2.7.6　個々の試験のまとめ

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 27
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 31
2.7.6.2 個々の試験の概要 50
2.7.6.2.1 食事の影響試験［海外試験］（D0816C00004 試験） 50
2.7.6.2.1.1 試験方法 50
2.7.6.2.1.2 試験成績 52
2.7.6.2.1.2.1 症例の内訳 52
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 53
2.7.6.2.1.2.3 薬物動態の結果 55
2.7.6.2.1.2.4 薬力学の結果 57
2.7.6.2.1.2.5 安全性の結果 57
2.7.6.2.1.2.5.1 曝露状況 57
2.7.6.2.1.2.5.2 有害事象 58
2.7.6.2.1.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 61
2.7.6.2.1.2.5.4 臨床検査値 62
2.7.6.2.1.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 62
2.7.6.2.1.3 結論 62
2.7.6.2.2 食事の影響試験（カプセル剤）［海外試験］（D081AC00001 試験） 63
2.7.6.2.2.1 試験方法 63
2.7.6.2.2.2 試験成績 66
2.7.6.2.2.2.1 症例の内訳 66
2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 67
2.7.6.2.2.2.3 薬物動態の結果 68
2.7.6.2.2.2.4 安全性の結果 69
2.7.6.2.2.2.4.1 曝露状況 69
2.7.6.2.2.2.4.2 有害事象 69
2.7.6.2.2.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 72
2.7.6.2.2.2.4.4 臨床検査値 73
2.7.6.2.2.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 73
2.7.6.2.2.3 結論 73
2.7.6.2.3 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［海外試験］（D0810C00024 試験） 74
2.7.6.2.3.1 試験方法 74
2.7.6.2.3.2 試験成績 83
2.7.6.2.3.2.1 症例の内訳 83
2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 88

2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果 92
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果 94
2.7.6.2.3.2.4.1 相対バイオアベイラビリティ試験パート 94
2.7.6.2.3.2.4.2 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2） 95
2.7.6.2.3.2.4.3 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1 及び 6） 96
2.7.6.2.3.2.4.4 継続投与拡大フェーズ：無作為割付けフェーズ（グループ 1、6 及び 8） 97
2.7.6.2.3.2.5 薬力学の結果 99
2.7.6.2.3.2.6 安全性の結果 99
2.7.6.2.3.2.6.1 曝露状況 99
2.7.6.2.3.2.6.2 有害事象 100
2.7.6.2.3.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 114
2.7.6.2.3.2.6.4 臨床検査値 114
2.7.6.2.3.2.6.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 114
2.7.6.2.3.3 結論 114
2.7.6.2.4 日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験［国内試験］（D081BC00001 試験） 116
2.7.6.2.4.1 試験方法 116
2.7.6.2.4.2 試験成績 118
2.7.6.2.4.2.1 症例の内訳 118
2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 119
2.7.6.2.4.2.3 有効性の結果 120
2.7.6.2.4.2.3.1 客観的奏効率 120
2.7.6.2.4.2.3.2 腫瘍サイズのベースラインからの変化率 121
2.7.6.2.4.2.4 薬物動態の結果 123
2.7.6.2.4.2.4.1 単回経口投与 123
2.7.6.2.4.2.4.2 反復経口投与 124
2.7.6.2.4.2.5 安全性の結果 126
2.7.6.2.4.2.5.1 曝露状況 126
2.7.6.2.4.2.5.2 有害事象 126
2.7.6.2.4.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 130
2.7.6.2.4.2.5.4 臨床検査値 130
2.7.6.2.4.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 130
2.7.6.2.4.3 結論 130
2.7.6.2.5 [^{14}C]-オラパリブを用いた薬物動態試験（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00010 試験） 131
2.7.6.2.5.1 試験方法 131
2.7.6.2.5.2 試験成績 133
2.7.6.2.5.2.1 症例の内訳 133
2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 134
2.7.6.2.5.2.3 薬物動態の結果 135

2.7.6.2.5.2.4 有効性の結果 137
2.7.6.2.5.2.5 安全性の結果 138
2.7.6.2.5.2.5.1 曝露状況 138
2.7.6.2.5.2.5.2 有害事象 138
2.7.6.2.5.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 140
2.7.6.2.5.2.5.4 臨床検査値 140
2.7.6.2.5.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 140
2.7.6.2.5.3 結論 140
2.7.6.2.6 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［海外試験］（D081CC00001 試験） 142
2.7.6.2.6.1 試験方法 142
2.7.6.2.6.2 試験成績 147
2.7.6.2.6.2.1 症例の内訳 147
2.7.6.2.6.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 147
2.7.6.2.6.2.3 薬物動態の結果 149
2.7.6.2.6.2.4 安全性の結果 156
2.7.6.2.6.2.4.1 曝露状況 156
2.7.6.2.6.2.4.2 有害事象 156
2.7.6.2.6.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 161
2.7.6.2.6.2.4.4 臨床検査値 161
2.7.6.2.6.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 161
2.7.6.2.6.3 結論 161
2.7.6.2.7 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）［国内試験］（D0810C00001 試験） 163
2.7.6.2.7.1 試験方法 163
2.7.6.2.7.2 試験成績 166
2.7.6.2.7.2.1 症例の内訳 166
2.7.6.2.7.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 166
2.7.6.2.7.2.3 有効性の結果 168
2.7.6.2.7.2.4 薬物動態の結果 168
2.7.6.2.7.2.5 薬力学の結果 170
2.7.6.2.7.2.6 安全性の結果 170
2.7.6.2.7.2.6.1 曝露状況 170
2.7.6.2.7.2.6.2 有害事象 170
2.7.6.2.7.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 173
2.7.6.2.7.2.6.4 臨床検査値 173
2.7.6.2.7.2.6.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 173
2.7.6.2.7.3 結論 173
2.7.6.2.8 海外第 I 相試験（初めてヒトに投与した試験）（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00002 試験） 175
2.7.6.2.8.1 試験方法 175
2.7.6.2.8.2 試験成績 177

2.7.6.2.8.2.1 症例の内訳 177
2.7.6.2.8.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 178
2.7.6.2.8.2.3 有効性の結果 181
2.7.6.2.8.2.3.1 最良総合効果 181
2.7.6.2.8.2.3.1.1 全患者 181
2.7.6.2.8.2.3.1.2 *BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌/乳癌/前立腺癌患者 181
2.7.6.2.8.2.3.1.3 卵巣癌患者における GCIG 基準及び GCIG/RECIST 複合評価による奏効 183
2.7.6.2.8.2.3.2 奏効期間（DOR） 184
2.7.6.2.8.2.3.3 安定期間 184
2.7.6.2.8.2.3.4 病勢進行までの期間 184
2.7.6.2.8.2.4 薬物動態の結果 184
2.7.6.2.8.2.4.1 単回投与 184
2.7.6.2.8.2.4.2 反復投与 187
2.7.6.2.8.2.5 薬力学の結果 189
2.7.6.2.8.2.6 安全性の結果 189
2.7.6.2.8.2.6.1 曝露状況 189
2.7.6.2.8.2.6.2 有害事象 190
2.7.6.2.8.2.6.3 用量制限毒性（DLT） 193
2.7.6.2.8.2.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 193
2.7.6.2.8.2.6.5 臨床検査値 194
2.7.6.2.8.2.6.6 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 194
2.7.6.2.8.3 結論 195
2.7.6.2.9 肝機能障害患者における薬物動態試験［海外試験］（D0816C00005 試験） 196
2.7.6.2.9.1 試験方法 196
2.7.6.2.9.2 試験成績 198
2.7.6.2.9.2.1 症例の内訳 198
2.7.6.2.9.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 198
2.7.6.2.9.2.3 薬物動態の結果 200
2.7.6.2.9.2.4 安全性の結果 203
2.7.6.2.9.2.4.1 曝露状況 203
2.7.6.2.9.2.4.2 有害事象 203
2.7.6.2.9.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 205
2.7.6.2.9.2.4.4 臨床検査値 205
2.7.6.2.9.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 206
2.7.6.2.9.3 結論 206
2.7.6.2.10 腎機能障害患者における薬物動態試験［海外試験］（D0816C00006 試験） 207
2.7.6.2.10.1 試験方法 207
2.7.6.2.10.2 試験成績 208
2.7.6.2.10.2.1 症例の内訳 208
2.7.6.2.10.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 209

2.7.6.2.10.2.3 薬物動態の結果 211
2.7.6.2.10.2.4 安全性の結果 215
2.7.6.2.10.2.4.1 曝露状況 216
2.7.6.2.10.2.4.2 有害事象 216
2.7.6.2.10.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 217
2.7.6.2.10.2.4.4 臨床検査値 217
2.7.6.2.10.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 218
2.7.6.2.10.3 結論 218
2.7.6.2.11 薬物相互作用試験（イトラコナゾール［CYP3A4 阻害剤］）［海外試験］（D0816C00007 試験） 219
2.7.6.2.11.1 試験方法 219
2.7.6.2.11.2 試験成績 221
2.7.6.2.11.2.1 症例の内訳 221
2.7.6.2.11.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 223
2.7.6.2.11.2.3 薬物動態の結果 225
2.7.6.2.11.2.4 安全性の結果 227
2.7.6.2.11.2.4.1 曝露状況 227
2.7.6.2.11.2.4.2 有害事象 228
2.7.6.2.11.2.4.2.1 パート A 及び B の有害事象 228
2.7.6.2.11.2.4.2.2 パート C の有害事象 230
2.7.6.2.11.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 231
2.7.6.2.11.2.4.4 臨床検査値 232
2.7.6.2.11.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 232
2.7.6.2.11.3 結論 232
2.7.6.2.12 薬物相互作用試験（リファンピシン［CYP 誘導剤］）［海外試験］（D0816C00008 試験） 234
2.7.6.2.12.1 試験方法 234
2.7.6.2.12.2 試験成績 237
2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳 237
2.7.6.2.12.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 238
2.7.6.2.12.2.3 薬物動態の結果 240
2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果 242
2.7.6.2.12.2.4.1 曝露状況 242
2.7.6.2.12.2.4.2 有害事象 243
2.7.6.2.12.2.4.2.1 パート A の有害事象 243
2.7.6.2.12.2.4.2.2 パート B の有害事象 244
2.7.6.2.12.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 246
2.7.6.2.12.2.4.4 臨床検査値 246
2.7.6.2.12.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 247
2.7.6.2.12.3 結論 247

2.7.6.2.13 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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00007 試験）....248
2.7.6.2.13.1 試験方法....248
2.7.6.2.13.2 試験成績....249
2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳....249
2.7.6.2.13.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性....249
2.7.6.2.13.2.3 薬物動態の結果....250
2.7.6.2.13.2.4 薬力学の結果....250
2.7.6.2.13.2.5 PK/PD....251
2.7.6.2.13.2.6 安全性の結果....251
2.7.6.2.13.2.6.1 曝露状況....251
2.7.6.2.13.2.6.2 有害事象....251
2.7.6.2.13.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....254
2.7.6.2.13.2.6.4 臨床検査値....254
2.7.6.2.13.2.6.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目....254
2.7.6.2.13.3 結論....254
2.7.6.2.14 *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［国際共同試験］（D0816C00002 試験）....255
2.7.6.2.14.1 試験方法....255
2.7.6.2.14.2 試験成績....275
2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳....275
2.7.6.2.14.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性....277
2.7.6.2.14.2.3 有効性の結果....280
2.7.6.2.14.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）....280
2.7.6.2.14.2.3.2 副次的評価項目....285
2.7.6.2.14.2.3.3 健康関連の生活の質（HRQoL）....295
2.7.6.2.14.2.4 薬物動態の結果....295
2.7.6.2.14.2.5 安全性の結果....296
2.7.6.2.14.2.5.1 曝露状況....296
2.7.6.2.14.2.5.2 有害事象....298
2.7.6.2.14.2.5.2.1 有害事象の分類....298
2.7.6.2.14.2.5.2.2 器官別大分類及び基本語別有害事象....298
2.7.6.2.14.2.5.2.3 因果関係が否定できない有害事象....304
2.7.6.2.14.2.5.2.4 CTCAE グレード 3 以上の有害事象....304
2.7.6.2.14.2.5.2.5 注目すべき有害事象....305
2.7.6.2.14.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....306
2.7.6.2.14.2.5.3.1 死亡....306
2.7.6.2.14.2.5.3.2 重篤な有害事象....307
2.7.6.2.14.2.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象....308
2.7.6.2.14.2.5.3.4 治験薬の休薬及び減量に至った有害事象....310
2.7.6.2.14.2.5.3.5 その他の重要な有害事象....312
2.7.6.2.14.2.5.4 臨床検査値....312
2.7.6.2.14.2.5.4.1 血液学的検査....312
2.7.6.2.14.2.5.4.2 血液生化学検査....313

2.7.6.2.14.2.5.4.3 尿検査 313
2.7.6.2.14.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 314
2.7.6.2.14.3 結論 314
2.7.6.2.15 白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00019 試験） 315
2.7.6.2.15.1 試験方法 315
2.7.6.2.15.2 試験成績 326
2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳 326
2.7.6.2.15.2.1.1 患者集団：全患者集団 326
2.7.6.2.15.2.1.2 患者集団：*BRCA* 変異陽性患者集団 327
2.7.6.2.15.2.1.2.1 *BRCA* 変異状態 327
2.7.6.2.15.2.1.2.2 症例の内訳 327
2.7.6.2.15.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 329
2.7.6.2.15.2.2.1 全患者集団 329
2.7.6.2.15.2.2.2 *BRCA* 変異陽性患者 331
2.7.6.2.15.2.3 有効性の結果 334
2.7.6.2.15.2.3.1 全患者を対象とした有効性の結果 334
2.7.6.2.15.2.3.1.1 主要評価項目 334
2.7.6.2.15.2.3.1.2 副次的評価項目 339
2.7.6.2.15.2.3.1.3 健康関連の生活の質（HRQoL） 343
2.7.6.2.15.2.3.2 *BRCA* 変異陽性患者 343
2.7.6.2.15.2.3.2.1 有効性の主要解析項目 343
2.7.6.2.15.2.3.2.2 副次的評価項目 347
2.7.6.2.15.2.3.2.3 健康関連の生活の質（HRQoL） 350
2.7.6.2.15.2.4 安全性の結果 350
2.7.6.2.15.2.4.1 全患者 350
2.7.6.2.15.2.4.1.1 曝露状況 350
2.7.6.2.15.2.4.1.2 有害事象 351
2.7.6.2.15.2.4.1.3 死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象 356
2.7.6.2.15.2.4.1.4 臨床検査値 362
2.7.6.2.15.2.4.1.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 363
2.7.6.2.15.2.4.2 *BRCA* 変異陽性患者 363
2.7.6.2.15.2.4.2.1 曝露状況 363
2.7.6.2.15.2.4.2.2 有害事象 363
2.7.6.2.15.2.4.2.3 死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象 368
2.7.6.2.15.2.4.2.4 臨床検査値 370
2.7.6.2.15.2.4.2.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 370
2.7.6.2.15.3 結論 370
2.7.6.2.16 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00009 試験） 372

2.7.6.2.16.1 試験方法 372
2.7.6.2.16.2 試験成績 373
2.7.6.2.16.2.1 症例の内訳 373
2.7.6.2.16.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 374
2.7.6.2.16.2.3 有効性の結果 375
2.7.6.2.16.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率 375
2.7.6.2.16.2.3.2 副次的評価項目 376
2.7.6.2.16.2.3.2.1 臨床的ベネフィット率（CBR） 376
2.7.6.2.16.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化率 376
2.7.6.2.16.2.3.2.3 無増悪生存期間（PFS） 377
2.7.6.2.16.2.3.2.4 ECOG PS のベースラインからの変化 378
2.7.6.2.16.2.3.3 探索的評価項目（FACT-O） 378
2.7.6.2.16.2.4 安全性の結果 378
2.7.6.2.16.2.4.1 曝露状況 378
2.7.6.2.16.2.4.2 有害事象 378
2.7.6.2.16.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 381
2.7.6.2.16.2.4.3.1 死亡 381
2.7.6.2.16.2.4.3.2 重篤な有害事象 382
2.7.6.2.16.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象 382
2.7.6.2.16.2.4.4 臨床検査値 382
2.7.6.2.16.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 382
2.7.6.2.16.3 結論 382
2.7.6.2.17 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00012 試験） 384
2.7.6.2.17.1 試験方法 384
2.7.6.2.17.2 試験成績 387
2.7.6.2.17.2.1 症例の内訳 387
2.7.6.2.17.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 388
2.7.6.2.17.2.3 有効性の結果 389
2.7.6.2.17.2.3.1 主要評価項目（主要項目）：PFS 390
2.7.6.2.17.2.3.2 主要評価項目（副次的項目） 391
2.7.6.2.17.2.3.2.1 客観的奏効 392
2.7.6.2.17.2.3.2.2 全奏効期間 392
2.7.6.2.17.2.3.2.3 腫瘍サイズ 392
2.7.6.2.17.2.3.2.4 CA-125 392
2.7.6.2.17.2.3.2.5 全生存期間（OS） 392
2.7.6.2.17.2.3.3 副次的評価項目：健康関連の生活の質（HRQoL） 393
2.7.6.2.17.2.4 安全性の結果 393
2.7.6.2.17.2.4.1 曝露状況 393
2.7.6.2.17.2.4.2 有害事象 393
2.7.6.2.17.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 396
2.7.6.2.17.2.4.3.1 死亡 396
2.7.6.2.17.2.4.3.2 重篤な有害事象 397
2.7.6.2.17.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象 397
2.7.6.2.17.2.4.4 臨床検査値 397

2.7.6.2.17.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 397
2.7.6.2.17.3 結論 397
2.7.6.2.18 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）［国際共同試験］（D0810C00041 試験） 399
2.7.6.2.18.1 試験方法 399
2.7.6.2.18.2 試験成績 404
2.7.6.2.18.2.1 症例の内訳 404
2.7.6.2.18.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 405
2.7.6.2.18.2.3 有効性の結果 407
2.7.6.2.18.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS） 407
2.7.6.2.18.2.3.2 副次的評価項目 410
2.7.6.2.18.2.3.2.1 全生存期間（OS） 410
2.7.6.2.18.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化 410
2.7.6.2.18.2.3.2.3 客観的奏効率（ORR）、卵巣癌奏効率、CA-125 奏効率 411
2.7.6.2.18.2.3.3 TFST 及び TSST 411
2.7.6.2.18.2.3.3.1 全患者（FAS） 411
2.7.6.2.18.2.3.3.2 *BRCA* 変異陽性患者のサブグループ 411
2.7.6.2.18.2.4 薬物動態の結果 412
2.7.6.2.18.2.5 安全性の結果 415
2.7.6.2.18.2.5.1 曝露状況 415
2.7.6.2.18.2.5.2 有害事象 415
2.7.6.2.18.2.5.2.1 併用投与期 415
2.7.6.2.18.2.5.2.2 維持投与期 420
2.7.6.2.18.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 424
2.7.6.2.18.2.5.3.1 死亡 424
2.7.6.2.18.2.5.3.2 重篤な有害事象 424
2.7.6.2.18.2.5.3.3 投与中止に至った有害事象 425
2.7.6.2.18.2.5.4 臨床検査値 425
2.7.6.2.18.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 425
2.7.6.2.18.3 結論 425
2.7.6.2.19 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00020 試験） 427
2.7.6.2.19.1 試験方法 427
2.7.6.2.19.2 試験成績 430
2.7.6.2.19.2.1 症例の内訳 430
2.7.6.2.19.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 431
2.7.6.2.19.2.3 有効性の結果 433
2.7.6.2.19.2.3.1 主要項目：客観的奏効率（ORR） 433
2.7.6.2.19.2.3.1.1 卵巣癌患者 433
2.7.6.2.19.2.3.1.2 乳癌患者 434
2.7.6.2.19.2.3.2 副次的項目 434

2.7.6.2.19.2.3.2.1 病勢コントロール率（DCR）....434
2.7.6.2.19.2.3.2.2 奏効期間（DOR）....435
2.7.6.2.19.2.3.2.3 腫瘍サイズ....435
2.7.6.2.19.2.3.2.4 CA-125 レベル（卵巣癌患者のみ）....437
2.7.6.2.19.2.3.2.5 CA-125 及び RECIST ガイドラインの複合評価による奏効（卵巣癌患者のみ）....438
2.7.6.2.19.2.3.2.6 無増悪生存期間（PFS）....438
2.7.6.2.19.2.3.2.7 ECOG PS....440
2.7.6.2.19.2.4 安全性の結果....440
2.7.6.2.19.2.4.1 曝露状況....440
2.7.6.2.19.2.4.1.1 卵巣癌患者....440
2.7.6.2.19.2.4.1.2 乳癌患者....441
2.7.6.2.19.2.4.2 有害事象....441
2.7.6.2.19.2.4.2.1 卵巣癌患者....441
2.7.6.2.19.2.4.2.2 乳癌患者....443
2.7.6.2.19.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....445
2.7.6.2.19.2.4.3.1 死亡....445
2.7.6.2.19.2.4.3.2 重篤な有害事象....446
2.7.6.2.19.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象....446
2.7.6.2.19.2.4.4 臨床検査値....446
2.7.6.2.19.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目....446
2.7.6.2.19.3 結論....447
2.7.6.2.20 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00042 試験）....448
2.7.6.2.20.1 試験方法....448
2.7.6.2.20.2 試験成績....449
2.7.6.2.20.2.1 症例の内訳....449
2.7.6.2.20.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性....450
2.7.6.2.20.2.3 有効性の結果....452
2.7.6.2.20.2.3.1 主要評価項目：奏効率....452
2.7.6.2.20.2.3.2 副次的評価項目....453
2.7.6.2.20.2.3.2.1 客観的奏効率（ORR）....453
2.7.6.2.20.2.3.2.2 無増悪生存期間（PFS）....453
2.7.6.2.20.2.3.2.3 全生存期間（OS）....454
2.7.6.2.20.2.3.2.4 奏効期間（DOR）....454
2.7.6.2.20.2.3.2.5 病勢コントロール率（DCR）....454
2.7.6.2.20.2.4 安全性の結果....455
2.7.6.2.20.2.4.1 曝露状況....455
2.7.6.2.20.2.4.2 有害事象....455
2.7.6.2.20.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....457
2.7.6.2.20.2.4.3.1 死亡....457
2.7.6.2.20.2.4.3.2 重篤な有害事象....457
2.7.6.2.20.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象....458
2.7.6.2.20.2.4.4 臨床検査値....458

2.7.6.2.20.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 458
2.7.6.2.20.3 結論 458
2.7.6.2.21 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00008 試験） 459
2.7.6.2.21.1 試験方法 459
2.7.6.2.21.2 試験成績 460
2.7.6.2.21.2.1 症例の内訳 460
2.7.6.2.21.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 461
2.7.6.2.21.2.3 有効性の結果 462
2.7.6.2.21.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率 462
2.7.6.2.21.2.3.2 副次的評価項目 463
2.7.6.2.21.2.3.2.1 臨床的ベネフィット率（CBR） 463
2.7.6.2.21.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化率 463
2.7.6.2.21.2.3.2.3 無増悪生存期間（PFS） 465
2.7.6.2.21.2.3.2.4 ECOG PS のベースラインからの変化 465
2.7.6.2.21.2.3.3 探索的評価項目（FACT-B） 465
2.7.6.2.21.2.4 安全性の結果 465
2.7.6.2.21.2.4.1 曝露状況 465
2.7.6.2.21.2.4.2 有害事象 466
2.7.6.2.21.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 468
2.7.6.2.21.2.4.3.1 死亡 468
2.7.6.2.21.2.4.3.2 重篤な有害事象 469
2.7.6.2.21.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象 469
2.7.6.2.21.2.4.4 臨床検査値 469
2.7.6.2.21.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 469
2.7.6.2.21.3 結論 469
2.7.6.2.22 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（カプセル剤）［海外試験］（D9010C00008 試験） 470
2.7.6.2.22.1 試験方法 470
2.7.6.2.22.2 試験成績 471
2.7.6.2.22.2.1 症例の内訳 471
2.7.6.2.22.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 472
2.7.6.2.22.2.3 有効性の結果 474
2.7.6.2.22.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率 474
2.7.6.2.22.2.3.2 副次的評価項目 474
2.7.6.2.22.2.3.2.1 無増悪生存期間（PFS） 475
2.7.6.2.22.2.3.2.2 全生存期間（OS） 475
2.7.6.2.22.2.4 安全性の結果 475
2.7.6.2.22.2.4.1 曝露状況 475
2.7.6.2.22.2.4.2 有害事象 475
2.7.6.2.22.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 478
2.7.6.2.22.2.4.4 臨床検査値 478

2.7.6.2.22.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 478
2.7.6.2.22.3 結論 478

表目次

表 1 臨床試験一覧 31
表 2 試験方法の概略（D0816C00004 試験） 50
表 3 症例の内訳（D0816C00004 試験） 52
表 4 人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対集団）（D0816C00004 試験） 53
表 5 オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験） 56
表 6 オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験） 57
表 7 有害事象の分類別発現例数（パート A～C：安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験） 59
表 8 主な有害事象（パート A 合計又は B の発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計（パート A 及び B、安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験） 59
表 9 主な有害事象（パート C の発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計（パート C、安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験） 61
表 10 試験方法の概略（D081AC00001 試験） 63
表 11 症例の内訳：全患者（D081AC00001 試験） 66
表 12 人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験） 67
表 13 オラパリブ 400 mg（カプセル剤）投与後の曝露量に対する食事の影響（薬物動態解析対象集団）（D081AC00001 試験） 69
表 14 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験） 70
表 15 有害事象の分類別発現例数：パート B（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験） 70
表 16 主な有害事象（発現例数 2 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験） 71
表 17 主な有害事象（発現例数 5 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計：パート B（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験） 72
表 18 試験方法の概略（D0810C00024 試験） 74
表 19 症例の内訳：薬物動態フェーズ/継続投与フェーズ（PKP/CSP）[c]（D0810C00024 試験） 84

表 20　症例の内訳：継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）（D0810C00024 試験）.....85
表 21　症例の内訳：継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（D0810C00024 試験）.....86
表 22　症例の内訳：継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）（D0810C00024 試験）.....87
表 23　人口統計学的及びその他の基準値の特性：薬物動態フェーズ及び継続投与フェーズ [a]（D0810C00024 試験）.....88
表 24　人口統計学的及びその他の基準値の特性：継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）（D0810C00024 試験）.....89
表 25　人口統計学的及びその他の基準値の特性：継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（D0810C00024 試験）.....90
表 26　人口統計学的及びその他の基準値の特性：継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6 及び 8）（D0810C00024 試験）.....91
表 27　ベースライン時における患者の特性：ECOG PS-継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）（D0810C00024 試験）.....91
表 28　投与 8 週時点における腫瘍サイズの変化率（%）（グループ 6：全集団及び卵巣癌患者集団）（D0810C00024 試験）.....93
表 29　最良総合効果の要約：継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（D0810C00024 試験）.....93
表 30　オラパリブを錠剤及びカプセル剤で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....94
表 31　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（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....95
表 32　錠剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの初回投与後（投与 1 日目）及び定常状態（投与 29 日目）における薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....96
表 33　継続投与拡大フェーズにおけるオラパリブ錠剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（投与 1 日目、投与 29 日目及び投与 57 日目）（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....97
表 34　継続投与拡大フェーズ（グループ 8、1 及び 6）における錠剤及びカプセル剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（投与 29 日目及び投与 57 日目）（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....98
表 35　オラパリブ錠剤又はカプセル剤を単回投与したときの末梢血単核球（PBMC）中の PARP-1 の阻害率（%、平均値±標準誤差）（D0810C00024 試験）.....99
表 36　有害事象の分類別発現例数：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....100

表 37　有害事象の分類別発現例数：継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1、5.2）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....101
表 38　有害事象の分類別発現例数：用法・用量の異なる錠剤継続投与フェーズ（グループ 1、6，8）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....101
表 39　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....103
表 40　有害事象の要約：錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6、8）（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....107
表 41　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）.....111
表 42　試験方法の概略（D081BC00001 試験）.....116
表 43　症例の内訳（D081BC00001 試験）.....119
表 44　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D081BC00001 試験）.....120
表 45　最良総合効果の要約（抗腫瘍効果解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....121
表 46　投与 8 週目での標的病変サイズ及びベースラインからの変化率（抗腫瘍効果解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....122
表 47　オラパリブ単回経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....124
表 48　オラパリブ反復経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....125
表 49　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....127
表 50　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....128
表 51　試験方法の概略（D0810C00010 試験）.....131
表 52　症例の内訳（ITT 解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....134
表 53　人口統計学的及びその他の基準値の特性（マスバランス解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....134
表 54　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg 単回経口投与後のオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....136
表 55　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg 単回経口投与 168 時間後における放射能の糞尿中排泄率及びオラパリブの尿中排泄率（マスバランス解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....137
表 56　最良総合効果の要約（ITT 解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....137
表 57　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....138
表 58　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0810C00010 試験）.....139

表 59 試験方法の概略（D081CC00001 試験）.....142
表 60 症例の内訳（D081CC00001 試験）.....147
表 61 人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....148
表 62 オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びタモキシフェン（20 mg od）、アナストロゾール（1 mg od）又はレトロゾール（2.5 mg od）と併用投与したときのオラパリブの体内動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....152
表 63 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+タモキシフェン/オラパリブ）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....153
表 64 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+アナストロゾール/オラパリブ）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....153
表 65 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+レトロゾール/オラパリブ）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....154
表 66 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+タモキシフェン/タモキシフェン）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....155
表 67 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+アナストロゾール/アナストロゾール）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....155
表 68 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+レトロゾール/レトロゾール）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....156
表 69 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....157
表 70 主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....160
表 71 試験方法の概略（D0810C00001 試験）.....163
表 72 症例の内訳（全登録患者）（D0810C00001 試験）.....166
表 73 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0810C00001 試験）.....166
表 74 ベースライン時における患者特性（D0810C00001 試験）.....167
表 75 オラパリブ（カプセル剤）単回経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00001 試験）.....169
表 76 オラパリブ（カプセル剤）反復経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00001 試験）.....170
表 77 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0810C00001 試験）.....171
表 78 主な有害事象（合計 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0810C00001 試験）.....172
表 79 試験方法の概略（D0810C00002 試験）.....175
表 80 症例の内訳（ITT 解析対象集団）（D0810C00002 試験）.....178

表 81　人口統計学的及びその他の基準値の特性：ITT 解析対象集団（D0810C00002 試験）....179
表 82　ベースライン時における *BRCA1/2* 変異陽性卵巣癌患者特性：ITT 解析対象集団（D0810C00002 試験）....180
表 83　最良総合効果の要約（RECIST ガイドラインに基づく）：ITT 解析対象集団（D0810C00002 試験）....181
表 84　*BRCA1/2* 変異陽性患者における最良総合効果の要約（RECIST ガイドラインに基づく）：ITT 解析対象集団（58 例）（D0810C00002 試験）....182
表 85　オラパリブ単回投与後の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）....186
表 86　オラパリブ反復投与後 14 日目の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）....188
表 87　曝露期間の要約：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）....189
表 88　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）....190
表 89　主な有害事象（発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）....191
表 90　試験方法の概略（D0816C00005 試験）....196
表 91　症例の内訳（全患者）（D0816C00005 試験）....198
表 92　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）....199
表 93　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）....201
表 94　C_{max}、AUC 及び CL/F の幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害患者/肝機能正常患者）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）....202
表 95　有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）....203
表 96　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）....204
表 97　試験方法の概略（D0816C00006 試験）....207
表 98　症例の内訳（全患者）（D0816C00006 試験）....209
表 99　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）....210
表 100　オラパリブ（300 mg）を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）....213
表 101　腎機能正常患者に対する軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）....215
表 102　腎機能正常患者に対する中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）....215

表 103 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）....216
表 104 主な有害事象（合計 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）....217
表 105 試験方法の概略（D0816C00007 試験）....219
表 106 症例の内訳（パート A 及び B）（D0816C00007 試験）....222
表 107 症例の内訳（パート C）（D0816C00007 試験）....223
表 108 人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）....224
表 109 オラパリブ 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg od）と併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）....226
表 110 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（C_{max} 及び AUC）の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）....227
表 111 有害事象の分類別発現例数：パート A 及び B（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）....228
表 112 主な有害事象（発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A 及び B（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）....229
表 113 有害事象の分類別発現例数：パート C（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）....230
表 114 主な有害事象（発現例数≥5 例）の器官別大分類及び基本語別集計：パート C（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）....231
表 115 試験方法の概略（D0816C00008 試験）....234
表 116 症例の内訳：パート A（D0816C00008 試験）....237
表 117 症例の内訳：パート B（D0816C00008 試験）....238
表 118 人口統計学的及びその他の基準値の特性：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）....239
表 119 オラパリブ（300 mg、錠剤）を単独及びリファンピシン（600 mg）と併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）....241
表 120 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（C_{max} 及び AUC）の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）....242
表 121 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）....243
表 122 主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）....244
表 123 有害事象の分類別発現例数：パート B（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）....245
表 124 主な有害事象（発現例数≥3 例）の器官別大分類及び基本語別集計：パート B（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）....245
表 125 試験方法の概略（D0810C00007 試験）....248
表 126 症例の内訳（全患者解析対象集団）（D0810C00007 試験）....249

