吐	50 (25.6)	7 (7.1)	[redacted]	[redacted]
下痢	27 (13.8)	5 (5.1)	0	0
便秘	15 (7.7)	3 (3.0)	0	0
消化不良	15 (7.7)	6 (6.1)	0	0
口内炎	12 (6.2)	3 (3.0)	2 (25.0)	1 (16.7)
腹痛	11 (5.6)	5 (5.1)	0	0
上腹部痛	9 (4.6)	5 (5.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (2.6)	2 (2.0)	0	0
口内乾燥	4 (2.1)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
腹部膨満	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
下腹部痛	[redacted]		0	0
鼓腸	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
腹部不快感	[redacted]		0	0
空気嚥下	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
裂肛	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
アフタ性潰瘍	[redacted]	[redacted]	0	0
呼気臭			0	0
口唇炎			[redacted]	[redacted]
大腸炎			0	0
便意切迫			0	0
びらん性食道炎			0	0
おくび			0	0
機能性胃腸障害			0	0
胃炎			0	0
血便排泄			0	0
直腸出血			0	0
レッチング			0	0
流涎過多			0	0
軟便			0	0
歯肉出血			0	0
口腔内不快感			0	0
舌潰瘍			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	110 (56.4)	20 (20.2)	6 (75.0)	1 (16.7)
疲労	58 (29.7)	8 (8.1)	[redacted]	[redacted]
無力症	47 (24.1)	10 (10.1)	0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
粘膜の炎症	6 (3.1)	1 (1.0)	0	0
倦怠感	4 (2.1)	1 (1.0)	3 (37.5)	1 (16.7)
末梢性浮腫	4 (2.1)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
腋窩痛	[redacted]	[redacted]	0	0
胸痛			0	0
悪寒			0	0
不快感			0	0
早期満腹			0	0
歩行障害			0	0
炎症			0	0
粘膜変色			0	0
乾燥症			0	0
口渇			0	0
血液およびリンパ系障害	87 (44.6)	9 (9.1)	[redacted]	[redacted]
貧血	76 (39.0)	5 (5.1)	[redacted]	[redacted]
白血球減少症	19 (9.7)	1 (1.0)	0	0
好中球減少症	15 (7.7)	5 (5.1)	0	0
血小板減少症	15 (7.7)	2 (2.0)	0	0
リンパ球減少症	[redacted]	[redacted]	0	0
発熱性好中球減少症			0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
神経系障害	75 (38.5)	17 (17.2)	4 (50.0)	1 (16.7)
味覚異常	45 (23.1)	6 (6.1)	3 (37.5)	1 (16.7)
頭痛	23 (11.8)	7 (7.1)	[redacted]	[redacted]
浮動性めまい	10 (5.1)	3 (3.0)	0	0
統合運動障害	[redacted]	[redacted]	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
失神寸前の状態	[redacted]	[redacted]	0	0
傾眠			0	0
味覚消失			0	0
健忘			0	0
灼熱感			0	0
注意力障害			0	0
記憶障害			0	0
錯感覚	1 (0.5)	2 (2.0)	0	0
嗅覚錯誤	[redacted]	[redacted]	0	0
末梢性感覚ニューロパチー			0	0
精神運動亢進			0	0
末梢性運動ニューロパチー			0	0
失神			0	0
代謝および栄養障害	47 (24.1)	8 (8.1)	4 (50.0)	1 (16.7)

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
食欲減退	31 (15.9)	5 (5.1)	3 (37.5)	1 (16.7)
低マグネシウム血症	9 (4.6)	1 (1.0)	0	0
脱水	[redacted]	[redacted]	0	0
低カリウム血症	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
低アルブミン血症	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低カルシウム血症	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
高血糖	[redacted]	[redacted]	0	0
低ナトリウム血症	[redacted]	[redacted]	0	0
高クレアチニン血症	[redacted]	[redacted]	0	0
臨床検査	31 (15.9)	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]
好中球数減少	11 (5.6)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
血小板数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
白血球数減少	10 (5.1)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.1)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
血中クレアチニン増加	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
リンパ球数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
血中マグネシウム減少	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
血中ビリルビン増加	[redacted]	[redacted]	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			0	0
血中乳酸脱水素酵素増加			0	0
心電図ＰＲ延長			0	0
赤芽球数増加			0	0
ヘモグロビン減少			0	0
平均赤血球容積増加			0	0
赤血球数減少			0	0
体重減少			0	0
フィブリンＤダイマー増加			0	0
皮膚および皮下組織障害	25 (12.8)	8 (8.1)	[redacted]	[redacted]
脱毛症	6 (3.1)	3 (3.0)	0	0
皮膚乾燥	[redacted]	[redacted]	0	0
そう痒症	5 (2.6)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
発疹	4 (2.1)	2 (2.0)	0	0
紅斑	[redacted]	[redacted]	0	0
アレルギー性皮膚炎			0	0
爪色素沈着			0	0
爪線状隆起			0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群			0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
紫斑	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
斑状皮疹	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
丘疹性皮疹	[redacted]	[redacted]	0	0
酒さ			0	0
皮膚剥脱			0	0
皮膚刺激			0	0
皮膚腫瘤			0	0
寝汗			0	0
全身性そう痒症			0	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (11.8)	10 (10.1)	[redacted]	[redacted]
筋痙縮	9 (4.6)	1 (1.0)	0	0
筋肉痛	5 (2.6)	5 (5.1)	0	0
四肢痛	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
関節痛	3 (1.5)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
背部痛	[redacted]	[redacted]	0	0
筋力低下			0	0
骨痛			0	0
線維筋痛			0	0
高クレアチン血症			0	0
関節腫脹			[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
四肢不快感	[redacted]	[redacted]	0	0
筋攣縮			0	0
筋骨格痛			0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
腱炎	[redacted]	[redacted]	0	0
筋骨格系胸痛			0	0
骨減少症			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (11.3)	2 (2.0)	0	0
呼吸困難	12 (6.2)	1 (1.0)	0	0
咳嗽	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
発声障害	[redacted]	[redacted]	0	0
労作性呼吸困難			0	0
鼻閉			0	0
口腔咽頭不快感			0	0
肺臓炎			0	0
湿性咳嗽			0	0
副鼻腔うっ血			0	0
感染症および寄生虫症	12 (6.2)	2 (2.0)	[redacted]	[redacted]
口腔ヘルペス	[redacted]	[redacted]	0	0
気管支炎			0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
結膜炎	[redacted]	[redacted]	0	0
膀胱炎			0	0
せつ			0	0
陰部ヘルペス			0	0
歯肉炎			[redacted]	[redacted]
鼻咽頭炎			[redacted]	[redacted]
好中球減少性敗血症			0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
外陰部炎	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
尿路感染			0	0
精神障害			[redacted]	[redacted]
うつ病			0	0
不眠症			0	0
不安			0	0
無感情			[redacted]	[redacted]
易刺激性			0	0
気分変化			0	0
睡眠時随伴症			0	0
血管障害	8 (4.1)	2 (2.0)	0	0
ほてり	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
大動脈狭窄	[redacted]	[redacted]	0	0
高血圧			0	0
蒼白			0	0
血栓症			0	0
潮紅			0	0
耳および迷路障害	5 (2.6)	3 (3.0)	0	0
耳鳴	[redacted]	[redacted]	0	0
耳痛			0	0
回転性めまい	1 (0.5)	3 (3.0)	0	0
眼障害	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
結膜刺激	[redacted]	[redacted]	0	0
霧視			0	0
複視			0	0
眼痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
眼乾燥	[redacted]	[redacted]	0	0
心臓障害			0	0
心膜炎			0	0
頻脈			0	0
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）			0	0
急性骨髄性白血病			0	0

表 2.7.4.11.5.1 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
骨髄異形成症候群	[redacted]	[redacted]	0	0
腎および尿路障害			0	0
慢性腎臓病			0	0
頻尿			0	0
肝胆道系障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	[redacted]	[redacted]	0	0
挫傷			0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
性器出血	[redacted]	[redacted]	0	0
閉経期症状			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
因果関係の否定できない有害事象	122 (89.7)	93 (72.7)	67 (90.5)	45 (72.6)
胃腸障害	104 (76.5)	56 (43.8)	57 (77.0)	27 (43.5)
悪心	87 (64.0)	35 (27.3)	49 (66.2)	15 (24.2)
嘔吐	29 (21.3)	7 (5.5)	17 (23.0)	3 (4.8)
下痢	21 (15.4)	17 (13.3)	12 (16.2)	6 (9.7)
消化不良	20 (14.7)	9 (7.0)	10 (13.5)	4 (6.5)
腹痛	15 (11.0)	5 (3.9)	6 (8.1)	1 (1.6)
上腹部痛	12 (8.8)	2 (1.6)	9 (12.2)	0
口内炎	9 (6.6)	4 (3.1)	6 (8.1)	4 (6.5)
腹部膨満	8 (5.9)	3 (2.3)	5 (6.8)	3 (4.8)
便秘	8 (5.9)	4 (3.1)	4 (5.4)	2 (3.2)
胃食道逆流性疾患	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (1.4)	0
腹部不快感	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)	0
口内乾燥	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
鼓腸	2 (1.5)	4 (3.1)	0	2 (3.2)
口腔内潰瘍形成	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
下腹部痛	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (1.4)	1 (1.6)
腹部圧痛	1 (0.7)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
慢性胃炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
大腸炎	1 (0.7)	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
歯肉痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
口腔腫脹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口の錯感覚	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
逆流性胃炎	1 (0.7)	0	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
舌腫脹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
嚥下障害	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
腸閉塞	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
口腔内不快感	0	1 (0.8)	0	0
直腸出血	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (51.5)	42 (32.8)	40 (54.1)	22 (35.5)
疲労	59 (43.4)	35 (27.3)	33 (44.6)	17 (27.4)
無力症	13 (9.6)	7 (5.5)	8 (10.8)	5 (8.1)
末梢性浮腫	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
粘膜の炎症	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
胸部不快感	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
全身健康状態低下	1 (0.7)	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
疼痛	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
発熱	1 (0.7)	0	0	0
悪寒	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
顔面浮腫	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
冷感	0	1 (0.8)	0	0
浮腫	0	1 (0.8)	0	0
経口投与合併症	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
異物感	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
神経系障害	40 (29.4)	21 (16.4)	25 (33.8)	8 (12.9)
味覚異常	22 (16.2)	6 (4.7)	14 (18.9)	2 (3.2)
頭痛	10 (7.4)	5 (3.9)	5 (6.8)	2 (3.2)
浮動性めまい	8 (5.9)	3 (2.3)	4 (5.4)	1 (1.6)
末梢性ニューロパチー	4 (2.9)	2 (1.6)	3 (4.1)	1 (1.6)
傾眠	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
嗜眠	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
錯感覚	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
健忘	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
失語症	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
平衡障害	1 (0.7)	0	0	0
認知障害	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
意識レベルの低下	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0	0
記憶障害	1 (0.7)	5 (3.9)	1 (1.4)	2 (3.2)
神経痛	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
失神	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
振戦	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
運動失調	0	1 (0.8)	0	0
灼熱足症候群	0	1 (0.8)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.8)	0	0
代謝および栄養障害	28 (20.6)	17 (13.3)	16 (21.6)	9 (14.5)
食欲減退	22 (16.2)	9 (7.0)	13 (17.6)	5 (8.1)
低マグネシウム血症	4 (2.9)	3 (2.3)	3 (4.1)	2 (3.2)
低カリウム血症	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
低ナトリウム血症	1 (0.7)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
アルコール不耐性	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
高カルシウム血症	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
高血糖	0	1 (0.8)	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
低血糖	0	1 (0.8)	0	0
血液およびリンパ系障害	25 (18.4)	9 (7.0)	16 (21.6)	5 (8.1)
貧血	17 (12.5)	3 (2.3)	12 (16.2)	1 (1.6)
好中球減少症	5 (3.7)	4 (3.1)	3 (4.1)	3 (4.8)
血小板減少症	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (2.7)	1 (1.6)
白血球減少症	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
汎血球減少症	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
大赤血球症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	23 (16.9)	23 (18.0)	12 (16.2)	11 (17.7)
発疹	5 (3.7)	7 (5.5)	3 (4.1)	4 (6.5)
そう痒症	3 (2.2)	3 (2.3)	2 (2.7)	2 (3.2)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.2)	0	2 (2.7)	0
脱毛症	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (1.4)	0
皮膚乾燥	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (2.7)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
紅斑	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
寝汗	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
剥脱性発疹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
毛髪成長異常	1 (0.7)	0	0	0
多汗症	1 (0.7)	2 (1.6)	0	2 (3.2)
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
全身性皮疹	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
皮膚硬結	1 (0.7)	0	0	0
湿疹	0	1 (0.8)	0	0
爪の障害	0	1 (0.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
全身性そう痒症	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
斑状皮疹	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
皮膚変色	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
蕁麻疹	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	17 (12.5)	11 (8.6)	6 (8.1)	3 (4.8)
関節痛	4 (2.9)	4 (3.1)	1 (1.4)	2 (3.2)
筋痙縮	4 (2.9)	0	0	0
関節腫脹	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
筋力低下	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
筋肉痛	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (2.7)	1 (1.6)
四肢痛	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
関節硬直	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.7)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0
側腹部痛	0	1 (0.8)	0	0
変形性関節症	0	1 (0.8)	0	0
臨床検査	15 (11.0)	14 (10.9)	5 (6.8)	6 (9.7)
血中クレアチニン増加	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (2.7)	2 (3.2)
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0
体重減少	2 (1.5)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (1.6)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
血中尿素増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
好酸球数増加	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
赤血球数減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
血中マグネシウム減少	0	2 (1.6)	0	0
尿中血陽性	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0	0
胃内ｐＨ低下	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (11.0)	6 (4.7)	7 (9.5)	4 (6.5)
呼吸困難	7 (5.1)	2 (1.6)	1 (1.4)	2 (3.2)
咳嗽	5 (3.7)	0	3 (4.1)	0
口腔咽頭痛	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
気管支拡張症	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
発声障害	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
鼻部不快感	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
肺臓炎	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
肺うっ血	1 (0.7)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
ラ音	1 (0.7)	0	0	0
鼻漏	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
咽喉乾燥	0	1 (0.8)	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.8)	0	0
鼻出血	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
胸膜痛	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
咽喉刺激感	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	12 (8.8)	5 (3.9)	5 (6.8)	4 (6.5)
膿瘍	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
結膜炎	1 (0.7)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
鼻咽頭炎	1 (0.7)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
咽頭炎	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
肺炎	1 (0.7)	0	0	0
鼻炎	1 (0.7)	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.7)	0	0	0
上気道感染	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
尿路感染	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
腟感染	1 (0.7)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0
頚部膿瘍	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
歯肉炎	0	2 (1.6)	0	1 (1.6)
膿疱性皮疹	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
精神障害	9 (6.6)	3 (2.3)	5 (6.8)	1 (1.6)
不眠症	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (1.6)
不安	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
錯乱状態	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
うつ病	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
気分変化	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
気分動揺	1 (0.7)	0	0	0
悪夢	1 (0.7)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
感情不安定	0	1 (0.8)	0	0
血管障害	7 (5.1)	10 (7.8)	4 (5.4)	6 (9.7)
ほてり	3 (2.2)	7 (5.5)	3 (4.1)	5 (8.1)
潮紅	1 (0.7)	0	0	0
高血圧	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
蒼白	1 (0.7)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.7)	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	1 (0.8)	0	0
眼障害	6 (4.4)	0	4 (5.4)	0
霧視	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
眼乾燥	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
流涙増加	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
心臓障害	4 (2.9)	2 (1.6)	2 (2.7)	1 (1.6)
動悸	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
頻脈	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (1.6)
耳および迷路障害	4 (2.9)	4 (3.1)	1 (1.4)	1 (1.6)
難聴	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
耳そう痒症	1 (0.7)	0	0	0
耳鳴	1 (0.7)	3 (2.3)	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.5.2 因果関係の否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
回転性めまい	1 (0.7)	0	0	0
耳痛	0	1 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	3 (2.2)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.6)
排尿困難	1 (0.7)	0	0	0
血尿	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
蛋白尿	1 (0.7)	0	0	0
夜間頻尿	0	1 (0.8)	0	0
尿失禁	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
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）	2 (1.5)	0	2 (2.7)	0
急性白血病	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
挫傷	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)	0	0
骨盤痛	0	1 (0.8)	0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.6.1 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない有害事象	180 (92.3)	62 (62.6)	8 (100.0)	3 (50.0)
胃腸障害	150 (76.9)	36 (36.4)	5 (62.5)	1 (16.7)
悪心	130 (66.7)	20 (20.2)	[redacted]	[redacted]
嘔吐	50 (25.6)	7 (7.1)	[redacted]	[redacted]
下痢	27 (13.8)	5 (5.1)	0	0
便秘	15 (7.7)	3 (3.0)	0	0
消化不良	15 (7.7)	6 (6.1)	0	0
口内炎	12 (6.2)	3 (3.0)	2 (25.0)	1 (16.7)
腹痛	11 (5.6)	5 (5.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	110 (56.4)	20 (20.2)	6 (75.0)	1 (16.7)
疲労	58 (29.7)	8 (8.1)	[redacted]	[redacted]
無力症	47 (24.1)	10 (10.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	87 (44.6)	9 (9.1)	[redacted]	[redacted]
貧血	76 (39.0)	5 (5.1)	[redacted]	[redacted]
白血球減少症	19 (9.7)	1 (1.0)	0	0
好中球減少症	15 (7.7)	5 (5.1)	0	0
血小板減少症	15 (7.7)	2 (2.0)	0	0
神経系障害	75 (38.5)	17 (17.2)	4 (50.0)	1 (16.7)
味覚異常	45 (23.1)	6 (6.1)	3 (37.5)	1 (16.7)

表 2.7.4.11.6.1 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
頭痛	23 (11.8)	7 (7.1)	[redacted]	[redacted]
浮動性めまい	10 (5.1)	3 (3.0)	0	0
代謝および栄養障害	47 (24.1)	8 (8.1)	4 (50.0)	1 (16.7)
食欲減退	31 (15.9)	5 (5.1)	3 (37.5)	1 (16.7)
臨床検査	31 (15.9)	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]
好中球数減少	11 (5.6)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
血小板数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
白血球数減少	10 (5.1)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (11.3)	2 (2.0)	0	0
呼吸困難	12 (6.2)	1 (1.0)	0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.6.2 因果関係の否定できない主な有害事象 (10%以上) (安全性解析対象集団) (19 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		BRCA 遺伝子変異陽性集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)	Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	Placebo bd (N=62)
因果関係の否定できない有害事象	122 (89.7)	93 (72.7)	67 (90.5)	45 (72.6)
胃腸障害	104 (76.5)	56 (43.8)	57 (77.0)	27 (43.5)
悪心	87 (64.0)	35 (27.3)	49 (66.2)	15 (24.2)
嘔吐	29 (21.3)	7 (5.5)	17 (23.0)	3 (4.8)
下痢	21 (15.4)	17 (13.3)	12 (16.2)	6 (9.7)
消化不良	20 (14.7)	9 (7.0)	10 (13.5)	4 (6.5)
腹痛	15 (11.0)	5 (3.9)	6 (8.1)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (51.5)	42 (32.8)	40 (54.1)	22 (35.5)
疲労	59 (43.4)	35 (27.3)	33 (44.6)	17 (27.4)
神経系障害	40 (29.4)	21 (16.4)	25 (33.8)	8 (12.9)
味覚異常	22 (16.2)	6 (4.7)	14 (18.9)	2 (3.2)
代謝および栄養障害	28 (20.6)	17 (13.3)	16 (21.6)	9 (14.5)
食欲減退	22 (16.2)	9 (7.0)	13 (17.6)	5 (8.1)
血液およびリンパ系障害	25 (18.4)	9 (7.0)	16 (21.6)	5 (8.1)
貧血	17 (12.5)	3 (2.3)	12 (16.2)	1 (1.6)

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.7.1.1 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
死亡に至った有害事象	[redacted]		0	0
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）			0	0
急性骨髄性白血病			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.7.1.2 因果関係の否定できない死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない死亡に至った有害事象	[redacted]		0	0
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）			0	0
急性骨髄性白血病			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.7.2.1 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
死亡に至った有害事象	2 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
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）	1 (0.7)	0
急性白血病	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.7.2.2 因果関係の否定できない死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
因果関係の否定できない死亡に至った有害事象	2 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
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）	1 (0.7)	0
急性白血病	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.8.1.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
重篤な有害事象	35 (17.9)	8 (8.1)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	[redacted]		0	0
貧血			0	0
発熱性好中球減少症			0	0
好中球減少症			0	0
胃腸障害	8 (4.1)	5 (5.1)	[redacted]	[redacted]
腹痛	[redacted]		0	0
腸閉塞	3 (1.5)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
腹水	[redacted]		0	0
嚥下障害			0	0
悪心			0	0
嘔吐			0	0
腹部ヘルニア			0	0
便秘			0	0
小腸閉塞			0	0
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）	5 (2.6)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
胃癌	[redacted]		[redacted]	[redacted]
急性骨髄性白血病			0	0
肝新生物			0	0

表 2.7.4.11.8.1.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
骨髄異形成症候群	[redacted]		0	0
浸潤性乳管癌			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			0	0
疲労			0	0
倦怠感			0	0
末梢性浮腫			0	0
発熱			0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
好中球減少性敗血症	[redacted]		0	0
肺炎			0	0
尿路感染	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]		0	0
咳嗽			0	0
呼吸困難			0	0
肺臓炎			0	0
免疫系障害			[redacted]	[redacted]
アナフィラキシー反応			[redacted]	[redacted]
過敏症			[redacted]	[redacted]
臨床検査	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.8.1.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
血中クレアチニン増加	[redacted]		0	0
アミラーゼ増加			0	0
血管障害	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
心臓障害	[redacted]		0	0
心膜炎			0	0
肝胆道系障害			0	0
胆嚢炎			0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
瘢痕ヘルニア	[redacted]		0	0
処置後瘻孔			0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
筋力低下	[redacted]		0	0
背部痛			0	0
腎および尿路障害			0	0
血尿			0	0
代謝および栄養障害			0	0
低カリウム血症	[redacted]		0	0

MedDRA/J ver 19.0



表 2.7.4.11.8.1.2 因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	[redacted]		0	0
血液およびリンパ系障害			0	0
貧血			0	0
発熱性好中球減少症			0	0
好中球減少症			0	0
胃腸障害			0	0
腹痛			0	0
悪心			0	0
嘔吐			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			0	0
疲労			0	0
末梢性浮腫			0	0
臨床検査			0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			0	0
血中クレアチニン増加			0	0
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			0	0
急性骨髄性白血病			0	0
骨髄異形成症候群			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0

表 2.7.4.11.8.1.2 因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
咳嗽	[redacted]		0	0
肺臓炎			0	0
心臓障害			0	0
心膜炎			0	0
感染症および寄生虫症			0	0
好中球減少性敗血症			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.8.2.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
重篤な有害事象	31 (22.8)	11 (8.6)
胃腸障害	9 (6.6)	7 (5.5)
便秘	2 (1.5)	0
小腸閉塞	2 (1.5)	3 (2.3)
嘔吐	2 (1.5)	0
嵌頓腹部ヘルニア	1 (0.7)	0
下痢	1 (0.7)	0
腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.8)
腹腔内出血	1 (0.7)	0
メレナ	1 (0.7)	0
悪心	1 (0.7)	0
腹痛	0	1 (0.8)
胃炎	0	2 (1.6)
胃排出不全	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	6 (4.4)	0
貧血	3 (2.2)	0
汎血球減少症	2 (1.5)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.7)	1 (0.8)

表 2.7.4.11.8.2.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
呼吸困難	2 (1.5)	0
気管支拡張症	1 (0.7)	0
咳嗽	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0
喘息	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	4 (2.9)	3 (2.3)
虫垂炎	1 (0.7)	0
肝膿瘍	1 (0.7)	0
肺炎	1 (0.7)	0
上気道感染	1 (0.7)	0
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.8)
眼内炎	0	1 (0.8)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (0.8)
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）	4 (2.9)	1 (0.8)
急性白血病	1 (0.7)	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.7)	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0
膀胱癌	0	1 (0.8)

表 2.7.4.11.8.2.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	0
ヘルニア痛	1 (0.7)	0
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0
発熱	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.2)	0
大腿骨骨折	2 (1.5)	0
股関節部骨折	1 (0.7)	0
処置後血腫	1 (0.7)	0
神経系障害	3 (2.2)	0
失語症	1 (0.7)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0
失神	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.5)	0
関節痛	1 (0.7)	0
背部痛	1 (0.7)	0
骨粗鬆症	1 (0.7)	0
心臓障害	1 (0.7)	0
心血管不全	1 (0.7)	0
免疫系障害	1 (0.7)	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.8.2.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
精神障害	1 (0.7)	0
錯乱状態	1 (0.7)	0
血管障害	1 (0.7)	1 (0.8)
深部静脈血栓症	1 (0.7)	0
大静脈血栓症	1 (0.7)	0
本態性高血圧症	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	0	1 (0.8)
脱水	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.8.2.2 因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	10 (7.4)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	4 (2.9)	0
汎血球減少症	2 (1.5)	0
貧血	1 (0.7)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.9)	0
気管支拡張症	1 (0.7)	0
咳嗽	1 (0.7)	0
呼吸困難	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0
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）	2 (1.5)	0
急性白血病	1 (0.7)	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0
神経系障害	2 (1.5)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0
失神	1 (0.7)	0
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.8)
下痢	1 (0.7)	0
嘔吐	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.8.2.2 因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
腸閉塞	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.9.1.1 治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
治験薬投与中止に至った有害事象	21 (10.8)	2 (2.0)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	8 (4.1)	1 (1.0)	0	0
貧血	[redacted]		0	0
好中球減少症			0	0
白血球減少症			0	0
血小板減少症	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
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）	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
急性骨髄性白血病	[redacted]		0	0
胃癌			0	0
骨髄異形成症候群			0	0
浸潤性乳管癌			0	0
胃腸障害			0	0
腹痛			0	0
悪心			0	0
臨床検査			0	0
赤芽球数増加			0	0
好中球数減少			0	0
筋骨格系および結合組織障害			[redacted]	[redacted]
筋力低下			0	0

表 2.7.4.11.9.1.1 治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
四肢痛	[redacted]		[redacted]	[redacted]
一般・全身障害および投与部位の状態			0	0
末梢性浮腫			0	0
神経系障害			0	0
注意力障害			0	0
精神障害			0	0
うつ病			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0
肺臓炎			0	0
皮膚および皮下組織障害			0	0
アレルギー性皮膚炎			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.9.1.2 因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	18 (9.2)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	7 (3.6)	1 (1.0)	0	0
貧血	[redacted]		0	0
好中球減少症			0	0
白血球減少症			0	0
血小板減少症	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
胃腸障害	[redacted]		0	0
腹痛			0	0
悪心			0	0
臨床検査			0	0
赤芽球数増加			0	0
好中球数減少			0	0
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			0	0
急性骨髄性白血病			0	0
骨髄異形成症候群			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			0	0
末梢性浮腫			0	0
筋骨格系および結合組織障害			[redacted]	[redacted]
四肢痛			[redacted]	[redacted]

表 2.7.4.11.9.1.2 因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
神経系障害	[redacted]		0	0
注意力障害			0	0
精神障害			0	0
うつ病			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0
肺臓炎			0	0
皮膚および皮下組織障害			0	0
アレルギー性皮膚炎			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.9.2.1 治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (5.9)	2 (1.6)
感染症および寄生虫症	2 (1.5)	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0
咽頭炎	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0
汎血球減少症	1 (0.7)	0
心臓障害	1 (0.7)	0
動悸	1 (0.7)	0
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.8)
悪心	1 (0.7)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0
筋肉痛	1 (0.7)	0
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）	1 (0.7)	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0
気管支拡張症	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.8)