表 127　人口統計学的及びその他の基準値の特性（全患者解析対象集団）（D0810C00007 試験）.....250
表 128　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00007 試験）.....252
表 129　主な有害事象（いずれかのコホートで発現率>5%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00007 試験）.....253
表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）.....255
表 131　スクリーニング（来院 1）スケジュール（D0816C00002 試験）.....265
表 132　治験スケジュールー治験薬投与中及び中止時（D0816C00002 試験）.....268
表 133　治験スケジュールー治験薬投与中止後の追跡（D0816C00002 試験）.....271
表 134　治験スケジュールー病勢進行後及び/又は主要な（PFS）解析後に治験薬投与を継続している患者（D0816C00002 試験）.....273
表 135　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0816C00002 試験）.....277
表 136　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0816C00002 試験）.....278
表 137　PFS の主要解析の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....281
表 138　PFS の感度分析（FAS）（D0816C00002 試験）.....283
表 139　PFS2 の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....285
表 140　OS の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....286
表 141　TDT の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....288
表 142　TFST の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....289
表 143　TSST の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....290
表 144　改変した 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の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....292
表 145　最良総合効果（FAS）（D0816C00002 試験）.....294
表 146　曝露状況（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....296
表 147　治験薬の休薬及び減量例の要約（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....297
表 148　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....298
表 149　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....299
表 150　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....305
表 151　死亡の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....306
表 152　主な重篤な有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....308
表 153　治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....309
表 154　治験薬の休薬に至った有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....311
表 155　治験薬の減量に至った有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....312

表 156　試験方法の概略（D0810C00019 試験）.....315
表 157　試験スケジュール（D0810C00019 試験）.....323
表 158　症例の内訳：データカットオフ日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（全患者）（D0810C00019 試験）.....326
表 159　症例の内訳：データカットオフ日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（*BRCA* 変異陽性患者）（D0810C00019 試験）.....328
表 160　人口統計学的及びその他の基準値の特性：FAS（D0810C00019 試験）.....329
表 161　ベースライン時における患者特性の要約：FAS（D0810C00019 試験）.....330
表 162　*BRCA* 変異陽性患者の人口統計学的及びその他の基準値の特性（D0810C00019 試験）.....331
表 163　ベースライン時における患者特性の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....333
表 164　PFS の主要解析の要約：FAS（D0810C00019 試験）.....335
表 165　PFS の補助的解析及び感度分析の結果：FAS（D0810C00019 試験）.....337
表 166　探索的解析：TDT 及び TFST：FAS（D0810C00019 試験）.....339
表 167　探索的解析：TSST：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....339
表 168　主な副次的評価項目の要約（D0810C00019 試験）.....339
表 169　PFS の主要解析の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....344
表 170　主な副次的評価項目の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....347
表 171　休薬及び減量の要約：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....351
表 172　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....352
表 173　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....353
表 174　主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....355
表 175　死亡例の要約：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....357
表 176　重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....358
表 177　投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）.....361
表 178　有害事象の分類別発現例数：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....364
表 179　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....365
表 180　主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....367
表 181　死亡例の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....369
表 182　試験方法の概略（D0810C00009 試験）.....372
表 183　症例の内訳（D0810C00009 試験）.....374

表 184　人口統計学的及びその他の基準値の特性：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）.....374
表 185　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく）の要約：PPS（D0810C00009 試験）.....375
表 186　PFS（中央値）及び Kaplan-Meier 推定値：PPS（D0810C00009 試験）.....377
表 187　有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）.....378
表 188　主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）.....380
表 189　試験方法の概略（D0810C00012 試験）.....384
表 190　PFS 解析時点での症例の内訳：全患者（D0810C00012 試験）.....388
表 191　人口統計学的及びその他の基準値の特性：FAS（D0810C00012 試験）.....389
表 192　PFS 解析時点での病勢進行状態（治験担当医師による RECIST 評価）：FAS（D0810C00012 試験）.....390
表 193　PFS 解析（治験担当医師による RECIST 評価）の要約：FAS（D0810C00012 試験）.....390
表 194　主要な副次的有効性評価項目の要約：FAS（D0810C00012 試験）.....391
表 195　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00012 試験）.....394
表 196　主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00012 試験）.....395
表 197　試験方法の概略（D0810C00041 試験）.....399
表 198　症例の内訳（全登録患者）（D0810C00041 試験）.....404
表 199　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0810C00041 試験）.....405
表 200　ベースライン時における患者特性（FAS）（D0810C00041 試験）.....406
表 201　PFS 評価（RECIST ガイドラインに基づく独立中央判定）時の進行状況（FAS）（D0810C00041 試験）.....408
表 202　PFS のサブグループ解析結果の要約（FAS）（D0810C00041 試験）.....409
表 203　投与 9 及び 18 週目における腫瘍サイズの変化率（FAS）（D0810C00041 試験）.....410
表 204　オラパリブ単独投与後及び O/C4/P 併用投与後のオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....413
表 205　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後の非結合型カルボプラチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....414
表 206　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後のパクリタキセルの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....415
表 207　有害事象の分類別発現例数：データカットオフ日 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....417
表 208　主な有害事象（併用投与期のいずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....419

表 209　有害事象の分類別発現例数（維持投与期）：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....421
表 210　主な有害事象（維持投与期での発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....423
表 211　試験方法の概略（D0810C00020 試験）.....427
表 212　症例の内訳（卵巣癌患者）：全患者（D0810C00020 試験）.....430
表 213　症例の内訳（乳癌患者）：全患者（D0810C00020 試験）.....431
表 214　人口統計学的及びその他の基準値の特性（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....432
表 215　人口統計学的及びその他の基準値の特性（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....432
表 216　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく評価）の要約（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....433
表 217　ORR の要約（卵巣癌患者）：RECIST 有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....433
表 218　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく評価）の要約（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....434
表 219　DCR（16 週）の要約（卵巣癌患者）：有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....435
表 220　DCR（16 週）の要約（乳癌患者）：有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....435
表 221　PFS（RECIST ガイドラインに基づく評価）の中央値（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....438
表 222　PFS（RECIST ガイドラインに基づく評価）の中央値（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....439
表 223　有害事象の分類別発現例数（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....441
表 224　主な有害事象（7 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....442
表 225　有害事象の分類別発現例数（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....443
表 226　主な有害事象（3 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....444
表 227　試験方法の概略（D0810C00042 試験）.....448
表 228　症例の内訳：全患者（D0810C00042 試験）.....450
表 229　人口統計学的及びその他の基準値の特性（D0810C00042 試験）.....451
表 230　奏効率の要約：FAS（D0810C00042 試験）.....452
表 231　客観的奏効率（ORR）の要約：FAS-測定可能病変を有する集団（D0810C00042 試験）.....453
表 232　PFS（中央値）の要約：FAS（D0810C00042 試験）.....454
表 233　有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）.....455

表 234 主な有害事象（発現率 10%以上）の基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）....456
表 235 試験方法の概略（D0810C00008 試験）....459
表 236 症例の内訳（D0810C00008 試験）....461
表 237 人口統計学的及びその他の基準値の特性：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）....461
表 238 最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく）の要約：PPS（D0810C00008 試験）....462
表 239 PFS（中央値）及び Kaplan-Meier 推定値：PPS（D0810C00008 試験）....465
表 240 有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）....466
表 241 主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）....467
表 242 試験方法の概略（D9010C00008 試験）....470
表 243 症例の内訳（D9010C00008 試験）....472
表 244 人口統計学的及びその他の基準値の特性（D9010C00008 試験）....472
表 245 客観的奏効率（ORR）の要約：FAS（D9010C00008 試験）....474
表 246 有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D9010C00008 試験）....475
表 247 主な有害事象（いずれかの群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D9010C00008 試験）....476

図目次

図 1 オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験）....55
図 2 試験のフローチャート（D081AC00001 試験）....65
図 3 薬物動態フェーズ（PKP）及び継続投与フェーズ（CSP）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）....80
図 4 継続投与拡大フェーズ（CSEP）（グループ 1 及び 2）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）....81
図 5 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）[a]（グループ 3、4、5〔5.1、5.2、5.3 他〕、6 及び 7）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）....82
図 6 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ[a]（グループ 8）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）....83
図 7 試験のフローチャート（D081BC00001 試験）....118
図 8 オラパリブ単回経口投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）....123

図 9 オラパリブ反復経口投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....125
図 10 試験のフローチャート（D0810C00010 試験）.....133
図 11 試験のフローチャート：パート A（D081CC00001 試験）.....146
図 12 オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びタモキシフェン（20 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 1（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....150
図 13 オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びアナストロゾール（1 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 2（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....150
図 14 オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びレトロゾール（2.5 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 3（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）.....151
図 15 試験のフローチャート（D0810C00001 試験）.....165
図 16 用量漸増の概略図（D0810C00002 試験）.....177
図 17 *BRCA1/2* 変異陽性患者における腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット：ITT 解析対象集団（33 例）（D0810C00002 試験）.....183
図 18 オラパリブ単回投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）.....185
図 19 オラパリブ反復投与後（投与 14 日後）の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）.....187
図 20 オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）.....201
図 21 オラパリブ（300 mg）を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）.....213
図 22 試験のフローチャート（D0816C00007 試験）.....221
図 23 オラパリブ 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg od）と併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：パート A（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）.....226
図 24 試験のフローチャート（D0816C00008 試験）.....236
図 25 オラパリブ（300 mg、錠剤）を単独及びリファンピシン（600 mg）と併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）.....241
図 26 試験のフローチャート（D0816C00002 試験）.....264
図 27 症例の内訳（D0816C00002 試験）.....276
図 28 PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....282
図 29 PFS のサブグループ別フォレストプロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....284

図 30　PFS2 の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....286
図 31　OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....287
図 32　TDT の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....288
図 33　TFST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....290
図 34　TSST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....291
図 35　改変した 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の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....293
図 36　試験のフローチャート（D0810C00019 試験）.....322
図 37　PFS の Kaplan-Meier プロット：FAS（D0810C00019 試験）.....336
図 38　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット：FAS（D0810C00019 試験）.....338
図 39　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット：FAS（D0810C00019 試験）.....341
図 40　PFS の Kaplan-Meier プロット：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）.....345
図 41　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット：*BRCA* 変異状態別（FAS）（D0810C00019 試験）.....346
図 42　OS のサブグループ解析のフォレストプロット：FAS（D0810C00019 試験）.....348
図 43　*BRCA* 変異陽性サブグループの OS の Kaplan-Meier プロット（D0810C00019 試験）.....349
図 44　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（400 mg bd 群）：PPS（D0810C00009 試験）.....377
図 45　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（100 mg bd 群）：PPS（D0810C00009 試験）.....377
図 46　試験デザイン（D0810C00012 試験）.....387
図 47　試験のフローチャート（D0810C00041 試験）.....403
図 48　PFS の Kaplan-Meier プロット（独立中央判定）（FAS）（D0810C00041 試験）.....407
図 49　オラパリブ単独投与後及び O/C4/P 併用投与後のオラパリブの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....412
図 50　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後の非結合型カルボプラチンの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....413
図 51　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後のパクリタキセルの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）.....414
図 52　試験のフローチャート（D0810C00020 試験）.....429
図 53　標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（卵巣癌患者）：FAS（D0810C00020 試験）.....436
図 54　標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（乳癌患者）：FAS（D0810C00020 試験）.....437
図 55　PFS の Kaplan-Meier プロット（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....439
図 56　PFS の Kaplan-Meier プロット（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....440

図 57　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（400 mg bd 群）：PPS（D0810C00008 試験）.....464
図 58　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（100 mg bd 群）：PPS（D0810C00008 試験）.....464

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
AJCC	American Joint Committee on Cancer：米国癌合同委員会
ALT	Alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
ANC	Absolute neutrophil count：絶対好中球数
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
ANOVA	Analysis of variance：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
$AUC_{(0-12)}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 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
$AUC_{(0-t)}$	Area under plasma concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification：投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-\tau)}$	Area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve during 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
$AUC_{ss(0-10)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 10 h (steady state)：定常状態における投与後 0 時間から 10 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
bd	Twice daily：1 日 2 回
BMI	Body mass index：ボディ・マス指数
BRCA	Breast cancer susceptibility gene, ie, *BRCA1* and *BRCA2*：乳癌感受性遺伝子。すなわち、*BRCA1* 及び *BRCA2*
Integrated 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 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 Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis* 検査、BRAC*Analysis*®検査）
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 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

略語及び専門用語	用語の説明
CA-125	Cancer antigen 125 (tumour biomarker) ：腫瘍抗原 125（腫瘍マーカー）
CBR	Clinical Benefit Rate：臨床的ベネフィット率
cfDNA	Cell free DNA：循環遊離 DNA
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance：経口クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments：米国における臨床検査室改善法
CL_R	腎クリアランス
CL_{ss}/F	定常状態における経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma drug 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
CRF	Case Report Form：症例報告書
$C_{ss, max}$	Maximum plasma drug concentration at steady-state：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss, min}$	Minimum plasma drug at steady-state：定常状態におけるトラフ血漿中濃度
$C_{ss,avg}[AUC_{(0-\tau)}/\tau]$	定常状態における平均血漿中濃度
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0：有害事象共通用語規準 3.0 版
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DCR	Disease Control Rate：病勢コントロール率
DLT	Dose Limiting Toxicity：用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DOR	Duration of Response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
eCRF	Electronic Case Report Form：電子症例報告書
EQ-5D-5L/EQ-5D	EuroQoL five dimensions, five level (EQ-5D-5L) health state utility index
ER	Estrogen Receptor：エストロゲン受容体
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer
FAS	Full analysis set：最大解析対象集団
FI	Fluctuation index：変動指数
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics：世界産婦人科学会
FOSI	FACT/NCCN Ovarian Symptom Index：FACT-O 症状指数
FSH	Follicle stimulating hormone：卵胞刺激ホルモン
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
HER2	human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HGSC	High-grade serous ovarian cancer：高悪性度漿液性卵巣癌
HIV	Human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス

略語及び専門用語	用語の説明
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRQoL	Health related quality of life：健康関連の生活の質
IC_{50}	Concentration for 50% inhibition：50%阻害濃度
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
LH	Luteinizing hormone：黄体形成ホルモン
MCV	Mean cell volume：平均赤血球容積
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
MedDRA/J	The Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese：ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model for repeated measures：反復測定混合モデル
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像診断
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
MSI	MicroSatellite Instability status：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
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
N-DMT	N-desmethyl tamoxifen：N-脱メチルタモキシフェン
NE	Not evaluable：評価不能
NED	No evidence of disease：無病状態
NOS	Not otherwise specified：詳細不明
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
PAR	Poly (ADP-ribose) ：ポリ（ADP-リボース）
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase：ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ
PARP-1	Poly (ADP-ribose) polymerase-1 enzyme：ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ-1 酵素
PBMC(s)	Peripheral Blood Mononuclear Cell (s)：末梢血単核球
PD	Progressive disease：病勢進行
PFS2	Time from 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
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PgR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PGx	Pharmacogenomics：ファーマコゲノミクス
PID	PARP inhibitory dose：PARP 阻害用量
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics：薬物動態/薬力学
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response：部分奏効
PS	Performance status：パフォーマンスステータス

略語及び専門用語	用語の説明
QOL	Quality of Life：生活の質
QT	QT interval of ECG：QT 間隔
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval (Fridericia's formula)：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
R_{ac}(AUC)	Accumulation ratio of steady state AUC_{tau} to first dose AUC_{tau}
$R_{ac}(C_{max})$	Accumulation ratio of steady state C_{maxtau} to first dose C_{maxtau}
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
RR	RR interval of ECG：RR 間隔
SAP	Statistical Analysis Plan：統計解析計画書
SD	Standard deviation or Stable disease (depends on context)：標準偏差又は安定（文脈による）
SpO_2	Blood oxygen saturation level：血中酸素飽和度
$t_{½}$	Elimination half-life：消失半減期
$t_{½\lambda z}$	Half-life associated with terminal slope (λ_z) of a semi-logarithmic concentration-time curve [time]
t*BRCA*	Tumour *BRCA*：腫瘍の *BRCA* 遺伝子
tds	Three times a day：1 日 3 回
TDT	Time to Discontinuation of Treatment: Time to discontinuation of olaparib/placebo treatment or death：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 from randomisation to first subsequent therapy or death：無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
TNBC	Triple Negative Breast Cancer：トリプルネガティブ（ER、PgR、HER2 陰性）乳癌患者
TOI	Trial Outcome Index（身体症状及び活動状況、並びにその他心配な点の FACT の尺度で構成される）
$t_{ss,½}$	定常状態における消失半減期
$t_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
TSST	Time to Second Subsequent Therapy or death: Time from randomisation to the start of second subsequent therapy or death：無作為割付けから 2 回目の後治療開始又は死亡までの期間
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
V/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積
V_{ss}/F	Steady state volume of distribution：定常状態における分布容積
V_z/F	分布容積
λ_z	Smallest (slowest) disposition (=hybrid) rate constant [time-1]

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0816C00004 英国、ベルギー、デンマーク、オランダ	5.3.1.1.1	薬物動態	無作為化、非盲検、クロスオーバー（パート A）	オラパリブ錠 パート A：300 mg 単回投与 パート B 及び C：300 mg bd	60 例	標準治療が奏効しない進行固形癌患者	パート A：単回投与をクロスオーバー法で投与 パート B：5 日間 パート C：12 カ月間	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外 第 I 相 **参考資料**： 安全性	D081AC00001 英国、ベルギー、オランダ	5.3.1.1.2	薬物動態（カプセル剤に対する食事の影響）	無作為化、非盲検、多施設共同 パート A：3 期クロスオーバー試験 パート B：パート A 終了後 2 週間以内に開始する反復投与試験	パート A：オラパリブカプセル 400 mg（50 mg カプセルを 8 カプセル）を 3 回単回投与 パート B：パート A 終了後オラパリブカプセル 400 mg（50 mg カプセルを 8 カプセル）bd を反復投与	割付け例数：32 例	進行固形癌患者	パート A：単回投与をクロスオーバー法で 3 回投与 パート B：6 カ月（治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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）	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 I 相 **評価資料：** 安全性、臨床薬理	D0810C00024 英国、スイス、ベルギー、オーストラリア	5.3.1.2.1	薬物動態（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）	無作為化、2 期クロスオーバー	カプセル剤： 単回投与：50～400 mg、反復投与：400 mg bd 錠剤： 単回投与：25～250 mg、反復投与：200～450 mg bd	PKP/CSP：18 例 CSEP G1：24 例 G2：9 例 G3：6 例 G4：6 例 G5：6 例 G5.1：7 例 G5.2：6 例 G6：53 例 G8：62 例	進行固形癌患者	PKP：単回投与のクロスオーバー試験 継続投与期：忍容しがたい毒性が発現する又は他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、PKP：薬物動態フェーズ、CSP：継続投与フェーズ、CSEP：継続投与拡大フェーズ、G：グループ

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
国内 第 I 相 **評価資料**： 安全性、臨床薬理	D081BC00001 日本	5.3.3.2.1	安全性	非盲検、用量漸増	コホート 1 オラパリブ錠 200 mg 単回及び bd コホート 2 オラパリブ錠 300 mg 単回及び bd コホート 3 オラパリブ錠 300 mg bd	23 例	進行固形癌患者	コホート 1 及び 2：単回投与後 1 サイクル（28 日）。その後中止基準に該当するまで コホート 3：中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書
海外 第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0810C00010 英国	5.3.3.2.2	薬物動態（マスバランス）	非盲検、非無作為化 マスバランス期と継続投与期から構成	マスバランス期： [^{14}C]-オラパリブカプセル 100 mg（[^{14}C]-オラパリブ 50 mg カプセル×1 及びオラパリブ〔非標識〕50 mg カプセル×1）を単回経口投与 継続投与期：オラパリブカプセル 100 mg bd	6 例	進行固形癌患者	マスバランス期：単回投与 継続投与期：患者に忍容しがたい毒性が発現するまで、及び治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで投与を継続	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D081CC00001 英国、ベルギー、デンマーク、フランス、オランダ	5.3.3.2.3	薬物動態（各内分泌療法剤との薬物相互作用）	非盲検、非無作為化、並行群間比較、多施設共同試験 パート A：各内分泌療法剤との薬物相互作用試験 パート B：オラパリブ継続投与	パート A：オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）、タモキシフェン 60 mg od/20 mg od、アナストロゾール 1 mg od、レトロゾール 2.5 mg od 以上いずれも反復投与 パート B：オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）	79 例（コホート 1：30 例、コホート 2：23 例、コホート 3：26 例）	進行固形癌患者	パート A：オラパリブは投与期間 1 及び 3 で各 5 日間、内分泌療法剤は投与期間 2 及び 3 で計 15～34 日間 パート B：治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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	完了 完全な報告書

od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
国内第 I 相 **参考資料**： 安全性	D0810C00001 日本	5.3.3.2.4	安全性	非盲検、用量漸増	単回経口投与： オラパリブカプセル 100 mg、 200 mg、400 mg 反復経口投与： オラパリブカプセル 100 mg bd、 200 mg bd、400 mg bd	12 例（割付け）	進行固形癌患者	単回及び反復（28 日）	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 I 相 **参考資料**：安全性	D0810C00002 英国、オランダ、ベルギー、ポーランド	5.3.3.2.5	安全性、忍容性、DLT、PID、MTD	漸増期（非盲検、用量漸増、非無作為化）及び拡大期の 2 期からなる多施設共同試験	漸増期：オラパリブカプセル 10 mg od～600 mg bd 拡大期：オラパリブカプセル 200 mg bd	割付け例数：合計 98 例（漸増期 46 例及び拡大期 52 例）	進行固形癌患者	漸増期：2 サイクル。ただし、治験担当医師の判断で臨床的ベネフィットがあり、DLT の発現がなく忍容性がある間は 2 サイクル目以降の継続投与が可能。 拡大期：DLT の発現がなく忍容性のある患者には、臨床上のベネフィットがあると治験担当医師が判断する限り投与を継続	完了 完全な報告書

DLT：用量制限毒性、PID：PARP 阻害用量、MTD：最大耐量、od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外 第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0816C00005 4 カ国：英国、オランダ、ベルギー及びフランス	5.3.3.3.1	薬物動態（肝機能障害の影響）	パート A：非盲検、並行群間比較試験 パート B：パート A 投与後 2 週間以内に開始する反復投与試験	パート A オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与 パート B オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を反復経口投与	軽度肝機能障害患者：10 例 中等度肝機能障害患者：1 例 肝機能正常患者：13 例	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	パート A：単回投与 パート B：12 カ月（治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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）	継続中/中間報告書（パート A の中等度肝機能障害患者及びパート B は、補遺として報告する予定である）

bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外 第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0816C00006 5 カ国：英国、オランダ、ベルギー、デンマーク、フランス	5.3.3.3.2	薬物動態（腎機能障害の影響）	パート A：非盲検、並行群間比較試験 パート B：パート A 投与後 2 週間以内に開始する反復投与試験	パート A オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与 パート B オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を反復経口投与	軽度腎機能障害患者：15 例 中等度腎機能障害患者：14 例 腎機能正常患者：15 例	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	パート A：単回投与 パート B：12 カ月（治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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）	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0816C00007 英国、ベルギー、デンマーク、オランダ	5.3.3.4.1	薬物動態（イトラコナゾールとの薬物相互作用）	3 つのパートからなる非無作為化、非盲検 パート A：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 パート B：オラパリブの反復投与（5 日間） パート C：オラパリブの反復投与（12 カ月）	パート A： オラパリブ 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）単回経口投与を 2 回 イトラコナゾール 200 mg od を反復経口投与 パート B： オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を反復経口投与 パート C： オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を反復経口投与	59 例（割付け）	進行固形癌患者	パート A：オラパリブ単回投与 2 回 パート B：オラパリブ反復投与 5 日間 パート C：12 カ月（治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、病勢進行を認める、又は臨床的ベネフィットがないと判断するまで、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）	完了 完全な報告書

od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0816C00008 ベルギー、オランダ	5.3.3.4.2	薬物動態（リファンピシンとの薬物相互作用）	2 つのパートからなる非無作為化、非盲検試験 パート A：リファンピシンとの薬物相互作用試験 パート B：パート A 投与後 2 週間以内に開始する反復投与試験	パート A：オラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）の単回投与を 2 回 リファンピシン 600 mg od を反復投与 パート B：オラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を反復投与	22 例（割付け）	進行固形癌患者	パート A：オラパリブ単回投与 2 回 パート B：12 カ月間（治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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）	完了 完全な報告書
海外第 I 相 **参考資料：** 安全性 臨床薬理	D0810C00007 英国、ラトビア、ポーランド、スロヴァキア、ウクライナ	5.3.4.2.1	有効性	非盲検、無作為化、多施設共同	オラパリブカプセル 5 つのコホート： 10 mg bd 30 mg bd 100 mg bd 200 mg bd 400 mg bd	60 例（5 つのコホート各 12 例）	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	手術前 4～5 日間	完了 完全な報告書

od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
国際共同 第 III 相 **評価資料：** 有効性/安全性 臨床薬理	D0816C00002 日本他 計 16 カ国	5.3.5.1.1	有効性	無作為化、二重盲検プラセボ対照、多施設共同	オラパリブ 150 mg 錠/100 mg 錠 プラセボ錠 300 mg bd	割付け例数：合計 295 例（オラパリブ群 196 例 プラセボ群 99 例）	*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発高悪性度漿液性卵巣癌患者（原発性腹膜癌及び/又は卵管癌患者を含む）又は高悪性度類内膜卵巣癌患者で、白金製剤による化学療法を最低 4 サイクル受けており、無作為割付け時に CR 又は PR の状態にある患者	改変した RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づく画像診断による客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は治験担当医師によって治療ベネフィットがあると判断され、その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。	継続中/完全な報告書（最終 OS データは補遺として報告する予定である）

bd：1 日 2 回投与、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、CR：完全奏効、PR：部分奏効、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、OS：全生存期間

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 II 相 **評価資料：** 有効性/安全性	D0810C00019 英国他 計 16 カ国	5.3.5.1.2	有効性	プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検	オラパリブ 50 mg カプセル プラセボカプセル 400 mg bd	割付け例数：合計 265 例（オラパリブ群：136 例、プラセボ群：129 例）	白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者	病勢進行を認めるまで、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットがないと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで、投与継続可能とした。	完了 完全な報告書
海外第 II 相 **参考資料：** 安全性	D0810C00009 米国、オーストラリア、ドイツ、スペイン、スウェーデン	5.3.5.1.3	有効性	非盲検、非比較、多施設共同	オラパリブ 50 mg カプセル 400 mg bd、100 mg bd	57 例（400 mg bd 群 33 例、 100 mg bd 群 24 例）	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有し、組織学的又は細胞学的に進行卵巣癌（ステージ IIIB/IIIC/IV 期）と確認されている患者	患者に明らかな臨床的ベネフィットがなくなるまで、又は患者が試験を中止するまで投与	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 II 相 **参考資料：** 安全性	D0810C00012 英国他計 9 カ国	5.3.5.1.4	有効性	非盲検、無作為化	オラパリブ 50 mg カプセル： 200 mg bd、400 mg bd ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤：50 mg/m^2	オラパリブ 200 mg bd 群： 32 例、 400 mg bd 群： 32 例、 ドキソルビシン群：33 例	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有し、組織学的又は細胞学的に進行卵巣癌（ステージ IIIB/IIIC/IV 期）と確定されており、白金製剤を用いた化学療法による治療に奏効が認められなかった患者	臨床上のベネフィットが認められなくなるまで（画像診断上の PD 確定など）、又は他の中止基準に該当するまで ドキソルビシンでは更に診療ガイドラインによるアントラサイクリンの生涯最大累積投与量に到達するまで	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、PD：病勢進行

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
国際共同 第 II 相 **参考資料**： 安全性 臨床薬理	D0810C00041 日本他 計 12 カ国	5.3.5.1.5	有効性 安全性	非盲検、無作為化	オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群： 併用投与期：オラパリブカプセル 200 mg bd カルボプラチン IV 投与（投与 1 日目：AUC 4）+パクリタキセル IV 投与（投与 1 日目：175 mg/m^2） 維持投与期：オラパリブカプセル 400 mg bd カルボプラチン+パクリタキセル群： カルボプラチン IV 投与（投与 1 日目：AUC 6）+パクリタキセル IV 投与（投与 1 日目：175 mg/m^2）	162 例	白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者	オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群： 6 サイクル（1 サイクル：21 日）+維持投与期 カルボプラチン+パクリタキセル群： 6 サイクル（1 サイクル：21 日） オラパリブの継続投与はしない。	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、IV：静脈内投与

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 II 相 **参考資料：** 安全性	D0810C00020 カナダ	5.3.5.2.1	有効性	非盲検、非無作為化	オラパリブ 50 mg カプセル 400 mg bd	卵巣癌患者（*BRCA* 変異陽性患者：17 例、*BRCA* 変異状態不明患者：48 例） 乳癌患者（*BRCA* 陽性患者：10 例、*BRCA* 変異状態不明患者：16 例）	*BRCA* 変異陽性又は再発高悪性度漿液性/未分化卵管卵巣癌 *BRCA* 変異陽性又は ER、PgR、HER2 陰性乳癌患者	明らかに臨床的ベネフィットがないと判断されるまで、又は患者が試験を中止するまで	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、ER：エストロゲン受容体、PgR：プロゲステロン受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 II 相 **参考資料：** 安全性	D0810C00042 イスラエル他計 6 カ国	5.3.5.2.2	有効性	非盲検、非無作為化、非比較、多施設共同	オラパリブ 50 mg カプセル 400 mg bd	298 例（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）	*BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異を有することが確定している進行癌患者	本試験では決められた投与期間は設定していない。客観的病勢進行が認められるまで、中止基準に該当せず、投与によりベネフィットがあると治験担当医師が判断する間オラパリブの投与を可能とした。	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 II 相 **参考資料：** 安全性	D0810C00008 英国他計 6 カ国	5.3.5.4.1	有効性	非盲検、非比較、多施設共同	オラパリブ 50 mg カプセル 400 mg bd、100 mg bd	54 例（400 mg bd 群 27 例、 100 mg bd 群 27 例）	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有し、組織学的又は細胞学的に局所進行（根治手術及び/又は根治的放射線療法が不能）又は転移性乳癌（ステージ IIIB/IIIC 又は IV 期）であると確認された患者	患者に明らかな臨床的ベネフィットがなくなるまで、又は患者が試験を中止するまで投与	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子

表 1　　臨床試験一覧

試験の相 提出目的	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の主要目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬 用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験進行状況/報告書の種類
海外第 II 相 **参考資料：** 安全性	D9010C00008 米国	5.3.5.4.2	有効性	非盲検、多施設共同	オラパリブ 50 mg カプセル 400 mg bd	33 例（MSI-H 群：13 例、非 MSI-H 群：20 例）	治療歴を有する IV 期の測定可能な結腸直腸癌患者で、MSI の状態で層別された患者	患者に病勢進行が認められるまで又は同意撤回するまで投与を継続した。	完了 完全な報告書

bd：1 日 2 回投与、MSI：マイクロサテライト不安定性、MSI-H：MSI 高メチル化

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 食事の影響試験［海外試験］（D0816C00004 試験）

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2に示す。

表 2 試験方法の概略（D0816C00004 試験）

項目	内容
治験の課題	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評価する無作為化非盲検第 I 相試験
治験の目的	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評価する。 副次的目的： • 進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠経口投与後の QT 間隔に対する影響を検討する。 • 進行固形癌患者を対象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多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	高脂肪食を 30 分間以内に摂取可能であり、標準治療が奏効しない 18 歳以上の進行固形癌患者
症例数	目標症例数：48 例（評価可能な患者 42 例を試験完了とするため） 割付け例数：60 例（食後/空腹時：32 例、空腹時/食後：28 例）
治験薬	オラパリブ 100 mg 及び 150 mg 錠
用法・用量	パート A：オラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）をクロスオーバー（空腹時又は高脂肪食後）で単回経口投与 パート B：オラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を 5 日間経口投与 パート C：オラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を経口投与
投与期間	パート A：オラパリブ 300 mg を空腹時又は高脂肪食後の 2 回経口投与。1 回目と 2 回目の投与間には 5～14 日間の休薬期間を設けた。 パート B：パート A 終了 5～14 日間の休薬後にオラパリブ 300 mg bd を 5 日間経口投与した。 パート C：パート B 終了後引き続きオラパリブ 300 mg bd を 12 カ月間（パート C での最終患者登録以降）、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投与を継続した。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V_z/F、$t_{½}$

表 2　　試験方法の概略（D0816C00004 試験）

項目	内容
	副次的評価項目： 薬力学：補正 QT 間隔（QT/RR） 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図検査、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）
解析方法	安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者を含めた。薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 回の治療期（食後又は空腹時）にオラパリブの投与を受け、評価可能な薬物動態プロファイルが得られた患者とした。QT 間隔の解析対象集団は、オラパリブ投与前日及び投与後に時間を一致させた QT/QTc 間隔が評価され、その評価時点が 1 時点以上あった患者とした。なお、QT/QTc 間隔は、パート A の投与前日と投与 1 日目（1 期又は 2 期）、及びパート B の投与前日と投与 5 日目のそれぞれで同時刻に測定した。 パート A の統計解析の目的は、錠剤で投与したオラパリブの体内動態に与える食事の影響を評価することであった。薬物動態解析対象集団を対象に、オラパリブの C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$を対数変換後、混合効果モデル（分散分析）によりそれぞれ別個に解析を行った。このモデルでは、投与順序、処置（食後及び空腹時）を固定効果とし、患者を変量効果とした。空腹時投与に対する食後投与の C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何最小二乗平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。AUC（又は $AUC_{(0-t)}$）及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の両側 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にある場合、オラパリブの体内動態に与える食事の影響をなしと判断することとした。t_{max} については、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて空腹時投与と食後投与の比較を行い、中央値の差（空腹時-食後）及び Lehman 推定値とその 90% CI も算出した。 心電図検査データの要約は、QT 間隔の解析対象集団に対し、処置（食後及び空腹時）、かつパート A の試験日ごと、及びパート B の試験日ごとに提示した。パート B における心電図検査の結果は各測定時点における各患者について 3 回記録された測定値の平均値を示した。薬力学データ（測定値及び投与 1 日目のベースライン〔投与前値〕からの変化量）は、記述統計を用いて要約し一覧で示した。QT/QTc 間隔の外れ値は、オラパリブ投与後の測定値が 450 ms 超、又はベースラインからの延長が 30 ms 超であることと定義した。オラパリブの投与開始後のいずれかの測定時期においてこの外れ値の基準に該当した測定値を有する患者の例数及び割合を、パート A の処置（食後及び空腹時）ごと及びパート B の試験日ごと（投与-1 日目及び投与 5 日目）に算出した。 パート C で収集したデータは、安全性解析対象集団のすべての患者に対して一覧にするとともに、以下の項目を含めた要約表にまとめた。すなわち、患者背景、ベースラインデータ、併用薬情報、オラパリブの投与を受けた患者数、試験完了患者数及び投与中止に至った患者数、投与開始から終了までの期間情報であった。なお、パート C における安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者を含めた。また、オラパリブが実際に投与された日数を予定投与日数で除して算出した投与遵守状況（%）についても要約表を作成した。 オラパリブの安全性プロファイルは、有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数及

表 2　　試験方法の概略（D0816C00004 試験）

項目	内容
	び体温）、心電図検査及び臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査〔凝固系を含む〕及び尿検査）により評価した。パート C では、ベースラインデータと比較して増悪したと考えられる新たな又は悪化した身体所見のみを有害事象として集積した。
治験実施施設	11 施設（4 カ国：英国、ベルギー、デンマーク、オランダ）
治験期間	2013 年 9 月 24 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　症例の内訳

本試験に登録された 80 例のうち、60 例（男性 14 例、女性 46 例）がパート A に無作為割り付けされ（クロスオーバーの 1 回目の単回経口投与として 32 例が食後〔高脂肪食〕投与に、28 例が空腹時投与）、60 例全例がオラパリブの投与を受けた。パート A では 60 例全例が試験を完了し、3 例（原疾患に起因する死亡、病勢進行及びパート B での継続不能各 1 例）を除いた 57 例がパート B へ移行した。

パート B では、試験期間中、病勢進行により試験を中止した 1 例を除く 56 例がパート B を完了した。なお、パート B 完了後、1 例が病勢進行によりパート C に移行しなかった（表 3）。

パート C では、パート B から移行した 55 例のうち、51 例（原疾患の悪化 41 例、有害事象の発現及び臨床効果の欠如が各 4 例、死亡及び同意撤回が各 1 例）を除いた 4 例が 12 カ月間の試験を完了した。

表 3　　症例の内訳（D0816C00004 試験）

	例数（%）		
	食後→空腹時	空腹時→食後	合計
登録例[a]	―	―	80
無作為割付け例	32 (100)	28 (100)	60 (100)
非無作為割付け例	―	―	20
有害事象[b]	―	―	1 (5.0)
選択基準不適格[b]	―	―	18 (90.0)
同意撤回[b]	―	―	1 (5.0)
投与例[c]	32 (100)	28 (100)	60 (100)
未投与例[c]	0	0	0
試験完了例（パート A）[d]	32 (100)	28 (100)	60 (100)
試験中止例（パート A）[d]	0	0	0
試験完了例（パート B）[d]	30 (93.8)	26 (92.9)	56 (93.3)
試験中止例（パート B）[d]	0	1 (3.6)	1 (1.7)
病勢進行[e]	0	1 (100)	1 (100)

表 3　　症例の内訳（D0816C00004 試験）

	例数（%）		
	食後→空腹時	空腹時→食後	合計
パート C 移行例 [f]	30 (100)	25 (96.2)	55 (98.2)

a　同意取得例
b　非無作為化割付け例数より算出
c　無作為化割付け例数より算出
d　投与例数より算出
e　パート B での試験中止例数より算出
f　パート A 及び B の試験完了例数より算出
D0816C00004 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 4に示す。

パート A では、女性 46 例及び男性 14 例、平均年齢は 59.3 歳（範囲：36～85 歳）、白人が 98.3%でヒスパニック系/ラテン系はいなかった。58 例（96.7%）の患者が米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 1 以下であり、その内訳はスコア 0（日常生活が制限なく行える）26 例（43.3%）及びスコア 1（激しい活動は制限される）32 例（53.3%）であった。原発腫瘍部位は卵巣（21 例、35.0%）が最も多く、次いで乳房（10 例、16.7%）、肺（5 例、8.3%）、結腸直腸（3 例、5.0%）、腹膜及び前立腺（各 2 例、3.3%）であった。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性は、対象となる患者集団の特性を代表するものであった。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべき特性は認められなかった。

表 4　　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対集団）（D0816C00004 試験）

人口統計学的特性	食後→空腹時 32 例	空腹時→食後 28 例	合計 60 例
年齢（歳）			
例数	32	28	60
平均値	60.5	58.0	59.3
SD	12.86	10.16	11.65
中央値	59.5	60.0	60.0
最小値	36	37	36
最大値	85	74	85
年齢区分（歳）、例数（%）			
<40	2 (6.3)	1 (3.6)	3 (5.0)
≥40 - 65	17 (53.1)	19 (67.9)	36 (60.0)
≥65	13 (40.6)	8 (28.6)	21 (35.0)
合計	32 (100)	28 (100)	60 (100)
身長（cm）			

表 4　　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対集団）（D0816C00004 試験）

人口統計学的特性	食後→空腹時 32 例	空腹時→食後 28 例	合計 60 例
例数	32	28	60
平均値	167.1	169.1	168.0
SD	6.84	9.23	8.04
中央値	167.5	167.5	167.5
最小値	150	158	150
最大値	178	193	193
体重（kg）			
例数	32	28	60
平均値	75.4	76.2	75.8
SD	12.69	14.65	13.53
中央値	76.5	76.5	76.5
最小値	51	48	48
最大値	98	104	104
BMI（kg/m^2）			
例数	32	28	60
平均値	27.09	26.65	26.89
SD	4.951	4.812	4.850
中央値	27.09	26.70	27.07
最小値	18.3	17.3	17.3
最大値	40.0	36.3	40.0
性別、例数（%）			
女性	25 (78.1)	21 (75.0)	46 (76.7)
男性	7 (21.9)	7 (25.0)	14 (23.3)
合計	32 (100)	28 (100)	60 (100)
人種、例数（%）			
白人	32 (100)	27 (96.4)	59 (98.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0
アジア人	0	0	0
ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0	0	0
アメリカンインディアン/アラスカ先住民	0	0	0
その他	0	1 (3.6)	1 (1.7)
合計	32 (100)	28 (100)	60 (100)
民族、例数（%）			
ヒスパニック系/ラテン系	0	0	0
ヒスパニック系/ラテン系以外	32 (100)	28 (100)	60 (100)
合計	32 (100)	28 (100)	60 (100)

SD：標準偏差
D0816C00004 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

2.7.6.2.1.2.3　　薬物動態の結果

オラパリブ錠 300 mg を高脂肪食摂取後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 1及び表 5に、統計解析結果を表 6に示す。

オラパリブの AUC 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$は、空腹時投与と比較して、食後投与により約 8%増加した（幾何最小二乗平均値の比：1.08、90% CI：1.01～1.16）。この増加は統計学的に有意ではあったが、90% CI は 0.8～1.25 の範囲内にあり、オラパリブの AUC に食事による影響は認められなかった。一方、C_{max} は食後投与により統計学的に有意に約 21%低下した（幾何最小二乗平均値の比：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）に約 2.5 時間の遅延が認められた。この t_{max} の遅延は患者によって顕著に認められる例があった（t_{max} の範囲：1～12 時間）。

食後投与又は空腹時投与のいずれにおいても、AUC の幾何変動係数は同程度（55～57%）であったことから、AUC の個体間変動に食事による顕著な影響はないものと考えられた。また、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F についても食事による影響はなかった。

結論として、オラパリブを食後投与したとき、t_{max} の遅延に伴い、C_{max} は低下したが、AUC の増加はわずかであり、吸収量に顕著な影響は認められなかった。

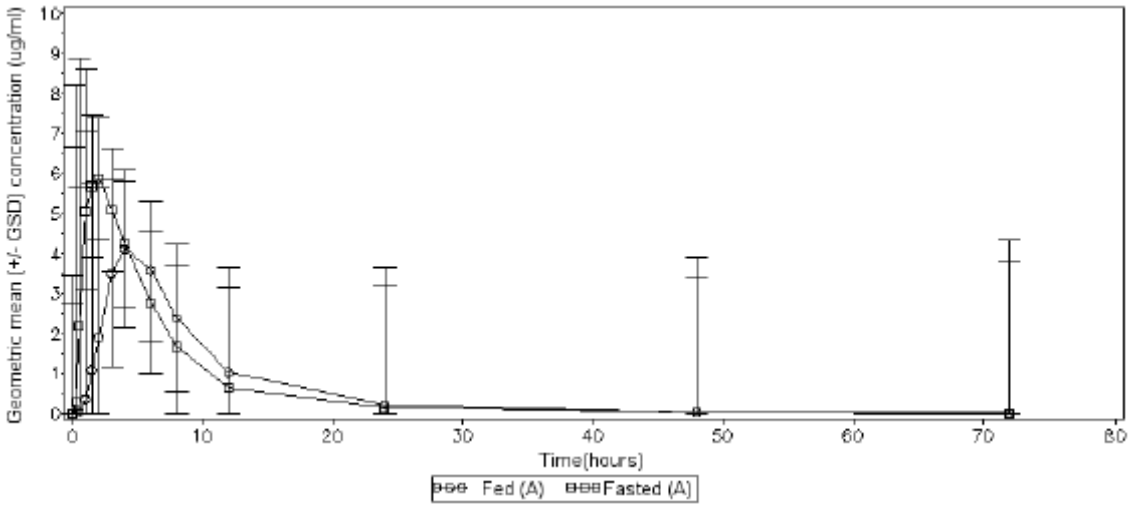


図 1　　オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験）

幾何平均値±幾何標準偏差値（GSD）で示した。
○：食後、□：空腹時
D0816C00004 試験の治験総括報告書　図 11.2.2.2 から引用

表 5　　オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験）

パラメータ	記述統計量	食後 56 例	空腹時 56 例
C_{max} (μg/mL)	例数 [a]	54	55
	幾何平均値 [b]	5.476	7.004
	CV (%) [b]	40.5	35.0
t_{max} (h)	例数 [a]	54	55
	中央値	4.00	1.50
	最小値	1.00	0.50
	最大値	11.97	5.85
AUC (μg·h/mL)	例数 [a]	51	54
	幾何平均値 [b]	45.42	42.98
	CV (%) [b]	57.1	55.2
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	例数 [a]	51	52
	幾何平均値 [b]	46.03	43.60
	CV (%) [b]	56.6	54.3
CL/F (L/h)	例数 [a]	51	54
	算術平均値	7.548	7.947
	SD	3.989	4.226
	CV (%)	52.8	53.2
V_z/F (L)	例数 [a]	51	54
	算術平均値	127.3	146.2
	SD	106.9	142.1
	CV (%)	84.0	97.2
$t_{½}$ (h)	例数 [a]	51	54
	算術平均値	11.14	12.20
	SD	4.090	5.307
	CV (%)	36.7	43.5

a　評価可能例数
b　幾何平均値及び幾何変動係数は対数変換したデータを用いて算出
CV：変動係数、SD：標準偏差
D0816C00004 試験の治験総括報告書　表 14 から抜粋

表 6　オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験）

比較	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

D0816C00004 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.7.6.2.1.2.4　薬力学の結果

ベースラインは、投与後データの測定日と同日に測定した投与前データと定義した。

パート A の食後投与では、QTcF のベースラインからの延長の平均値（SD、以下同様）は投与後 30 分の 0.8（10.38）ms が最も高く、投与後 2 時間でも 0.6（9.73）ms であった。パート A の空腹時投与後では、QTcF のベースラインからの延長は投与後 30 分、1、1.5、2、3、4 及び 12 時間後に認められ、延長の平均値は投与後 1.5 時間の 7.3（9.84）ms が最も高い値であった。パート B では、QTcF のベースラインからの延長は投与後 1、1.5、2、3 及び 4 時間後に認められ、延長の平均値は投与後 1.5 時間の 4.1（8.83）ms 及び投与後 3 時間の 4.1（10.88）ms が最も高い値であった。

QT/QTc 間隔を延長させる可能性があるとして併用禁止薬に指定された薬剤の投与を受けた患者は、パート A 及び B でそれぞれ 3 例（5.0%）及び 2 例（3.3%）であった。これらの患者のうち 1 例において、QTcF 間隔が 480 ms 超及びベースラインからの延長が 30 ms 超を示した。

パート A ではベースラインからの QTcF の延長が 30 ms 超を示した患者は 7 例（11.7%）、ベースラインからの QTcF の短縮が 30 ms 超を示した患者は 6 例（10.0%）であった。QTcF の延長又は短縮が 60 ms 超及び 90 ms 超を示した患者はいなかった。QTcF 間隔 450 ms 超を示した患者は 4 例（6.7%）、480 ms 超を示した患者は 1 例で、500 ms 超を示した患者はいなかった。

パート B ではベースラインからの QTcF の延長が 30 ms 超を示した患者は 2 例（3.7%）、ベースラインからの QTcF の短縮が 30 ms 超を示した患者は 1 例（1.9%）であった。QTcF の延長又は短縮が 60 ms 超及び 90 ms 超を示した患者はいなかった。QTcF 間隔 450 ms 超を示した患者は 4 例（7.4%）、480 ms 超を示した患者は 1 例（1.9%）で、500 ms 超を示した患者はいなかった。

パート A の空腹時及びパート B で QTcF が 480 ms 超を示した症例は同一患者であった。

2.7.6.2.1.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.1.2.5.1　曝露状況

パート A ではオラパリブ 300 mg を単回経口投与し、各投与間に 5～14 日間の休薬期間を設けた。パート B ではオラパリブ 300 mg bd を 5 日間投与した。パート C では、実投与期間（実際にオラパリブが投与された日数〔休薬期間を含まず〕）に基づく投与日数及び患者総数を考慮した合計は、総投与期間（パート C でのオラパリブ初回投与日～オラパリブ最終投与日+1〔休薬期間

も含む〕）6727 日と比較して 6635 日とやや短かった。しかし、（患者 1 人当たりの）実投与期間及び総投与期間に基づく平均投与期間は同様であった（それぞれ 120.6 日及び 122.3 日）。

2.7.6.2.1.2.5.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 7に示す。

有害事象の発現率は、パート A が 86.7%（52 例）、パート B が 70.0%（42 例）、パート C が 98.2%（54 例）であった。いずれのパートも、発現した事象の大部分は胃腸由来の事象であり、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードは 2 以下であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、パート A で 6 例（10.0%）（うち 1 例は重篤な有害事象）、パート B で 1 例（1.7%）、パート C で 20 例（36.4%）（うち 8 例は重篤な有害事象）であった。

主な有害事象（いずれかのパートの発現率 5%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 8（パート A 及び B）並びに表 9（パート C）に示す。パート A 及び B で最も多く報告された有害事象は悪心（パート A：15 例 25.0%、パート B：19 例 31.7%、以下同様）であり、次いで、嘔吐（13 例 21.7%、7 例 11.7%）、疲労（7 例 11.7%、5 例 8.3%）、頭痛（7 例 11.7%、パート A のみ）、下痢（7 例 11.7%、4 例 6.7%）であった。パート C では悪心、嘔吐及び疲労が最も多く（各 19 例 34.5%）、次いで、食欲減退（16 例 29.1%）、貧血（14 例 25.5%）であった。

オラパリブの空腹時投与と食後投与の安全性プロファイルを比較した結果、臨床的に重要な差は認められなかった。また、オラパリブの休薬期間と比較し、投与期間中の「胃腸障害」（器官別大分類）に関する有害事象の発現率に明らかな増加は認められなかった。悪心の発現率は、食後投与 8.3%に対し空腹時投与 18.3%と空腹時に多く発現し、嘔吐の発現率も同様であった（食後投与 5.0%、空腹時投与 16.7%）。いずれの投与条件下でも、最も多く認められたオラパリブとの因果関係が否定できない有害事象は胃腸由来の事象であった。

表 7　有害事象の分類別発現例数（パート A～C：安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]				
	食後（A） 60 例	空腹時（A） 60 例	合計（A） 60 例	オラパリブ 300 mg bd（B） 60 例	オラパリブ 300 mg bd（C） 55 例
全有害事象	38 (63.3)	40 (66.7)	52 (86.7)	42 (70.0)	54 (98.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	10 (16.7)	7 (11.7)	15 (25.0)	27 (45.0)	38 (69.1)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	3 (5.0)	3 (5.0)	6 (10.0)	1 (1.7)	20 (36.4)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	11 (20.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	10 (18.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	4 (7.3)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。分類の異なる有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各分類で 1 回集計した。
b　治験担当医師による判断
パート A（食後又は空腹時）及びパート B の初回投与日から最終投与日の間に発現した有害事象を示す。
投与中止例では、治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象も含む。
その他の重要な有害事象は発現しなかった。
D0816C00004 試験の治験総括報告書　表 17 及び治験総括報告書補遺　表 3 並びに表 11.3.2.1 から作成

表 8　主な有害事象（パート A 合計又は B の発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計（パート A 及び B、安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	食後（A） 60 例	空腹時（A） 60 例	合計（A） 60 例	オラパリブ 300 mg bd（B） 60 例
有害事象発現例数	38 (63.3)	40 (66.7)	52 (86.7)	42 (70.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	3 (5.0)	2 (3.3)	5 (8.3)	1 (1.7)
胃腸障害				
腹部膨満	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (5.0)	1 (1.7)
腹痛	2 (3.3)	4 (6.7)	6 (10.0)	1 (1.7)
上腹部痛	3 (5.0)	0	3 (5.0)	0
下痢	5 (8.3)	2 (3.3)	7 (11.7)	4 (6.7)

表 8　　主な有害事象（パート A 合計又は B の発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計（パート A 及び B、安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	食後（A） 60 例	空腹時（A） 60 例	合計（A） 60 例	オラパリブ 300 mg bd（B） 60 例
消化不良	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (5.0)	3 (5.0)
悪心	5 (8.3)	11 (18.3)	15 (25.0)	19 (31.7)
嘔吐	3 (5.0)	10 (16.7)	13 (21.7)	7 (11.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	6 (10.0)	1 (1.7)	7 (11.7)	5 (8.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (6.7)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	0	0	0	3 (5.0)
神経系障害				
浮動性めまい	3 (5.0)	1 (1.7)	3 (5.0)	2 (3.3)
味覚異常	1 (1.7)	0	1 (1.7)	4 (6.7)
頭痛	2 (3.3)	5 (8.3)	7 (11.7)	2 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	0	4 (6.7)	4 (6.7)	1 (1.7)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。

パート A（食後又は空腹時）及びパート B の初回投与日から最終投与日の間に発現した有害事象を示す。
投与中止例では、治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象も含む。
その他の重要な有害事象は発現しなかった。
MedDRA/J Version 16.1
D0816C00004 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

表 9　主な有害事象（パート C の発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計（パート C、安全性解析対象集団）（D0816C00004 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a] 55 例
有害事象発現例数	54 (98.2)
血液およびリンパ系障害	15 (27.3)
貧血	14 (25.5)
胃腸障害	39 (70.9)
腹痛	5 (9.1)
腹水	5 (9.1)
便秘	7 (12.7)
下痢	8 (14.5)
悪心	19 (34.5)
嘔吐	19 (34.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (65.5)
疲労	19 (34.5)
末梢性浮腫	7 (12.7)
代謝および栄養障害	21 (38.2)
食欲減退	16 (29.1)
筋骨格系および結合組織障害	26 (47.3)
関節痛	6 (10.9)
背部痛	6 (10.9)
神経系障害	14 (25.5)
味覚異常	7 (12.7)
精神障害	12 (21.8)
不眠症	5 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (32.7)
咳嗽	9 (16.4)
呼吸困難	8 (14.5)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
a　有害事象の発現例数（%）は器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
パート C の初回投与日から、最終投与後 30 日までに発現した有害事象を示す。
例数：安全性解析対象集団に含まれ、パート C で投与を受けた患者数
MedDRA/J Version 16.1
D0816C00004 試験の治験総括報告書補遺　表 4 から引用

2.7.6.2.1.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象はいずれのパートでも認められなかった。原疾患による死亡は 4 例認められ、パート A（食後投与時）及び B で各 1 例、パート C で 2 例であった。死亡例の一覧については、D0816C00004 試験の治験総括報告書の表 20 及び治験総括報告書補遺の表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

重篤な有害事象は、パート A で 1 例（1.7%）、パート C で 10 例（18.2%）に認められた。そのうち、パート C で認められた貧血 3 例、嘔吐、肺臓炎及び精神病性障害各 1 例がオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象の一覧については D0816C00004 試験の治験総括報告書の表 21 及び治験総括報告書補遺の表 11.3.4.2.1 を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は、パート A 及び B では認められず、パート C で 4 例（7.3%、嘔吐、貧血、肺臓炎〔重篤な有害事象〕、精神病性障害〔重篤な有害事象〕各 1 例）に認められ、いずれもオラパリブとの因果関係が否定されなかった。

2.7.6.2.1.2.5.4 臨床検査値

いずれのパートでも、臨床検査値で認められた異常値の大半はオラパリブの既知の安全性プロファイルと一致するもの、又は原疾患によるものと判断された。

2.7.6.2.1.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

いずれのパートでも、バイタルサイン、心電図検査及び身体所見で認められた異常値の大半はオラパリブの既知の安全性プロファイルと一致するもの、又は原疾患によるものと判断された。

2.7.6.2.1.3 結論

- 食後投与により、オラパリブの吸収速度は低下するが、吸収量には顕著な影響は認められなかった。
- 食後投与により、オラパリブの t_{max} に遅延が認められ、C_{max} は統計学的に有意に低下（幾何最小二乗平均値の比：0.79、90% CI：0.72～0.86）した。
- オラパリブの AUC には、食事による影響は認められなかった（幾何最小二乗平均値の比：1.08、90% CI：1.01～1.16）。
- 食後投与により、曝露量の個体間変動に顕著な影響は認められなかった。食事の有無にかかわらず AUC の幾何変動係数は同程度（55～57%）であった。
- 本試験のオラパリブ単回及び反復投与において QTc 間隔への臨床的に意義のある影響は認められなかった。
- オラパリブとの因果関係が否定できない心血管系の有害事象は認められなかった。
- 発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、オラパリブの忍容性は良好であると考えられた。
- 安全性データは、いずれのパートでもオラパリブの安全性プロファイルから予測されるものであり、安全性に関する新たな所見は認められなかった。

2.7.6.2.2 食事の影響試験（カプセル剤）［海外試験］（D081AC00001 試験）

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 10に示す。

表 10 試験方法の概略（D081AC00001 試験）

項目	内容
治験の課題	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 つのパートからなる無作為化非盲検多施設共同第 I 相試験
治験の目的	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）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評価する。 副次的目的： 進行固形癌患者におけるオラパリブ（カプセル剤）経口投与後の安全性と忍容性を検討する。
治験デザイン	無作為化、非盲検、多施設共同 本試験は以下の 2 つのパートから構成される。 パート A：食事の影響試験（3 期クロスオーバー試験） パート B：パート A 終了後オラパリブ 400 mg bd の反復投与試験 試験のフローチャートを図 2に示す。
対象	18 歳以上の進行固形癌患者
症例数	目標症例数：30 例 割付け例数：32 例
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル
用法・用量	パート A：オラパリブカプセル 400 mg（50 mg カプセルを 8 カプセル）を 3 回単回経口投与（空腹時、高脂肪食摂取後及び標準食摂取後） パート B：オラパリブカプセル 400 mg（50 mg カプセルを 8 カプセル）bd を反復経口投与
投与期間	パート A：単回投与をクロスオーバー法で 3 回投与 パート B：6 カ月（治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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）.
評価項目	主要評価項目： 薬物動態：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V_z/F、λ_z、$t_{½}$ 副次的評価項目： 安全性：有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）
解析方法	安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者とした。薬物動態解析対象集団は、治療期（食後又は空腹時）に少なくとも 1 回のオ

表 10　試験方法の概略（D081AC00001 試験）

項目	内容
	ラパリブの投与を受け、評価可能な薬物動態プロファイルが得られた患者とした。 パート A の統計解析の目的は、カプセル剤で投与したときのオラパリブの体内動態に与える食事の影響を評価することであった。薬物動態解析対象集団を対象に、オラパリブの C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$を対数変換後、混合効果モデル（分散分析）によりそれぞれ別個に解析を行った。このモデルでは、投与順序、処置（食後及び空腹時）を固定効果とし、患者を変量効果とした。空腹時投与に対する食後投与の C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を算出した。AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI の上限が 1.70 より小さかった場合、オラパリブの体内動態に与える食事の影響は、オラパリブの開発における忍容性及び曝露量を鑑み、臨床的に意義のあるものではないと判断することとした。 t_{max} については、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて空腹時投与と食後投与の比較を行い、中央値の差（空腹時-食後）の Lehman 推定値とその 90% CI も算出した。 安全性データに関しては、記述統計を用いて一覧で示した。
治験実施施設	7 施設（3 カ国：英国、ベルギー、オランダ）
治験期間	2013 年 7 月 4 日～2014 年 4 月 23 日（パート B における最終組入れ患者の最終来院日）

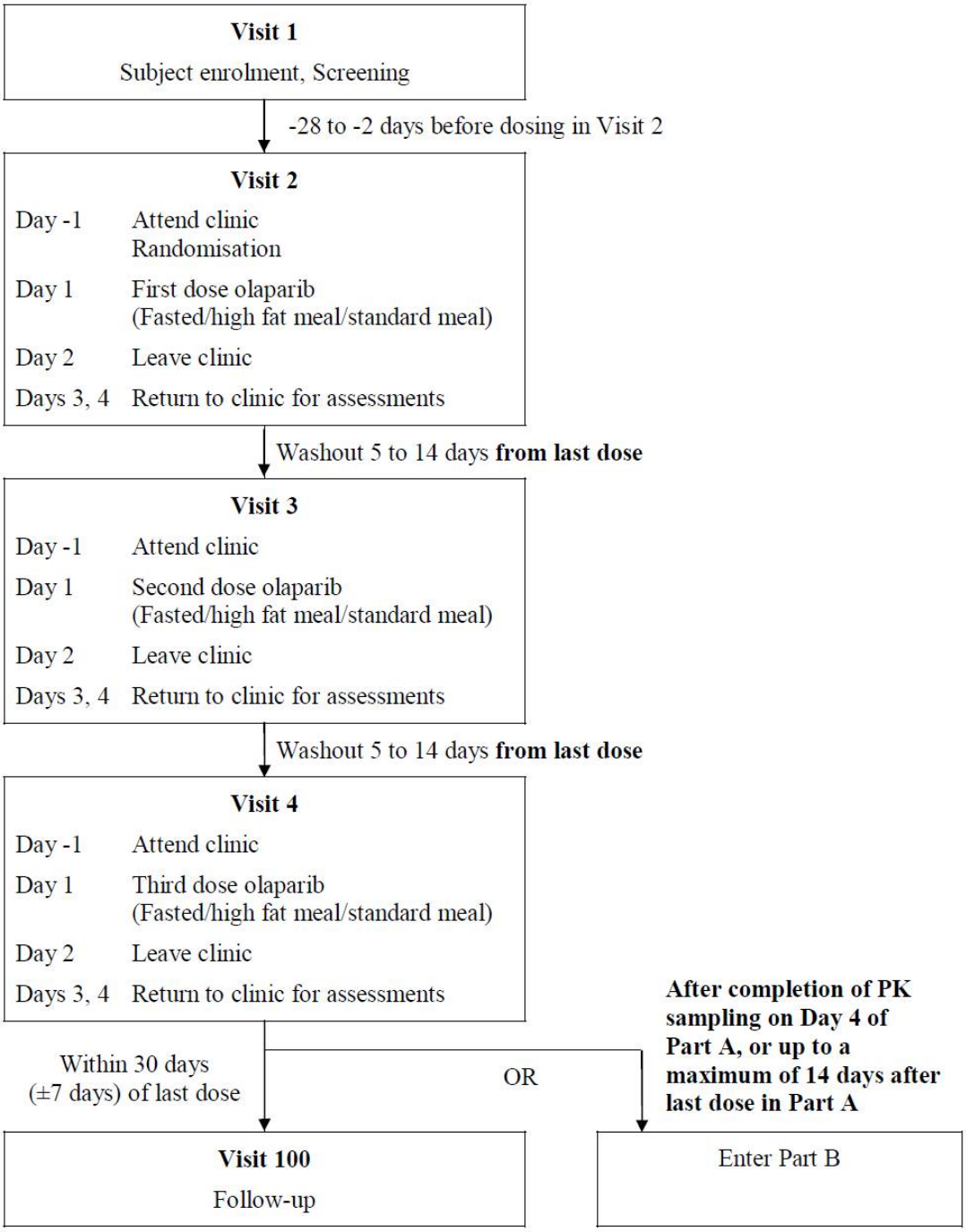


図 2　　試験のフローチャート（D081AC00001 試験）

PK：薬物動態
D081AC00001 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 11に示す。

パート A では 35 例が登録され、うち 32 例（男性 5 例、女性 27 例）が少なくとも 1 回のオラパリブの投与を受けた。3 例は選択基準不適格であった。オラパリブの投与を受けた 32 例中 1 例は有害事象により治験薬の投与中止に至った。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。

パート B では 7 例（22.6%）が投与を完了し、24 例（77.4%）が投与を中止した。パート B での投与中止例の大半（17 例、70.8%）は、病勢進行が原因であった。それ以外の中止理由は、死亡が 2 例（8.3%）、治療効果不足 4 例（16.7%）及びオラパリブの不耐性 1 例（4.2%）であった。

表 11　症例の内訳：全患者（D081AC00001 試験）

	例数（%）
	合計
登録例 [a]	35
治験薬割付け例	32 (100)
治験薬非割付け例	3
選択基準不適格 [b]	3 (100)
パート A での投与例 [c]	32 (100)
パート A での未投与例 [c]	0
試験完了例（パート A）[d]	31 (96.9)
試験中止例（パート A）[d]	1 (3.1)
有害事象 [e]	1 (100)
パート B 継続例 [f]	31 (100)
パート B での投与例	31
試験完了例（パート B）[g]	7 (22.6)
試験中止例（パート B）[g]	24 (77.4)
病勢進行 [h]	17 (70.8)
死亡 [h]	2 (8.3)
治療効果不足 [h]	4 (16.7)
その他（オラパリブの不耐性）[h]	1 (4.2)

a　同意取得例
b　割合は治験薬非割付け例数を分母として算出
c　割合は治験薬割付け例数を分母として算出
d　割合はパート A の投与例数を分母として算出
e　割合はパート A の試験中止例数を分母として算出
f　割合はパート A での完了例数を分母として算出
g　割合はパート B の継続例を分母として算出
h　割合はパート B の試験中止例を分母として算出
D081AC00001 試験の治験総括報告書　表 8 及び治験総括報告書補遺 Part B　表 1 から作成

安全性解析対象集団は、試験に組み入れられ、少なくとも 1 回以上オラパリブの投与を受けた 32 例（パート A）及び 31 例（パート B）とした。薬物動態解析対象集団は、試験に組み入れられた 32 例のうち、オラパリブ初回投与後に有害事象で試験中止となった 1 例を除外した 31 例とした。

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 12に示す。

パート A では男性 5 例、女性 27 例、平均年齢は 58.8 歳（範囲 41～78 歳）、人種は全例が白人で民族も全例がヒスパニック系/ラテン系以外であった。

表 12 人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

人口統計学的特性	合計 32 例
年齢（歳）	
例数	32
平均値	58.8
SD	9.14
中央値	59.5
最小値	41
最大値	78
年齢区分（歳）、例数（%）	
≥40 - <65	25 (78.1)
≥65	7 (21.9)
合計	32 (100)
身長（cm）	
例数	31
平均値	165.9
SD	8.76
中央値	166.0
最小値	154
最大値	190
体重（kg）	
例数	32
平均値	68.3
SD	13.17
中央値	67.5
最小値	47
最大値	92
BMI（kg/m^2）	
例数	31
平均値	24.63