表 2.7.4.11.9.2.1 治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.9.2.2 因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	8 (5.9)	2 (1.6)
感染症および寄生虫症	2 (1.5)	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0
咽頭炎	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0
汎血球減少症	1 (0.7)	0
心臓障害	1 (0.7)	0
動悸	1 (0.7)	0
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.8)
悪心	1 (0.7)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0
筋肉痛	1 (0.7)	0
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）	1 (0.7)	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	0
出血性卒中	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0
気管支拡張症	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.8)

表 2.7.4.11.9.2.2 因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.10.1.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
休薬に至った有害事象	88 (45.1)	18 (18.2)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	50 (25.6)	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]
貧血	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
好中球減少症	9 (4.6)	3 (3.0)	0	0
白血球減少症	[redacted]		0	0
血小板減少症	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
骨髄球増加症	[redacted]		0	0
胃腸障害	33 (16.9)	6 (6.1)	[redacted]	[redacted]
嘔吐	14 (7.2)	1 (1.0)	0	0
悪心	11 (5.6)	3 (3.0)	0	0
腹痛	6 (3.1)	2 (2.0)	0	0
下痢	[redacted]		0	0
消化不良			0	0
腸閉塞			[redacted]	[redacted]
上腹部痛	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
口内炎	[redacted]		0	0
腹部不快感			0	0
嚥下障害			0	0
痔核			0	0

表 2.7.4.11.10.1.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
口腔内潰瘍形成	[redacted]		0	0
歯痛			0	0
便秘			0	0
齲歯			0	0
小腸閉塞			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (8.2)	1 (1.0)	0	0
疲労	[redacted]		0	0
無力症	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
発熱	[redacted]		0	0
末梢性浮腫			0	0
悪寒			0	0
不快感			0	0
インフルエンザ様疾患			0	0
感染症および寄生虫症	12 (6.2)	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]
ウイルス性胃腸炎	[redacted]		0	0
インフルエンザ			0	0
消化管感染			0	0
肺感染			0	0
鼻咽頭炎			0	0
好中球減少性敗血症			0	0

表 2.7.4.11.10.1.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
肺炎	[redacted]		0	0
歯膿瘍	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
歯感染	[redacted]		0	0
上気道感染			[redacted]	[redacted]
鼻炎			0	0
皮膚感染			0	0
尿路感染			0	0
臨床検査	10 (5.1)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
好中球数減少	[redacted]		[redacted]	[redacted]
血小板数減少			[redacted]	[redacted]
白血球数減少			0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			0	0
赤芽球数増加			0	0
リンパ球数減少			0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			0	0
血中アルカリホスファターゼ増加			0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加			0	0
神経系障害	9 (4.6)	2 (2.0)	0	0
浮動性めまい	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.10.1.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
頭痛	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
統合運動障害	[redacted]		0	0
記憶障害			0	0
失神寸前の状態			0	0
失神	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.1)	1 (1.0)	0	0
呼吸困難	[redacted]		0	0
咳嗽			0	0
胸水			0	0
代謝および栄養障害	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
食欲減退	[redacted]		0	0
高カルシウム血症			0	0
低カリウム血症			0	0
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）			[redacted]	[redacted]
胃癌			[redacted]	[redacted]
肝新生物			0	0
骨髄異形成症候群			0	0
皮膚および皮下組織障害			0	0
発疹			0	0
アレルギー性皮膚炎			0	0

表 2.7.4.11.10.1.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
紅斑	[redacted]		0	0
耳および迷路障害			0	0
耳鳴			0	0
回転性めまい			0	0
心臓障害			0	0
頻脈			0	0
眼障害			0	0
結膜刺激			0	0
肝胆道系障害			0	0
胆嚢炎			0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
動物咬傷	[redacted]		0	0
処置後瘻孔			0	0
筋骨格系および結合組織障害			[redacted]	[redacted]
四肢痛			[redacted]	[redacted]
腎および尿路障害			0	0
頻尿			0	0
血管障害	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
蒼白	[redacted]		0	0
深部静脈血栓症			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.10.1.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない休薬に至った有害事象	69 (35.4)	9 (9.1)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	47 (24.1)	4 (4.0)	[redacted]	[redacted]
貧血	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
好中球減少症	8 (4.1)	3 (3.0)	0	0
白血球減少症	[redacted]		0	0
血小板減少症	4 (2.1)	1 (1.0)	0	0
胃腸障害	21 (10.8)	3 (3.0)	0	0
悪心	9 (4.6)	2 (2.0)	0	0
嘔吐	9 (4.6)	1 (1.0)	0	0
消化不良	[redacted]		0	0
腹痛	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
下痢	[redacted]		0	0
腹部不快感			0	0
上腹部痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
口腔内潰瘍形成	[redacted]		0	0
口内炎			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			0	0
疲労			0	0
無力症			0	0

表 2.7.4.11.10.1.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
不快感	[redacted]		0	0
末梢性浮腫			0	0
臨床検査	9 (4.6)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
好中球数減少	[redacted]		[redacted]	[redacted]
血小板数減少			[redacted]	[redacted]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			0	0
赤芽球数増加			0	0
白血球数減少			0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			0	0
血中アルカリホスファターゼ増加			0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			0	0
神経系障害	5 (2.6)	2 (2.0)	0	0
統合運動障害	[redacted]		0	0
浮動性めまい			0	0
頭痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
失神寸前の状態	[redacted]		0	0
失神			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0
呼吸困難			0	0

表 2.7.4.11.10.1.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
咳嗽	[redacted]		0	0
心臓障害			0	0
頻脈			0	0
耳および迷路障害			0	0
耳鳴			0	0
眼障害			0	0
結膜刺激			0	0
感染症および寄生虫症			0	0
好中球減少性敗血症			0	0
代謝および栄養障害			0	0
食欲減退			0	0
筋骨格系および結合組織障害			[redacted]	[redacted]
四肢痛			[redacted]	[redacted]
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			0	0
骨髄異形成症候群			0	0
腎および尿路障害			0	0
頻尿			0	0
皮膚および皮下組織障害			0	0
アレルギー性皮膚炎			0	0
血管障害			0	0

表 2.7.4.11.10.1.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
蒼白	1 (0.5)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.10.2.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
休薬に至った有害事象	47 (34.6)	12 (9.4)
胃腸障害	27 (19.9)	7 (5.5)
嘔吐	11 (8.1)	1 (0.8)
悪心	9 (6.6)	1 (0.8)
腹痛	5 (3.7)	2 (1.6)
下痢	5 (3.7)	2 (1.6)
便秘	2 (1.5)	0
嵌頓腹部ヘルニア	1 (0.7)	0
上腹部痛	1 (0.7)	1 (0.8)
メレナ	1 (0.7)	0
小腸閉塞	1 (0.7)	2 (1.6)
口内炎	1 (0.7)	0
腸閉塞	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.9)	2 (1.6)
疲労	6 (4.4)	2 (1.6)
無力症	2 (1.5)	0
ヘルニア痛	1 (0.7)	0
埋込み部位結節	1 (0.7)	0
発熱	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.10.2.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
血液およびリンパ系障害	7 (5.1)	0
貧血	4 (2.9)	0
血小板減少症	3 (2.2)	0
白血球減少症	2 (1.5)	0
好中球減少症	2 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	7 (5.1)	3 (2.3)
肺炎	2 (1.5)	0
虫垂炎	1 (0.7)	0
胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.8)
鼻咽頭炎	1 (0.7)	0
術後創感染	1 (0.7)	0
上気道感染	1 (0.7)	0
尿路感染	1 (0.7)	0
インフルエンザ	0	1 (0.8)
ウイルス感染	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.4)	0
呼吸困難	3 (2.2)	0
咳嗽	1 (0.7)	0
胸膜痛	1 (0.7)	0
肺臓炎	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.10.2.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
肺塞栓症	1 (0.7)	0
神経系障害	5 (3.7)	0
失語症	1 (0.7)	0
認知障害	1 (0.7)	0
浮動性めまい	1 (0.7)	0
神経痛	1 (0.7)	0
坐骨神経痛	1 (0.7)	0
痙攣発作	1 (0.7)	0
傾眠	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.9)	0
背部痛	2 (1.5)	0
関節痛	1 (0.7)	0
骨粗鬆症	1 (0.7)	0
四肢痛	1 (0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.2)	0
大腿骨骨折	2 (1.5)	0
股関節部骨折	1 (0.7)	0
処置後血腫	1 (0.7)	0
臨床検査	3 (2.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.10.2.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0
心臓障害	2 (1.5)	0
心血管不全	1 (0.7)	0
動悸	1 (0.7)	0
眼障害	2 (1.5)	0
白内障	1 (0.7)	0
霧視	1 (0.7)	0
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）	2 (1.5)	0
結腸腺癌	1 (0.7)	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	1 (0.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)	0
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)
免疫系障害	1 (0.7)	0
過敏症	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.8)
高尿酸血症	1 (0.7)	0
低カリウム血症	0	1 (0.8)

表 2.7.4.11.10.2.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	 Placebo bd (N=128)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.8)
譫妄	1 (0.7)	0
うつ病	0	1 (0.8)
血管障害	0	1 (0.8)
本態性高血圧症	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.10.2.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	 Placebo bd (N=128)
因果関係の否定できない休薬に至った有害事象	34 (25.0)	4 (3.1)
胃腸障害	17 (12.5)	2 (1.6)
悪心	7 (5.1)	0
嘔吐	7 (5.1)	0
腹痛	4 (2.9)	0
下痢	2 (1.5)	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.7)	0
腸閉塞	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	7 (5.1)	0
貧血	4 (2.9)	0
血小板減少症	3 (2.2)	0
白血球減少症	2 (1.5)	0
好中球減少症	2 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.4)	2 (1.6)
疲労	5 (3.7)	2 (1.6)
無力症	2 (1.5)	0
神経系障害	4 (2.9)	0
失語症	1 (0.7)	0
認知障害	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.10.2.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
浮動性めまい	1 (0.7)	0
神経痛	1 (0.7)	0
傾眠	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2)	0
呼吸困難	1 (0.7)	0
肺臓炎	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0
臨床検査	2 (1.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0
眼障害	1 (0.7)	0
霧視	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.8)
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.11.1.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
減量に至った有害事象	49 (25.1)	3 (3.0)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	[redacted]		[redacted]	[redacted]
貧血			[redacted]	[redacted]
白血球減少症			0	0
好中球減少症			0	0
血小板減少症			0	0
一般・全身障害および投与部位の状			0	0
無力症			0	0
疲労			0	0
末梢性浮腫			0	0
胃腸障害	5 (2.6)	2 (2.0)	0	0
悪心	2 (1.0)	2 (2.0)	0	0
腹痛	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0
消化不良	[redacted]		0	0
口腔内潰瘍形成			0	0
神経系障害	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
味覚異常	[redacted]		0	0
統合運動障害			0	0
頭痛			0	0

表 2.7.4.11.11.1.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
記憶障害	[redacted]		0	0
末梢性感覚ニューロパチー			0	0
失神			0	0
臨床検査			0	0
好中球数減少			0	0
白血球数減少			0	0
感染症および寄生虫症			0	0
陰部ヘルペス			0	0
口腔ヘルペス			0	0
筋骨格系および結合組織障害			0	0
関節痛			0	0
筋肉痛			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0
呼吸困難			0	0
皮膚および皮下組織障害			0	0
紅斑			0	0
発疹			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.11.1.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
因果関係の否定できない減量に至った有害事象	44 (22.6)	2 (2.0)	[redacted]	[redacted]
血液およびリンパ系障害	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
貧血	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
白血球減少症	[redacted]		0	0
好中球減少症			0	0
血小板減少症			0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			0	0
無力症			0	0
疲労			0	0
胃腸障害	5 (2.6)	1 (1.0)	0	0
悪心	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
腹痛	[redacted]		0	0
消化不良			0	0
口腔内潰瘍形成			0	0
臨床検査			0	0
好中球数減少			0	0
白血球数減少			0	0

表 2.7.4.11.11.1.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	Placebo bd (N=99)	Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	Placebo bd (N=6)
神経系障害	3 (1.5)	1 (1.0)	0	0
味覚異常	[redacted]		0	0
統合運動障害			0	0
頭痛			0	0
失神			0	0
感染症および寄生虫症			0	0
陰部ヘルペス			0	0
口腔ヘルペス			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0
呼吸困難			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.11.2.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
減量に至った有害事象	35 (25.7)	6 (4.7)
胃腸障害	12 (8.8)	2 (1.6)
悪心	5 (3.7)	0
嘔吐	4 (2.9)	1 (0.8)
下痢	1 (0.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0
腸閉塞	1 (0.7)	0
口内炎	1 (0.7)	0
胃炎	0	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	9 (6.6)	1 (0.8)
貧血	5 (3.7)	1 (0.8)
好中球減少症	2 (1.5)	0
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	0
白血球減少症	1 (0.7)	0
汎血球減少症	1 (0.7)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.6)	1 (0.8)
疲労	6 (4.4)	1 (0.8)
無力症	3 (2.2)	0

表 2.7.4.11.11.2.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
神経系障害	4 (2.9)	1 (0.8)
認知障害	1 (0.7)	0
異常感覚	1 (0.7)	0
嗜眠	1 (0.7)	0
失神	1 (0.7)	0
頭痛	0	1 (0.8)
記憶障害	0	1 (0.8)
臨床検査	3 (2.2)	0
ヘモグロビン減少	2 (1.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0
精神障害	2 (1.5)	0
錯乱状態	1 (0.7)	0
不眠症	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	0
呼吸困難	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0
関節痛	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.8)