表 12　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

人口統計学的特性	合計 32 例
SD	4.155
中央値	23.66
最小値	17.9
最大値	35.9
性別、例数（%）	
男性	5 (15.6)
女性	27 (84.4)
合計	32 (100)
人種、例数（%）	
白人	32 (100)
合計	32 (100)
民族、例数（%）	
ヒスパニック系/ラテン系以外	32 (100)
合計	32 (100)

SD：標準偏差
D081AC00001 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

治験薬の投与を受けた 32 例のうち 30 例（93.7%）がベースライン時の ECOG PS は 1 以下（0：日常生活が制限なく行える 13 例〔40.6%〕、1：激しい活動は制限される 17 例〔53.1%〕）であった。2 例（6.3%）は ECOG PS が 2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）であった。

癌診断時の American Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類について過半数の患者が、IIIC～IVB 期であり、内訳は IIIC 期 8 例（25.0%）、IV 期 8 例（25.0%）、IVA 期 2 例（6.3%）、IVB 期 1 例（3.1%）であった。I～IIIB 期の患者は 10 例（31.2%）であった。

原発腫瘍部位として最も多かったものは卵巣（14 例、43.8%）、乳房（6 例、18.8%）、直腸（4 例、12.5%）及び膀胱（2 例、6.3%）であった。その他、結腸直腸、頸部、卵巣・乳房、原発不明の婦人科癌、原発不明の腺癌、胆管癌（各 1 例）であった。ベースライン時に転移病変を有していた患者は 24 例（75.0%）、局所進行病変のみを有していた患者は 3 例（9.4%）、局所進行病変及び転移病変の両方を有していた患者は 5 例（15.6%）であった。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性は、対象となる患者集団の特性を代表するものと考えられた。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべきベースライン値又は人口統計学的及びその他の基準値の特性は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.3　薬物動態の結果

オラパリブの AUC は、空腹時投与と比較して食後投与で約 20%増加した（標準食/空腹時の比：1.21、90% CI：1.10～1.33、高脂肪食/空腹時の比：1.19、90% CI：1.08～1.31）。$AUC_{(0-t)}$も食後投与で同程度の増加を示した（標準食/空腹時の比：1.20、90% CI：1.09～1.31、高脂肪食/空腹時の比：1.22、90% CI：1.11～1.34）。しかしながら、C_{max} の増加は標準食摂取後では約 10%のみ

で（標準食/空腹時の比：1.10、90% CI：1.02～1.20）、高脂肪食摂取後では明確な影響を受けなかった（高脂肪食/空腹時の比：1.00、90% CI：0.92～1.09）。これは食後投与により t_{max} が約 2 時間遅延したためと考えられた。食事条件にかかわらず、AUC の幾何変動係数は同程度であったことから、AUC の個体間変動に食事による顕著な影響はないものと考えられた（表 13）。

AUC 及び C_{max} の食事条件の比（標準食/空腹時及び高脂肪食/空腹時）及び 90% CI は完全に 0.59～1.70（試験時に設定した境界値）の範囲内であったが、標準食及び高脂肪食摂取後の投与で AUC が 1.7 倍より増加した患者がそれぞれ約 10%存在した（標準食 3 例で 2.00、2.06 及び 2.12 倍、高脂肪食 2 例で 1.95 及び 1.74 倍）。また、約 20%の患者において食後投与でオラパリブの AUC は 50%超増加した。結論として、オラパリブは食後投与（標準食又は高脂肪食）により t_{max} は遅延し、吸収量は約 20%増加した。

表 13　オラパリブ 400 mg（カプセル剤）投与後の曝露量に対する食事の影響（薬物動態解析対象集団）（D081AC00001 試験）

比較	パラメータ	幾何最小二乗 平均値の比	90% CI
標準食/空腹時	C_{max}	1.10	1.02, 1.20
	AUC	1.21	1.10, 1.33
	$AUC_{(0-t)}$	1.20	1.09, 1.31
高脂肪食/空腹時	C_{max}	1.00	0.92, 1.09
	AUC	1.19	1.08, 1.31
	$AUC_{(0-t)}$	1.22	1.11, 1.34

D081AC00001 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.2.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.2.2.4.1　曝露状況

パート A において、オラパリブ 400 mg を 5～14 日の休薬期間をおき各患者に 3 回単回投与した。

パート B においては、オラパリブ 400 mg を 1 日 2 回、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がないと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで投与した。パート B での総投与期間（中央値）は 66.0 日（範囲 8～260 日）、実投与期間（中央値）は 66.0 日（範囲 8～260 日）であった。

2.7.6.2.2.2.4.2　有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 14（パート A）及び表 15（パート B）に示す。また、パート A の主な有害事象（発現例数 2 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計を表 16に、パート B の主な有害事象（発現例数 5 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計を表 17にそれぞれ示す。

パート A において、安全性解析対象集団 32 例のうち 23 例（71.9%）に 67 件の有害事象が認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17 件であった。有害事象の

発現件数及び 1 件以上の有害事象の発現例数は 3 回の処置間（標準食摂取後、高脂肪食摂取後又は空腹時）で同程度であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現例は 2 例で、そのうち 1 例に認められた事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象発現例は各 1 例で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象発現例はなかった。

パート B において、安全性解析対象集団 31 例のうち 30 例（96.8%）に 265 件の有害事象が認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24 例（77.4%）に 77 件認められた。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 9 例（29.0%）に 24 件認められ、そのうち 5 例（7 件）に認められた事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象は 6 例（19.4%）に 7 件認められ、そのうち 3 例に認められた事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。そのうち 1 例（オラパリブとの因果関係が否定できないと判断された急性腎不全）は治験薬の投与を中止した。

パート B では、死亡に至った有害事象は認められなかった。しかしながら、病状悪化に関連する死亡が 2 例（それぞれ病勢進行及び腺癌）に認められた。

表 14　有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a] 32 例
全有害事象	23 (71.9)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (6.3)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (3.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.1)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
治験薬の初回投与日から最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含む。
その他の重要な有害事象は定義しなかった。
D081AC00001 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

表 15　有害事象の分類別発現例数：パート B（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a] 31 例
全有害事象	30 (96.8)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	9 (29.0)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	6 (19.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.2)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
パート B における治験薬の初回投与日から最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含む。
例数はパート B の安全性解析対象集団の例数である。
その他の重要な有害事象は定義しなかった。
D081AC00001 試験の治験総括報告書補遺 Part B　表 3 から引用

パート A において、本試験実施中、安全性解析対象集団 32 例において認められた有害事象の発現件数（23 例 67 件）及び種類は、既知のオラパリブの安全性プロファイル及び当該患者集団において発現が予測されるものと一致していた。最も多く認められた有害事象は、悪心（6 例、18.8%）、嘔吐及び下痢（各 4 例、12.5%）、医療機器合併症及び消化不良（各 3 例、9.4%）であった。他のすべての有害事象の発現例数は 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ず、また、有害事象の器官別大分類の「胃腸障害」の発現頻度が、休薬期間と比較して投与日において増加することはなかった。3 処置すべての期間において最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」であった。

パート B において最も多くみられた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（28 例、90.3%）であり、有害事象（基本語）は、悪心（18 例、58.1%）、嘔吐（11 例、35.5%）、下痢（7 例、22.6%）、腹痛、便秘及び消化不良（各 6 例、19.4%）及び上腹部痛（5 例、16.1%）であった。その他の器官別大分類で 5 例以上に認められた有害事象は疲労（17 例、54.8%）、食欲減退（9 例、29.0%）及び貧血（5 例、16.1%）であった。

表 16　主な有害事象（発現例数 2 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	空腹時 32 例	標準食 31 例	高脂肪食 31 例	合計 32 例
有害事象発現例数	12 (37.5)	17 (54.8)	13 (41.9)	23 (71.9)
胃腸障害	5 (15.6)	8 (25.8)	8 (25.8)	15 (46.9)
腹痛	1 (3.1)	1 (3.2)	0	2 (6.3)
便秘	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)
下痢	0	3 (9.7)	2 (6.5)	4 (12.5)
消化不良	1 (3.1)	1 (3.2)	3 (9.7)	3 (9.4)
悪心	2 (6.3)	2 (6.5)	3 (9.7)	6 (18.8)
嘔吐	2 (6.3)	1 (3.2)	1 (3.2)	4 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.4)	5 (16.1)	3 (9.7)	8 (25.0)
疲労	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)
医療機器合併症	1 (3.1)	0	2 (6.5)	3 (9.4)
末梢性浮腫	0	2 (6.5)	0	2 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (12.9)	2 (6.5)	6 (18.8)
背部痛	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)
四肢痛	0	2 (6.5)	0	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.4)	2 (6.5)	0	5 (15.6)
そう痒症	1 (3.1)	1 (3.2)	0	2 (6.3)

表 16　主な有害事象（発現例数 2 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	空腹時 32 例	標準食 31 例	高脂肪食 31 例	合計 32 例
発疹	1 (3.1)	1 (3.2)	0	2 (6.3)

a　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。治験薬の初回投与日から最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含む。
MedDRA/J Version 16.1
D081AC00001 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3 から抜粋

表 17　主な有害事象（発現例数 5 例以上）の器官別大分類及び基本語別集計：パート B（安全性解析対象集団）（D081AC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a] 31 例
有害事象発現例数	30 (96.8)
血液およびリンパ系障害	7 (22.6)
貧血	5 (16.1)
胃腸障害	28 (90.3)
腹痛	6 (19.4)
上腹部痛	5 (16.1)
便秘	6 (19.4)
下痢	7 (22.6)
消化不良	6 (19.4)
悪心	18 (58.1)
嘔吐	11 (35.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (54.8)
疲労	17 (54.8)
代謝および栄養障害	9 (29.0)
食欲減退	9 (29.0)

a　有害事象の発現例数（%）は器官別大分類別（英語）及び基本語別（英語）のアルファベット順に示した。
同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。パート B における治験薬の初回投与日から最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含む。例数はパート B の安全性解析対象集団の例数である。
MedDRA/J Version 16.1
D081AC00001 試験の治験総括報告書補遺 Part B　表 4 から引用

2.7.6.2.2.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート A では死亡例はなかった。

重篤な有害事象として尿路感染（CTCAE グレード 3）が 1 例に認められた。本事象は治験担当医師によりオラパリブとの因果関係は否定された。また、当該患者は用量を変更することなくパート A を完了し、パート B へ移行した。

パート B では 2 例の死亡が認められたが、いずれも病状悪化によるものであり、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例に 7 件認められ、そのうち 3 例に発現した事象（嘔吐、高カルシウム血症、急性腎不全）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。急性腎不全の 1 例は治験薬の投与を中止した。

2.7.6.2.2.2.4.4 臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）で異常値の発現は少なく、また、報告された臨床検査値異常の多くについてはオラパリブの既存の安全性プロファイルと一致するもの又は原疾患に起因するものであった。器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」の発現はなかった。

2.7.6.2.2.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

オラパリブの食後投与（標準食又は高脂肪食）と空腹時投与におけるバイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧、体温、若しくは脈拍数）に臨床的に重要な差はみられなかった。本試験では数例の患者において心電図の異常所見が認められたが、臨床的には重要な変動ではないと考えられた。オラパリブ投与に起因する臨床的に重要な身体所見の変動はみられなかった。

ほとんどの異常値はオラパリブの既存の安全性プロファイルと一致するもの又は原疾患に起因するものであった。

2.7.6.2.2.3 結論

- オラパリブの曝露量は、空腹時と比較して標準食又は高脂肪食摂取後で約 20%増加した。
- 一方、C_{max} の増加は標準食摂取後では約 10%のみで、高脂肪食摂取後では明確な影響を受けなかった。これは食後投与により t_{max} が約 2 時間遅延したためと考えられた。
- 食事条件にかかわらず、AUC の幾何変動係数は同程度であったことから、AUC の個体間変動に食事による顕著な影響はないものと考えられた。
- 結論として、オラパリブの曝露量は食後投与により事前に定義した 70%の増加を超えることはなかった。AUC 又は C_{max} の食事条件の比（標準食/空腹時及び高脂肪食/空腹時）及び 90% CI は完全に 0.59～1.70 の範囲内であった。
- 食後投与（標準食又は高脂肪食）のオラパリブの体内動態への影響は予想より小さかったが、食後投与により吸収は遅延し、吸収量は増加した。
- 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。
- オラパリブ（カプセル剤）400 mg bd 投与で発現した有害事象は、ほとんどが軽度から中等度であり、許容可能な忍容性プロファイルを示した。
- パート B における安全性の結果は、ほとんどがパート A で認められたものと一致し、オラパリブの既知の安全性プロファイルとも一致するものであった。

2.7.6.2.3 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［海外試験］（D0810C00024 試験）

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 18に示す。

表 18 試験方法の概略（D0810C00024 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： **相対バイオアベイラビリティ試験パート** 薬物動態フェーズ（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。 継続投与フェーズ（CSP） • オラパリブの投与を継続し、安全性及び忍容性のデータを収集し、これらの患者におけるオラパリブのカプセル剤の更なる安全性及び忍容性を評価する（コホート 1～3）。 **継続投与拡大パート** 継続投与拡大フェーズ（CSEP） • オラパリブの錠剤の安全性及び忍容性をカプセル剤と比較検討する（グループ 1 及び 2）。 継続投与拡大（CSEP）の用量漸増フェーズ • 進行固形癌患者を対象とし、オラパリブの錠剤 200 mg 以上の用量における安全性及び忍容性プロファイルを検討する（グループ 3、4、5、5.1、5.2・・・）。 • 生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子（g*BRCA1/2*）変異を有する卵巣癌又は乳癌患者を対象とし、オラパリブの錠剤 200 mg 以上の用量における安全性及び忍容性プロファイルをオラパリブのカプセル剤 400 mg を投与した場合と比較検討する（グループ 6 及び 7）。 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ • g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌患者を対象とし、オラパリブの錠剤について、異なる投与スケジュールで投与した場合の安全性及び忍容性を検討する（グループ 8）。 副次的目的： **相対バイオアベイラビリティ試験パート** 薬物動態フェーズ（PKP） • 錠剤を単回投与したときの薬物動態データ及び用量比例性を評価する。 • 錠剤とカプセル剤を投与したときに末梢血単核球（PBMC）におけるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害の程度を比較検討する。 • オラパリブの錠剤とカプセル剤の安全性と忍容性を検討する。 継続投与拡大フェーズ（CSEP）

表 18　試験方法の概略（D0810C00024 試験）

項目	内容
	• 錠剤 200 mg bd とカプセル剤 400 mg bd を反復投与時の薬物動態評価を行う（グループ 2 では患者内比較、及びグループ 1 では患者間比較）する。 • グループ 1 における、錠剤とカプセル剤を投与した患者の有効性データを示す。 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP） • 高用量のオラパリブ錠を投与したときの投与 1 日目及び反復投与時の薬物動態評価を行う（グループ 3、4、5、5.1、5.2 及び 7）。 • カプセル剤 400 mg bd と選択された用量の錠剤を投与したときの投与 1 日目及び反復投与時の薬物動態評価を行う（グループ 6 及び 7）。 • 錠剤とカプセル剤を投与した患者の有効性データを示す（グループ 6 及び 7）。 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ • 錠剤を異なる投与スケジュールで投与をしたときの投与 1 日目及び反復投与時の薬物動態評価を行う（グループ 8）。 • 錠剤を投与したときの食事の影響について予備的に評価する（グループ 8）。 • 錠剤を投与したときの有効性データを示す（グループ 8）。 探索的目的： • 探索的にバイオマーカー分析を行い、g*BRCA* 変異を有する患者より任意で採取し保存された腫瘍検体よりバイオマーカーデータと病勢進行/奏効について関連性を検討する（グループ 6、7 及び 8）。 • 今後の試験におけるデータ収集と適切な症例報告書（CRF）のデザインを検討するため、オラパリブが関連する低グレードかつ発現頻度が高い有害事象（悪心、嘔吐、疲労）の性質とプロファイルを更に特定する。
治験デザイン	本試験は以下の 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（図 3参照） • 薬物動態フェーズ（PKP）： 1 コホートにつき、患者を 2 つの投与群（Sequence 1：カプセル剤単回投与→休薬期間 6～14 日→錠剤単回投与、及び Sequence 2：錠剤単回投与→休薬期間 6～14 日→カプセル剤単回投与）に 1:1 の割合で無作為に割り付ける。これを 2 コホートで行う（コホート 1：カプセル 50 mg、錠剤 25 mg、コホート 2：カプセル剤 100 mg、錠剤 50 mg）。コホート 1 及び 2 終了後、薬物動態データを評価し、コホート 3 で用いる更に上の錠剤の用量を決定する。 • 継続投与フェーズ（CSP）： PKP 終了の 7 日後に、カプセル剤（400 mg bd）を継続投与可能とした。 継続投与拡大パート（図 4、図 5及び図 6参照） • 継続投与拡大フェーズ（CSEP）（図 4参照） グループ 1：乳癌又は卵巣癌患者を錠剤 200 mg bd 群又はカプセル剤 400 mg bd 群の 2 群に 1:1 の割合で無作為に割り付ける。 グループ 2：患者を 2 つの投与群（Sequence 1：錠剤 200 mg bd 1 週間→カプセル剤 400 mg bd 1 週間、及び Sequence 2：カプセル剤 400 mg bd 1 週間→錠剤 200 mg bd 1 週間）に無作為に割り付ける。 • 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）（図 5参照） グループ 3：錠剤 250 mg bd を投与し、忍容と判断される場合は次のグループ 4 以

表 18　試験方法の概略（D0810C00024 試験）

項目	内容
	降の検討に移行する。 グループ 4、5 及び 5.1： それぞれ 300 mg bd、350 mg bd 及び 400 mg bd（いずれも錠剤）。錠剤 400 mg bd（グループ 5.1）が忍容と判断された場合は、次のグループ 5.2 以降に移行する。 グループ 5.2、5.3 他： 錠剤 400 mg bd を超える用量で忍容と判断されるまで用量漸増する。 グループ 6：g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌及び乳癌患者に、投与群 A（錠剤 250 mg bd～用量漸増フェーズで忍容と判断された用量）、投与群 B（カプセル剤 400 mg bd）及び投与群 C（錠剤 400 mg bd、400 mg bd が忍容と判断されなかった場合はそれを下回る用量）の 3 群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付ける。 グループ 7：増量判定委員会の判断で錠剤 400 mg bd を超える用量へ増量が可能な場合、患者を投与群 A（増量判定委員会により忍容と判断される錠剤での最高投与量）と投与群 B（カプセル剤 400 mg bd）の 2 群に 1:1 の割合で無作為に割り付ける。 • 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（図 6参照） グループ 8：g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌患者に、スケジュール A（錠剤 200 mg tds 連日投与）、スケジュール B（錠剤 250 mg tds を 2 週間連日投与、1 週間休薬）、スケジュール C（錠剤 400 mg bd 1 週間連日投与、1 週間休薬）及びスケジュール D（錠剤 400 mg od 連日投与）の 4 群に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付ける。 なお、グループ 3 以降の増量についての評価は、試験実施チームの医学専門家（議長）、治験責任医師等、治験依頼者の医学専門家等で構成される増量判定委員会が行った。薬物動態及び統計の専門家、治験依頼者の安全性部門の医学専門家、試験実施チームリーダーは必要に応じて参加した。増量判定委員会では安全性、忍容性及び薬物動態データを検討した上で増量の可否を決定した。
対象	標準治療が奏効しない又は有効な標準治療のない 18 歳以上の進行固形癌患者
症例数	相対バイオアベイラビリティ試験パート • 薬物動態フェーズ（PKP）：18 例（各群 6 例×3 コホート） 継続投与拡大パート • 継続投与拡大フェーズ（CSEP）：グループ 1（計画時 20 例、割付け例数 24 例） グループ 2（計画時 6 例、割付け例数 9 例） • 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）：グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2（各 6 例） グループ 6（3 投与群で各 15 例、割付け例数 17～18 例）及びグループ 7（15 例、移行例なし） • 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ：グループ 8（4 投与群各 15 例、割付け例数 62 例〔各 15～16 例〕）
治験薬	オラパリブカプセル：50 mg、オラパリブ錠：25、100、200 mg
用法・用量	相対バイオアベイラビリティ試験パート

表 18　試験方法の概略（D0810C00024 試験）

項目	内容
	• 薬物動態フェーズ（PKP）：コホート 1（錠剤 25 mg とカプセル剤 50 mg それぞれ単回投与）、クロスオーバー試験、コホート 2（錠剤 50 mg とカプセル剤 100 mg それぞれ単回投与）、コホート 3（錠剤 250 mg とカプセル剤 400 mg それぞれ単回投与） • 継続投与フェーズ（CSP）：カプセル剤 400 mg bd 継続投与拡大パート • 継続投与拡大フェーズ（CSEP）：錠剤 200 mg 又はカプセル剤 400 mg bd • 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）：錠剤 250、300、350、400 及び 450 mg bd、グループ 6 では錠剤 300 及び 400 mg とカプセル剤 400 mg bd • 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ：連日投与群（錠剤 200 mg tds、400 mg od）、間欠投与群（錠剤 250 mg tds を 2 週間の連日投与後 1 週間の休薬期間又は錠剤 400 mg bd を 1 週間の連日投与後 1 週間の休薬期間）
投与期間	相対バイオアベイラビリティ試験パート • 薬物動態フェーズ（PKP）：いずれも 6～14 日間の休薬期間を挟んで単回投与をクロスオーバー法で投与 • 継続投与フェーズ（CSP）：PKP 後 7 日より投与を開始 継続投与拡大パート：継続投与では忍容しがたい毒性が発現するまで、治験担当医師の見解でオラパリブの臨床的ベネフィットが得られており、他の中止基準に該当しない限り投与を継続した。
評価項目	<u>主要評価項目</u>： 薬物動態パラメータ：薬物動態フェーズ（PKP）の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC 及びこれらパラメータの比（錠剤/カプセル剤） 安全性評価項目：継続投与フェーズ（CSP）、継続投与拡大フェーズ（CSEP）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）の有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査） <u>副次的評価項目</u>： 薬物動態フェーズ（PKP）：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$AUC_{(0-12)}$、t_{last}、λ_z、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F、PARP 阻害作用（PBMC）、安全性 継続投与拡大フェーズ（CSEP）：薬物動態パラメータ（グループ 1：$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び AUC_{ss}、グループ 2：$t_{ss,max}$ 及び個別の AUC_{ss} 比、$C_{ss,max}$ 比及び $C_{ss,min}$ 比（錠剤/カプセル剤）、有効性（腫瘍サイズ、無増悪生存期間〔PFS〕、客観的奏効率〔ORR〕）、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）ガイドライン又は Gynecologic Cancer InterGroup（GCIG）基準に基づく血清腫瘍抗原 125（CA-125）レベルによる PFS、RECIST ガイドライン又は GCIG 基準に基づく血清 CA-125 レベルによる ORR、血清 CA-125 レベルのベースラインからの変化 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）：有効性、薬物動態パラメータ（投与 1 日目と反復投与時〔グループ 3、4、5、5.1、5.2、6、8〕、絶食時と食後投与〔グループ 8〕） <u>探索的評価項目</u>： バイオマーカー分析（グループ 6、7 及び 8）

表 18　試験方法の概略（D0810C00024 試験）

項目	内容
	安全性評価項目（グループ 8）：有害事象（悪心、嘔吐、疲労）
解析方法	統計解析方法については統計解析計画書（SAP）に詳細に記述することとした。すべての一覧表は SAS ver 9.2 を用いて作成した。 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者とした。薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、かつ十分な薬物動態プロファイルが得られた患者とした。ただし、治験実施計画書からの逸脱又は薬物動態データに重要な影響を与える有害事象を認めた患者は除外した。 有効性解析対象集団は、グループ 1、6、7 及び 8 の患者を対象とした。 主要評価項目である安全性は、安全性解析対象集団を対象に、有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）により評価した。 薬物動態データ 薬物動態解析対象集団を対象に、オラパリブの C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び AUC を対数変換後、混合効果モデル（分散分析）によりそれぞれ別個に解析を行った。このモデルでは、投与順序、処置（錠剤及びカプセル剤）を固定効果とし、患者を変量効果とした。各コホートで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幾何平均値の比で表し、その両側 90% CI を算出した。これらの解析を用量補正後と用量未補正で行った。継続投与拡大フェーズ（CSEP）では正式な統計解析は実施しなかった。グループ 1～8 の薬物動態パラメータについて、製剤ごと及び用量ごとに一覧にするとともに記述統計を用いて要約した。 有効性データ グループ 1～6 のカプセル剤 400 mg bd に対する錠剤の各レジメンの統計的な比較は、標的腫瘍サイズのベースラインの総和と治療レジメンを共変量として、投与 8 週目及び投与 16 週目の腫瘍サイズの変化率（%）を共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。同様に、グループ 8 の各錠剤レジメンをカプセル剤 400 mg bd を用いて検討したグループ 1～6 の卵巣癌患者データを統合したデータとの比較を ANCOVA で行った。グループ 6 の解析結果に基づき、錠剤 300 mg bd データはグループ 8 データの解析にも含めた。グループ 8 のデータの解析には、標的腫瘍サイズのベースラインの総和と治療レジメンに加え、腫瘍サイズに影響すると考えられる以下の事項に関しても共変量として検討した：前回の白金製剤を含む治療状況、過去の白金製剤を含む治療レジメン数及びベースラインでの腹膜の状況 腫瘍サイズの最小二乗平均変化率（%）の差を両側 80%及び 95% CI 及びその p 値とともに提示した。カプセル剤 400 mg bd 投与後の有効性と同様の有効性を示すと考えられる錠剤投与レジメンを決定するために、片側 80%の CI 上限値を用いて評価した。15%未満であるときに有効性が同様であると判断した。 RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づく抗腫瘍効果は、治験実施計画書で予定された来院日の±7 日に実施された腫瘍サイズに基づき判定した。仮にこの許容期日範囲内に腫瘍サイズの測定が行われなかった場合、SAP に定めた投与 8 週目及び投与 16 週目の欠測値の補完の取扱いに従うこととした。RECIST ガイドラインのみによる PFS 及び RECIST ガイドライン又は CA-125 による PFS を Kaplan-Meier プロットで示した。製剤間の比較は、Cox 比例ハザードモデルにより行い、ハザード比

表 18　試験方法の概略（D0810C00024 試験）

項目	内容
	（HR）及びその両側 80%及び 95% CI を算出した。 RECIST ガイドラインのみによる ORR 及び RECIST ガイドライン又は CA-125 による ORR は、異なる製剤グループ間についてロジスティック回帰により比較した。治療効果は、オッズ比及び（Clopper-Pearson）exact method による両側 80%及び 95% CI を用いて評価した。有効性の解析は、グループ 1、6 及び 8 の全患者を対象として、またグループ 1 及び 6 の g*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者についても行った。
治験実施施設	10 施設（4 カ国：英国、スイス、ベルギー、オーストラリア）
治験期間	2008 年 10 月 27 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（グループ 8 のデータカットオフ日）

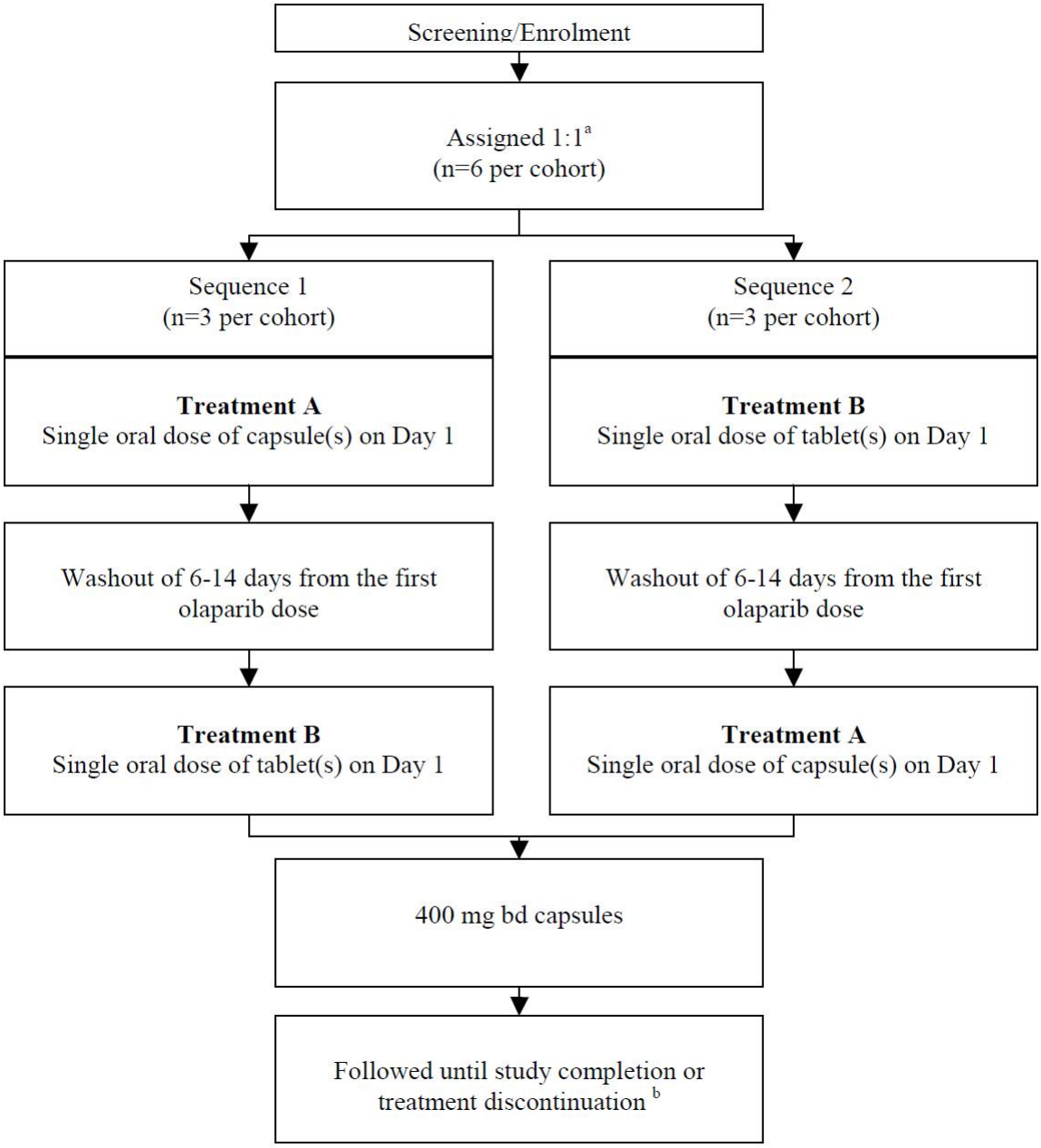


図 3　　薬物動態フェーズ（PKP）及び継続投与フェーズ（CSP）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

a　スクリーニングされた患者を 1：1 の割合で各群に無作為に割り付けた。患者の組入れ順序はコホート 1、コホート 2 の順番とした。コホート 3 への組み入れは、コホート 1 及び 2 の薬物動態データの解析後に実施した。

b　忍容しがたい毒性がなく、臨床上のベネフィットがあると治験担当医師が判断した患者にはオラパリブの投与を継続できることとした。試験完了後も投与を継続した場合、当該患者の投与が中止されるまで重篤な有害事象に関する情報の収集を継続した。