表 2.7.4.11.11.2.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
剥脱性発疹	1 (0.7)	0
寝汗	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)
ワクチン接種合併症	0	1 (0.8)
血管障害	0	1 (0.8)
ほてり	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.11.2.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
因果関係の否定できない減量に至った有害事象	31 (22.8)	2 (1.6)
胃腸障害	10 (7.4)	0
悪心	5 (3.7)	0
嘔吐	3 (2.2)	0
下痢	1 (0.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0
口内炎	1 (0.7)	0
血液およびリンパ系障害	8 (5.9)	0
貧血	4 (2.9)	0
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	0
好中球減少症	1 (0.7)	0
汎血球減少症	1 (0.7)	0
血小板減少症	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.9)	1 (0.8)
疲労	6 (4.4)	1 (0.8)
無力症	2 (1.5)	0
臨床検査	3 (2.2)	0
ヘモグロビン減少	2 (1.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0

表 2.7.4.11.11.2.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	Placebo bd (N=128)
神経系障害	3 (2.2)	1 (0.8)
認知障害	1 (0.7)	0
嗜眠	1 (0.7)	0
失神	1 (0.7)	0
頭痛	0	1 (0.8)
記憶障害	0	1 (0.8)
精神障害	2 (1.5)	0
錯乱状態	1 (0.7)	0
不眠症	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	0
呼吸困難	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.8)
剥脱性発疹	1 (0.7)	0
寝汗	0	1 (0.8)
血管障害	0	1 (0.8)
ほてり	0	1 (0.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.12.1 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Placebo bd			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=187)		日本人集団 (N=6)		外国人集団 (N=93)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	8 (100.0)	[redacted]	184 (98.4)	68 (36.4)	5 (83.3)	[redacted]	89 (95.7)	18 (19.4)
胃腸障害	7 (87.5)	0	169 (90.4)	16 (8.6)	3 (50.0)	0	72 (77.4)	6 (6.5)
悪心	[redacted]	0	143 (76.5)	[redacted]	[redacted]	0	33 (35.5	[redacted]
口内炎	3 (37.5)	0	17 (9.1)	[redacted]	2 (33.3)	0	4 (4.3)	[redacted]
嘔吐	[redacted]	0	71 (38.0)	5 (2.7)	[redacted]	0	19 (20.4)	1 (1.1)
口唇炎	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
齲歯	[redacted]	0	1 (0.5)	0	[redacted]	0	1 (1.1)	0
胃潰瘍	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
腸閉塞	[redacted]	0	2 (1.1)	2 (1.1)	[redacted]	0	2 (2.2)	1 (1.1)
上腹部痛	0	0	21 (11.2)	0	0	0	12 (12.9)	0
下痢	0	0	64 (34.2)	[redacted]	0	0	20 (21.5)	[redacted]
消化不良	[redacted]	0	22 (11.8)	0	[redacted]	0	7 (7.5)	0
感染症および寄生虫症	7 (87.5)	0	100 (53.5)	[redacted]	2 (33.3)	0	38 (40.9)	[redacted]
膀胱炎	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]
鼻咽頭炎	2 (25.0)	0	19 (10.2)	0	2 (33.3)	0	9 (9.7)	0
上気道感染	[redacted]	0	12 (6.4)	0	[redacted]	0	5 (5.4)	0
歯肉炎	[redacted]	0	1 (0.5)	0	[redacted]	0	1 (1.1)	0
帯状疱疹	[redacted]	0	3 (1.6)	0	[redacted]	0	1 (1.1)	0

表 2.7.4.11.12.1 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Placebo bd			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=187)		日本人集団 (N=6)		外国人集団 (N=93)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
外陰部炎	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
臨床検査	7 (87.5)	[redacted]	50 (26.7)	7 (3.7)	1 (16.7)	[redacted]	13 (14.0)	3 (3.2)
好中球数減少	[redacted]	[redacted]	9 (4.8)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 (1.1)	[redacted]
白血球数減少	[redacted]	0	6 (3.2)	2 (1.1)	[redacted]	0	1 (1.1)	0
リンパ球数減少	[redacted]	0	[redacted]	1 (0.5)	[redacted]	0	[redacted]	0
血小板数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0)	0	146 (78.1)	11 (5.9)	2 (33.3)	0	46 (49.5)	3 (3.2)
倦怠感	3 (37.5)	0	[redacted]		2 (33.3)	0	[redacted]	
発熱	[redacted]	0	24 (12.8)	0	[redacted]	0	6 (6.5)	0
無力症	0	0	61 (32.6)	6 (3.2)	0	0	27 (29.0)	2 (2.2)
血液およびリンパ系障害	[redacted]	[redacted]	90 (48.1)	39 (20.9)	[redacted]	[redacted]	12 (12.9)	5 (5.4)
貧血	[redacted]	[redacted]	79 (42.2)	34 (18.2)	[redacted]	[redacted]	7 (7.5)	2 (2.2)
白血球減少症	0	0	20 (10.7)	[redacted]	0	0	1 (1.1)	[redacted]
好中球減少症	0	0	23 (12.3)	5 (2.7)	0	0	5 (5.4)	4 (4.3)
代謝および栄養障害	4 (50.0)	0	84 (44.9)	1 (0.5)	3 (50.0)	0	23 (24.7)	2 (2.2)
食欲減退	3 (37.5)	0	40 (21.4)	0	2 (33.3)	0	9 (9.7)	0
低アルブミン血症	[redacted]	0	2 (1.1)	0	[redacted]	0	1 (1.1)	0
低カルシウム血症	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0

表 2.7.4.11.12.1 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Placebo bd			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=187)		日本人集団 (N=6)		外国人集団 (N=93)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低マグネシウム血症	[redacted]	0	28 (15.0)	0	[redacted]	0	9 (9.7)	0
神経系障害	4 (50.0)	0	107 (57.2)	5 (2.7)	1 (16.7)	0	31 (33.3)	1 (1.1)
味覚異常	3 (37.5)	0	49 (26.2)	0	1 (16.7)	0	6 (6.5)	0
浮動性めまい	0	0	26 (13.9)	[redacted]	0	0	5 (5.4)	[redacted]
筋骨格系および結合組織障害	3 (37.5)	0	87 (46.5)	1 (0.5)	3 (50.0)	0	43 (46.2)	2 (2.2)
関節痛	[redacted]	0	27 (14.4)	0	[redacted]	0	15 (16.1)	0
関節腫脹	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
骨粗鬆症	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
背部痛	[redacted]	0	23 (12.3)	[redacted]	[redacted]	0	10 (10.8)	[redacted]
筋痙縮	0	0	19 (10.2)	0	0	0	5 (5.4)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (37.5)	0	55 (29.4)	0	2 (33.3)	0	24 (25.8)	0
皮膚疼痛	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
紫斑	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
脂漏性皮膚炎	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
蕁麻疹	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
眼障害	[redacted]	0	10 (5.3)	0	[redacted]	0	4 (4.3)	0
白内障	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0	[redacted]	0
アレルギー性結膜炎	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
緑内障	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0

表 2.7.4.11.12.1 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Placebo bd			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=187)		日本人集団 (N=6)		外国人集団 (N=93)	
CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
免疫系障害	2 (25.0)	[redacted]	4 (2.1)	0	1 (16.7)	[redacted]	2 (2.2)	0
アナフィラキシー反応	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]	0	0
過敏症	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
精神障害	[redacted]	0	35 (18.7)	1 (0.5)	[redacted]	0	14 (15.1)	1 (1.1)
無感情	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
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）	[redacted]	[redacted]	9 (4.8)	4 (2.1)	[redacted]	[redacted]	1 (1.1)	1 (1.1)
胃癌	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
血管障害	[redacted]	0	20 (10.7)	2 (1.1)	[redacted]	0	8 (8.6)	1 (1.1)
血管炎	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]	0	74 (39.6)	[redacted]	[redacted]	0	13 (14.0)	[redacted]
咳嗽	0	0	33 (17.6)	[redacted]	0	0	5 (5.4)	[redacted]
呼吸困難	0	0	23 (12.3)	[redacted]	0	0	1 (1.1)	[redacted]

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.12.2 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Placebo bd	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=187)	日本人集団 (N=6)	外国人集団 (N=93)
有害事象	[redacted]	33 (17.6)	[redacted]	8 (8.6)
免疫系障害	[redacted]	0	[redacted]	0
アナフィラキシー反応	[redacted]	0	[redacted]	0
過敏症	[redacted]	0	[redacted]	0
胃腸障害	[redacted]	7 (3.7)	[redacted]	5 (5.4)
腸閉塞	[redacted]	2 (1.1)	[redacted]	1 (1.1)
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）	[redacted]	4 (2.1)	[redacted]	1 (1.1)
胃癌	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.12.3 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Placebo bd	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=187)	日本人集団 (N=6)	外国人集団 (N=93)
有害事象	[redacted]	20 (10.7)	[redacted]	2 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
四肢痛	[redacted]	0	[redacted]	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.12.4 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Placebo bd	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=187)	日本人集団 (N=6)	外国人集団 (N=93)
有害事象	[redacted]	83 (44.4)	[redacted]	18 (19.4)
血液およびリンパ系障害	[redacted]	46 (24.6)	[redacted]	4 (4.3)
貧血	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
臨床検査	[redacted]	8 (4.3)	[redacted]	1 (1.1)
好中球数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
血小板数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
胃腸障害	[redacted]	32 (17.1)	[redacted]	6 (6.5)
腸閉塞	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
感染症および寄生虫症	[redacted]	11 (5.9)	[redacted]	4 (4.3)
上気道感染	[redacted]	0	[redacted]	0
筋骨格系および結合組織障害	[redacted]	0	[redacted]	0
四肢痛	[redacted]	0	[redacted]	0
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）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
胃癌	[redacted]	0	[redacted]	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.12.5 日本人と外国人で発現率に 10%以上差がある減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Placebo bd	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=187)	日本人集団 (N=6)	外国人集団 (N=93)
有害事象	[redacted]	48 (25.7)	[redacted]	3 (3.2)

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
有害事象	188 (96.4)	3 (1.6)	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	138 (70.8)	5 (2.6)	2 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
嘔吐	48 (24.6)	8 (4.2)	6 (3.6)	1 (0.7)	10 (7.8)	0
下痢	34 (17.4)	9 (4.8)	9 (5.3)	4 (2.7)	6 (4.7)	2 (3.2)
腹痛	20 (10.3)	8 (4.2)	5 (3.0)	3 (2.0)	11 (8.5)	0
便秘	21 (10.8)	7 (3.7)	5 (3.0)	2 (1.4)	3 (2.3)	2 (3.2)
消化不良	16 (8.2)	5 (2.6)	1 (0.6)	0	0	0
上腹部痛	13 (6.7)	2 (1.1)	0	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (3.2)
口内炎	11 (5.6)	3 (1.6)	0	2 (1.4)	4 (3.1)	0
胃食道逆流性疾患	7 (3.6)	2 (1.1)	3 (1.8)	0	1 (0.8)	0
腹部膨満	3 (1.5)	3 (1.6)	2 (1.2)	0	3 (2.3)	0
口内乾燥	5 (2.6)	0	1 (0.6)	2 (1.4)	2 (1.6)	1 (1.6)
下腹部痛	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.2)	2 (1.4)	3 (2.3)	0
鼓腸	5 (2.6)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
歯痛	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.6)	0
痔核	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.2)	0	2 (1.6)	1 (1.6)
腹部不快感	2 (1.0)	0	3 (1.8)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
直腸出血	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
嚥下障害	0	0	0	0	3 (2.3)	0
おくび	3 (1.5)	0	0	0	0	0
胃炎	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.6)	0
消化器痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
腸閉塞	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
腹部ヘルニア	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
裂肛	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
齲歯	0	0	0	2 (1.4)	0	0
口腔内痛	0	0	2 (1.2)	0	0	0
流涎過多	2 (1.0)	0	0	0	0	0
空気嚥下	0	0	0	0	0	1 (1.6)
肛門出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.5)	0	0	0	0
腹水	0	0	0	0	1 (0.8)	0
呼気臭	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血性下痢	0	1 (0.5)	0	0	0	0
びらん性食道炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
軟便	0	1 (0.5)	0	0	0	0
食中毒	0	1 (0.5)	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.8)	0
歯肉障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
吐血	0	1 (0.5)	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.5)	0	0	0	0
痔出血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腹腔内血腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	1 (0.8)	0
耳下腺腫大	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
直腸潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
レッチング	1 (0.5)	0	0	0	0	0
舌色素沈着	1 (0.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
疲労	61 (31.3)	9 (4.8)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
無力症	48 (24.6)	7 (3.7)	2 (1.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	0
発熱	8 (4.1)	5 (2.6)	5 (3.0)	4 (2.7)	4 (3.1)	0
末梢性浮腫	8 (4.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.4)	0	1 (1.6)
インフルエンザ様疾患	4 (2.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (3.1)	0
粘膜の炎症	4 (2.1)	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0
悪寒	3 (1.5)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
倦怠感	3 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
末梢腫脹	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)
腋窩痛	0	0	0	0	2 (1.6)	0
炎症	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0	0
疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
乾燥症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胸痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
高熱	0	1 (0.5)	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0	1 (0.8)	0
粘膜変色	0	1 (0.5)	0	0	0	0
口渇	1 (0.5)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	43 (22.1)	3 (1.6)	3 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
頭痛	37 (19.0)	5 (2.6)	1 (0.6)	4 (2.7)	2 (1.6)	0
浮動性めまい	17 (8.7)	3 (1.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.6)	0
末梢性ニューロパチー	6 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	3 (2.3)	1 (1.6)
錯感覚	3 (1.5)	1 (0.5)	0	3 (2.0)	2 (1.6)	1 (1.6)
傾眠	3 (1.5)	0	0	1 (0.7)	0	0
注意力障害	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
統合運動障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
記憶障害	2 (1.0)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
味覚消失	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
健忘	0	1 (0.5)	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
異常感覚	0	0	1 (0.6)	0	0	0
錐体外路障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
意識消失	0	0	0	0	1 (0.8)	0
片頭痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
モートン神経痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
神経痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.6)	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5)	0	0	0	0	0
感覚消失	1 (0.5)	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	1 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	5 (2.6)	6 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.4)	6 (4.7)	1 (1.6)
尿路感染	6 (3.1)	8 (4.2)	1 (0.6)	0	3 (2.3)	0
上気道感染	4 (2.1)	3 (1.6)	3 (1.8)	2 (1.4)	2 (1.6)	0
膀胱炎	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.4)	5 (3.9)	0
インフルエンザ	5 (2.6)	2 (1.1)	2 (1.2)	3 (2.0)	1 (0.8)	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0	2 (1.2)	4 (2.7)	3 (2.3)	0
副鼻腔炎	2 (1.0)	0	2 (1.2)	2 (1.4)	3 (2.3)	0
気管支炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (3.1)	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	2 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胃腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
肺感染	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
鼻炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
せつ	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
歯肉膿瘍	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (1.6)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
爪真菌症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
皮膚感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
歯膿瘍	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
歯感染	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
気管炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	2 (1.0)	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
乳房蜂巣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
真菌感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
粘膜感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0
鼻ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.8)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	0	1 (0.6)	0	0	0
根管感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
足部白癬	0	0	1 (0.6)	0	0	0
子宮感染	0	0	0	0	0	1 (1.6)
膣感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
ウイルス性発疹	0	1 (0.5)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外陰部膣炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
創傷感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	58 (29.7)	13 (6.9)	4 (2.4)	2 (1.4)	7 (5.4)	0
好中球減少症	10 (5.1)	4 (2.1)	4 (2.4)	1 (0.7)	3 (2.3)	1 (1.6)
白血球減少症	10 (5.1)	3 (1.6)	4 (2.4)	0	2 (1.6)	1 (1.6)
血小板減少症	8 (4.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	6 (4.1)	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
骨髄球増加症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	14 (7.2)	7 (3.7)	3 (1.8)	1 (0.7)	4 (3.1)	0
背部痛	9 (4.6)	3 (1.6)	1 (0.6)	4 (2.7)	5 (3.9)	1 (1.6)