D0810C00024 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

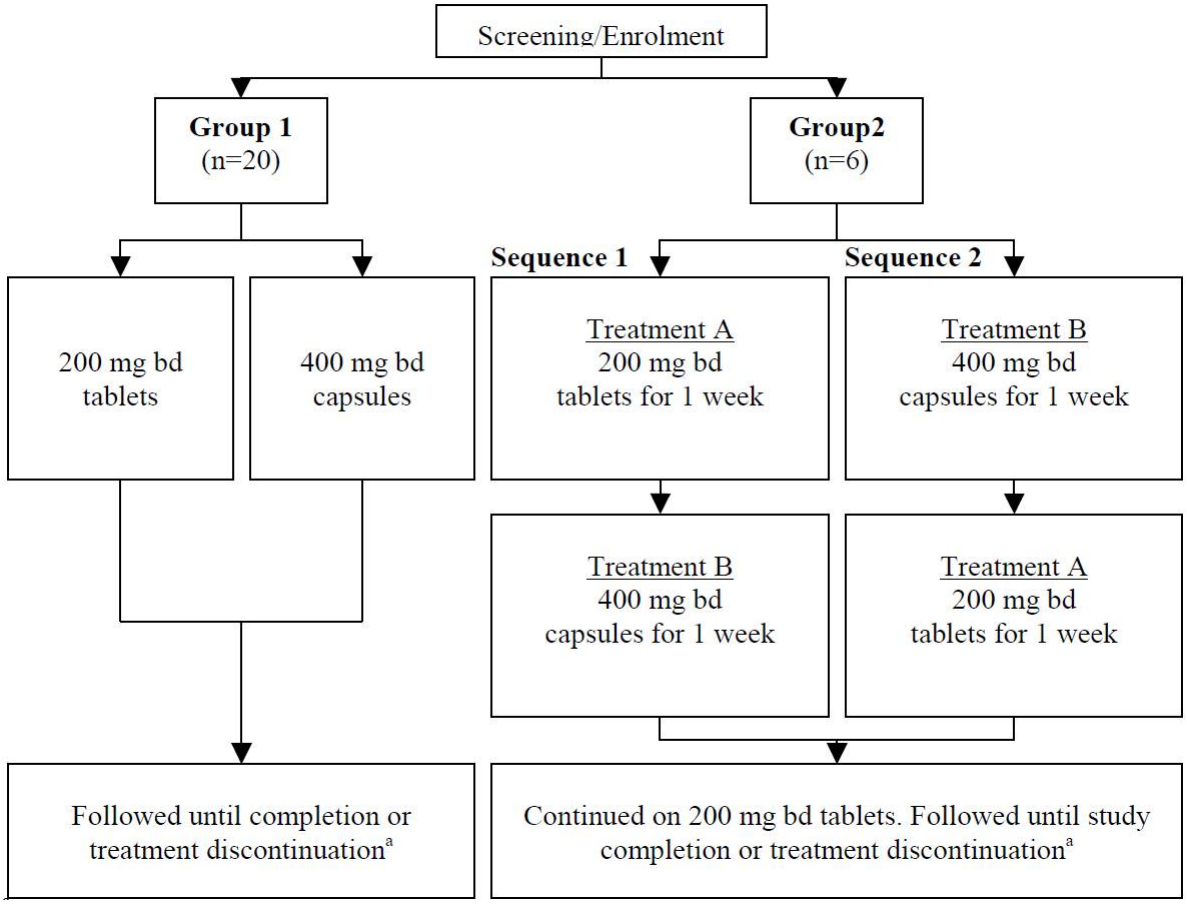


図 4　　継続投与拡大フェーズ（CSEP）（グループ 1 及び 2）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

a　忍容しがたい毒性がなく、臨床上のベネフィットがあると治験担当医師が判断した患者にはオラパリブの投与を継続できることとした。試験完了後も投与を継続した場合、当該患者の投与が中止されるまで重篤な有害事象に関する情報の収集を継続した。

D0810C00024 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

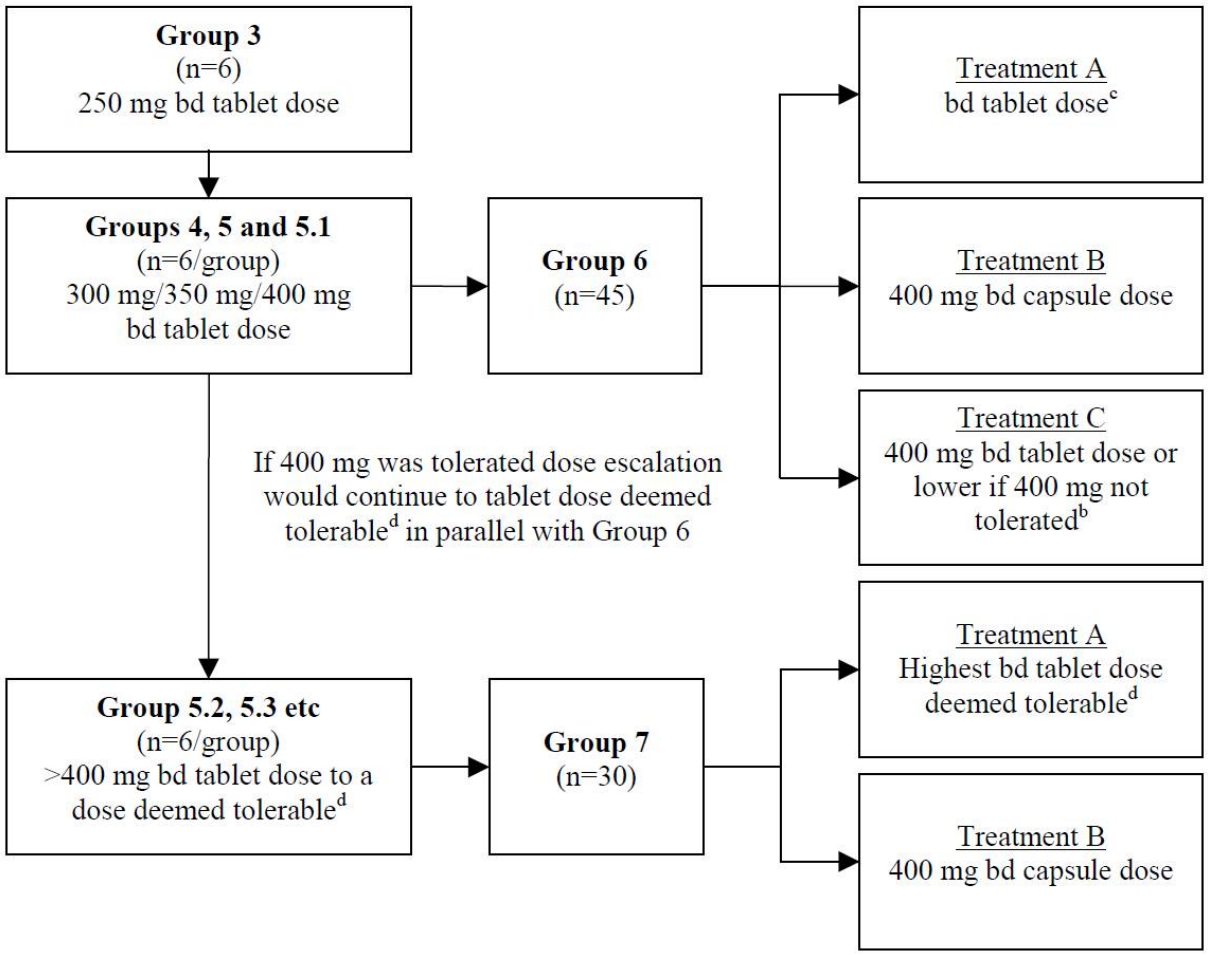


図 5　継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）[a]（グループ 3、4、5〔5.1、5.2、5.3 他〕、6 及び 7）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

a　すべてのグループにおいて、忍容しがたい毒性がなく、臨床上のベネフィットがあると治験担当医師が判断した患者にはオラパリブの投与を継続できることとした。
b　300 mg 錠 bd が忍容できなかった場合、グループ 6 に投与群 C は含めないこととした。その場合は、投与群 A 又は B に約 30 例ずつを 1:1 の割合で無作為に割り付けられることとした。
c　錠剤 250 mg bd～用量漸増フェーズで忍容と判断された用量での安全性と忍容性が確認された。
d　用量漸増フェーズ及び継続投与拡大フェーズで検討された最終用量は、増量判定委員会で承認された。
D0810C00024 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

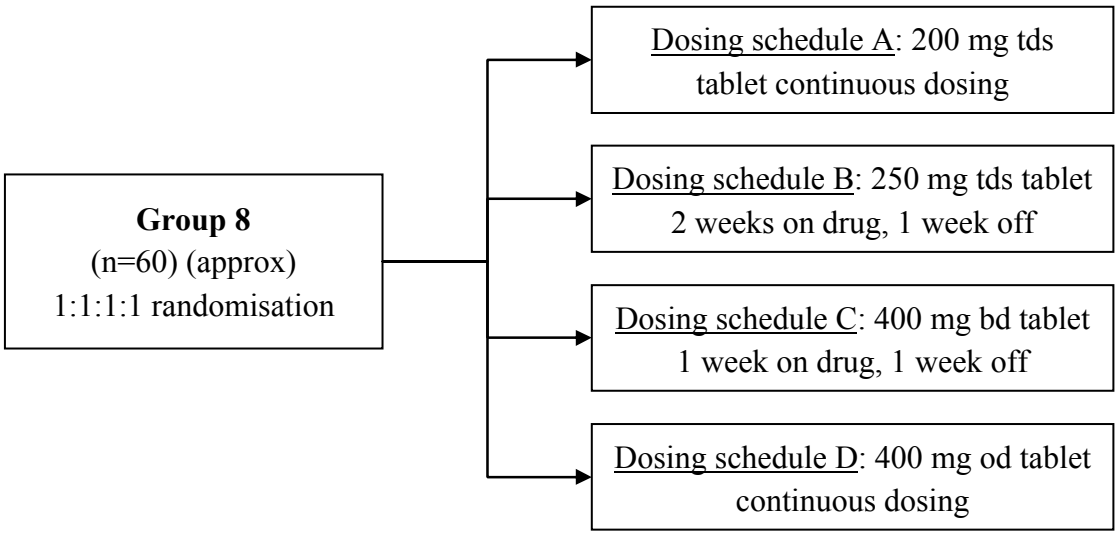


図 6　　継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ [a]（グループ 8）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

a　すべてのグループにおいて、忍容しがたい毒性がなく、臨床上のベネフィットがあると治験担当医師が判断した患者にはオラパリブの投与を継続できることとした。
注：継続投与拡大フェーズ（CSEP）（グループ 8）の用量漸増フェーズについてのデータは最終化されておらず、本治験総括報告書には記載されていない。
D0810C00024 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1　症例の内訳

4 カ国 10 施設に登録され無作為割付けされたすべての患者に治験薬が投与された。2008 年 11 月に最初の患者が無作為割付けされ、2011 年 8 月に最後の患者がグループ 6 に無作為割付けされた。薬物動態フェーズ及びグループ 1～6 のデータカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、グループ 8 のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日であった。相対バイオアベイラビリティパート及び継続投与拡大パートの内訳を以下に記載した。

(a)　相対バイオアベイラビリティ試験パート

薬物動態フェーズの 3 コホートにそれぞれ 6 例の患者が登録され、全例に治験薬が投与された。データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）の時点で投与を継続していたコホート 3 の 1 例を除き、17 例は投与を中止していた。主な中止理由は病勢進行であった（表 19）。

全例（各コホートにそれぞれ 6 例）が安全性解析対象集団に含まれた。

表 19　症例の内訳：薬物動態フェーズ/継続投与フェーズ（PKP/CSP）[c]（D0810C00024 試験）

	例数 (%)		
	コホート 1	コホート 2	コホート 3
	（単回投与：カプセル剤 50 mg、錠剤 25 mg）クロスオーバー 6 例	（単回投与：カプセル剤 100 mg、錠剤 50 mg）クロスオーバー 6 例	（単回投与：カプセル剤 400 mg、錠剤 250 mg）[d] クロスオーバー 6 例
登録例 [a]	6	6	6
投与例	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
データカットオフ時点での継続投与例 [b]	0	0	1 (16.7)
データカットオフ前に投与中止 [b]	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)
有害事象	0	0	1 (16.7)
病勢進行	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (66.7)
不明 [e]	1 (16.7)	0	0

a　同意取得例
b　割合は投与例数を分母として算出
c　継続投与フェーズは臨床的ベネフィットが得られており、忍容しがたい毒性もなく、中止基準に該当しない全患者対象
d　用量はコホート 1 及び 2 のデータより決定
e　被験者番号 [redacted]：投与中止理由不明
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00024 試験の治験総括報告書 Synopsis　表 S3 から引用

(b) 継続投与拡大パート

(i) 継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）

グループ 2 には 9 例の患者が登録され、全例に治験薬が投与された。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点で全例が投与を中止しており、主な中止理由は病勢進行であった。

グループ 3 及び 4 には 12 例（各 6 例）の患者が登録され、全例に治験薬が投与された。データカットオフ時点でグループ 3 の 1 例及びグループ 4 の 3 例が投与を継続していた。両グループで計 8 例が投与を中止しており、主な中止理由は病勢進行であった。

グループ 5、5.1 及び 5.2 には計 19 例（グループ 5 及び 5.2：各 6 例、グループ 5.1：7 例）の患者が登録された。このうちグループ 5.1 の 1 例を除いた 18 例に治験薬が投与された（各グループ 6 例）。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点でグループ 5 の 1 例及びグループ 5.2 の 3 例が投与を継続していた。データカットオフ時点でグループ 5.1 の 6 例、グループ 5 の 5 例及びグループ 5.2 の 3 例が投与を中止しており、主な中止理由は病勢進行であった（表 20）。

グループ 5.2（錠剤 450 mg bd）は許容できない血液毒性により連続的長期投与に適さないと判断され、錠剤 400 mg bd が最大耐量（MTD）と決定された。このためグループ 5.2 より後のグループの漸増投与とグループ 7 における検討は実施されなかった。

表 20　症例の内訳：継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）（D0810C00024 試験）

	例数 (%)					
	グループ 2	グループ 3	グループ 4	グループ 5	グループ 5.1	グループ 5.2
	錠剤 200 mg 及びカプセル剤 400 mg – クロスオーバー[c] 9 例	錠剤 250 mg bd 6 例	錠剤 300 mg bd 6 例	錠剤 350 mg bd 6 例	錠剤 400 mg bd 7 例	錠剤 450 mg bd 6 例
登録例[a]	9	6	6	6	7	6
投与例	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)
データカットオフ時点での継続投与例[b]	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	3 (50.0)
データカットオフ前に投与中止[b]	9 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	3 (50.0)
有害事象	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
病勢進行	7 (77.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
不明[d]	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
患者の意思	1 (11.1)	0	0	0	0	0

a　同意取得例
b　割合は投与例数を分母として算出
c　カプセル剤及び錠剤の定常状態での薬物動態直接比較のため
d　被験者番号 [redacted]：投与中止理由不明。死亡により治験中止
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00024 試験の治験総括報告書 Synopsis　表 S4 から引用

(ii)　継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）

グループ 1 には 24 例の g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌又は乳癌患者が登録され、全例に治験薬が投与された（カプセル剤 400 mg bd：11 例、錠剤 200 mg bd：13 例）。データカットオフ日（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日）の時点で錠剤 200 mg bd が投与された 2 例が投与を継続していた。それぞれの投与グループの 11 例はデータカットオフ日の時点で投与を中止していた。主な中止理由は病勢進行であった。

グループ 6 には 66 例の g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌又は乳癌患者が登録され、53 例が無作為割付けされ（錠剤 300 mg bd：18 例、錠剤 400 mg bd：17 例、カプセル剤 400 mg bd：18 例）、治験薬が投与された。データカットオフ時点で 23 例（錠剤 300 mg bd：7 例、錠剤 400 mg bd：6 例、カプセル剤 400 mg bd：10 例）が投与を継続していた。また、データカットオフ時点で 30 例

（錠剤 300 mg bd：11 例、錠剤 400 mg bd：11 例、カプセル剤 400 mg bd：8 例）が投与を中止していた。主な中止理由は病勢進行であった（表 21）。

表 21　症例の内訳：継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（D0810C00024 試験）

	例数 (%)				
	グループ 1		グループ 6		
	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
登録例 [a]	13	11	66		
無作為割付け例	13 (100.0)	11 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)
投与例	13 (100.0)	11 (100.0)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)
データカットオフ時点での継続投与例 [b]	2 (15.4)	0	7 (38.9)	6 (35.3)	10 (55.6)
データカットオフ前に投与中止 [b]	11 (84.6)	11 (100.0)	11 (61.1)	11 (64.7)	8 (44.4)
病勢進行	10 (76.9)	9 (81.8)	8 (44.4)	9 (52.9)	8 (44.4)
不明 [c]	0	0	1 (5.6)	1 (5.9)	0
その他－治験薬による臨床的ベネフィットが期待できなくなった	0	1 (9.1)	0	0	0
その他－症状悪化	0	0	1 (5.6)	0	0
その他－肝機能検査悪化	0	0	1 (5.6)	0	0
患者の意思	0	0	0	1 (5.9)	0
追跡不能	1 (7.7)	1 (9.1)	0	0	0

a　同意取得例
b　割合は投与例数を分母として算出
c　被験者番号 [redacted]（グループ 6〔錠剤 300 mg bd〕）：投与中止理由不明。病勢進行により治験中止
　　被験者番号 [redacted]（グループ 6〔錠剤 400 mg bd〕）：投与中止理由不明。死亡により治験中止
データカットオフ日：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00024 試験の治験総括報告書 Synopsis　表 S5 から引用

(iii)　継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）

グループ 8 には 62 例の g*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌患者が登録され、全例（錠剤 200 mg tds 連日投与：16 例、錠剤 250 mg tds 間欠投与：15 例、錠剤 400 mg bd 間欠投与：16 例、錠剤 400 mg od 連日投与：15 例）に治験薬が投与された。データカットオフ日（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点で 17 例（錠剤 200 mg tds 連日投与：3 例、錠剤 250 mg tds 間欠投与：4 例、錠剤 400 mg bd 間欠投与：6 例、錠剤 400 mg od 連日投与：4 例）が投与を継続していた。データカッ

トオフ時点で 45 例（錠剤 200 mg tds 連日投与：13 例、錠剤 250 mg tds 間欠投与：11 例、錠剤 400 mg bd 間欠投与：10 例、錠剤 400 mg od 連日投与：11 例）が投与を中止していた。主な中止理由は病勢進行であった（表 22）。

表 22　症例の内訳：継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）（D0810C00024 試験）

	例数 (%)			
	グループ 8			
	錠剤 200 mg tds 連日投与 16 例	錠剤 250 mg tds 間欠投与 15 例	錠剤 400 mg bd 間欠投与 16 例	錠剤 400 mg od 連日投与 15 例
登録例 [a]	16	15	16	15
無作為割付け例	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)
投与例	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)
データカットオフ時点での継続投与例 [b]	3 (18.8)	4 (26.7)	6 (37.5)	4 (26.7)
データカットオフ前に投与中止 [b]	13 (81.3)	11 (73.3)	10 (62.5)	11 (73.3)
有害事象	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7)
病勢進行	12 (75.0)	10 (66.7)	9 (56.3)	10 (66.7)
患者の意思	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0

a　同意取得例
b　割合は投与例数を分母として算出
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00024 試験の治験総括報告書 Synopsis　表 S6 から引用

解析対象集団

薬物動態フェーズ、グループ 1、6 及び 8 において、登録例の全例が無作為割り付けされ、最大解析対象集団（FAS）に含まれた。また、継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）においても、登録された全例に治験薬割付けが行われ、FAS に含まれた。

グループ 5.1 を除く全グループにおいて、FAS の全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団に含まれた。グループ 5.1 では FAS の 7 例のうち、治験薬が投与された 6 例が安全性解析対象集団に含まれた。

グループ 1 の 2 例、グループ 2 の 3 例、グループ 5、5.1、5.2、6 の各 1 例において薬物動態パラメータが算出できず、また、グループ 8 の 1 例（錠剤 250 mg tds 間欠投与群）が初回用量として 250 mg ではなく誤って 200 mg の用量で投与されたため、これらの患者は薬物動態解析対象集団から除外された。

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

(a) 薬物動態フェーズ及び継続投与フェーズ

薬物動態フェーズ及び継続投与フェーズの患者は、全例が白人で、平均年齢は 57.3 歳（範囲：38～76 歳）、性別は男女それぞれ半数であった。ECOG PS は 0 が 12 例（66.7%）、1 が 6 例（33.3%）であった（表 23）。

表 23 人口統計学的及びその他の基準値の特性：薬物動態フェーズ及び継続投与フェーズ [a]（D0810C00024 試験）

		例数 (%)		
		コホート 1	コホート 2	コホート 3
		単回投与： カプセル剤 50 mg、 錠剤 25 mg 6 例	単回投与： カプセル剤 100 mg、 錠剤 50 mg 6 例	単回投与： カプセル剤 400 mg、 錠剤 250 mg[b] 6 例
年齢（歳）	平均値（SD）	61.2 (9.2)	57.0 (11.4)	53.8 (12.5)
	範囲	49 - 76	42 - 76	38 - 69
人種	白人	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
性別	男性	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)
	女性	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)
ECOG PS[c]	0	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)
	1	3 (50.0)	1(16.7)	2 (33.3)

a 継続投与フェーズは臨床的ベネフィットが得られており、忍容しがたい毒性もなく、中止基準に該当しない全患者対象
b 用量はコホート 1 及び 2 のデータより決定
c スクリーニング及びサイクル 1 の投与 1 日目以降に実施
0：日常生活が制限なく行える、1：激しい活動は制限される
SD：標準偏差
D0810C00024 試験の治験総括報告書 表 28 から引用

(b) 継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）

グループ 5.1 の 1 例を除き、その他のグループ（グループ 2、3、4、5 及び 5.2）では、全例が白人で、性別は大部分が女性であった。グループの平均年齢は類似していた。ECOG PS は大部分が 0 であった（表 24）。

表 24　人口統計学的及びその他の基準値の特性：継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）（D0810C00024 試験）

		例数 (%)					
		グループ 2	グループ 3	グループ 4	グループ 5	グループ 5.1	グループ 5.2
		錠剤 200 mg 及びカプセル剤 400 mg – クロスオーバー[a] 9 例	錠剤 250 mg bd 6 例	錠剤 300 mg bd 6 例	錠剤 350 mg bd 6 例	錠剤 400 mg bd 7 例	錠剤 450 mg bd 6 例
年齢（歳）	平均値（SD）	58.3 (10.5)	53.2 (17.0)	56.0 (10.0)	49.3 (5.1)	53.4 (8.9)	57.5 (7.9)
	範囲	44 - 78	19 - 65	44 - 70	41 - 54	38 - 63	48 - 68
人種	白人	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)
	その他	0	0	0	0	1 (14.3)	0
性別	男性	1 (11.1)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0
	女性	8 (88.9)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (71.4)	6 (100.0)
ECOG PS[b]	0	4 (44.4)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (42.9)	5 (83.3)
	1	5 (55.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (16.7)
	2	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0

a　カプセル剤及び錠剤の定常状態での PK 直接比較のため
b　スクリーニング及びサイクル 1 の投与 1 日目以降に実施
0：日常生活が制限なく行える、1：激しい活動は制限される、2：日中の 50%以上はベッド外で過ごす
SD：標準偏差
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 29 から引用

(c) 継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）

グループ 1 及び 6 では、患者のほとんどが白人で、アジア人は少数であった。性別は、グループ 1 のカプセル剤 400 mg bd 投与の 1 例（9.1%）が男性で、それ以外はすべて女性であった。平均年齢はグループ間で類似していた。

大部分の患者の ECOG PS は 0 又は 1 であった。グループ 1 の錠剤 200 mg bd 群の 1 例（7.7%）、グループ 6 の錠剤 300 mg bd 群の 2 例（11.1%）及びグループ 6 の錠剤 400 mg bd 群の 2 例（11.8%）は ECOG PS が 2 であった。一方、カプセル剤 400 mg bd 群には ECOG PS が 2 の患者はいなかった。グループ 6 の錠剤 300 mg bd 群に合併症として高頻度に貧血が認められていた（表 25）。

表 25　人口統計学的及びその他の基準値の特性：継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（D0810C00024 試験）

		例数 (%)				
		グループ 1		グループ 6		
		錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
年齢（歳）	平均値（SD）	51.9 (8.8)	50.9 (9.8)	55.8 (10.4)	54.2 (11.0)	52.5 (10.6)
	範囲	38 - 66	37 - 69	40 - 78	38 - 76	31 - 75
人種	白人	12 (92.3)	10 (90.9)	17 (94.4)	15 (88.2)	18 (100.0)
	アジア人	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (5.6)	2 (11.8)	0
性別	男性	0	1 (9.1)	0	0	0
	女性	13 (100.0)	10 (90.9)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)
ECOG PS [a]	0	8 (61.5)	5 (45.5)	9 (50.0)	3 (17.6)	11 (61.1)
	1	4 (30.8)	6 (54.5)	7 (38.9)	12 (70.6)	7 (38.9)
	2	1 (7.7)	0	2 (11.1)	2 (11.8)	0

a　スクリーニング及びサイクル 1 の投与 1 日目以降に実施
0：日常生活が制限なく行える、1：激しい活動は制限される、2：日中の 50%以上はベッド外で過ごす
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 30 から引用

(d) 継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）

グループ 8 の患者は g*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者であり、全例が女性であった。4 つの投与群の患者の平均年齢とその範囲は類似していた。グループ 1 及び 6 の患者同様、大部分が白人で、アジア人は少数であった。その他の人種は錠剤 200 mg tds 群の 2 例（12.5%）及び錠剤 400 mg od の 1 例（6.7%）であった（表 26）。すべての患者の ECOG PS は 0 又は 1 であった（表 27）。

表 26　人口統計学的及びその他の基準値の特性：継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6 及び 8）（D0810C00024 試験）

		例数 (%)						
		グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
		カプセル剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
		29 例	17 例	18 例	16 例	15 例	16 例	15 例
年齢（歳）	平均値（SD）	51.7 (10.2)	54.2 (11.0)	55.8 (10.4)	55.6 (10.4)	53.1 (9.2)	54.5 (9.8)	54.5 (10.4)
	範囲	31-75	38-76	40-78	34-71	34-72	37-78	41-76
人種	白人	28 (96.6)	15 (88.2)	17 (94.4)	12 (75.0)	13 (86.7)	15 (93.8)	13 (86.7)
	アジア人	1 (3.4)	2 (11.8)	1 (5.6)	2 (12.5)	2 (13.3)	1 (6.3)	1 (6.7)
	その他	0	0	0	2 (12.5%)	0	0	1 (6.7)
性別	男性	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
	女性	28 (96.6)	17 (100.0)	18 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)

カプセル剤 400 mg（グループ 1 及び 6）、錠剤 400 mg bd（グループ 6）及び錠剤 300 mg bd（グループ 6）からのデータは卵巣癌及び非卵巣癌患者の用量に相当
SD：標準偏差
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

表 27　ベースライン時における患者の特性：ECOG PS-継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）（D0810C00024 試験）

	例数 (%)			
	グループ 8			
	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日続投与
	16 例	15 例	16 例	15 例
ECOG PS [a]				
0：日常生活が制限なく行える	11 (68.8)	7 (46.7)	9 (56.3)	11 (73.3)
1：激しい活動は制限される	5 (31.3)	8 (53.3)	7 (43.8)	4 (26.7)

a　スクリーニング及びサイクル 1 の投与 1 日目以降に実施
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 33 から引用

試験全体として、病理学的な病変部位として乳房及び卵巣が最も多く、次いで結腸直腸の順であった。g*BRCA* 変異を有する卵巣癌（腹膜及び卵管を含む）患者のみグループ 8 に含めた。大部分の患者が転移病変を有していた。

本試験に組み入れられた患者は前治療として複数回の化学療法（中央値 3 又は 4 レジメン）を受けていた。剤形（錠剤とカプセル剤）及び投与群間で服薬コンプライアンスの差はみられなかった。また、安全性及び有効性の結果に影響を与えるような重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果

(a) 継続投与拡大フェーズ（グループ 1）

全患者集団及び卵巣癌患者集団のいずれにおいても、腫瘍サイズのベースラインからの変化率は、錠剤 200 mg bd 群と比較してカプセル剤 400 mg bd 群で数値的に高かったが、統計学的に有意な差はみられなかった。

- 全患者集団において、投与 8 週時点での錠剤 200 mg bd 群とカプセル剤 400 mg bd 群の腫瘍サイズの変化率の最小二乗平均値の差は 14.7%（95% CI：-15.4～44.9、p=0.320）であった。
- 卵巣癌患者集団において、投与 8 週目時点での錠剤 200 mg bd 群とカプセル剤 400 mg bd 群の腫瘍サイズの変化率の最小二乗平均値の差は 8.6%（95% CI：-22.5～39.8%、p=0.557）であった。

3 例が客観的奏効を示した。その内訳はカプセル剤 400 mg bd 群の 11 例中 2 例（18.2%、うち 1 例は卵巣癌）、錠剤 200 mg bd 群の 13 例中 1 例（7.7%）であった。

(b) 継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）及び継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 8）

FAS の全患者集団及び卵巣癌患者集団のいずれにおいても、投与 8 週目と投与 16 週目のカプセル剤 400 mg bd 群の腫瘍サイズ（平均値）の縮小がみられた。投与 8 週目と投与 16 週目の錠剤 300 mg bd 及び 400 mg bd 群の腫瘍サイズ（平均値）にも同様な縮小が認められた。

グループ 6 の錠剤投与群とカプセル剤 400 mg bd 群の腫瘍サイズの変化率の比較では、統計学的に有意な差はみられなかった（表 28）。

- 全患者集団における投与 8 週時点での腫瘍サイズの変化率は錠剤 300 mg bd 群と比較しカプセル剤 400 mg bd 群で数値的に高く、最小二乗平均値の差は 11.0%（95% CI：-9.0～31.0、p=0.275）であった。
- 卵巣癌患者集団における投与 8 週時点での腫瘍サイズの変化率は錠剤 300 mg bd 群とカプセル剤 400 mg bd 群で同程度であり、最小二乗平均値の差は 1.8%（95% CI：-22.8～26.4、p=0.881）であった。
- 全患者集団における投与 8 週時点での腫瘍サイズの変化率は、錠剤 400 mg bd 群と比較しカプセル剤 400 mg bd 群で数値的に低く、最小二乗平均値の差は-8.0%（95% CI：-28.3～12.3、p=0.430）であった。卵巣癌患者集団においても、全患者集団と一貫性のある結果が得られた。
- 卵巣癌患者集団における投与 8 週目の腫瘍サイズの各投与群間の最小二乗平均値変化率（%）の差に対する片側 80%の CI 上限値がいずれも 15%未満であったことから、錠剤 300 mg bd 及び 400 mg bd 投与は、カプセル剤 400 mg bd 投与とほぼ同様な有効性を示すと結論づけた。

表 28　投与 8 週時点における腫瘍サイズの変化率（%）（グループ 6：全集団及び卵巣癌患者集団）（D0810C00024 試験）

	グループ 6					
	全患者集団			卵巣癌患者		
	300 mg 錠剤 bd 18 例	400 mg カプセル剤 bd 18 例	400 mg 錠剤 bd 17 例	300 mg 錠剤 bd 13 例	400 mg カプセル剤 bd 13 例	400 mg 錠剤 bd 12 例
未調整の平均値 [a]	-8.3%	-18.9%	-26.9%	-16.8%	-17.0%	-28.7%
最小二乗平均値 [b]	-8.0%	-19.0%	-27.0%	-16.1%	-17.9%	-28.4%
治療効果 [b]	最小二乗平均値の差 11.0%		最小二乗平均値の差-8.0%	最小二乗平均値の差 1.8%		最小二乗平均値の差-10.5%
80% CI	-2.0, 23.9		-21.1, 5.1	-14.0, 17.6		-26.6, 5.6
95% CI	-9.0, 31.0		-28.3, 12.3	-22.8, 26.4		-35.5, 14.6
両側 p 値	0.275		0.430	0.881		0.401
片側 80%信頼限界上限	19.4		0.5	12.1		0.0

a　投与 8 週目の補完値を含む
b　ベースライン腫瘍サイズで調整済み
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 50 及び 51 から作成

グループ 6 において、客観的奏効は、錠剤 300 mg bd 群では 18 例中 6 例（33.3%、このうち 5 例は卵巣癌患者）、錠剤 400 mg bd 群では 17 例中 5 例（29.4%、すべて卵巣癌患者）、カプセル剤 400 mg bd 群では 18 例中 7 例（38.9%、このうち 5 例は卵巣癌患者）に認められた（表 29）。

表 29　最良総合効果の要約：継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（D0810C00024 試験）

奏効状態	最良総合効果	例数 (%)				
		グループ 1		グループ 6		
		錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
奏効例						
	合計	1 (7.7)	2 (18.2)	6 (33.3)	5 (29.4)	7 (38.9)
	完全奏効 [a]	0	1 (9.1)	0	3 (17.6)	0
	部分奏効 [a]	1 (7.7)	1 (9.1)	6 (33.3)	2 (11.8)	7 (38.9)
非奏効例						
	合計	12 (92.3)	9 (81.8)	12 (66.7)	12 (70.6)	11 (61.1)
	安定≥7 週	8 (61.5)	8 (72.7)	8 (44.4)	8 (47.1)	10 (55.6)
	進行	3 (23.1)	1 (9.1)	4 (22.2)	3 (17.6)	1 (5.6)
	評価不能	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	0

a 奏効例は確認のための評価を行った。
D0810C00024 試験の治験総括報告書 表 56 より引用

2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果

2.7.6.2.3.2.4.1 相対バイオアベイラビリティ試験パート

カプセル剤及び錠剤を単回経口投与後の薬物動態パラメータを表 30に示す。

カプセル剤で投与した場合、400 mg 投与後の CL/F 及び V_z/F は、50 及び 100 mg 投与後の値よりいずれも大きく、400 mg ではバイオアベイラビリティの低下が示唆された。オラパリブの曝露量は 50 及び 100 mg 間ではほぼ用量比例的に増加したが（用量 2 倍に対し、C_{max} 1.6 倍、AUC 1.7 倍）、50 mg から 400 mg にかけては用量比例性を下回った（用量 8 倍に対し、C_{max} 3.1 倍、AUC 5.8 倍）。

錠剤で投与した場合、オラパリブの吸収はカプセル剤で投与したときよりわずかに速やかであり、各用量群における t_{max}（中央値）は 0.5～1.25 時間であった（カプセル剤投与時の t_{max}〔中央値〕は 1.25～1.5 時間）。いずれの用量でも血漿中濃度は C_{max} に到達後に二相性の消失を示し、各用量群における終末相の $t_{½}$（算術平均値）は 6.17～7.47 時間であり、用量により変化しなかった。CL/F（算術平均値）は 4.19～6.42 L/h、V_z/F（算術平均値）は 36.2～69.2 L であった。オラパリブの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} 1.9 倍及び 7.5 倍、AUC 1.6 倍及び 12.2 倍）。