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
筋痙縮	8 (4.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)	3 (2.3)	0
筋肉痛	9 (4.6)	3 (1.6)	0	4 (2.7)	1 (0.8)	0
四肢痛	4 (2.1)	6 (3.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (3.2)
骨痛	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格痛	2 (1.0)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (1.6)	0
筋力低下	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格系胸痛	3 (1.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
頚部痛	0	1 (0.5)	0	0	4 (3.1)	0
肢径部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0
腱炎	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
関節腫脹	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)
関節炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
線維筋痛	0	1 (0.5)	0	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
関節硬直	0	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋肉疲労	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	0	0	0	0
斜頸	0	1 (0.5)	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	34 (17.4)	4 (2.1)	1 (0.6)	0	4 (3.1)	0
低マグネシウム血症	21 (10.8)	3 (1.6)	1 (0.6)	0	3 (2.3)	0
低カリウム血症	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
高血糖	3 (1.5)	0	2 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
低カルシウム血症	3 (1.5)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
高カルシウム血症	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
脱水	3 (1.5)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	2 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0
耐糖能障害	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
高クレアチニン血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
高カリウム血症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
低血糖	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
高クロール血症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
高リン酸塩血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	12 (6.2)	8 (4.2)	4 (2.4)	3 (2.0)	4 (3.1)	2 (3.2)
呼吸困難	15 (7.7)	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.4)	2 (1.6)	0
口腔咽頭痛	5 (2.6)	5 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
鼻閉	0	1 (0.5)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0
湿性咳嗽	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	2 (1.6)	0
鼻漏	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
鼻出血	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.6)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)
カタル	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
発声障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
肺臓炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	2 (1.1)	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
横隔膜痛	0	0	1 (0.6)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	6 (3.1)	2 (1.1)	4 (2.4)	1 (0.7)	0	0
発疹	7 (3.6)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
脱毛症	5 (2.6)	3 (1.6)	1 (0.6)	0	2 (1.6)	0
皮膚乾燥	3 (1.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
紅斑	4 (2.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
ざ瘡	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	2 (1.2)	0	0	0
多汗症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
光線角化症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
多形紅斑	0	0	1 (0.6)	0	0	0
内方発育毛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
爪色素沈着	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (0.5)	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.8)	0
爪破損	0	1 (0.5)	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脂肪織炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0
紫斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.6)	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	1 (1.6)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
皮膚腫瘤	1 (0.5)	0	0	0	0	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	16 (8.2)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
好中球数減少	9 (4.6)	3 (1.6)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
血小板数減少	8 (4.1)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0
白血球数減少	9 (4.6)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.6)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.6)
リンパ球数減少	5 (2.6)	0	0	0	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0
血中マグネシウム減少	4 (2.1)	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.6)	0
心雑音	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	2 (1.0)	0	0	0	0	0
体重減少	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血中カルシウム減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
血中尿素	0	0	0	1 (0.7)	0	0
心電図ＰＲ延長	0	0	0	1 (0.7)	0	0
赤芽球数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6)	0	0	0
平均赤血球容積増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
体重増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神障害						
不安	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.4)	0	3 (2.3)	1 (1.6)
不眠症	6 (3.1)	2 (1.1)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0
うつ病	5 (2.6)	3 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0
睡眠障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.6)
気分変化	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0	0
無感情	1 (0.5)	0	0	0	0	0
注意欠陥多動性障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
妄想	1 (0.5)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (0.8)	0
初期不眠症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
睡眠時随伴症	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
ストレス	1 (0.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物咬傷	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.4)	0	0
挫傷	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (1.6)
転倒	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
動物咬傷	0	0	0	0	2 (1.6)	0
足骨折	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
靱帯捻挫	0	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
腹部損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0
軟骨損傷	0	1 (0.5)	0	0	0	0
凍瘡	0	0	1 (0.6)	0	0	0
腓骨骨折	0	1 (0.5)	0	0	0	0
関節損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0
靱帯断裂	0	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0
筋損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0
肉離れ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	0	0	1 (0.8)	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
処置による疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
放射線性肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.8)	0
瘢痕	0	0	1 (0.6)	0	0	0
骨格損傷	0	1 (0.5)	0	0	0	0
腱損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	0	1 (1.6)
歯牙破折	0	0	1 (0.6)	0	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.8)	0
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血管障害						
ほてり	4 (2.1)	0	3 (1.8)	0	0	0
高血圧	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.6)
大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.7)	0	0
静脈塞栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
潮紅	0	0	1 (0.6)	0	0	0
低血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.5)	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
末梢静脈疾患	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
血管炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
耳および迷路障害						
耳鳴	5 (2.6)	0	2 (1.2)	0	0	0
回転性めまい	3 (1.5)	0	0	0	3 (2.3)	0
耳痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
乗物酔い	0	0	0	2 (1.4)	0	0
耳閉	0	1 (0.5)	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
頻尿	0	1 (0.5)	0	0	2 (1.6)	1 (1.6)
排尿困難	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
水腎症	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.6)
尿失禁	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.6)	0
高窒素血症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
膀胱刺激症状	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	1 (1.6)
血尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
腎仙痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (0.5)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
腟分泌物	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
骨盤痛	0	1 (0.5)	2 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腟出血	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
性器出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
卵巣静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
骨盤不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腟嚢胞	0	0	0	0	1 (0.8)	0
腟浮腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外陰腟灼熱感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外陰腟不快感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外陰腟痛	0	1 (0.5)	0	0	0	0
眼障害						
霧視	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.6)
白内障	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)
結膜刺激	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
眼痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
眼そう痒症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
後天性涙道狭窄	0	1 (0.5)	0	0	0	0
複視	0	1 (0.5)	0	0	0	0
眼出血	0	1 (0.5)	0	0	0	0
緑内障	0	0	0	0	1 (0.8)	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.5)	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	3 (1.5)	0	0	3 (2.0)	1 (0.8)	0
狭心症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心膜炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	0	0	0	0
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）						
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	0	2 (1.2)	0	0	0
胃癌	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.8)	0
甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	1 (0.8)	0
肝新生物	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
髄膜腫	0	1 (0.5)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害						
高ビリルビン血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
胆嚢炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
免疫系障害						
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.6)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (0.8)	0
薬物過敏症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (0.8)	0
過敏症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.7)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
製品の問題						
医療機器内血栓	0	0	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.0



表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
有害事象	[redacted]					
胃腸障害						
悪心						
嘔吐						
腹痛						
便秘						
口内炎						
口内乾燥						
腸閉塞						
齲歯						
口唇炎						
胃潰瘍						
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労						
発熱						
末梢性浮腫						
倦怠感						
神経系障害						
味覚異常						

表 2.7.4.11.13.1.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
頭痛	[redacted]					
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎						
上気道感染						
膀胱炎						
帯状疱疹						
歯肉炎						
外陰部炎						
血液およびリンパ系障害						
貧血						
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛						
四肢痛						
骨粗鬆症						
関節腫脹						
代謝および栄養障害						
食欲減退						
低カリウム血症						
低カルシウム血症						
低アルブミン血症						

表 2.7.4.11.13.1.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
皮膚および皮下組織障害	[redacted]					
そう痒症						
蕁麻疹						
皮膚疼痛						
紫斑						
脂漏性皮膚炎						
臨床検査						
血中クレアチニン増加						
好中球数減少						
血小板数減少						
白血球数減少						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						
リンパ球数減少						
活性化部分トロンボプラスチン時間延長						
精神障害						
不眠症						
無感情						
血管障害						
血管炎						
眼障害						

表 2.7.4.11.13.1.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
白内障	[redacted]					
アレルギー性結膜炎						
緑内障						
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						
胃癌						
免疫系障害						
アナフィラキシー反応						
過敏症						

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=6)	3 -< 6 カ月 (N=5)	6 -< 9 カ月 (N=2)	9 -< 12 カ月 (N=2)	12 -< 24 カ月 (N=2)	24 カ月以上 (N=1)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=6)	3 -< 6 カ月 (N=5)	6 -< 9 カ月 (N=2)	9 -< 12 カ月 (N=2)	12 -< 24 カ月 (N=2)	24 カ月以上 (N=1)
[redacted]						

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
因果関係の否定できない有害事象	168 (86.2)	10 (5.3)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
胃腸障害						
悪心	124 (63.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
嘔吐	43 (22.1)	1 (0.5)	2 (1.2)	0	4 (3.1)	0
下痢	18 (9.2)	3 (1.6)	2 (1.2)	0	3 (2.3)	1 (1.6)
便秘	8 (4.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
消化不良	11 (5.6)	4 (2.1)	0	0	0	0
口内炎	5 (2.6)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	4 (3.1)	0
腹痛	3 (1.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.6)	0
上腹部痛	6 (3.1)	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.2)	0	0	0
口内乾燥	3 (1.5)	0	0	1 (0.7)	0	0
腹部膨満	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
鼓腸	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
空気嚥下	0	0	0	0	0	1 (1.6)

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
裂肛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.5)	0	0	0	0
呼気臭	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
おくび	1 (0.5)	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血便排泄	0	1 (0.5)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.6)	0	0	0
レッチング	1 (0.5)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	46 (23.6)	8 (4.2)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
無力症	38 (19.5)	6 (3.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
粘膜の炎症	3 (1.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
倦怠感	3 (1.5)	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
末梢性浮腫	3 (1.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
胸痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0	0	0	0
不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
粘膜変色	0	1 (0.5)	0	0	0	0
乾燥症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	52 (26.7)	13 (6.9)	3 (1.8)	1 (0.7)	7 (5.4)	0
白血球減少症	9 (4.6)	2 (1.1)	4 (2.4)	2 (1.4)	2 (1.6)	0
好中球減少症	7 (3.6)	2 (1.1)	3 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
血小板減少症	7 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	6 (4.1)	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	38 (19.5)	4 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
頭痛	19 (9.7)	3 (1.6)	0	1 (0.7)	0	0
浮動性めまい	7 (3.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0
統合運動障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
傾眠	2 (1.0)	0	0	0	0	0
味覚消失	0	1 (0.5)	0	0	0	0
健忘	0	1 (0.5)	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
注意力障害	0	0	1 (0.6)	0	0	0
記憶障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.6)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	26 (13.3)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.6)	0
低マグネシウム血症	6 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
脱水	3 (1.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
低カリウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0
低アルブミン血症	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
低カルシウム血症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
高血糖	0	0	1 (0.6)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
臨床検査						
好中球数減少	7 (3.6)	3 (1.6)	0	0	1 (0.8)	0
血小板数減少	7 (3.6)	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0
白血球数減少	8 (4.1)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
リンパ球数減少	3 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
血中マグネシウム減少	3 (1.5)	0	0	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
心電図ＰＲ延長	0	0	0	1 (0.7)	0	0
赤芽球数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6)	0	0	0
平均赤血球容積増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
体重減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (1.6)	0
皮膚乾燥	3 (1.5)	3 (1.6)	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (1.6)
発疹	3 (1.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
紅斑	3 (1.5)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (0.5)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0
紫斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.6)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
酒さ	0	0	0	0	0	1 (1.6)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋痙縮	5 (2.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
筋肉痛	4 (2.1)	0	0	1 (0.7)	0	0
四肢痛	3 (1.5)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
関節痛	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	0
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
骨痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
線維筋痛	0	1 (0.5)	0	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.8)	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
腱炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	9 (4.6)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
咳嗽	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)
発声障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	1 (0.5)	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (0.5)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
結膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.6)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
鼻咽頭炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
精神障害						
うつ病	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.8)	0
不眠症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
不安	1 (0.5)	0	0	0	0	0
無感情	1 (0.5)	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5)	0	0	0	0	0
睡眠時随伴症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	4 (2.1)	0	0	0	0	0
大動脈狭窄	0	0	0	1 (0.7)	0	0
高血圧	0	1 (0.5)	0	0	0	0
蒼白	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害						