表 30 オラパリブを錠剤及びカプセル剤で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）

パラメータ	記述統計量	用量*及び剤形					
		コホート 1		コホート 2		コホート 3	
		錠剤 25 mg 6 例	カプセル剤 50 mg 6 例	錠剤 50 mg 6 例	カプセル剤 100 mg 6 例	錠剤 250 mg 6 例	カプセル剤 400 mg 6 例
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値（CV%）	1.17 (48)	1.82 (26)	2.22 (36)	2.90 (23)	8.81 (23)	5.67 (47)
t_{max} (h)	中央値（範囲）	1.0 (0.5–3.0)	1.5 (1.0–3.0)	0.5 (0.5–2.0)	1.25 (1.0–2.0)	1.25 (1.0–4.0)	1.25 (1.0–8.0)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	幾何平均値（CV%）	5.13 (69)	9.90 (43)	8.30 (42)	16.6 (33)	62.7 (36)	54.7 (79)
AUC (μg·h/mL)	幾何平均値（CV%）	5.15 (69)	10.0 (45)	8.34 (42)	16.9 (32)	63.0 (37)	57.9 (78)
$t_{½}$ (h)	算術平均値（SD）	7.27 (0.79)	7.87 (1.72)	7.47 (1.02)	8.44 (2.94)	6.17 (0.88)	11.9 (4.82)
CL/F (L/h)	算術平均値（SD）	5.65 (3.29)	5.38 (2.37)	6.42 (2.60)	6.18 (2.08)	4.19 (1.64)	8.64 (7.11)
V_z/F (L)	算術平均値（SD）	59.3 (36.3)	60.6 (31.3)	69.2 (31.2)	81.1 (49.8)	36.2 (10.7)	166.8 (196.4)

*　用いた製剤：錠剤 25 mg = 1 × 25 mg 錠、50 mg = 2 × 25 mg 錠、250 mg = 2 × 100 mg 錠 + 2 × 25 mg 錠
カプセル剤 50 mg = 1 × 50 mg カプセル、100 mg = 2 × 50 mg カプセル、400 mg = 8 × 50 mg カプセル
CV：変動係数、SD：標準偏差
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 69 より引用

錠剤 3 用量のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを表 31に示す。錠剤で 25 mg 及び 50 mg 投与した場合とそれぞれカプセル剤で 50 mg 及び 100 mg 投与した場合を比較したところ C_{max} は 29%及び 53%高かったが、AUC は同程度の値であった。一方、錠剤 250 mg とカプセル剤 400 mg の比較では、錠剤投与時の方が C_{max}（2.49 倍）及び AUC（1.74 倍）は一貫して高い値を示した。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。

生物学的同等性試験としての検出力は不十分であるが、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比とその 90% CI から、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た。

表 31　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（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）

パラメータ	錠剤 25 mg/ カプセル剤 50 mg	錠剤 50 mg/ カプセル剤 100 mg	錠剤 250 mg/ カプセル剤 400 mg
C_{max} の幾何最小二乗平均値の比	1.29	1.53	2.49
90% CI	1.10 – 1.52	1.11 – 2.11	1.87 – 3.31
AUC の幾何最小二乗平均値の比	1.03	0.99	1.74
90% CI	0.85 – 1.24	0.69 – 1.42	1.36 – 2.23

D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 70 より引用

2.7.6.2.3.2.4.2　継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1 及び 5.2）

薬物動態評価は、各グループにおいて初回投与後については頻回採血（ノンコンパートメント解析を適用）に基づき、定常状態の投与 29 日目については少数採血（母集団薬物動態解析に利用）に基づき行った。

錠剤 250、300、350、400 及び 450 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの初回投与後（投与 1 日目）及び定常状態（投与 29 日目）における曝露量を表 32に示す。

初回投与後（1 日目）の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$ 並びに定常状態（29 日目）の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} には各用量で概ね 2～4 倍の個体差が認められた。初回投与後の曝露量は、300 mg bd 群を除き、概ね用量増加に伴って増加した。定常状態では、特に 350 mg bd 群及び 400 mg bd 群で大きな個体間変動を示し、用量増加の影響について明らかな傾向は認められなかった。

表 32　錠剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの初回投与後（投与 1 日目）及び定常状態（投与 29 日目）における薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）

パラメータ 幾何平均値 （CV%） （範囲）	グループ 3 錠剤 250 mg bd	グループ 4 錠剤 300 mg bd	グループ 5 錠剤 350 mg bd	グループ 5.1 錠剤 400 mg bd	グループ 5.2 錠剤 450 mg bd
投与 1 日目	6 例	6 例	5 例	6 例	5 例
C_{max} (μg/mL)	6.83 (23) (5.09 – 8.72)	11.2 (21) (8.60 – 15.5)	8.78 (51) (4.61 – 17.2)	9.55 (48) (4.33 – 16.2)	10.8 (10) (9.71 – 12.4)
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (μg·h/mL)	31.3 (32) (21.5 – 50.2)	57.9 (29) (41.5 – 93.8)	38.5 (68) (17.3 – 95.0)	50.7 (90) (13.4 – 112)	51.2 (15) (44.0 – 64.5)
投与 29 日目*	4 例	6 例	5 例	4 例	4 例
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8.30 (25) (6.09 – 10.9)	11.8 (28) (8.41 – 17.3)	9.17 (51) (5.48 – 20.5)	11.3 (89) (3.99 – 22.1)	10.4 (36) (6.20 – 13.3)
AUC_{ss} (μg·h/mL)	50.5 (40) (28.9 – 70.5)	80.9 (32) (52.8 – 131)	48.9 (70) (24.6 – 137)	65.5 (149) (15.5 – 165)	64.7 (22) (51.2 – 85.9)
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	1.83 (76) (0.79 – 3.57)	3.34 (36) (1.92 – 5.62)	1.44 (103) (0.63 – 6.00)	2.22 (328) (0.27 – 8.24)	1.66 (35) (1.24 – 2.68)

*　投与 29 日目で開始用量が継続されている患者のデータのみ
CV：変動係数
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 71 より引用

2.7.6.2.3.2.4.3　継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1 及び 6）

グループ 1 の薬物動態評価は、定常状態の投与 29 日目における少数採血（母集団薬物動態解析に利用）に基づき行った。グループ 6 では初回投与後における頻回採血（ノンコンパートメント解析を適用）及び定常状態の投与 29 日目及び 57 日目の少数採血（母集団薬物動態解析に利用）に基づき行った。

グループ 1 で錠剤 200 mg bd 群及びカプセル剤 400 mg bd 群の投与 29 日目における曝露量を比較した。錠剤 200 mg bd 群の曝露量の幾何平均値はカプセル剤 400 mg bd 群に比べ、$C_{ss,max}$ で高く（6.88 μg/mL vs 5.70 μg/mL）、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ で低かった（それぞれ 36.1 μg·h/mL vs 43.1 μg·h/mL 及び 1.00 μg/mL vs 1.86 μg/mL）が、錠剤 200 mg bd 群の曝露量の個体値の範囲はカプセル剤 400 mg bd 群の範囲内にあった（表 33）。

しかしながら、錠剤 200 mg bd 及びカプセル剤 400 mg bd をクロスオーバー（6 例）で検討したグループ 2 の定常状態の曝露量からは、両製剤の生物学的同等性を示すことができなかった。錠剤及びカプセル剤投与後の曝露量（幾何平均値）を比較すると、$C_{ss,max}$ は両製剤で同程度であったが（8.02 μg/mL vs 8.10 μg/mL）、AUC_{ss} 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）。

グループ 6 で得られた錠剤 300 mg bd 及び 400 mg bd 群の投与 1 日目及び反復投与後（投与 29 日目及び 57 日目）の曝露量は、カプセル剤 400 mg bd 反復投与後の曝露量より一貫して高かった（表 33）。

表 33　継続投与拡大フェーズにおけるオラパリブ錠剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（投与 1 日目、投与 29 日目及び投与 57 日目）（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）

パラメータ 幾何平均値 （CV%） （範囲）	グループ 1 錠剤 200 mg bd	グループ 1 カプセル剤 400 mg bd	グループ 6 錠剤 300 mg bd	グループ 6 錠剤 400 mg bd	グループ 6 カプセル剤 400 mg bd
投与 1 日目	－	－	18 例	16 例	18 例
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	10.4 (40) (3.68 – 19.8)	12.3 (37) (6.40 – 22.3)	5.73 (40) (3.06 – 13.9)
$AUC_{(0-12)}$ (µg·h/mL)	NA	NA	55.2 (57) (13.2 - 116)	76.4 (46) (35.8 - 151)	28.8 (67) (8.95 - 110)
投与 29 日目	11 例	10 例	17 例	10 例	17 例
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	6.88 (38) (4.01 – 10.4)	5.70 (53) (2.38 – 10.9)	9.37 (47) (2.28 – 14.7)	12.0 (24) (8.45 – 16.9)	6.36 (34) (3.88 – 13.3)
AUC_{ss} (µg·h/mL)	36.1 (53) (16.0 – 69.0)	43.1 (63) (18.1 – 98.6)	58.4 (44) (23.1 – 96.0)	72.8 (31) (44.8 - 106)	41.5 (63) (18.7 - 147)
$C_{ss,min}$ (µg/mL)	1.00 (103) (0.28 – 3.10)	1.86 (115) (0.53 – 6.67)	1.84 (67) (0.34 – 3.83)	2.01 (57) (0.76 – 3.61)	1.04 (137) (0.23 – 8.49)
投与 57 日目	－	－	15 例	8 例	14 例
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	NA	NA	9.15 (20) (5.72 – 12.6)	10.8 (26) (6.60 – 14.8)	6.16 (33) (3.92 – 10.7)
AUC_{ss} (µg·h/mL)	NA	NA	54.0 (32) (25.6 – 86.3)	71.7 (36) (45.3 – 137)	39.6 (60) (16.6 – 104)
$C_{ss,min}$ (µg/mL)	NA	NA	1.41 (93) (0.19 – 3.63)	2.42 (95) (0.81 – 8.96)	0.93 (133) (0.17 – 5.20)

CV：変動係数、NA：該当なし
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 72 から引用

2.7.6.2.3.2.4.4　継続投与拡大フェーズ：無作為割付けフェーズ（グループ 1、6 及び 8）

グループ 8 の薬物動態評価は、投与 1 日目（すべてのコホート）及び投与 8 日目（400 mg コホートのみ）において、頻回採血（ノンコンパートメント解析を適用）に基づき行った。投与 8 日目（200 mg tds、250 mg tds 及び 400 mg bd コホート）及び投与 57 日目（すべてのコホート）の薬物動態評価は、少数採血（母集団薬物動態解析に利用）に基づき行った。

グループ 8 における錠剤反復投与後の薬物動態パラメータを表 34に示す。なお、本表にはグループ 1 及び 6 の薬物動態パラメータを比較のために併記した。

錠剤投与群の $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均値は、錠剤 400 mg od 群を除き、カプセル剤 400 mg bd 群で得られた値と同程度又はそれより高い値であった。

なお、グループ 8 で錠剤投与時の食事の影響を探索的に検討した結果、C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$に明らかな影響は認められなかった。

表 34　継続投与拡大フェーズ（グループ 8、1 及び 6）における錠剤及びカプセル剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（投与 29 日目及び投与 57 日目）（薬物動態解析対象集団）（D0810C00024 試験）

パラメータ	記述統計量	グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
		カプセル剤 400 mg bd 連日投与 [a]	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
投与 29 日目		27 例	17 例	10 例	―	―	―	―
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	幾何平均値（CV%）（範囲）	6.11 (41) (2.38–13.3)	9.37 (47) (2.28–14.7)	12.0 (24) (8.45–16.9)	NA	NA	NA	NA
AUC_{ss} (μg·h/mL)	幾何平均値（CV%）（範囲）	42.1 (61) (18.1–147)	58.4 (44) (23.1–96.0)	72.8 (31) (44.8–106)	NA	NA	NA	NA
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	幾何平均値（CV%）（範囲）	1.29 (133) (0.23–8.49)	1.84 (67) (0.34–3.83)	2.01(57) (0.76–3.61)	NA	NA	NA	NA
投与 57 日目		―	15 例	8 例	14 例	11 例	9 例	10 例
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	幾何平均値（CV%）（範囲）	NC	9.15 (20) (5.72–12.6)	10.8 (26) (6.60–14.8)	7.05 (31) (3.78–12.0)	8.34(30) (5.39–15.0)	10.9 (23) (7.79–15.3)	10.3 (28) (6.94–18.3)
AUC_{ss} (μg·h/mL)	幾何平均値（CV%）（範囲）	NC	54.0 (32) (25.6–86.3)	71.7 (36) (45.3–137)	34.8 (31) (18.9–58.3)	40.2 (37) (22.2–73.8)	69.2 (29) (45.4–106)	70.3 (43) (39.0–166)
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	幾何平均値（CV%）（範囲）	NC	1.41(93) (0.19–3.63)	2.24 (95) (0.81–8.96)	2.71(46) (1.19–5.13)	2.43 (64) (0.92–4.73)	1.69 (84) (0.70–4.31)	0.28 (172) (0.05–2.48)

a　グループ 1 及び 6 の患者を合わせたデータ
投与 29 日目及び 57 日目：例数は開始用量が継続投与されている患者数、AUC_{ss}：tds 群では $AUC_{(0-8)}$、bd 群では $AUC_{(0-12)}$、od 群では $AUC_{(0-24)}$
CV：変動係数
NA：該当なし（当該評価日で採血を実施せず）　NC：算出せず（投与 57 日目はグループ 1 の患者のサンプルがないため投与 29 日目のみ平均値を算出）
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 74 から引用

2.7.6.2.3.2.5 薬力学の結果

錠剤及びカプセル剤投与後の PBMC の PARP 活性阻害の比較を行った。薬物動態フェーズの患者 18 例のみから PBMC 試料を採取した。オラパリブの錠剤及びカプセル剤投与後の PARP-1 阻害率を表 35に示す。

ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ-1 酵素（PARP-1）阻害率は個体間変動が大きく、ベースラインとの比較で約 20～80%の阻害率を示した。個体間変動が大きいことからデータの解釈は困難であるが、PARP-1 阻害率と用量との間に明確な用量反応関係はなく、また 2 製剤間で PARP-1 阻害率に明らかな違いは認められなかった。PARP-1 阻害率は概ね投与 10 時間後で最高値に達し、投与 24 時間後である程度の低下が認められた。また、PARP-1 阻害率の個体間変動は、錠剤と比較してカプセル剤で大きかった。

表 35 オラパリブ錠剤又はカプセル剤を単回投与したときの末梢血単核球（PBMC）中の PARP-1 の阻害率（%、平均値±標準誤差）（D0810C00024 試験）

投与後時間 (h)	錠剤用量			カプセル剤用量		
	25 mg	50 mg	250 mg	50 mg	100 mg	400 mg
3	49.4 ± 43.5	58.2 ± 22.0	22.4 ± 43.0	42.8 ± 282	66.9 ± 167	50.5 ± 274
10	69.9 ± 31.0	74.9 ± 55.0	89.4 ± 63.0	66.9 ± 331	55.7 ± 47.0	83.7 ± 28.0
24	39.0 ± 45.0	41.5 ± 174	46.2 ± 215	16.7 ± 402	83.6 ± 100	54.4 ± 256

各用量群 6 例
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 77 から引用

2.7.6.2.3.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.3.2.6.1 曝露状況

薬物動態フェーズの曝露期間は、継続投与フェーズ（カプセル剤 400 mg bd）に移行した患者を対象に算出し、休薬期間を除いた実投与期間の中央値は 87 日（範囲：6～1074 日）であった。

グループ 2（継続投与拡大フェーズ）では、錠剤 200 mg bd の継続投与をされた患者を対象に算出し、実投与期間の中央値は 42 日（範囲：27～230 日）であった。以降の投与グループにおいて、実投与期間はそれぞれ、グループ 3（錠剤 250 mg bd）では 250 日（22～551 日）、グループ 4（錠剤 300 mg bd）では 327 日（50～491 日）、グループ 5（錠剤 350 mg bd）では 116 日（8～380 日）、グループ 5.1（錠剤 400 mg bd）では 111 日（44～196 日）、グループ 5.2（錠剤 450 mg bd）では 207 日（57～240 日）であった。また、グループ 1 の錠剤 200 mg bd 群では 114 日（30～844 日）、カプセル剤 400 mg bd 群では 193 日（34～416 日）であり、グループ 6 の錠剤 300 mg bd 群では 135 日（56～281 日）、錠剤 400 mg bd 群では 166 日（17～281 日）、カプセル剤 400 mg bd 群では 178 日（62～277 日）であった。グループ 8 の錠剤 200 mg bd 群では 164 日（4～390 日）、錠剤 250 mg（間欠投与）群では 221 日（5～413 日）、錠剤 400 mg bd（間欠投与）群では 271 日（58～366 日）、錠剤 400 mg od 群では 211 日（26～463 日）であった。

2.7.6.2.3.2.6.2 有害事象

本試験では、ほぼすべての患者に 1 件以上の有害事象が認められた（表 36、表 37、表 38）。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）は、グループ 6 の錠剤 400 mg bd 群で 7 例（41.2%）認められた。同様に、グループ 2（錠剤 200 mg bd とカプセル剤 400 mg bd のクロスオーバー）及びグループ 5.2（錠剤 450 mg bd）では各 1 例（16.7%）、グループ 3（錠剤 250 mg bd）、グループ 4（錠剤 300 mg bd）、グループ 5（錠剤 350 mg bd）及びグループ 5.1（錠剤 400 mg bd）では各 2 例（33.3%）であった。

グループ 8 における重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現率は、投与群間でほぼ同様であった。

投与中止に至った有害事象が認められた患者数は全体的に少なかった。内訳は、継続投与フェーズ（カプセル剤 400 mg bd）で 1 例（5.9%）、グループ 6（錠剤 300 mg bd 群）で 2 例（11.1%）、グループ 8 の錠剤 200 mg tds（連日投与）群で 1 例（6.3%）、錠剤 250 mg tds（間欠投与）群及び錠剤 400 mg od 群で各 1 例（6.7%）、グループ 3 の錠剤 250 mg bd 投与例、グループ 4 の錠剤 300 mg bd 投与例、グループ 5 の錠剤 350 mg bd 投与例及びグループ 5.1 の錠剤 400 mg bd 投与例で各 1 例（16.7%）であった。

表 36 有害事象の分類別発現例数：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象の分類	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
全有害事象	16 (94.1)	13 (100)	10 (90.9)	18 (100)	17 (100)	18 (100)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6 (35.5)	5 (38.5)	2 (18.2)	11 (61.1)	10 (58.8)	7 (38.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1 (5.9)	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	4 (23.5)	2 (15.4)	2 (18.2)	4 (22.2)	7 (41.2)	4 (22.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (5.9)	0	0	2 (11.1)	0	0

* CSP 開始時及び開始後に発現した有害事象のみ含めた。
オラパリブ初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
D0810C00024 試験の治験総括報告書 表 92 から引用

表 37　有害事象の分類別発現例数：継続投与拡大フェーズ（グループ 2）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 3、4、5、5.1、5.2）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象の分類	例数 (%)					
	グループ 2*	グループ 3	グループ 4	グループ 5	グループ 5.1	グループ 5.2
	錠剤 200 mg bd 6 例	錠剤 250 mg bd 6 例	錠剤 300 mg bd 6 例	錠剤 350 mg bd 6 例	錠剤 400 mg bd 6 例	錠剤 450 mg bd 6 例
全有害事象	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (16.7)	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0

*　継続投与開始時及び開始後に発現した有害事象のみ含めた。
初回投与日及び継続投与開始前（グループ 2）から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 93 から引用

表 38　有害事象の分類別発現例数：用法・用量の異なる錠剤継続投与フェーズ（グループ 1、6，8）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象の分類	例数 (%)						
	グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
	カプセル剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
	29 例	17 例	18 例	16 例	15 例	16 例	15 例
全有害事象	28 (96.6)	17 (100.0)	18 (100.0)	15 (93.8)	15 (100.0)	16 (100.0)	14 (93.3)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	9 (31.0)	10 (58.8)	11 (61.1)	6 (37.5)	7 (46.7)	6 (37.5)	5 (33.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (6.7)
重篤な有害事象（死亡を含む）	6 (20.7)	7 (41.2)	4 (22.2)	3 (18.8)	5 (33.3)	3 (18.8)	4 (26.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.7)	0	1 (6.7)

同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 症例として集計した。
オラパリブ初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。

カプセル剤 400 mg（グループ 1 及び 6）、錠剤 400 mg bd（グループ 6）及び錠剤 300 mg bd（グループ 6）からのデータは卵巣癌及び非卵巣癌患者の用量に相当
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 94 から引用

継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）における発現率 10%以上の有害事象を表 39に、錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6、8）における発現率 10%以上の有害事象を表 40に示す。また、CTCAE グレード 3 以上の有害事象を表 41に示す。

有害事象はすべての設定用量で認められ、発現頻度の高い有害事象（悪心、嘔吐、疲労及び貧血）はオラパリブの既知の安全性プロファイルと同様であった。主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、疲労、嘔吐、好中球減少症及び悪心であった。有害事象の発現率及び重症度は、全般的に錠剤 400 mg bd 投与例で高かった。悪心、嘔吐及び疲労の重症度は全般的に低かった（CTCAE グレード 1 及び 2）。グループ 6 における CTCAE グレード 3 以上の貧血の発現率は、錠剤 300 mg bd 群では 22%（1 例〔5.6%〕の重篤な有害事象を含む）、カプセル剤 400 mg bd では 22%（1 例〔5.6%〕の重篤な有害事象を含む）、錠剤 400 mg bd 群では 29%（5 例〔29.4%〕の重篤な有害事象を含む）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、グループ 5.1（錠剤 400 mg bd）で最も多く認められた（83.3%）。

治験薬を減量した患者が最も多かったのはグループ 5.2（錠剤 450 mg bd）で 83.3%、次いでグループ 6 の錠剤 400 mg bd 群で 64.7%であった。治験薬を減量した患者の割合は、錠剤 300 mg bd 群（22.2%）、錠剤 200 mg tds 群（25.0%）、錠剤 400 mg bd（間欠投与）群（37.5%）で同程度、錠剤 250 mg tds（間欠投与）群及び錠剤 400 mg od 群（いずれも 13.3%）では低かった。減量はすべて有害事象によるものであった。

投与拡大フェーズ以降、錠剤 450 mg bd（グループ 5.2）は許容できない血液毒性及び頻回の用量変更により忍容性が低く、以降の試験に用いる用量として適さないと考えられた。したがって、400 mg bd が錠剤連日投与での MTD と判断された。

表 39　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
有害事象発現例数	16 (94.1)	13 (100.0)	10 (90.9)	18 (100.0)	17 (100.0)	18 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (17.6)	1 (7.7)	0	8 (44.4)	12 (70.6)	6 (33.3)
貧血	0	1 (7.7)	0	7 (38.9)	9 (52.9)	6 (33.3)
好中球減少症	3 (17.6)	0	0	3 (16.7)	1 (5.9)	2 (11.1)
血小板減少症	2 (11.8)	0	0	1 (5.6)	3 (17.6)	0
心臓障害	1 (5.9)	0	0	2 (11.1)	1 (5.9)	0
眼障害	0	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (5.6)	2 (11.8)	1 (5.6)
胃腸障害	11 (64.7)	12 (92.3)	7 (63.6)	18 (100.0)	17 (100.0)	15 (83.3)
腹部膨満	0	0	0	3 (16.7)	2 (11.8)	2 (11.1)
腹痛	2 (11.8)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (11.1)	2 (11.8)	0
下腹部痛	0	2 (15.4)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (7.7)	0	1 (5.6)	2 (11.8)	1 (5.6)
便秘	1 (5.9)	7 (53.8)	1 (9.1)	4 (22.2)	1 (5.9)	2 (11.1)
下痢	3 (17.6)	4 (30.8)	3 (27.3)	9 (50.0)	4 (23.5)	2 (11.1)
消化不良	1 (5.9)	1 (7.7)	2 (18.2)	1 (5.6)	2 (11.8)	3 (16.7)
鼓腸	0	0	0	2 (11.1)	0	0
悪心	7 (41.2)	10 (76.9)	7 (63.6)	13 (72.2)	15 (88.2)	15 (83.3)
小腸閉塞	2 (11.8)	0	0	1 (5.6)	0	0
嘔吐	0	5 (38.5)	3 (27.3)	8 (44.4)	6 (35.3)	5 (27.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	9 (69.2)	5 (45.5)	16 (88.9)	15 (88.2)	12 (66.7)
無力症	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.9)	2 (11.1)

表 39　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
疲労	2 (11.8)	9 (69.2)	5 (45.5)	13 (72.2)	14 (82.4)	9 (50.0)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	2 (11.1)
非心臓性胸痛	0	1 (7.7)	0	1 (5.6)	2 (11.8)	0
末梢性浮腫	0	1 (7.7)	1 (9.1)	4 (22.2)	1 (5.9)	1 (5.6)
発熱	0	0	0	0	6 (35.3)	0
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	4 (30.8)	6 (54.5)	8 (44.4)	10 (58.8)	6 (33.3)
下気道感染	0	0	1 (9.1)	2 (11.1)	3 (17.6)	2 (11.1)
鼻咽頭炎	0	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (11.1)	1 (5.9)	2 (11.1)
鼻炎	0	0	2 (18.2)	0	0	0
上気道感染	0	1 (7.7)	2 (18.2)	0	2 (11.8)	0
尿路感染	1 (5.9)	2 (15.4)	1 (9.1)	7 (38.9)	3 (17.6)	2 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (11.1)	1 (5.9)	3 (16.7)
臨床検査	2 (11.8)	0	1 (9.1)	3 (16.7)	1 (5.9)	2 (11.1)
体重減少	1 (5.9)	0	0	1 (5.6)	0	2 (11.1)
代謝および栄養障害	2 (11.8)	7 (53.8)	3 (27.3)	10 (55.6)	7 (41.2)	10 (55.6)
食欲減退	0	7 (53.8)	3 (27.3)	9 (50.0)	5 (29.4)	8 (44.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	9 (69.2)	5 (45.5)	11 (61.1)	13 (76.5)	8 (44.4)
関節痛	0	2 (15.4)	2 (18.2)	2 (11.1)	1 (5.9)	2 (11.1)
背部痛	1 (5.9)	5 (38.5)	3 (27.3)	3 (16.7)	4 (23.5)	2 (11.1)
筋痙縮	0	0	0	2 (11.1)	3 (17.6)	1 (5.6)
筋骨格系胸痛	0	3 (23.1)	0	0	1(5.9)	1 (5.5)
筋骨格痛	0	0	1 (9.1)	2 (11.1)	3 (17.6)	0

表 39　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
頚部痛	0	0	0	2 (11.1)	2 (11.8)	1 (5.6)
四肢痛	0	2 (15.4)	1 (9.1)	0	1 (5.9)	1 (5.6)
神経系障害	6 (35.3)	3 (23.1)	5 (45.5)	12 (66.7)	6 (35.3)	6 (33.3)
浮動性めまい	1 (5.9)	1 (7.7)	1 (9.1)	2 (11.1)	1 (5.9)	0
味覚異常	2 (11.8)	0	0	6 (33.3)	3 (17.6)	2 (11.1)
頭痛	1 (5.9)	1 (7.7)	0	2 (11.1)	1 (5.9)	2 (11.1)
嗜眠	1 (5.9)	0	2 (18.2)	1 (5.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (5.9)	0	1 (9.1)	0	2 (11.8)	0
失神寸前の状態	0	0	0	2 (11.1)	0	0
精神障害	0	3 (23.1)	2 (18.2)	6 (33.3)	1 (5.9)	2 (11.1)
不安	0	2(15.4)	0	2 (11.1)	0	1 (5.6)
不眠症	0	2 (15.4)	2 (18.2)	0	1 (5.9)	0
腎および尿路障害	2 (11.8)	2 (15.4)	2 (18.2)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
排尿困難	0	2 (15.4)	1 (9.1)	0	0	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	1 (5.9)	2 (15.4)	2 (18.2)	1 (5.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (41.2)	6 (46.2)	4 (36.4)	10 (55.6)	6 (35.3)	6 (33.3)
咳嗽	5 (29.4)	5 (38.5)	1 (9.1)	3 (16.7)	2 (11.8)	2 (11.1)
発声障害	0	0	0	0	2 (11.8)	0
呼吸困難	2 (11.8)	2 (15.4)	2 (18.2)	5 (27.8)	4 (23.5)	4 (22.2)
労作性呼吸困難	1 (5.9)	1 (7.7)	0	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.6)
口腔咽頭痛	0	0	1 (9.1)	0	2 (11.8)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)	1 (7.7)	4 (36.4)	4 (22.2)	4 (23.5)	1 (5.6)

表 39　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (18.2)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (18.2)	0	0	0
発疹	1 (5.9)	0	0	2 (11.1)	1 (5.9)	0
血管障害	1 (5.9)	2 (15.4)	1 (9.1)	3 (16.7)	2 (11.8)	3 (16.7)
ほてり	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.9)	1 (5.6)

a　各グループで 1 例以上に発現した有害事象（MedDRA 用語）を示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
オラパリブ初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
*　継続投与フェーズの開始日以降に発現した有害事象のみを含めた。
MedDRA/J Version 15.0
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 95 から引用

表 40　有害事象の要約：錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6、8）（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)						
	グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
	カプセル剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
	29 例	17 例	18 例	16 例	15 例	16 例	15 例
有害事象発現例数	28 (96.6)	17 (100.0)	18 (100.0)	15 (93.8)	15 (100.0)	16 (100.0)	14 (93.3)
血液およびリンパ系障害	6 (20.7)	12 (70.6)	8 (44.4)	3 (18.8)	7 (46.7)	1 (6.3)	4 (26.7)
貧血	6 (20.7)	9 (52.9)	7 (38.9)	3 (18.8)	5 (33.3)	1 (6.3)	3 (20.0)
好中球減少症	2 (6.9)	1 (5.9)	3 (16.7)	1 (6.3)	2 (13.3)	0	1 (6.7)
血小板減少症	0	3 (17.6)	1 (5.6)	0	2 (13.3)	0	0
心臓障害	0	1 (5.9)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	0	1 (6.7)
眼障害	2 (6.9)	2 (11.8)	1 (5.6)	0	2 (13.3)	0	0
胃腸障害	22 (75.9)	17 (100.0)	18 (100.0)	15 (93.8)	15 (100.0)	15 (93.8)	14 (93.3)
腹部膨満	2 (6.9)	2 (11.8)	3 (16.7)	0	1 (6.7)	0	2 (13.3)
腹痛	1 (3.4)	2 (11.8)	2 (11.1)	3 (18.8)	4 (26.7)	6 (37.5)	3 (20.0)
上腹部痛	1 (3.4)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)	1 (6.7)
腹水	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0
便秘	3 (10.3)	1 (5.9)	4 (22.2)	2 (12.5)	6 (40.0)	6 (37.5)	7 (46.7)
下痢	5 (17.2)	4 (23.5)	9 (50.0)	2 (12.5)	2 (13.3)	9 (56.3)	3 (20.0)
消化不良	5 (17.2)	2 (11.8)	1 (5.6)	3 (18.8)	1 (6.7)	1 (6.3)	3 (20.0)
鼓腸	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (3.4)	0	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.3)	2 (13.3)
痔核	0	0	1 (5.6)	0	2 (13.3)	1 (6.3)	0
腸閉塞	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (6.3)	0
口腔内潰瘍形成	1 (3.4)	1 (5.9)	1 (5.6)	0	0	2 (12.5)	1 (6.7)
悪心	22 (75.9)	15 (88.2)	13 (72.2)	13 (81.3)	12 (80.0)	13 (81.3)	10 (66.7)
小腸閉塞	0	0	1 (5.6)	0	1 (6.7)	0	2 (13.3)

表 40　有害事象の要約：錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6、8）（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象[a]	例数 (%)						
	グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
	カプセル剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
	29 例	17 例	18 例	16 例	15 例	16 例	15 例
嘔吐	8 (27.6)	6 (35.3)	8 (44.4)	8 (50.0)	10 (66.7)	12 (75.0)	6 (40.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (58.6)	15 (88.2)	16 (88.9)	10 (62.5)	10 (66.7)	13 (81.3)	11 (73.3)
無力症	2 (6.9)	1 (5.9)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.3)	0
疲労	14 (48.3)	14 (82.4)	13 (72.2)	8 (50.0)	8 (53.3)	10 (62.5)	10 (66.7)
ほてり	0	0	0	0	0	2 (12.5)	1 (6.7)
インフルエンザ様疾患	2 (6.9)	0	0	3 (18.8)	0	0	1 (6.7)
非心臓性胸痛	0	2 (11.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (6.9)	1 (5.9)	4 (22.2)	1 (6.3)	1 (6.7)	3 (18.8)	2 (13.3)
発熱	0	6 (35.3)	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	12 (41.4)	10 (58.8)	8 (44.4)	6 (37.5)	3 (20.0)	7 (43.8)	10 (66.7)
下気道感染	3 (10.3)	3 (17.6)	2 (11.1)	2 (12.5)	0	1 (6.3)	0
鼻咽頭炎	3 (10.3)	1 (5.9)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.7)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)
上気道感染	2 (6.9)	2 (11.8)	0	2 (12.5)	0	0	2 (13.3)
尿路感染	3 (10.3)	3 (17.6)	7 (38.9)	0	0	2 (12.5)	4 (26.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (13.8)	1 (5.9)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.3)	3 (20.0)
臨床検査	3 (10.3)	1 (5.9)	3 (16.7)	1 (6.3)	1 (6.7)	0	2 (13.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)
代謝および栄養障害	13 (44.8)	7 (41.2)	10 (55.6)	5 (31.3)	9 (60.0)	5 (31.3)	6 (40.0)