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
耳鳴	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	0
耳痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼障害						
結膜刺激	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
霧視	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.6)
複視	0	1 (0.5)	0	0	0	0
眼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心臓障害						
心膜炎	0	0	1 (0.6)	0	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	0	0	0	0
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）						
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.8)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害						
慢性腎臓病	0	0	0	0	0	1 (1.6)
頻尿	0	0	0	0	1 (0.8)	0
肝胆道系障害						
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=195)	3 -< 6 カ月 (N=189)	6 -< 9 カ月 (N=169)	9 -< 12 カ月 (N=147)	12 -< 24 カ月 (N=129)	24 カ月以上 (N=62)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害						
性器出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

表 2.7.4.11.13.1.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=99)	3 -< 6 カ月 (N=93)	6 -< 9 カ月 (N=60)	9 -< 12 カ月 (N=31)	12 -< 24 カ月 (N=25)	24 カ月以上 (N=9)
[redacted]						

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
因果関係の否定できない有害事象	[redacted]					
胃腸障害						
悪心						
嘔吐						
口内炎						
口内乾燥						
口唇炎						
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労						
倦怠感						
末梢性浮腫						
血液およびリンパ系障害						
貧血						
神経系障害						
味覚異常						
頭痛						
代謝および栄養障害						
食欲減退						

表 2.7.4.11.13.1.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
低アルブミン血症	[redacted]					
低カルシウム血症						
臨床検査						
好中球数減少						
血小板数減少						
白血球数減少						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						
血中クレアチニン増加						
リンパ球数減少						
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症						
紫斑						
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛						
関節痛						
関節腫脹						
感染症および寄生虫症						
歯肉炎						

表 2.7.4.11.13.1.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=8)	6 -< 9 カ月 (N=8)	9 -< 12 カ月 (N=8)	12 -< 24 カ月 (N=6)	24 カ月以上 (N=3)
鼻咽頭炎	[redacted]					
外陰部炎						
精神障害						
無感情						

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.2.4 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験, 日本人集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=6)	3 -< 6 カ月 (N=5)	6 -< 9 カ月 (N=2)	9 -< 12 カ月 (N=2)	12 -< 24 カ月 (N=2)	24 カ月以上 (N=1)
[redacted]						

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
有害事象	131 (96.3)	0	0	0	1 (1.6)	0
胃腸障害						
悪心	88 (64.7)	5 (3.9)	2 (1.9)	1 (1.3)	0	0
嘔吐	29 (21.3)	13 (10.2)	1 (1.0)	3 (3.9)	1 (1.6)	1 (3.1)
下痢	23 (16.9)	8 (6.3)	0	3 (3.9)	2 (3.3)	1 (3.1)
腹痛	16 (11.8)	6 (4.7)	5 (4.9)	4 (5.3)	3 (4.9)	1 (3.1)
便秘	8 (5.9)	7 (5.5)	2 (1.9)	2 (2.6)	9 (14.8)	2 (6.3)
消化不良	19 (14.0)	2 (1.6)	1 (1.0)	2 (2.6)	1 (1.6)	2 (6.3)
上腹部痛	16 (11.8)	2 (1.6)	0	2 (2.6)	4 (6.6)	1 (3.1)
腹部膨満	11 (8.1)	3 (2.4)	1 (1.0)	0	2 (3.3)	4 (12.5)
口内炎	6 (4.4)	4 (3.1)	0	0	2 (3.3)	0
下腹部痛	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	2 (3.3)	0
腹部不快感	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (1.6)	0
鼓腸	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0	0	1 (3.1)
胃食道逆流性疾患	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (6.3)
痔核	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (6.3)
口腔内潰瘍形成	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
アフタ性潰瘍	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
直腸出血	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
腹部圧痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
歯肉痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
口腔腫脹	2 (1.5)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
歯痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
臍ヘルニア	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (1.0)	0	0	0
嵌頓腹部ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (3.1)
空気嚥下	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	1 (1.6)	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
腹水	0	0	1 (1.0)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
便意切迫	0	0	0	1 (1.3)	0	0
歯不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
胃腸障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
吐血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (3.1)
腸管拡張症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹腔内出血	0	0	0	0	0	1 (3.1)
メレナ	0	0	0	0	1 (1.6)	0
口腔瘻	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	1 (3.1)
直腸しぶり	1 (0.7)	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	0	0	0	0
舌腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
舌苔	0	0	1 (1.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	62 (45.6)	3 (2.4)	1 (1.0)	4 (5.3)	1 (1.6)	2 (6.3)
無力症	16 (11.8)	0	0	0	3 (4.9)	0
発熱	5 (3.7)	4 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (3.3)	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
末梢性浮腫	6 (4.4)	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	2 (6.3)
粘膜の炎症	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (1.6)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (1.6)	3 (9.4)
インフルエンザ様疾患	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0
胸部不快感	2 (1.5)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	2 (2.6)	0	0
疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
腋窩痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
冷感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0
埋込み部位結節	0	0	0	0	1 (1.6)	0
炎症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
注射部位出血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	1 (0.8)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (3.1)
口渇	1 (0.7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	8 (5.9)	5 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.3)	3 (4.9)	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期					
	0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
上気道感染	7 (5.1)	2 (1.6)	5 (4.9)	0	2 (3.3)	3 (9.4)
尿路感染	3 (2.2)	5 (3.9)	2 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.6)	4 (12.5)
副鼻腔炎	0	3 (2.4)	0	0	0	3 (9.4)
膀胱炎	0	1 (0.8)	2 (1.9)	0	0	2 (6.3)
下気道感染	0	1 (0.8)	0	0	3 (4.9)	1 (3.1)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
気管支炎	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	2 (6.3)
結膜炎	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0
インフルエンザ	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (3.1)
肺炎	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.5)	0	0	1 (1.3)	0	0
扁桃炎	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0
ウイルス感染	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (6.3)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (3.1)
胃腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
口腔カンジダ症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)
咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)
ウイルス性気道感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
鼻炎	2 (1.5)	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
腟感染	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
膿瘍	0	0	0	1 (1.3)	0	0
虫垂炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	1 (1.6)	0
消化管感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Ｃ型肝炎	0	0	0	0	0	1 (3.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (3.1)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.0)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (3.1)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
肝膿瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	0
限局性感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	0	1 (3.1)
歯髄炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
気道感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.6)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (3.1)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
神経系障害						
頭痛	23 (16.9)	3 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (3.1)
味覚異常	17 (12.5)	1 (0.8)	2 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.6)	0
浮動性めまい	15 (11.0)	0	2 (1.9)	0	1 (1.6)	3 (9.4)
末梢性ニューロパチー	5 (3.7)	2 (1.6)	1 (1.0)	1 (1.3)	3 (4.9)	0
錯感覚	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.9)	0	0	1 (3.1)
感覚鈍麻	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	1 (1.6)	0
平衡障害	0	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0
記憶障害	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)
傾眠	3 (2.2)	0	0	0	0	0
健忘	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)
失語症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
認知障害	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
嗜眠	2 (1.5)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)
感覚障害	0	0	0	0	0	2 (6.3)
脳浮腫	0	0	0	0	0	1 (3.1)
中枢神経系病変	0	0	0	0	0	1 (3.1)
脳血腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
意識レベルの低下	1 (0.7)	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	1 (1.0)	0	0	0
出血性卒中	0	0	1 (1.0)	0	0	0
神経圧迫	0	0	0	0	1 (1.6)	0
神経痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0
眼振	0	0	0	0	0	1 (3.1)
痙攣発作	0	0	0	0	0	1 (3.1)
失神	1 (0.7)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	8 (5.9)	5 (3.9)	4 (3.9)	1 (1.3)	4 (6.6)	3 (9.4)
関節痛	13 (9.6)	4 (3.1)	2 (1.9)	2 (2.6)	2 (3.3)	1 (3.1)
筋痙縮	4 (2.9)	4 (3.1)	1 (1.0)	3 (3.9)	0	1 (3.1)
四肢痛	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.9)	1 (1.3)	3 (4.9)	3 (9.4)
筋骨格痛	1 (0.7)	6 (4.7)	0	0	3 (4.9)	0
筋肉痛	4 (2.9)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (3.1)
骨痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	3 (9.4)
筋力低下	1 (0.7)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (3.1)
関節腫脹	3 (2.2)	0	1 (1.0)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
変形性関節症	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	2 (6.3)
頚部痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
骨粗鬆症	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0
滑液包炎	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
肢径部痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0
関節硬直	2 (1.5)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	2 (1.5)	0	0	0	0	0
外骨腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0
椎間板突出	0	0	1 (1.0)	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.8)	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
顎関節症候群	0	0	0	0	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6 (4.4)	7 (5.5)	5 (4.9)	3 (3.9)	2 (3.3)	1 (3.1)
呼吸困難	6 (4.4)	4 (3.1)	1 (1.0)	3 (3.9)	1 (1.6)	3 (9.4)
口腔咽頭痛	4 (2.9)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	0	0
湿性咳嗽	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (2.6)	0	0
労作性呼吸困難	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
鼻漏	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
発声障害	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	0
鼻出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0
ラ音	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (3.1)
喘息	0	0	0	0	0	1 (3.1)
気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
鼻部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
副鼻腔不快感	0	0	0	0	1 (1.6)	0
胸膜痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	1 (3.1)
上気道咳症候群	1 (0.7)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	1 (3.1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	22 (16.2)	2 (1.6)	3 (2.9)	1 (1.3)	0	1 (3.1)
低マグネシウム血症	7 (5.1)	0	1 (1.0)	0	0	0
高血糖	3 (2.2)	0	0	0	0	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
食欲亢進	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (3.1)
高尿酸血症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
低カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
高アミラーゼ血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
高クレアチニン血症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
高脂血症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
低ナトリウム血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (1.6)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.3)	5 (15.6)
発疹	5 (3.7)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0
脱毛症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	2 (6.3)
紅斑	4 (2.9)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
皮膚乾燥	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
寝汗	3 (2.2)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
斑状出血	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
多汗症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
紅斑性皮疹	2 (1.5)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
ざ瘡	0	0	1 (1.0)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (1.3)	0	0
毛髪成長異常	0	1 (0.8)	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	1 (3.1)
爪の障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
痂皮	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
貧血	21 (15.4)	3 (2.4)	2 (1.9)	1 (1.3)	0	2 (6.3)
好中球減少症	4 (2.9)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (1.6)	0
血小板減少症	3 (2.2)	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
白血球減少症	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (1.0)	0	0	2 (6.3)
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	0	0	1 (1.6)	0
リンパ節症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大赤血球症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
網状赤血球増加症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
精神障害						
うつ病	6 (4.4)	2 (1.6)	0	0	1 (1.6)	2 (6.3)
不眠症	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	2 (6.3)
不安	3 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	3 (4.9)	0
睡眠障害	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
錯乱状態	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
抑うつ気分	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
気分変化	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
異常な夢	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
譫妄	0	0	0	0	1 (1.6)	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	1 (3.1)
気分動揺	1 (0.7)	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.7)	0	0	0	0	0
悪夢	1 (0.7)	0	0	0	0	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	6 (4.4)	0	0	0	1 (1.6)	2 (6.3)
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	2 (2.6)	0	1 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	1 (3.1)
心筋虚血の心電図所見	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
大腸菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (3.1)
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
リンパ節触知	1 (0.7)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (0.8)	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿量減少	0	0	1 (1.0)	0	0	0
体重増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管障害						
高血圧	3 (2.2)	0	3 (2.9)	0	3 (4.9)	1 (3.1)
ほてり	4 (2.9)	0	1 (1.0)	0	0	0
血腫	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	1 (3.1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.0)	0	0	0
潮紅	1 (0.7)	0	0	0	0	0
低血圧	0	1 (0.8)	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
末梢冷感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
静脈瘤	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大静脈血栓症	0	0	1 (1.0)	0	0	0
腎および尿路障害						
排尿困難	3 (2.2)	0	1 (1.0)	0	0	0
尿失禁	3 (2.2)	0	0	0	1 (1.6)	0
血尿	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
白血球尿	2 (1.5)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
水腎症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
排尿異常	0	0	0	0	0	1 (3.1)
尿意切迫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
亜硝酸塩尿症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	0	0	0	1 (1.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	0	0	3 (3.9)	1 (1.6)	2 (6.3)
処置による疼痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	0	0
大腿骨骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (3.1)
胸部損傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1 (3.1)
転倒	0	0	0	0	0	1 (3.1)
足骨折	0	0	0	0	1 (1.6)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (3.1)
処置後血腫	0	0	0	0	1 (1.6)	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	1 (3.1)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6)	0
ストレス骨折	0	0	0	0	0	1 (3.1)
創合併症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
眼障害						
霧視	3 (2.2)	0	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
眼乾燥	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (3.1)
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼のアレルギー	0	0	0	0	0	1 (3.1)
眼刺激	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期					
	0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
眼瞼障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	1 (3.1)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (3.1)
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害						
腟出血	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	0	0
乳房痛	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
骨盤不快感	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
骨盤痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
膀胱瘤	0	0	0	0	0	1 (3.1)
腟分泌物	0	0	0	1 (1.3)	0	0
外陰腟不快感	0	0	1 (1.0)	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	1 (1.6)	0
外陰腟腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0	0	1 (3.1)
頻脈	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
不整脈	0	0	0	0	0	1 (3.1)
心血管不全	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
耳および迷路障害						
難聴	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0
耳痛	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	0
回転性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (1.3)	0	0
耳そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
聴力低下	0	1 (0.8)	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (3.1)
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）						
急性白血病	0	0	0	0	0	1 (3.1)
結腸腺癌	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大腸腺腫	0	0	0	0	0	1 (3.1)
乳管内増殖性病変	0	0	0	0	1 (1.6)	0
脂肪腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	1 (3.1)
乳頭様甲状腺癌	0	0	0	0	0	1 (3.1)
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔内扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (3.1)
免疫系障害						
過敏症	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
造影剤アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.7)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (3.1)
肝胆道系障害						
脂肪肝	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	1 (3.1)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外科および内科処置						
抜歯	0	0	0	0	1 (1.6)	0

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
有害事象	114 (89.1)	2 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (6.3)	1 (20.0)
胃腸障害						
悪心	40 (31.3)	3 (2.5)	2 (3.4)	1 (3.4)	0	0
嘔吐	13 (10.2)	3 (2.5)	2 (3.4)	0	0	0
下痢	25 (19.5)	4 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (6.3)	0
腹痛	21 (16.4)	11 (9.2)	1 (1.7)	1 (3.4)	0	0
便秘	8 (6.3)	2 (1.7)	3 (5.1)	1 (3.4)	0	0
消化不良	9 (7.0)	2 (1.7)	0	0	0	0
上腹部痛	9 (7.0)	1 (0.8)	0	0	0	1 (20.0)
腹部膨満	6 (4.7)	4 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0
口内炎	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
下腹部痛	7 (5.5)	2 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0
腹部不快感	6 (4.7)	0	1 (1.7)	0	0	0
鼓腸	2 (1.6)	2 (1.7)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.6)	0	1 (1.7)	0	0	0
痔核	3 (2.3)	0	0	1 (3.4)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.7)	0	0	0
直腸出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
腹部圧痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口内乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	0
胃炎	2 (1.6)	0	1 (1.7)	0	0	0
歯肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
腹部ヘルニア	2 (1.6)	0	0	1 (3.4)	0	0
腹水	1 (0.8)	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (20.0)
腸閉塞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.8)	0	0	0	0	0
異常便	1 (0.8)	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	0	1 (20.0)
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	0	1 (20.0)
嚥下障害	0	0	1 (1.7)	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	1 (20.0)
歯肉退縮	1 (0.8)	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃排出不全	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
口腔内不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
膵臓障害	0	0	0	0	0	1 (20.0)
直腸分泌物	2 (1.6)	0	0	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
亜イレウス	0	1 (0.8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	44 (34.4)	4 (3.4)	0	0	2 (12.5)	0
無力症	12 (9.4)	0	0	0	0	0
発熱	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (3.4)	0	0
末梢性浮腫	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
末梢腫脹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.8)	0	0	0	0	0
疼痛	0	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0
腋窩痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
冷感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘルニア痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
胸痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.8)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	1 (3.4)	0	0
経口投与合併症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
恥骨上痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	12 (9.4)	2 (1.7)	0	0	0	0
上気道感染	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	3 (18.8)	0
尿路感染	5 (3.9)	2 (1.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (6.3)	0
気管支炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0
結膜炎	0	1 (0.8)	0	1 (3.4)	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
インフルエンザ	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (20.0)
鼻炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
虫垂炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (3.4)	0	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
気道感染	2 (1.6)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (6.3)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼内炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
せつ	0	2 (1.7)	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	0	0	0	1 (20.0)
膿疱性皮疹	1 (0.8)	0	0	1 (3.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (6.3)	0
神経系障害						
頭痛	12 (9.4)	3 (2.5)	0	1 (3.4)	0	1 (20.0)
味覚異常	8 (6.3)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	7 (5.5)	2 (1.7)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (2.3)	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (1.6)	0	0	1 (3.4)	0	0
感覚鈍麻	0	2 (1.7)	0	0	1 (6.3)	0
記憶障害	6 (4.7)	0	0	0	0	0
失語症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
嗜眠	2 (1.6)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (3.1)	2 (1.7)	0	0	0	0
痙攣発作	1 (0.8)	0	0	0	0	0
失神	2 (1.6)	0	0	0	0	0
振戦	2 (1.6)	0	0	0	0	0
運動失調	1 (0.8)	0	0	0	0	0
灼熱足症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
統合運動障害	0	0	0	0	1 (6.3)	0
頭部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (20.0)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (3.4)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1.7)	0	0	0
緊張性頭痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	9 (7.0)	1 (0.8)	1 (1.7)	1 (3.4)	2 (12.5)	0
関節痛	12 (9.4)	4 (3.4)	1 (1.7)	1 (3.4)	0	0
筋痙縮	3 (2.3)	0	2 (3.4)	0	0	0
四肢痛	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
筋骨格痛	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
筋肉痛	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
骨痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (6.3)	0
筋力低下	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0
関節腫脹	2 (1.6)	2 (1.7)	0	0	0	0
変形性関節症	0	2 (1.7)	0	0	0	0
頚部痛	4 (3.1)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
側腹部痛	4 (3.1)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	0	0	0
軟骨疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0
デュプイトラン拘縮	0	0	0	1 (3.4)	0	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	1 (20.0)
筋緊張	0	0	1 (1.7)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
骨減少症	0	0	0	1 (3.4)	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	9 (7.0)	2 (1.7)	0	2 (6.9)	0	0
呼吸困難	4 (3.1)	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (3.4)	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.8)	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.8)	0	0	0	0	0
発声障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	1 (20.0)
胸膜痛	0	0	1 (1.7)	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
上気道咳症候群	0	1 (0.8)	0	0	0	0
喘鳴	0	1 (0.8)	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	1 (1.7)	0	0	0
胸水	0	1 (0.8)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	2 (1.6)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	12 (9.4)	4 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0
低マグネシウム血症	9 (7.0)	0	0	0	0	0
高血糖	4 (3.1)	0	0	1 (3.4)	0	0
食欲亢進	1 (0.8)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
アルコール不耐性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
脱水	0	1 (0.8)	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
低血糖	2 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
そう痒症	2 (1.6)	0	0	0	1 (6.3)	0
発疹	9 (7.0)	3 (2.5)	0	0	0	0
脱毛症	2 (1.6)	0	0	1 (3.4)	0	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
寝汗	1 (0.8)	0	0	0	0	0
多汗症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
全身紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
全身性そう痒症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
乾癬	0	2 (1.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
斑状皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	3 (2.3)	4 (3.4)	0	0	0	0
好中球減少症	5 (3.9)	0	0	0	0	0
血小板減少症	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
白血球減少症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
リンパ節症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (1.7)	0	0	0
精神障害						
うつ病	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
不眠症	5 (3.9)	3 (2.5)	0	0	1 (6.3)	0
不安	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (6.3)	0
睡眠障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.8)	0	1 (1.7)	0	0	0
感情不安定	1 (0.8)	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	1 (1.7)	0	0	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	0	2 (1.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
体重減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
血中尿素増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.6)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	1 (1.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	1 (1.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中クロール減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心雑音	0	0	1 (1.7)	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (6.3)	0
胃内ｐＨ低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
グロブリン増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
国際標準比増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
リンパ球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.7)	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	1 (20.0)
尿中白血球陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血管障害						
高血圧	4 (3.1)	0	0	0	0	0
ほてり	12 (9.4)	3 (2.5)	0	0	1 (6.3)	0
血腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.7)	0	0	0
血圧変動	0	1 (0.8)	0	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	0	0	0	1 (20.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	2 (1.6)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎および尿路障害						

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
排尿困難	2 (1.6)	0	1 (1.7)	0	0	0
尿失禁	2 (1.6)	0	0	0	0	0
頻尿	3 (2.3)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿意切迫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿路出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
夜間頻尿	2 (1.6)	0	0	0	0	0
多尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	2 (1.6)	0	0	0	1 (6.3)	0
処置による疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	1 (20.0)
上肢骨折	0	0	0	1 (3.4)	0	0
ワクチン接種合併症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼障害						
霧視	1 (0.8)	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
眼痛	0	0	0	0	1 (6.3)	0
眼出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
腟出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
乳房痛	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0
骨盤痛	4 (3.1)	0	0	0	0	0
外陰腟不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腟障害	0	0	0	1 (3.4)	0	0
女性外陰部潰瘍	0	0	0	1 (3.4)	0	0
心臓障害						
動悸	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
頻脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0	0	1 (20.0)
洞性徐脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
耳痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
聴力低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳鳴	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
乗物酔い	0	0	1 (1.7)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0	0	0
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）						
膀胱癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
悪性腹水	0	0	0	1 (3.4)	0	0
骨転移	0	1 (0.8)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (6.3)	0
免疫系障害						
過敏症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害						
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (20.0)
肝臓痛	0	0	0	0	0	1 (20.0)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (20.0)
肝圧痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
内分泌障害						
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (20.0)

MedDRA/J ver 19.0



表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験，全体集団，Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
因果関係の否定できない有害事象	119 (87.5)	0	0	0	2 (3.3)	1 (3.1)
胃腸障害						
悪心	81 (59.6)	2 (1.6)	2 (1.9)	1 (1.3)	0	1 (3.1)
嘔吐	20 (14.7)	5 (3.9)	0	3 (3.9)	0	1 (3.1)
下痢	17 (12.5)	2 (1.6)	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
消化不良	16 (11.8)	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (2.6)	0	0
腹痛	7 (5.1)	4 (3.1)	1 (1.0)	2 (2.6)	1 (1.6)	0
上腹部痛	11 (8.1)	0	0	1 (1.3)	0	0
口内炎	5 (3.7)	3 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0
腹部膨満	6 (4.4)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
便秘	4 (2.9)	3 (2.4)	0	0	1 (1.6)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.1)
腹部不快感	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
鼓腸	2 (1.5)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.5)	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
アフタ性潰瘍	1 (0.7)	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0
歯肉痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口腔腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.7)	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	0	0	0	0
舌腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	52 (38.2)	3 (2.4)	1 (1.0)	3 (3.9)	0	0
無力症	12 (8.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
末梢性浮腫	1 (0.7)	2 (1.6)	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.6)	0
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	1 (0.8)	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
疼痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
発熱	0	1 (0.8)	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	17 (12.5)	1 (0.8)	2 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.6)	0
頭痛	8 (5.9)	2 (1.6)	0	0	0	0
浮動性めまい	8 (5.9)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0
傾眠	3 (2.2)	0	0	0	0	0
嗜眠	2 (1.5)	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (1.5)	0	0	0	0	0
健忘	0	1 (0.8)	0	0	0	0
失語症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
平衡障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
認知障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	1 (0.7)	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	1 (1.0)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0	0	0	0
記憶障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
失神	1 (0.7)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	19 (14.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
低マグネシウム血症	4 (2.9)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	12 (8.8)	0	3 (2.9)	1 (1.3)	0	1 (3.1)
好中球減少症	3 (2.2)	0	1 (1.0)	0	1 (1.6)	0
血小板減少症	2 (1.5)	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
白血球減少症	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (3.1)
巨赤芽球性貧血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
大赤血球症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
発疹	3 (2.2)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	0	0
そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.1)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (3.1)
脱毛症	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
皮膚乾燥	0	2 (1.6)	0	0	0	0
紅斑	2 (1.5)	0	0	0	0	0
寝汗	2 (1.5)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (1.3)	0	0
毛髪成長異常	0	1 (0.8)	0	0	0	0
多汗症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	0
筋痙縮	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
関節腫脹	2 (1.5)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
筋肉痛	1 (0.7)	0	1 (1.0)	0	0	0
四肢痛	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
関節硬直	1 (0.7)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (3.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.7)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (3.1)
咳嗽	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (3.1)
発声障害	0	0	0	1 (1.3)	0	0
鼻部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	0	0	0	1 (3.1)
鼻漏	0	1 (0.8)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
膿瘍	0	0	0	1 (1.3)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
結膜炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.0)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0
鼻咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (3.1)
肺炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (1.6)	0
尿路感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腟感染	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)	0	1 (3.1)
不安	1 (0.7)	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (0.7)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.7)	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.7)	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
悪夢	1 (0.7)	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	3 (2.2)	0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (1.6)	0
蒼白	1 (0.7)	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼障害						
霧視	3 (2.2)	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (1.6)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (3.1)
心臓障害						
動悸	0	2 (1.6)	0	0	0	0
頻脈	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (3.1)
耳および迷路障害						
難聴	0	0	0	0	1 (1.6)	0
耳そう痒症	1 (0.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Olaparib 400mg bd capsule)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=136)	3 -< 6 カ月 (N=127)	6 -< 9 カ月 (N=103)	9 -< 12 カ月 (N=76)	12 -< 24 カ月 (N=61)	24 カ月以上 (N=32)
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (3.1)
回転性めまい	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
排尿困難	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.0)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	1 (3.1)
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）						
急性白血病	0	0	0	0	0	1 (3.1)
口腔内扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (3.1)

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
因果関係の否定できない有害事象	88 (68.8)	4 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	31 (24.2)	3 (2.5)	1 (1.7)	0	0	0
嘔吐	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (3.4)	0	0	0
下痢	12 (9.4)	4 (3.4)	0	0	1 (6.3)	0
消化不良	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
腹痛	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (3.4)	0	0
上腹部痛	2 (1.6)	0	0	0	0	0
口内炎	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
腹部膨満	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
便秘	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0	1 (1.7)	0	0	0
腹部不快感	2 (1.6)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼓腸	2 (1.6)	2 (1.7)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0
下腹部痛	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
嚥下障害	0	0	1 (1.7)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
直腸出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	31 (24.2)	2 (1.7)	0	0	2 (12.5)	0
無力症	7 (5.5)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (1.6)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.8)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
冷感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	1 (3.4)	0	0
経口投与合併症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	6 (4.7)	0	0	0	0	0
頭痛	5 (3.9)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
嗜眠	1 (0.8)	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	0
失語症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
記憶障害	5 (3.9)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.8)	0	0	0	0	0
運動失調	1 (0.8)	0	0	0	0	0
灼熱足症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	9 (7.0)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (1.6)	0	1 (1.7)	0	0	0
アルコール不耐性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
高血糖	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
低血糖	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	0	0
好中球減少症	4 (3.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
血小板減少症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	4 (3.1)	3 (2.5)	0	0	0	0
そう痒症	2 (1.6)	0	0	0	1 (6.3)	0
脱毛症	1 (0.8)	0	0	1 (3.4)	0	0
皮膚乾燥	3 (2.3)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0
寝汗	1 (0.8)	0	0	0	0	0
多汗症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	2 (1.6)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	1 (0.8)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
関節痛	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0
筋力低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (2.3)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	1 (1.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	2 (1.6)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (6.3)	0
胃内ｐＨ低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1 (0.8)	0	1 (1.7)	0	0	0
発声障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.8)	0	0	0	0
鼻出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	1 (1.7)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
気管支炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0
頚部膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
精神障害						