表 40　有害事象の要約：錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6、8）（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象[a]	例数 (%)						
	グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
	カプセル剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
	29 例	17 例	18 例	16 例	15 例	16 例	15 例
食欲減退	11 (37.9)	5 (29.4)	9 (50.0)	4 (25.0)	6 (40.0)	5 (31.3)	5 (33.3)
低カリウム血症	1 (3.4)	0	1 (5.6)	1 (6.3)	3 (20.0)	1 (6.3)	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	13 (44.8)	13 (76.5)	11 (61.1)	5 (31.3)	4 (26.7)	8 (50.0)	6 (40.0)
関節痛	4 (13.8)	1 (5.9)	2 (11.1)	2 (12.5)	0	4 (25.0)	3 (20.0)
背部痛	5 (17.2)	4 (23.5)	3 (16.7)	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)	1 (6.7)
筋痙縮	1 (3.4)	3 (17.6)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (3.4)	1 (5.9)	0	2 (12.5)	0	0	1 (6.7)
筋骨格痛	1 (3.4)	3 (17.6)	2 (11.1)	0	1 (6.7)	1 (6.3)	0
頚部痛	1 (3.4)	2 (11.8)	2 (11.1)	0	0	0	0
四肢痛	2 (6.9)	1 (5.9)	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)	1 (6.7)
神経系障害	11 (37.9)	6 (35.3)	12 (66.7)	9 (56.3)	3 (20.0)	7 (43.8)	5 (33.3)
浮動性めまい	1 (3.4)	1 (5.9)	2 (11.1)	0	0	1 (6.3)	0
味覚異常	2 (6.9)	3 (17.6)	6 (33.3)	5 (31.3)	2 (13.3)	4 (25.0)	0
頭痛	2 (6.9)	1 (5.9)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)	3 (20.0)
末梢性ニューロパチー	1 (3.4)	2 (11.8)	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0
精神障害	4 (13.8)	1 (5.9)	6 (33.3)	3 (18.8)	3 (20.0)	2 (12.5)	2 (13.3)
不安	1 (3.4)	0	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.7)
不眠症	2 (6.9)	1 (5.9)	0	0	2 (13.3)	0	1 (6.7)
腎および尿路障害	4 (13.8)	0	2 (11.1)	0	2 (13.3)	1 (6.3)	2 (13.3)
生殖系および乳房障害	2 (6.9)	0	1 (5.6)	2 (12.5)	0	0	2 (13.3)

表 40　有害事象の要約：錠剤無作為割付けフェーズ（グループ 1、6、8）（発現率≥10%）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)						
	グループ 1 及び 6	グループ 6		グループ 8			
	カプセル剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 400 mg bd 連日投与	錠剤 300 mg bd 連日投与	錠剤 200 mg tds 連日投与	錠剤 250 mg tds 間欠投与	錠剤 400 mg bd 間欠投与	錠剤 400 mg od 連日投与
	29 例	17 例	18 例	16 例	15 例	16 例	15 例
膣出血	1 (3.4)	0	0	1 (6.3)	0	0	2 (13.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (34.5)	6 (35.3)	10 (55.6)	2 (12.5)	2 (13.3)	5 (31.3)	5 (33.3)
咳嗽	3 (10.3)	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (6.3)	1 (6.7)	3 (18.8)	4 (26.7)
発声障害	0	2 (11.8)	0	0	0	0	0
呼吸困難	6 (20.7)	4 (23.5)	5 (27.8)	0	2 (13.3)	4 (25.0)	1 (6.7)
労作性呼吸困難	1 (3.4)	1 (5.9)	2 (11.1)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.4)	2 (11.8)	0	0	0	1 (6.3)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (17.2)	4 (23.5)	4 (22.2)	4 (25.0)	2 (13.3)	4 (25.0)	4 (26.7)
脱毛症	2 (6.9)	1 (5.9)	1 (5.6)	4 (25.0)	0	0	1 (6.7)
発疹	0	1 (5.9)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	2 (12.5)	0
血管障害	4 (13.8)	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (6.3)	1 (6.7)	0	2 (13.3)
ほてり	1 (3.4)	1 (5.9)	2 (11.1)	0	0	0	0

a　各グループで 1 例以上に発現した有害事象（MedDRA 用語）を示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
オラパリブ初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
カプセル剤 400 mg（グループ 1 及び 6）、錠剤 400 mg bd（グループ 6）及び錠剤 300 mg bd（グループ 6）からのデータは卵巣癌及び非卵巣癌患者の用量に相当
MedDRA/J Version 15.0
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 96 から引用

表 41　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6 (35.3)	5 (38.5)	2 (18.2)	11 (61.1)	10 (58.8)	7 (38.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0	0	0	4 (22.2)	5 (29.4)	4 (22.2)
赤芽球癆	0	0	0	0	1 (5.9)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.9)	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (5.6)
好中球減少症	2 (11.8)	0	0	2 (11.1)	0	1 (5.6)
血小板減少症	0	0	0	0	3 (17.6)	0
胃腸障害						
腹痛	0	1 (7.7)	0	2 (11.1)	0	0
下痢	0	0	1 (9.1)	2 (11.1)	0	0
腹腔内出血	0	0	0	0	1 (5.9)	0
大腸閉塞	0	0	0	1 (5.6)	0	0
悪心	0	1 (7.7)	1 (9.1)	0	2 (11.8)	0
小腸閉塞	2 (11.8)	0	0	1 (5.6)	0	0
嘔吐	0	1 (7.7)	1 (9.1)	0	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	0	5 (38.5)	1 (9.1)	3 (16.7)	2 (11.8)	0
非心臓性胸痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (9.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (5.6)
感染	1 (5.9)	0	1 (9.1)	0	0	0

表 41　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：CSP（継続投与フェーズ）、継続投与拡大フェーズ（グループ 1）及び継続投与拡大の用量漸増フェーズ（グループ 6）（安全性解析対象集団）（D0810C00024 試験）

有害事象 [a]	例数 (%)					
	CSP*	グループ 1		グループ 6		
	カプセル剤 400 mg bd 17 例	錠剤 200 mg bd 13 例	カプセル剤 400 mg bd 11 例	錠剤 300 mg bd 18 例	錠剤 400 mg bd 17 例	カプセル剤 400 mg bd 18 例
傷害、中毒および処置合併症						
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	1 (5.6)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (5.9)	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (5.6)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (7.7)	0	0	0	0
脱水	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (5.6)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (5.6)
高カリウム血症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (9.1)	1 (5.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (5.9)	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）						
乳癌	0	0	0	0	0	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1 (5.9)	1 (7.7)	1 (9.1)	0	1 (5.9)	0
肺塞栓症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血管障害						
深部静脈血栓症	0	0	1 (9.1)	0	0	0

a　　CTCAE グレード 3 以上の有害事象を複数発現した場合、各基本語を 1 回として集計した。
継続投与フェーズ開始日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
*　　継続投与開始時及び開始後に発現した有害事象のみ含めた。
MedDRA/J Version 15.0
D0810C00024 試験の治験総括報告書　表 97 から引用

2.7.6.2.3.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では投与期間中 7 例の死亡が認められた。原疾患（卵巣癌）に関連する死亡が 4 例（グループ 1 カプセル剤 400 mg od：1 例、グループ 4 錠剤 300 mg bd：1 例、グループ 8 錠剤 400 mg od：2 例）であった。原疾患及び有害事象により 3 例が死亡した。1 例はグループ 5（錠剤 350 mg bd）の卵巣癌患者で、ニューモシスティスカリニ肺炎により死亡（治験薬との因果関係が否定できない）した。1 例はグループ 6（錠剤 400 mg bd）の転移性乳癌患者で、腹腔内出血により死亡（治験薬との因果関係が否定された）した。1 例はグループ 8（錠剤 400 mg od）の局所進行卵巣癌患者で、小腸閉塞により死亡（治験薬との因果関係が否定された）した。死亡例の一覧については D0810C00024 試験の治験総括報告書 11.3.3.4 項を参照のこと。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現率は、各設定用量で同程度であった（範囲：15.4～41.2%）。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）はグループ 6 の錠剤 400 mg bd 群において最も多く認められた（7 例〔41.2%〕、うち 2 例は 2 件以上の重篤な有害事象を発現）。重篤な有害事象の一覧については D0810C00024 試験の治験総括報告書 11.3.4.5 項を参照のこと。

2.7.6.2.3.2.6.4 臨床検査値

臨床検査値に新たな所見は認められなかった。本試験で認められた個々の異常値のうち、治験薬の既知の安全性プロファイルの検討が必要となるような新たな懸念は認められなかった。

試験期間中、1 回以上の輸血を実施した患者数は、錠剤 400 mg bd が最も多く（64.7%、うち 1 例は血小板輸血を 2 回実施）、次いで錠剤 300 mg bd（38.9%）及びカプセル剤 400 mg bd（33.3%）であった。錠剤 300 mg bd では、組入れ時に貧血の既往歴が 6 例（ベースライン時のヘモグロビン値〔以下同〕：91.0～134.0 g/L）と、他のグループ（グループ 6 の錠剤 400 mg bd：3 例〔97.0～144.0 g/L〕、グループ 1 のカプセル剤 400 mg bd：2 例〔107.0～144.0 g/L〕、グループ 6 のカプセル剤 400 mg bd：0 例）より多く認められた（錠剤 300 mg bd での貧血の評価結果との交絡の可能性あり）。選択基準では、組入れ時のヘモグロビン値は 9.0 g/dL 以上と規定していた（グループ 8 を除く）。この規定は、グループ 8 への組入れ前に 10.0 g/dL 以上に変更され、無作為化の 4 週前から輸血は禁止とされた。グループ 8 では貧血の発現や輸血の実施は少なかった。

2.7.6.2.3.2.6.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、心電図検査及び身体所見に関する新たな所見は認められなかった。本試験で認められた個々の異常値のうち、治験薬の既知の安全性プロファイルの検討が必要となるような新たな懸念は認められなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

- オラパリブ錠剤投与後の吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は概ね投与後 0.5～1.25 時間であった。$t_{½}$は用量に依存せず、用量を通じて 6.97 時間（平均値）であった。CL/F（平均値）は 5.42 L/h、Vz/F（平均値）は 54.9 L であった。単回投与後の曝露量にはほぼ用量比例性が認められた。

- 生物学的同等性試験としての検出力は不十分であるが、錠剤 250 mg とカプセル剤 400 mg の比較では C_{max}（2.49 倍）及び AUC（1.74 倍）いずれも錠剤で一貫して増加し、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た。
- 用量漸増期の結果から、錠剤投与での MTD は維持量として 400 mg bd と判断された。
- 錠剤 300 mg bd 及び 400 mg bd 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 400 mg bd 反復投与後のそれらの値よりすべて高かった。
- 有効性の解析結果より、全体として以下のように測定された腫瘍サイズの変化率に統計学的に有意な差はみられなかった。
  - 錠剤 200 mg bd 群の投与 8 週目と 16 週目における腫瘍サイズの変化率は、カプセル剤 400 mg bd 群と比較し低かった（グループ 1）。錠剤 400 mg bd 群の投与 8 週目と 16 週目における腫瘍サイズの変化率は、カプセル剤 400 mg bd 群と比較し高かった（グループ 6）。
  - 卵巣癌患者の投与 8 週目における錠剤 200 mg tds 連日投与群と錠剤 400 mg bd 間欠投与群（いずれもグループ 8）の腫瘍サイズの変化率は錠剤 300 mg bd（グループ 6）とカプセル剤 400 mg bd（グループ 1）と同程度であったが、投与 16 週目では変化率はいずれも低下した。
- 本試験で認められた全般的な有害事象プロファイルは、オラパリブの他の臨床試験での結果と同様であり、主な有害事象は悪心、嘔吐、疲労及び貧血であった。有害事象の発現率及び重症度は、全般的に錠剤 400 mg bd で高かった。錠剤 400 mg bd で最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血であり、錠剤 300 mg 及びカプセル剤 400 mg bd では各 22.2%であったのに対し、錠剤 400 mg bd では 29.4%であった。貧血のため 1 回以上の輸血を実施した患者数は、錠剤 400 mg bd で最も多く（64.7%）、錠剤 300 mg bd（38.9%）及びカプセル剤 400 mg bd（33.3%）では同程度であった。
- 錠剤の用法・用量を変更したグループ 8 では、前フェーズの錠剤投与スケジュール時と比較し貧血の発現率は低かった。この理由は、グループ 8 では、ベースライン時のヘモグロビン値及び輸血に関する要件に関し、より厳密な選択・除外基準を設けたためと考えられる。
- 安全性データ全体に基づき、錠剤 400 mg bd（連日投与）での忍容性プロファイルは長期投与には適していないと考えられた。
- 有効性、安全性及び忍容性プロファイル及び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・リスクバランスを有するという根拠に基づき、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。

2.7.6.2.4 日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験［国内試験］（D081BC00001 試験）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 42に示す。

表 42 試験方法の概略（D081BC00001 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験の目的	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。 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での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（欧米人患者で確認されている MTD を超える用量は検討しない）。 探索的目的： • RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づく客観的抗腫瘍効果を評価することによりオラパリブの抗腫瘍効果を探索的に検討する。 • マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法イメージング質量分析法による分子イメージ解析を行い、腫瘍細胞へのオラパリブの分布を視覚化する予備的評価を行う。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験 本試験は患者の安全性を確保するための十分なモニタリングの下で、用量漸増を行うことができるようにデザインされている。コホート 1 では、最低 3 例、最大 6 例の評価可能症例を組み入れることとした。増量判定委員会が当該コホートにおける忍容性が良好であると判断した場合、次のコホートへ移行した。次のコホートでは評価可能症例 6 例を組み入れ、安全性及び忍容性を確認した。6 例中 2 例以上に用量制限毒性（DLT）が発現した場合、当該コホートは忍容性がないとした。コホート 2 で忍容性がないと判断された場合には、合計 6 例をコホート 1 に組み入れて忍容性を確認するか、前のコホートと当該コホートの中間用量を探索して MTD を確認することとした。 コホート 2 で忍容性が良好であると判断した場合、拡大パート（コホート 3）を設定した。 試験のフローチャートを図 7に示す。
対象	年齢 20 歳以上の ECOG PS が 0 又は 1 の日本人進行固形癌患者
症例数	目標症例数：18 例 割付け例数：23 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例、コホート 3：12 例）
治験薬	オラパリブ 100 mg 錠及び 200 mg 錠

表 42　試験方法の概略（D081BC00001 試験）

項目	内容
用法・用量	オラパリブの投与は食事後 1 時間以上あけることとし、吸収に対する食事の影響を考慮し、投与後 2 時間以上は食事を控えた。コホート 1 では 200 mg、コホート 2 及び 3 では 300 mg を経口投与した。反復投与ではそれぞれの投与量を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に経口投与した。
投与期間	コホート 1：開始用量は 200 mg で、登録から 7 日以内に単回投与を開始した。単回投与 1 日後の休薬期間をおいて、反復投与（200 mg bd）を開始した。1 サイクル（最初の単回投与を除く）は 28 日とした。 コホート 2：開始用量は 300 mg で、登録から 7 日以内に単回投与を開始した。単回投与 1 日後の休薬期間をおいて、反復投与（300 mg bd）を開始した。1 サイクル（最初の単回投与を除く）は 28 日とした。 コホート 3：登録から 7 日以内に反復投与（300 mg bd）を開始した。 いずれのコホートにおいても、患者が中止基準に該当するまでオラパリブの投与を継続できることとした。治療を継続するにあたり、サイクル 2 開始前に再度同意を取得した。
評価項目	主要評価項目： 有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、SpO_2、体温）、身体所見、心電図検査、臨床検査、肺機能検査、曝露期間、用量強度 副次的評価項目： 薬物動態： 単回投与 C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V_z/F、平均滞留時間（MRT） 反復投与 $C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、AUC_{ss}、$R_{ac}(C_{max})$、R_{ac}(AUC)、TCP 安全性： DLT が認められた症例数 探索的評価項目： 有効性： ORR、最良総合効果、抗腫瘍効果解析対象集団における来院ごとの腫瘍サイズの変化率
解析方法	安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者を含めた。薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、かつ十分な薬物動態プロファイルが得られた患者とした。抗腫瘍効果解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、かつベースライン時に測定可能病変を有する患者とした。 安全性及び忍容性は、安全性解析対象集団を対象に、有害事象、バイタルサイン、ECOG PS を含む身体所見、肺機能検査、心電図検査、臨床検査、薬剤の曝露期間及び用量強度により評価した。また、これら安全性評価項目は、記述統計を用いて要約し、一覧表を作成した。初期治療のすべてのサイクルのデータも安全性評価データと併せて表示した。 薬物動態評価用の採血は本試験の用量漸増期間についてのみ行った。血漿中オラパリブ濃度は、所定の採血時間ごとに集計した。血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、用量ごとに単回投与後及び反復投与後に分けて要約した。

表 42　　試験方法の概略（D081BC00001 試験）

項目	内容
	RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づく抗腫瘍効果は、抗腫瘍効果解析対象集団及び抗腫瘍効果解析対象除外集団を対象に、別々に要約した。抗腫瘍効果は、一覧にするとともに、最良の客観的抗腫瘍効果に基づき投与量ごとに要約した：完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、8 週以上の安定（SD）、進行（PD）及び評価不能（NE）。標的病変の腫瘍サイズは、測定値及びベースライン時点から各来院時点までの変化率について記述統計を用いて要約した。ORR について Clopper-Pearson exact method を用いて 95% CI を算出し、コホート別に要約した。
治験実施施設	国内 3 施設
治験期間	2013 年 3 月 25 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

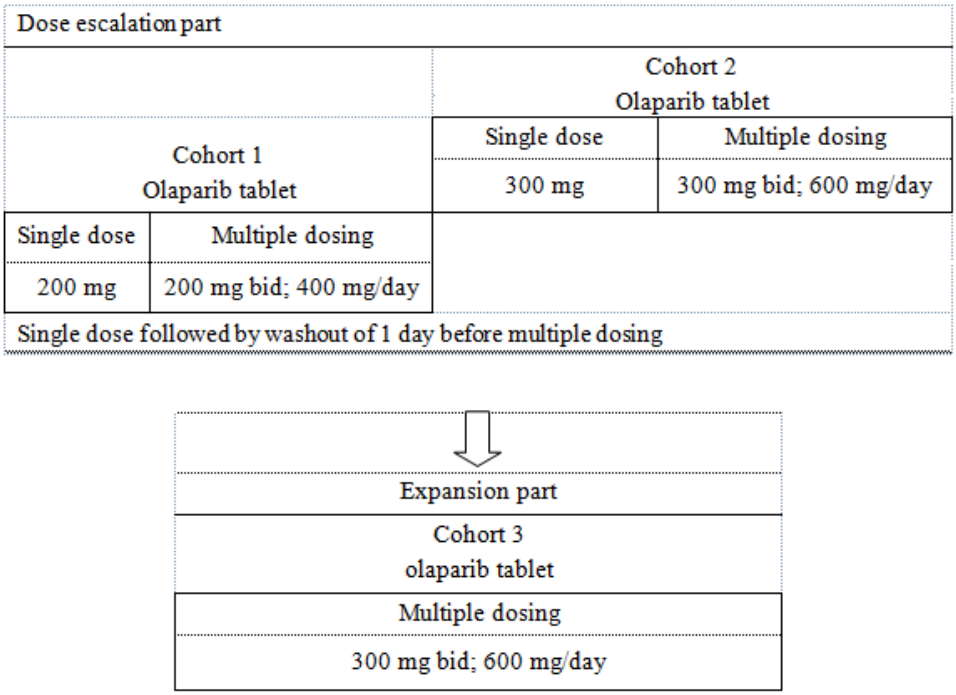


図 7　　試験のフローチャート（D081BC00001 試験）

D081BC00001 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 43に示す。

登録 28 例中 23 例に治験薬が投与された（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例、コホート 3：12 例）。最終のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において、治験薬が投与された 23 例中 2 例（コホート 1 及び 3：各 1 例）が投与を継続中であり、21 例（コホート 1：3 例、コホート 2：7 例、コホート 3：11 例）が治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は病勢進行であった。投与を中止したコホート 3 の 1 例はその後病勢進行により死亡した。

治験薬が投与された 23 例全例が安全性解析対集団に含まれた。試験計画に従い、11 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例）を薬物動態解析対象集団に含めた。ベースライン時に測定可能病変を有していなかった 1 例（コホート 2）を除いた 22 例を抗腫瘍効果解析対象集団に含めた。

表 43　症例の内訳（D081BC00001 試験）

	例数（%）			
	コホート 1 オラパリブ 200 mg bd	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd	合計
登録例 [a]	—	—	—	28
割付け例	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
非割付け例	—	—	—	5
選択基準不適格	—	—	—	2
同意撤回	—	—	—	2
その他	—	—	—	1
投与例	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
未投与例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
データカットオフ時点でのオラパリブ投与例 [b]	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (8.7)
中止例 [b]	3 (75.0)	7 (100.0)	11 (91.7)	21 (91.3)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.3)
有害事象	1 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (8.7)
病勢進行	2 (50.0)	6 (85.7)	10 (83.3)	18 (78.3)
データカットオフ時点での試験継続例	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (8.7)
中止例	3 (75.0)	7 (100.0)	11 (91.7)	21 (91.3)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.3)
有害事象	1 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (8.7)
病勢進行	2 (50.0)	6 (85.7)	9 (75.0)	17 (73.9)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.3)

a　同意取得例
b　割合は割付け例数を分母として算出
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

2.7.6.2.4.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

FAS（安全性解析対集団と同じ解析集団）の人口統計学的特性を表 44に示す。

平均年齢は 54.1 歳（範囲：34～77 歳）、年齢層は 50 歳以上 65 歳未満が 10 例（43.5%）であった。性別は男性が 8 例（34.8%）、女性が 15 例（65.2%）であった。本試験での人口統計学的及び他の基準値の特性は、対象となる患者集団の特性を代表するものであると考えられた。

表 44　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D081BC00001 試験）

人口統計学的特性		コホート 1 オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd 7 例	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd 12 例	合計 23 例
年齢（歳）	例数	4	7	12	23
	平均値	42.0	55.4	57.3	54.1
	SD	8.68	8.98	12.43	11.94
	中央値	38.0	61.0	56.5	55.0
	最小値	37	44	34	34
	最大値	55	64	77	77
年齢区分（歳） 例数（%）	< 50	3 (75.0)	3 (42.9)	3 (25.0)	9 (39.1)
	>=50 - < 65	1 (25.0)	4 (57.1)	5 (41.7)	10 (43.5)
	>=65	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (17.4)
	合計	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
性別 例数（%）	男性	0 (0.0)	3 (42.9)	5 (41.7)	8 (34.8)
	女性	4 (100.0)	4 (57.1)	7 (58.3)	15 (65.2)
	合計	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
人種 例数（%）	アジア人	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
	合計	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
民族 例数（%）	ヒスパニック系/ ラテン系以外	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
	合計	4 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)

SD：標準偏差
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

2.7.6.2.4.2.3　有効性の結果

本試験では探索的評価項目として ORR、腫瘍サイズの変化率について評価を行った。

2.7.6.2.4.2.3.1　客観的奏効率

評価可能な RECIST データを有する 22 例のうち、客観的奏効（CR 又は PR）が認められた患者はいなかった。安定（SD）（≥8 週）は 7 例（コホート 1：1 例〔25.0%〕、コホート 2：2 例〔33.3%〕、コホート 3：4 例〔33.3%〕）、未確定の PR は 1 例（コホート 3〔8.3%〕）に認められた。PD は 14 例（コホート 1：2 例〔50.0%〕、コホート 2：4 例〔66.7%〕、コホート 3：8 例〔66.7%〕）、NE は 1 例（コホート 1〔25.0%〕）であった（表 45）。

投与 8 週目においてコホート 1 とコホート 2 では標的病変サイズの縮小を示した患者はおらず、コホート 3 では 12 例中 3 例が標的病変サイズの縮小を示した。

表 45　最良総合効果の要約（抗腫瘍効果解析対象集団）（D081BC00001 試験）

奏効状態	最良総合効果	例数（%）		
		コホート 1 オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd 6 例	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd 12 例
奏効例	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	完全奏効 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非奏効例	合計	4 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	安定>=8 週	1 (25.0)	2 (33.3)	4 (33.3)
	完全奏効又は部分奏効未確定例 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	安定	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (25.0)
	進行	2 (50.0)	4 (66.7)	8 (66.7)
	RECIST 判定での進行	2 (50.0)	4 (66.7)	8 (66.7)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	評価不能	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	安定<8 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ベースライン後の画像評価が不完全	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a　奏効例は 4 週後に確定のための評価を行った。
b　部分奏効又は完全奏効が認められたが確定のための評価が行われなかったか、評価したが奏効が確定しなかった症例
RECIST ガイドライン（第 1.1 版）
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

2.7.6.2.4.2.3.2　腫瘍サイズのベースラインからの変化率

投与 8 週目での標的病変サイズ及びベースラインからの変化率を表 46に示す。

腫瘍サイズについて、ベースライン及び投与 8 週のいずれの値も有する患者 21 例における、標的病変サイズのベースラインからの変化率は、コホート 1 で 14.77%、コホート 2 で 17.27%、コホート 3 で 18.30%であった。

投与 8 週目までに、合計 9 例（コホート 1：1 例、コホート 2：4 例、コホート 3：4 例）の患者において PD が認められたが、これら 9 例の患者の投与 8 週時点におけるベースラインからの標的病変サイズは 20%増加していた。結果的にコホート 2 では PD が認められた 4 例全例において腫瘍サイズの 20%増加がみられた。

コホート 1 の 1 例では投与 48 日目（投与 8 週未満）に標的病変サイズがベースラインから 5.3%増加した。この患者のベースライン及び投与 48 日目データを用いた回帰直線より、投与 8 週におけるベースラインからの変化は 6.1%の増加とみなされた。

第 1 回目の RECIST 評価で未確定の PR となったコホート 3 の 1 例は、投与 57 日目に標的病変サイズ 30%超の縮小を認めたが、第 2 回目の RECIST 評価（第 1 回目のコンピュータ断層撮影法〔CT 検査〕8 週後）で PD（新病変の出現）となった。当該患者は卵巣癌の治療歴を有していた。

表 46　　投与 8 週目での標的病変サイズ及びベースラインからの変化率（抗腫瘍効果解析対象集団）（D081BC00001 試験）

投与群	評価時点	標的病変サイズ（mm）						ベースラインからの変化率（%）					
		例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
コホート 1 オラパリブ 200 mg bd	ベースライン	4	61.3	30.08	33	60.0	92	—	—	—	—	—	—
	投与 8 週目	3	59.2	33.92	39	40.3	98	3	14.77	7.546	6.1	18.20	20.0
コホート 2 オラパリブ 300 mg bd	ベースライン	6	72.3	34.00	16	81.5	103	—	—	—	—	—	—
	投与 8 週目	6	85.4	41.95	19	97.7	124	6	17.27	6.549	3.9	20.00	20.0
コホート 3 オラパリブ 300 mg bd	ベースライン	12	74.0	53.64	20	52.5	172	—	—	—	—	—	—
	投与 8 週目	12	82.4	64.34	32	59.0	255	12	18.30	29.902	-40.5	12.45	60.0

マイナスへの変化は標的病変サイズの縮小を示す。
SD：標準偏差
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.5 から引用

2.7.6.2.4.2.4 薬物動態の結果

薬物動態データは単回投与後で 11 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例）、反復投与後（15 日目）で 9 例の患者から得られた（コホート 1：3 例、コホート 2：6 例）。コホート 1 で 1 例（有害事象）、コホート 2 で 1 例（状態悪化）が反復投与後 15 日目までに試験より脱落したため、これらの患者から薬物動態データは得られなかった。

2.7.6.2.4.2.4.1 単回経口投与

オラパリブを単回経口投与後のオラパリブの血漿中濃度推移を図 8に、薬物動態パラメータを表 47に示す。

単回経口投与後のオラパリブの吸収は比較的速やかで、t_{max}（中央値）は2時間（コホート1：2.00時間〔範囲1.00～3.00時間〕、コホート2：1.98時間〔範囲1.00～3.00時間〕）であった。その後、血漿中濃度は二相性の消失を示し、$t_{½}$（算術平均値）はコホート1で13.24時間、コホート2で9.430時間であった。

C_{max}（幾何平均値）は、コホート1で6.697 µg/mL、コホート2で7.743 µg/mLであり、AUC（幾何平均値）は、コホート1で61.97 µg·h/mL、コホート2で46.21 µg·h/mLであった。

単回経口投与後の血漿中濃度及び曝露量には大きな個体間変動が認められた。なお、脱落したコホート1の1例は、同じコホートの他の患者と比較して顕著に高い血漿中濃度及び曝露量を示したものの、その原因については不明であった。

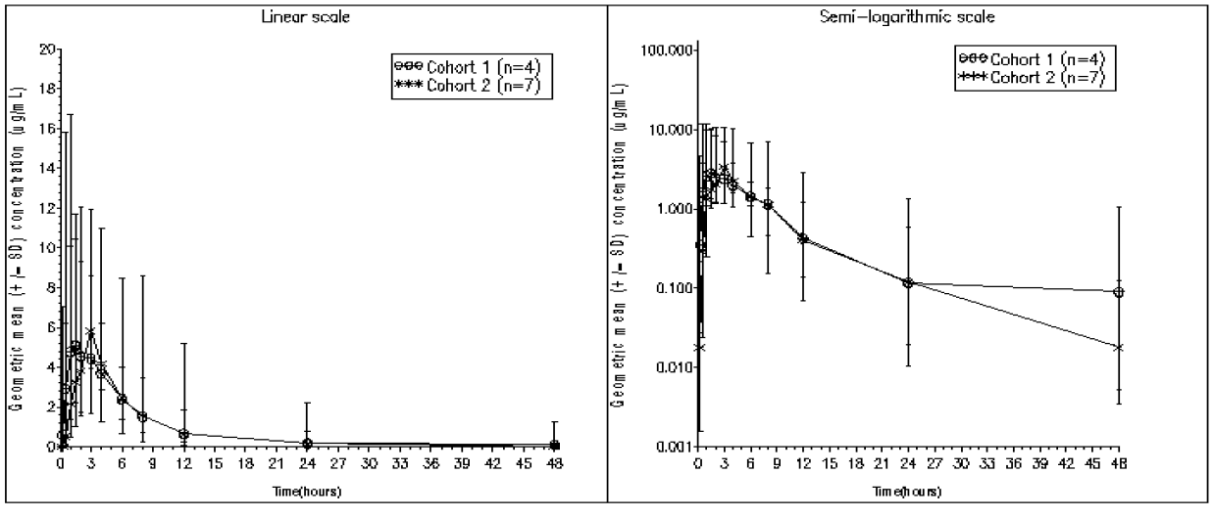


図 8 オラパリブ単回経口投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

D081BC00001 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 47　オラパリブ単回経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

パラメータ	記述統計量	コホート 1：オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2：オラパリブ 300 mg bd 7 例
C_{max} (μg/mL)	例数	4	7
	幾何平均値	6.697	7.743
	CV (%)*	95.69	34.76
t_{max} (h)	例数	4	7
	中央値	2.00	1.98
	最小値	1.00	1.00
	最大値	3.00	3.00
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (μg·h/mL)	例数	4	7
	幾何平均値	34.64	33.69
	CV (%)*	159.7	34.52
AUC (μg·h/mL)	例数	3	7
	幾何平均値	61.97	46.21
	CV (%)*	473.4	64.64
$t_{½}$ (h)	例数	3	7
	算術平均値	13.24	9.430
	SD	4.929	2.862
CL/F (L/h)	例数	3	7
	算術平均値	6.376	7.400
	SD	5.998	3.681
V_z/F (L)	例数	3	7
	算術平均値	93.96	91.87
	SD	75.52	37.30

*対数変換したデータを用いて算出
単回投与及び休薬期間を含む。
CV：変動係数、SD：標準偏差
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 14 から抜粋

2.7.6.2.4.2.4.2　反復経口投与

オラパリブを反復経口投与後のオラパリブの血漿中濃度推移を図 9、薬物動態パラメータを表48に示す。

反復経口投与後のオラパリブの吸収は、いずれの用量でも速やかであり、$t_{ss,max}$（中央値）はコホート1で1.50時間、コホート2で3.00時間であった（2コホートを合わせた範囲：1.00～3.93時間）。単回投与と比較して$t_{ss,max}$に顕著な遅延は認められなかった。両コホートの血漿中濃度推移は同様であった。反復経口投与では最終採血時点が投与後12時間のため、正確な$t_{½}$の算出はできなかった。