表 2.7.4.11.13.2.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験, 全体集団, Placebo bd)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 初回発現時期 0 -< 3 カ月 (N=128)	3 -< 6 カ月 (N=119)	6 -< 9 カ月 (N=59)	9 -< 12 カ月 (N=29)	12 -< 24 カ月 (N=16)	24 カ月以上 (N=5)
不眠症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
感情不安定	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	7 (5.5)	0	0	0	0	0
高血圧	2 (1.6)	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
耳鳴	3 (2.3)	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害						
夜間頻尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.8)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
骨盤痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.0



表 2.7.4.11.14.1 注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
注目すべき有害事象	176 (90.3)	46 (46.5)	[redacted]	[redacted]
胃腸障害	155 (79.5)	40 (40.4)	[redacted]	
悪心	148 (75.9)	33 (33.3)	[redacted]	
嘔吐	73 (37.4)	19 (19.2)	[redacted]	
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	11 (11.1)	[redacted]	
貧血	84 (43.1)	7 (7.1)	[redacted]	
好中球減少症	23 (11.8)	5 (5.1)	0	0
血小板減少症	16 (8.2)	3 (3.0)	0	0
発熱性好中球減少症	[redacted]		0	0
臨床検査	18 (9.2)	2 (2.0)	[redacted]	[redacted]
好中球数減少	14 (7.2)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
血小板数減少	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヘモグロビン減少	[redacted]		0	0
赤血球数減少	[redacted]		0	0
ヘマトクリット減少	[redacted]		0	0
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）	5 (2.6)	1 (1.0)	[redacted]	[redacted]
胃癌	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
急性骨髄性白血病	[redacted]		0	0
肝新生物	[redacted]		0	0

表 2.7.4.11.14.1 注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (SOLO2 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=195)	全体集団 Placebo bd (N=99)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=8)	日本人集団 Placebo bd (N=6)
骨髄異形成症候群	[redacted]		0	0
浸潤性乳管癌			0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0
肺臓炎			0	0
感染症および寄生虫症			0	0
好中球減少性敗血症			0	0

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

表 2.7.4.11.14.2 注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
注目すべき有害事象	116 (85.3)	64 (50.0)	64 (86.5)	28 (45.2)
胃腸障害	104 (76.5)	53 (41.4)	60 (81.1)	22 (35.5)
悪心	96 (70.6)	46 (35.9)	54 (73.0)	20 (32.3)
嘔吐	48 (35.3)	18 (14.1)	28 (37.8)	5 (8.1)
血液およびリンパ系障害	32 (23.5)	13 (10.2)	20 (27.0)	6 (9.7)
貧血	29 (21.3)	7 (5.5)	19 (25.7)	3 (4.8)
好中球減少症	7 (5.1)	5 (3.9)	5 (6.8)	3 (4.8)
血小板減少症	5 (3.7)	3 (2.3)	3 (4.1)	2 (3.2)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8)	0	0
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）	5 (3.7)	3 (2.3)	4 (5.4)	1 (1.6)
急性白血病	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
結腸腺癌	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
乳管内増殖性病変	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.7)	0	0	0
口腔内扁平上皮癌	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
膀胱癌	0	1 (0.8)	0	0
骨転移	0	1 (0.8)	0	0
骨髄異形成症候群	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)
臨床検査	3 (2.2)	4 (3.1)	2 (2.7)	2 (3.2)

表 2.7.4.11.14.2 注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (19 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=136)	全体集団 Placebo bd (N=128)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Olaparib 400mg bd capsule (N=74)	BRCA 遺伝子変異陽性集団 Placebo bd (N=62)
ヘモグロビン減少	3 (2.2)	2 (1.6)	2 (2.7)	2 (3.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
赤血球数減少	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)
肺臓炎	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (1.6)

MedDRA/J ver 19.0

[redacted]

2.7.5　参考文献

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　　頁

目次 2
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1） 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2） 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3） 5
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4） 8

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Barker et al 2014

Barker R, Abrahamsson B, Kruusmagi M. Application and validation of an advanced gastrointestinal in-vitro model for the evaluation of drug product performance in pharmaceutical development. J Pharm Sci 2014;103(11):3704-12.

CHMP Guidance 2014

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. CPMP/EWP/280/96, 20 November 2014. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf

FDA Guidance 1997a

FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research [CDER]) August 1997. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.fda.gov/downloads/drugs//guidances/ucm070237.pdf

FDA Guidance 1997b

Extended release oral dosage forms: Development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations; Guidance for industry. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Washington (DC): US Government Printing Office 1997. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.fda.gov/downloads/drugs//guidances/ucm070237.pdf

Hummel et al 2009

Hummel J, McKendrick S, Brindley C, French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. Pharm Stat. 2009 Jan-Mar;8(1):38-49.

MHLW 2012

厚生労働省医薬食品局審査管理課. 平成 24 年 2 月 29 日薬食審 0229 第 10 号. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について.

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

ATAC Trialists’ Group 2001

Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I; ATAC Trialists' Group. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br J Cancer. 2001;85(3):317-24.

Desai et al 2002

Desai PB, Nallani SC, Sane RS, Moore LB, Goodwin BJ, Buckley DJ, et al. Induction of cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes and activation of the human pregnane X receptor by tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen. Drug Metab Dispos. 2002;30(5):608-12.

Dowsett et al 1999

Dowsett M, Pfister C, Johnston SRD, Miles DW, Houston SJ, Verbeek JA, et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. Clin Cancer Res 1999, 5:2338–43.

Fenner et al 2009

Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, et al. Drug-Drug Interactions Mediated Through P-Glycoprotein: Clinical Relevance and In Vitro-In Vivo Correlation Using Digoxin as a Probe Drug. Clin Pharmacol and Ther, 2009,85:173-81.

Kalvass et al 2013

Kalvass JC, Polli JW, Bourdet DL, Feng B, Huang S-M, Liu X, et al. Why clinical modulation of efflux transport at the human blood-brain barrier is unlikely: the ITC evidence-based position. Clin Pharmacol Ther 2013;94:80-94.

Lin and Yamazaki 2003

Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2003;42(1):59-98.

MHLW 2014b

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」厚生労働省医薬食品局審査管理課（平成 26 年 7 月 8 日）

Richards et al 2008

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med 2008;10(4):294-300.

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):405–24.

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Alsop et al 2012a

Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012;30:2654-63.

Alsop et al 2012b

Alsop K, Fereday S, Meldtrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. Author correction to 'BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012;30:2654-63 J Clin Oncol 2012;30:4180.

Basen-Enquist K et al 2001

Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. J Clin Oncol. 2001 Mar 15;19(6):1809-17.

Bowtell 2010

Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer. 2010 Nov;10(11):803-8.

Bowtell et al 2015

Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC Jr, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer. 2015 Nov;15(11):668-79.

Cella et al 2010

Cella D, Huang H, Homesley HD, Montag A, Salani R, De Geest K, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. Gynecol Oncol. 2010;119(3):538-42.

CHMP Appendix 1 to Guidance 2012

EMA/CHMP/27994/2008/Rev 1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. Accessed 18 August 2015 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf

CHMP Appendix 2 to Guidance 2012

EMA/CHMP/ 292464/2014. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies (01 April 2016).
Accessed 16 May 2016 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf

CHMP Guidance 2012

EMA/CHMP/205/95/Rev 4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Accessed 11 August 2015 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

CHMP Guidance 2014

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms.
CPMP/EWP/280/96, 20 November 2014. Accessed 24 January 2017 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientifi

Colombo et al 2010

Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v23-30.

Dann et al 2012

Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD, et al. BRCA1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2012;125:677-82

Farmer et al 2005

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434:917-21.

FDA Guidance 2007

FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER) Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER)) May 2007. Accessed 11 August 2015 from URL:
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf

Fong et al 2010

Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly(ADP)-Ribose Polymerase Inhibition: Frequent Durable Responses in BRCA Carrier Ovarian Cancer Correlating With Platinum-Free Interval. J Clin Oncol 2010;28(15);2512-9.

Hennessy et al, 2010

Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3570-6.

Hughes-Davies et al 2003

Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, Fuks F, Bye J, Chin SF, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. Cell. 2003;115(5):523-35.

ICH E9 Guideline 1998

CH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials E9. Step 5, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96), September 1998. Accessed 09 November 2015 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf

Lancet 2009

Editorial: The trouble with ovarian cancer. Lancet 2009;374:1302.

Ledermann and Kristeleit 2010

Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii218-22.

McCabe et al 2006

McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition. Cancer Res 2006;66:8109-15.

Murai et al 2012

Murai J, Huang S-YN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res 2012;72(21):5588–99.

NCC 2016

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」．地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2012 年）．

Parikh et al 2007

Parikh RA, White JS, Huang X, Schoppy DW, Baysal BE, Baskaran R, et al. Loss of distal 11q is associated with DNA repair deficiency and reduced sensitivity to ionizing radiation in head and neck squamous cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 2007;46:761-75.

Pennington et al 2014

Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014 Feb 1;20(3):764-75.

Pfisterer and Ledermann 2006

Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Semin Oncol. 2006;33(Suppl 6):S12-6.

Press et al 2008

Press JZ, De Luca AD, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. BMC Cancer 2008;8:17.

Richards et al 2008

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med 2008;10(4):294-300.

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):405–24.

Rustin et al 2011

Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). Int J Gynecol Cancer. 2011 Feb;21(2):419-23.

SEER Cancer Statistics Factsheets 2016

SEER Cancer Statistics Factsheets: Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Accessed 04 October 2016 from URL: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html

Siegel et al 2017

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30.

Taniguchi et al 2003

Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, Hodgson SV, Mathew CG, Joenje H, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. Nat Med. 2003;9(5):568-74.

Turner et al 2004

Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of ‘BRCAness’ in sporadic cancers. Nature Rev Cancer 2004;4:1-6.

Zhuang et al 2009

Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009 Sep-Oct;15(5):395-400.

2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4）

American Cancer Society 2016

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.

Bowtell, 2010

Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer. 2010 Nov;10(11):803-8.

Bowtell et al 2015

Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC Jr, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. Nat Rev Cancer. 2015 Nov;15(11):668-79.

CaCom-Database 2010 年 3 月

Internal AstraZeneca analysis: CaCom-Database, March 2010. (Available on request)

CHMP Guidance 2010

Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI).
EMEA/CHMP/SWP/150115/2006. 24 June 2010. Accessed 24 January 2017 from URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094591.pdf.

Ciarimboli et al 2012

Ciarimboli G, Lancaster CS, Schlatter E, Franke RM, Sprowl JA, Pavenstädt H, et al. Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients. Clin Cancer Res 2012;18(4):1101-D8.

Coleman et al 2015

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). Gynecol Oncol 2015;137:3-4.

Colombo et al 2010

Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v23-30.

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.

Drew and Plummer 2009

Drew Y, Plummer R. PARP inhibitors in cancer therapy: two modes of attack on the cancer cell widening the clinical applications. Drug Resist Updat. 2009;12:153-6.

Farmer et al 2005

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434:917-21.

FDA Guidance 2009

Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM174090.pdf

Fong et al 2009

Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med 2009;361(2):123-34.

Gooley et al 1999

Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. Statist Med 1999:18:695-706.

Graziani and Szabo 2005

Graziani G, Szabo C. Clinical perspectives of PARP inhibitors. Pharmacol Res 2005;52:109-18.

Hennessy et al 2009

Hennessy BT, Coleman RL, and Markman M. Ovarian Cancer. Lancet 2009;374:1371–82

Hennessy et al, 2010

Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3570-6.

Kristeleit et al 2016

Kristeleit RS, Shapira-Frommer R, Oaknin A, Balmaña J, Ray-Coquard IL, Domchek S, et al. Clinical Activity of the Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Rucaparib in Patients (pts) with High-Grade Ovarian Carcinoma (HGOC) and a BRCA Mutation (BRCAmut) : Analysis of Pooled Data from Study 10 (Parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (Parts 1 and 2). Ann Oncol 2016;27(Suppl 6): 856O.

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.

Lynparza USPI, 2014

Lynparza™ (olaparib) capsules, for oral use. US prescribing information (USPI), available on line at :http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206162lbl.pdf. Last accessed 07 August 2015

MHLW 2014a

厚生労働省　患者調査（2014 年）
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/xls/hyo.xls

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. 375(22):2154-64.

Morton et al 2013

Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. Blood 2013;121(15):2996-3004.

Murai et al 2012

Murai J, Huang S-YN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res 2012;72(21):5588–99.

Pennington et al 2014

Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014 Feb 1;20(3):764-75.

Raghu et al 2006

Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174(7):810-6.

Richards et al 2008

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med 2008;10(4):294-300.

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):405–24.

SEER Cancer Statistics Factsheets 2016

SEER Cancer Statistics Factsheets: Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Accessed 04 October 2016 from URL: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html

Siegel et al 2017

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:7-30

Stalberg et al 2012

Stalberg K, Svensson T, Granath F, Kieler H, Tholander B, Lonn S. Evaluation of prevalent and incident ovarian cancer co-morbidity. Br J Cancer 2012;106(11):1860-5.

Tanihara et al 2007

Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O, Inui K. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H+-organic cation antiporters. Biochem Pharmacol 2007;74:359–71.

Tentori et al 2002

Tentori L, Portarena I, Graziani G. Potential clinical applications of poly(adp-ribose) polymerase (parp) inhibitors. Pharm Res 2002;45(2):73-85.

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 Eng J Med 1999;340:351-357.

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;123:456-60.

日本婦人科腫瘍学会 2015

卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版. 日本婦人科腫瘍学会.