$C_{ss,max}$（幾何平均値）は、コホート1で7.668 μg/mL、コホート2で8.434 μg/mLであり、AUC_{ss}

（幾何平均値）は、コホート1で36.50 μg·h/mL、コホート2で52.34 μg·h/mLであった。用量補正後の曝露量は単回及び反復経口投与後のいずれも大きな個体間変動を示したが、単回経口投与後に顕著に高い曝露量を示したコホート1の1例を除き、2用量間で同程度であった。

両コホートともに 1 日 2 回の反復経口投与で血漿中濃度は増加し、R_{ac}(AUC)（算術平均値）はコホート 1 で 1.930、コホート 2 で 1.834 であった。

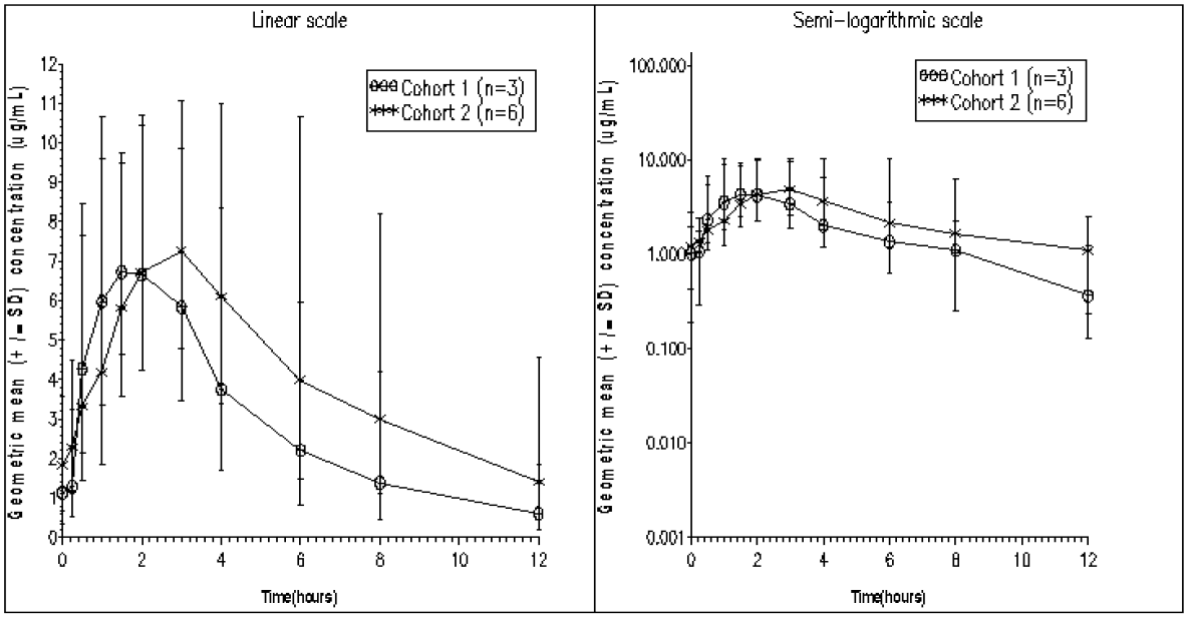


図 9　　オラパリブ反復経口投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

D081BC00001 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

表 48　　オラパリブ反復経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

パラメータ	記述統計量	コホート 1：オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2：オラパリブ 300 mg bd 7 例
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	例数	3	6
	幾何平均値	7.668	8.434
	CV (%)*	46.93	35.05
$t_{ss,max}$ (h)	例数	3	6
	中央値	1.50	3.00
	最小値	1.00	1.50
	最大値	3.00	3.93
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	例数	3	6
	幾何平均値	0.6075	1.290
	CV (%)*	157.0	157.6

表 48　オラパリブ反復経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

パラメータ	記述統計量	コホート 1：オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2：オラパリブ 300 mg bd 7 例
AUC_{ss} (μg·h/mL)	例数	3	6
	幾何平均値	36.50	52.34
	CV (%)*	71.94	68.17
$R_{ac}(C_{max})$	例数	3	6
	算術平均値	1.770	1.225
	SD	0.8898	0.2885
R_{ac}(AUC)	例数	3	6
	算術平均値	1.930	1.834
	SD	0.7335	0.7935
TCP**	例数	2	6
	算術平均値	1.430	1.290
	SD	0.4940	0.5171

* 対数変換したデータを用いて算出
** TCP（Temporal change parameter）：AUCss/単回経口投与後の AUC
CV：変動係数、SD：標準偏差
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 15 から抜粋

2.7.6.2.4.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.4.2.5.1　曝露状況

試験期間の中央値は、コホート 1 で 72 日、コホート 2 で 30 日、コホート 3 で 56 日であった。実投与期間（試験期間から投与中断期間及び休薬期間を除いた期間）の中央値は、コホート 1 で 71 日、コホート 2 で 29 日、コホート 3 で 56 日であった。

2.7.6.2.4.2.5.2　有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 49に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 50にそれぞれ示す。

安全性解析対象集団 23 例中 21 例に 1 件以上の有害事象が認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は合計 18 例に認められ、コホート間で発現率のばらつきが認められた（コホート 1：1 例〔25.0%〕、コホート 2：7 例〔100.0%〕、コホート 3：10 例〔83.3%〕）。コホート 2 及びコホート 3 に発現した治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、食欲減退及び悪心であった。

発現率が最も高かった有害事象（いずれかのコホートで 3 例以上）は、悪心（コホート 1：1 例〔25.0%〕、コホート 2：6 例〔85.7%〕、コホート 3：3 例〔25.0%〕）、食欲減退（コホート 2：4 例〔57.1%〕、コホート 3：3 例〔25.0%〕）、貧血（コホート 2：4 例〔57.1%〕、コホート

3：2 例〔16.7%〕）、便秘（コホート 2：2 例〔28.6%〕、コホート 3：4 例〔33.3%〕）、白血球数減少（コホート 2：3 例〔42.9%〕、コホート 3：2 例〔16.7%〕）であった。このうち、貧血、食欲減退、便秘、白血球数減少は 300 mg を投与した群（コホート 2 及び 3）のみに認められ、200 mg を投与した群（コホート 1）では認められなかった。悪心は 300 mg を投与した群（コホート 2 及び 3）ではいずれのコホートにおいても 3 例以上で認められたが 200 mg を投与した群（コホート 1）では 1 例のみに認められた。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、腎盂腎炎（コホート 1：1 例〔25.0%〕）、貧血（コホート 2：1 例〔14.3%〕）、イレウス（コホート 1：1 例〔25.0%〕）、好中球数減少（コホート 2：2 例〔28.6%〕、コホート 3：1 例〔8.3%〕）、白血球数減少（コホート 2：2 例〔28.6%〕、コホート 3：1 例〔8.3%〕）、リンパ球数減少（コホート 2：1 例〔14.3%〕）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断されたのは、好中球数減少、リンパ球数減少、白血球数減少、貧血（いずれもコホート 2：好中球数減少、リンパ球数減少、白血球数減少 1 例、貧血 1 例、好中球数減少及び白血球数減少 1 例の合計 3 例）であった。

本試験では DLT は認められなかった。増量判定委員会において 300 mg bd 投与の忍容性が認められたことから、オラパリブの MTD は 300 mg bd を超える用量になると考えられた。

治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。なお、血小板数減少（コホート 2）及び肺炎（コホート 3）のため 2 例が治験薬の休薬に至った。

表 49　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]		
	コホート 1 オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd 7 例	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd 12 例
全有害事象	4 (100.0)	7 (100.0)	10 (83.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	1 (25.0)	7 (100.0)	10 (83.3)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (25.0)	3 (42.9)	1 (8.3)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象（死亡、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を含む）[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象[b]	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
その他の重要な有害事象[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による判断

c　重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の重要な有害事象のうち、特に臨床的に重要な事象をその他の重要な有害事象とした。
オラパリブの初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含めた。
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

表 50　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]		
	コホート 1 オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd 7 例	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd 12 例
有害事象発現例数	4 (100.0)	7 (100.0)	10 (83.3)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	1 (14.3)	3 (25.0)
鼻咽頭炎	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
腎盂腎炎	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (16.7)
貧血	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (16.7)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	5 (71.4)	3 (25.0)
食欲減退	0 (0.0)	4 (57.1)	3 (25.0)
低血糖症	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
神経系障害	1 (25.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
咽頭知覚不全	1 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (75.0)	7 (100.0)	8 (66.7)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
便秘	0 (0.0)	2 (28.6)	4 (33.3)
下痢	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (16.7)
十二指腸炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

表 50　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]		
	コホート 1 オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd 7 例	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd 12 例
消化不良	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (8.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
イレウス	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (25.0)	6 (85.7)	3 (25.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
歯痛	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (8.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	2 (28.6)	1 (8.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
背部痛	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	4 (57.1)	3 (25.0)
疲労	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (16.7)
倦怠感	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (16.7)
浮腫	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	6 (85.7)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
握力低下	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (16.7)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	3 (42.9)	2 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (8.3)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

表 50　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]		
	コホート 1 オラパリブ 200 mg bd 4 例	コホート 2 オラパリブ 300 mg bd 7 例	コホート 3 オラパリブ 300 mg bd 12 例
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

a　有害事象の発現例数（%）は器官別大分類では国際的に合意された表示順に示し、各器官別大分類内では基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
オラパリブの初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 16.0
D081BC00001 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.4.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、コホート 3 の 1 例が胃腺癌の悪化により追跡期間中に死亡した。死亡例の一覧については D081BC00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

重篤な有害事象としてコホート 1 の 1 例にイレウス（CTCAE グレード 3、治験薬との因果関係なし）が認められ、治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象の一覧については D081BC00001 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2 を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は、2 例（コホート 1 及び 2：各 1 例）に 3 件認められた。コホート 1 の 1 例はイレウス（重篤な有害事象、上述）、コホート 2 の 1 例は好中球数減少及び白血球数減少（いずれも治験薬との因果関係が否定できない）であった。

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.5.4　臨床検査値

コホート 2 及びコホート 3 で、赤血球数、ヘモグロビン、好中球数、白血球数、血小板のわずかな減少及びクレアチニンのわずかな増加が認められたが、臨床的に重要な変動ではなかった。

2.7.6.2.4.2.5.5　バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床的に重要なバイタルサイン、心電図検査、身体所見に関する異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.4.3　結論

本試験では、オラパリブ 200 mg bd 反復投与及び 300 mg bd 反復投与のいずれにおいても DLT は発現しなかった。オラパリブ 300 mg bd 反復投与は安全面で管理可能かつ忍容性は良好であり、今後の臨床試験における本剤の更なる検討は妥当であると考えられた。奏効を示した患者はいなかった。

2.7.6.2.5 [^{14}C]-オラパリブを用いた薬物動態試験（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00010 試験）

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 51に示す。

表 51 試験方法の概略（D0810C00010 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	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評価する。 副次的目的： 1. オラパリブの安全性及び忍容性を、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインに基づき評価する。 2. 本試験で採取した血漿及び糞尿試料を用いて代謝物分析を行い、ヒトで生成する代謝物を特定する（別試験で検討）。 3. ORR に基づき、臨床効果について予備的評価を行う。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、単一施設 試験のフローチャートを図 10に示す。
対象	標準治療が奏効しない組織学的に進行固形癌と確認された、ECOG PS が 0～2、かつ骨髄、肝及び腎機能が正常な 18 歳以上の患者
症例数	目標症例数：6 例 組入れ例数：7 例
治験薬	[^{14}C]-オラパリブ（120 μCi; 4.44 MBq）50 mg を含有するカプセル剤 オラパリブ（非標識）50 mg を含有するカプセル剤
用法・用量	マスバランス期（来院 2）において、[^{14}C]-オラパリブ 100 mg（[^{14}C]-オラパリブ 50 mg カプセル×1 及びオラパリブ〔非標識〕50 mg カプセル×1）を絶食下で単回経口投与した。 継続投与期（来院 3：[^{14}C]-オラパリブ単回投与の 10 日後以降）はオラパリブ（非標識）100 mg（50 mg カプセル×2）を 1 日 2 回連続投与した。
投与期間	継続投与期では、患者に忍容しがたい毒性が発現するまで、及び治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで投与を継続した。
評価項目	主要評価項目： 血液及び血漿中の放射能濃度並びにその比 血漿中放射能に対する血漿中オラパリブ濃度の比 オラパリブの薬物動態パラメータ：C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$、$t_{½}$、t_{max}、MRT、CL_R、CL/F、V/F 放射能の尿及び糞中排泄量及び累積排泄率 血漿中及び糞尿中の代謝物分析：主要代謝物の同定

表 51　　試験方法の概略（D0810C00010 試験）

項目	内容
	副次的評価項目： 安全性評価項目：身体所見、ECOG PS、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、心電図検査、有害事象 有効性評価項目：客観的抗腫瘍効果（RECIST ガイドラインによる）
解析方法	患者背景、ORR、一覧表の提示に解析対象集団を利用した。マスバランス解析対象集団は、来院 2 で[^{14}C]-オラパリブの投与を受けたすべての患者とし、本試験のマスバランス期の主要解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団は、来院 2 でオラパリブ 100 mg（[^{14}C]オラパリブ 50 mg 及び非標識オラパリブ 50 mg）の投与を受けた患者とした。継続投与集団は、来院 2 以降もオラパリブの継続投与を受けたすべての患者とし、本試験の継続投与期における主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団は、選択除外基準の合致、抵触にかかわらず治験薬の投与を受けたすべての患者とし、安全性評価の主要解析対象集団とした。 すべてのデータは、記述統計を用いて要約し一覧表を作成した。すべての統計解析は、SAS（ver 8.01）を用いて行った。本試験では、正式な統計解析は計画しなかった。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	2008 年 4 月 4 日～2008 年 9 月 17 日

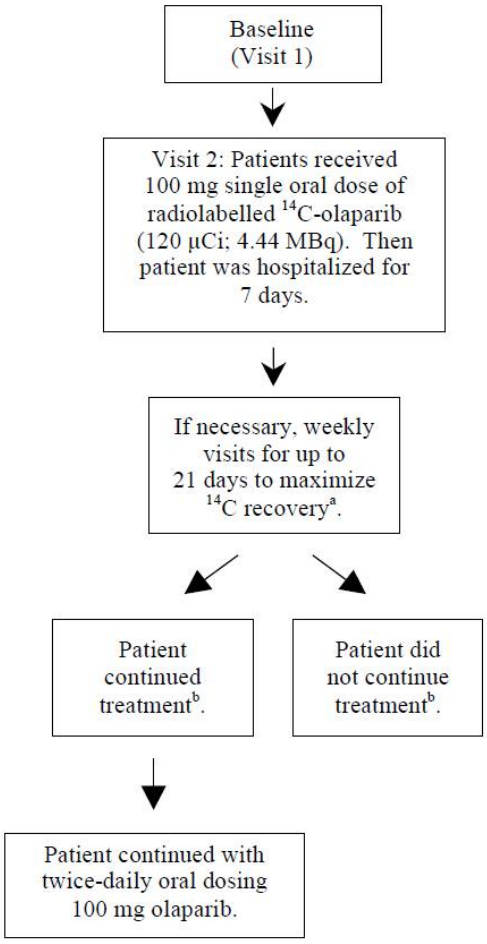


図 10　　試験のフローチャート（D0810C00010 試験）

a　放射能の回収が十分である（糞尿中の放射能量がバックグラウンド値の 3 倍以下となる）と判断できればこの期間は短縮可能である。
b　患者に忍容しがたい毒性が発現するまで、及び治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで投与を継続した。
D0810C00010 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.5.2　試験成績

2.7.6.2.5.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 52に示す。

登録例 7 例のうち、治験薬の投与を受けることなく中止した 1 例を除く 6 例すべてが[^{14}C]-オラパリブの投与を受け（マスバランス解析対象集団）来院 2 以降も投与を継続した（継続投与集団）。

登録例 7 例のうち、急激な症状の進行により治験薬の投与を受けることなく中止した 1 例を除く 6 例中 4 例は、治験薬の倫理供給プログラムにより、増量した用量で治験薬の投与を継続する

ため、本試験を中止した。この 4 例すべては安定（SD）であり、77～162 日間試験に参加していた。*BRCA-/-*変異を有する患者を対象としオラパリブ 100 mg bd 又は 400 mg bd を投与した他の試験から得られた予備的かつ未確定の新しいデータに基づき、治験担当医師は、治療の継続が個々の患者に最善の利益をもたらすと判断され、かつ新たな情報について患者と話し合った後、患者の同意のもとで、治験薬の倫理供給プログラムによる高用量 400 mg bd の投与を行ってもよいこととした。残る 2 例はいずれも病勢進行により試験を中止した。

表 52　症例の内訳（ITT 解析対象集団）（D0810C00010 試験）

症例の内訳	合計
例数	7
中止例	7
中止理由	
その他：治験薬の倫理供給プログラムへの移行	4
病勢進行	3

D0810C00010 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

登録された 7 例を Intent-to-treat（ITT）解析対象集団とした。マスバランス期で[^{14}C]-オラパリブ 50 mg を投与した 6 例をマスバランス解析対象集団とした。このうち実施施設側が誤って非標識体のオラパリブ 50 mg を投与しなかった 1 例を除く 5 例を薬物動態解析対象集団とした。安全性解析対象集団はオラパリブの投与を受けた 6 例とした。

2.7.6.2.5.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

本試験のマスバランス解析対象集団における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 53 に示す。本試験の計画時には、男女それぞれ 2 例以上の患者を組入れ予定であったが、実施施設側の問題により男性患者は組み入れられなかった。

当該対象集団の 6 例全例が白人女性であり、年齢範囲は 34～72 歳、原発腫瘍部位は卵巣（4 例）及び乳房（2 例）、罹患期間は約 1～11 年であった。6 例すべてが過去に化学療法及び外科的手術を受けていた。

表 53　人口統計学的及びその他の基準値の特性（マスバランス解析対象集団）（D0810C00010 試験）

人口統計学的特性		合計
例数		6
年齢（歳）[a]	平均値（SD）	51.8 (12.32)
	中央値（最小値、最大値）	50.0 (34, 72)
	18 歳以上 30 歳未満	0
	30 歳以上 40 歳未満	1
	40 歳以上 50 歳未満	2
	50 歳以上 60 歳未満	2
	60 歳以上 70 歳未満	0
	70 歳以上 80 歳未満	1

表 53　人口統計学的及びその他の基準値の特性（マスバランス解析対象集団）（D0810C00010 試験）

人口統計学的特性		合計
性別	女性	6
人種	白人	6
ECOG PS[b]	0	2
	1	4
体重（kg）	平均値（SD）	72.5 (8.48)
	中央値（最小値、最大値）	74.2 (58.1, 80.9)
身長（cm）	平均値（SD）	167.8 (7.26)
	中央値（最小値、最大値）	166.0 (161, 178.5)
体表面積（m^2）	平均値（SD）	1.8 (0.11)
	中央値（最小値、最大値）	1.8 (1.6, 1.9)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.8 (3.59)
	中央値（最小値、最大値）	26.4 (21.5, 30.5)

a　生年月日から同意取得日までで算出
b　0：日常生活が制限なく行える、1：激しい活動は制限される
SD：標準偏差
D0810C00010 試験の治験総括報告書　表 9 及び表 10 から作成

2.7.6.2.5.2.3　薬物動態の結果

[^{14}C]-オラパリブ 100 mg 単回経口投与後のオラパリブの薬物動態パラメータを表 54に、投与 168 時間後までの放射能の糞尿中排泄率を表 55に示す。

1 例（被験者番号 [redacted]）で予定の半量（50 mg）しか投与されなかった。投与された放射能量は計画通り（120 μCi; 4.44 MBq）であったが、オラパリブ（非標識）の 50 mg カプセルが投与されなかった。したがって、血漿中オラパリブ濃度は当該 1 例を除外して評価し、放射能濃度に基づき算出される糞尿中排泄率は当該 1 例も含めて評価した。

[^{14}C]-オラパリブ 100 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、C_{max}（幾何平均値）は 3556 ng/mL で、t_{max} は投与 1.5～2 時間後に認められた。C_{max} 到達後の血漿中オラパリブ濃度は多相性の消失を示し、投与 16～24 時間後には定量下限未満に低下した。AUC（幾何平均値）は 19856 ng·h/mL であった。分布相及び消失相の血漿中濃度推移が他の患者と異なる 1 例（被験者番号 [redacted]）の $t_{½}$（149 時間）を除いた $t_{½}$の個別値は 2.4～4.7 時間の範囲にあった。また、この 1 例を除外した CL/F は約 4～14 L/h と中程度であり、V/F は約 20～50 L/h であった。

血漿中の放射能濃度はオラパリブ濃度より高かったことから、血漿中に代謝物の存在が示唆された。血漿中濃度には放射能とオラパリブで差が認められたものの、その推移に著しい差異は認められなかった。

血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比が約 0.6 であったことから、オラパリブ若しくは代謝物は血球にわずかに分布又は結合することが示唆された。血液中放射能濃度は時間の経過に伴って低下したことから、血球への結合は非可逆的な強い結合ではないと考えられた。

オラパリブの尿中排泄率は、投与量の約 15%であった。オラパリブの腎クリアランスは糸球体濾過速度よりわずかに大きく、尿細管分泌がわずかに寄与していると考えられた。

放射能の糞中排泄率が低かった 2 例は糞試料の回収が十分でなかった（被験者番号 [redacted] では投与 96 時間後まで、被験者番号 [redacted] では投与 72 時間後までの回収）。この 2 例を除外した放射能の平均回収率は、投与 168 時間後で糞中に 55.5%、尿中に 41.7%、合計 97.2%であった。全患者（6 例、144 時間又は 168 時間）の平均回収率は、糞中に 41.8%、尿中に 44.1%、合計 85.8%であった（表 55）。

表 54　[^{14}C]-オラパリブ 100 mg 単回経口投与後のオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00010 試験）

パラメータ	記述統計量	
例数		5
t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.0 (1.5～2.0)
$t_{½}$ (h)	算術平均値（SD）	32.6 (65.2)
	範囲	2.4～149[a]
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	3556
	CV（%）	53.7
	算術平均値（SD）	3984 (2379)
	範囲	2190～8100
AUC (ng·h/mL)	幾何平均値	19856
	CV（%）	129
	算術平均値（SD）	31333 (38198)
	範囲	7084～98969
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	幾何平均値	19143
	CV（%）	123
	算術平均値（SD）	29277 (34303)
	範囲	7002～89883
CL_R (L/h)	算術平均値（SD）	0.9 (0.6)
	範囲	0.2～1.8
CL/F (L/h)	算術平均値（SD）	6.8 (4.9)
	範囲	1.0～14.1
MRT (h)	算術平均値（SD）	13.9 (20.6)
	範囲	3.9～50.8
V/F (L)	算術平均値（SD）	73.4 (81.5)
	範囲	20.0～218

a　被験者番号 [redacted] は他の患者と異なる分布相及び消失相の血漿中濃度推移を示したため、この患者の $t_{½}$（149 時間）を除いた場合の $t_{½}$の範囲は 2.4～4.7 時間であった。

CV：変動係数、SD：標準偏差

D0810C00010 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

表 55 [^{14}C]-オラパリブ 100 mg 単回経口投与 168 時間後における放射能の糞尿中排泄率及びオラパリブの尿中排泄率（マスバランス解析対象集団）（D0810C00010 試験）

	被験者番号						算術平均値[a]	SD[a]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
放射能の尿中排泄率	49.68	49.19	45.87	35.27	35.85	48.48	44.06 (41.68)	6.71 (7.23)
放射能の糞中排泄率	54.97	11.67	49.49	59.37	58.26	16.92	41.78 (55.52)	21.63 (4.43)
上記の合計	104.65	60.86	95.36	94.64	94.11	65.40	85.84 (97.19)	18.07 (5.00)
オラパリブの尿中排泄率	20.55	12.20	12.86	12.52	12.99	20.35	15.25 (14.73)	4.04 (3.89)

a 結果は、投与 168 時間後までの放射能の回収率として示した。括弧内は、被験者番号 [redacted] 及び [redacted] を除外した場合の値である。
SD：標準偏差
D0810C00010 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

2.7.6.2.5.2.4 有効性の結果

最良総合効果の要約を表 56に示す。

ORR に基づき、臨床効果の予備的評価を行うことは本試験の副次的目的であった。登録 7 例中 1 例は治験薬の投与を受けなかったため、NE とした。評価対象 6 例のうち、来院 7 で 4 例が SD と判定され、2 例が PD と判定された。SD と判定された 4 例は、その後、治験薬の倫理供給プログラムにより増量した用量で治験薬の投与を継続するため、本試験を中止した。

表 56 最良総合効果の要約（ITT 解析対象集団）（D0810C00010 試験）

RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果	例数（%）
登録例数[a]	7
安定 (SD)	4 (57.1)
進行 (PD)	2 (28.6)
評価不能/データなし	1 (14.3)

a 割合は登録例数を分母として算出
D0810C00010 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

2.7.6.2.5.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.5.2.5.1 曝露状況

マスバランス解析対象集団の 6 例中 5 例に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg（[^{14}C]-オラパリブ 50 mg カプセル×1 及びオラパリブ〔非標識〕50 mg カプセル×1）を単回経口投与した。1 例は[^{14}C]-オラパリブ 50 mg のみの投与であった。

6 例全例が継続投与期に移行し、非標識のオラパリブ 100 mg を 1 日 2 回連続投与した。曝露期間の中央値は 66 日（範囲 32～158 日）であった。

2.7.6.2.5.2.5.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 57に、有害事象の器官別大分類及び基本語別集計を表 58にそれぞれ示す。

本試験において、6 例の女性固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブ投与後、非標識のオラパリブの反復投与の忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 5 例に認められた。マスバランス期で発現した因果関係が否定できない有害事象は疲労（2 例）のみであり、継続投与期で発現した因果関係が否定できない有害事象は疲労（3 例）、悪心（3 例）、消化不良（1 例）及び頭痛（1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 の有害事象（疲労）が 1 例に認められた。なお、この患者については CTCAE グレード 3 の貧血（因果関係は否定された）も認められた。当該 1 例を除くすべての有害事象は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

表 57　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0810C00010 試験）

有害事象の分類 [a]	マスバランス期 6 例	継続投与期 6 例	全期間 [b] 6 例
全有害事象	4	6	6
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2	5	5
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1	1
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1	1
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。30 日間の追跡投与期間中に発現した有害事象も含めた。初回投与日以降に発現した有害事象又は最終投与後 30 日までに発現したすべての有害事象を含めた。

b　マスバランス期と継続投与期で同じ有害事象を発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。

D0810C00010 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

表 58　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0810C00010 試験）

器官別大分類/ 基本語 [a]	マスバランス期 6 例	継続投与期 6 例	全期間 [b] 6 例
有害事象発現例数	4	6	6
血液およびリンパ系障害			
貧血	1	1	1
心臓障害			
頻脈	1	0	1
耳および迷路障害			
聴覚障害	0	1	1
眼障害			
眼精疲労	0	1	1
眼痛	0	1	1
視覚障害	0	1	1
胃腸障害			
腹痛	0	1	1
下痢	1	1	2
消化不良	0	1	1
悪心	0	3	3
嘔吐	0	1	1
全身障害および投与局所様態			
疲労	2	3	3
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	0	1	1
下気道感染	0	1	1
鼻炎	0	1	1
尿路感染	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症			
関節捻挫	0	1	1
臨床検査			
心拍数増加	1	0	1
体重減少	0	1	1
代謝および栄養障害			
食欲不振	0	1	1
神経系障害			
頭痛	0	3	3
傾眠	0	1	1
生殖系および乳房障害			
骨盤不快感	0	1	1
皮膚および皮下組織障害			
発疹	0	1	1

a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。30 日間の追跡投与期間中に発現した有害事象も含めた。
b マスバランス期と継続投与期で同じ有害事象を発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。
MedDRA/J Version 10.0
D0810C00010 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

2.7.6.2.5.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡に至った有害事象の発現はなかった。

治験薬投与中止後 30 日間の追跡調査で病勢進行により 1 例が死亡した。その他の病勢進行による死亡が合計 2 例（急速な病勢進行により治験薬を投与することなく試験を中止しその 6 日後に死亡した 1 例、及び治験薬最終投与から 45 日後に死亡した 1 例）に認められた。有害事象による死亡例はなかった。死亡例の一覧については、D0810C00010 試験の治験総括報告書の表 25 参照のこと。

本試験では重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.5.2.5.4 臨床検査値

臨床検査値に臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.2.5.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、ECOG PS 若しくは身体所見において臨床的に重要な変化又はオラパリブ投与に関連した変化はみられなかった。マスバランス期で 2 例の患者に無症候性の頻脈（CTCAE グレード 1〔軽度〕）が発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。1 例の患者で CTCAE グレード 1 の体重減少が認められたが、これは患者自身の疾患に合致するものであった。また、全例においてベースライン時の心電図は正常で、心電図の追跡検査が臨床的に必要とされた患者はいなかった。

2.7.6.2.5.3 結論

- [^{14}C]-オラパリブ 100 mg 経口投与後の吸収は速やかで、オラパリブの t_{max} は投与 1.5～2 時間後に認められた。オラパリブの C_{max}（幾何平均値）は 3556 ng/mL、AUC（幾何平均値）は 19856 ng·h/mL であった。CL/F は中程度（約 4～14 L/h）の大きさを示し、V/F はそれほど大きくなく（約 20～50 L/h）、$t_{½}$は 2.4～4.7 時間であった。
- 血漿中の放射能濃度はオラパリブ濃度より高かったことから、血漿中に代謝物の存在が示唆された。血漿中濃度には放射能とオラパリブで差が認められたものの、その推移に著しい差異は認められなかった。
- 血漿中と血液中の放射能濃度の比較から、オラパリブ若しくは代謝物は血球にわずかに分布又は結合することが示唆されたが、強い結合ではないと考えられた。
- オラパリブの尿中排泄率は、投与量の約 15%であった。オラパリブの腎クリアランスは糸球体濾過速度よりわずかに大きく、尿細管分泌がわずかに寄与していると考えられた。
- 放射能の糞中排泄率が低かった 2 例を除外した放射能の平均回収率は、投与 168 時間後で糞中に 55.5%、尿中に 41.7%、合計 97.2%であった。全患者（6 例、144 時間又は 168 時間）の平均回収率は、糞中に 41.8%、尿中に 44.1%、合計 85.8%であった。

- RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果は、治験薬の投与を受けた 6 例中 4 例が安定（SD）、2 例が PD と判定され、本試験ではオラパリブの臨床的な抗腫瘍活性は認められなかった。
- 6 例の女性固形癌患者において、[^{14}C]-オラパリブ 100 mg（[^{14}C]-オラパリブ 50 mg カプセル×1 及びオラパリブ〔非標識〕50 mg カプセル×1）の単回投与及びオラパリブ 100 mg bd の反復投与の忍容性はいずれも良好であった。
- 発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、継続投与期に 1 例出認められた疲労であった。本事象は病勢進行による試験中止時に認められた。本試験では死亡に至った有害事象の発現はなかった。また、重篤な有害事象、及び治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象も認められなかった。
- バイタルサイン、ECOG PS、身体所見及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）に特定の傾向はみられなかった。

2.7.6.2.6 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［海外試験］（D081CC00001 試験）

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 59に示す。

表 59 試験方法の概略（D081CC00001 試験）

項目	内容
治験の課題	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並びに内分泌療法剤及び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
治験の目的	主要目的： • 内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾール）併用によるオラパリブの体内動態への影響を定常状態で評価する。 • オラパリブ併用による内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾール）の体内動態への影響を定常状態で評価する。 • オラパリブの単独投与及びタモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾールとの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、並行群間比較、多施設共同試験 試験のフローチャートを図 11に示す。
対象	組織学的又は細胞学的に固形癌（進行又は転移性）であると確認された 18 歳以上の男性又は女性患者で、標準治療が奏効しない、又は効果的な標準治療が存在しない、若しくはタモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾールが適用される進行乳癌患者（閉経後乳癌患者は全コホートにて適格、閉経前乳癌患者はタモキシフェン投与群のみにて適格）のいずれかに該当する患者
症例数	目標症例数：各コホート 20 例（合計 60 例）（1 コホートあたりの評価可能な患者 18 例以上を試験完了とするため） 割付け例数：79 例（コホート 1〔タモキシフェン〕：30 例、コホート 2〔アナストロゾール〕：23 例、コホート 3〔レトロゾール〕：26 例）
治験薬	オラパリブ 100 及び 150 mg 錠 タモキシフェン 20 mg 錠 アナストロゾール 1 mg 錠 レトロゾール 2.5 mg 錠
用法・用量	パート A 投与期間 1（全コホート） オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を 5 日間投与した（投与 5 日目は朝投与のみ）。オラパリブ投与 1 時間前から投与後 2 時間は絶食とした。投与期間 1 と投与期間 2 の間に 4 日間休薬期間を設けた。 投与期間 2

表 59　試験方法の概略（D081CC00001 試験）

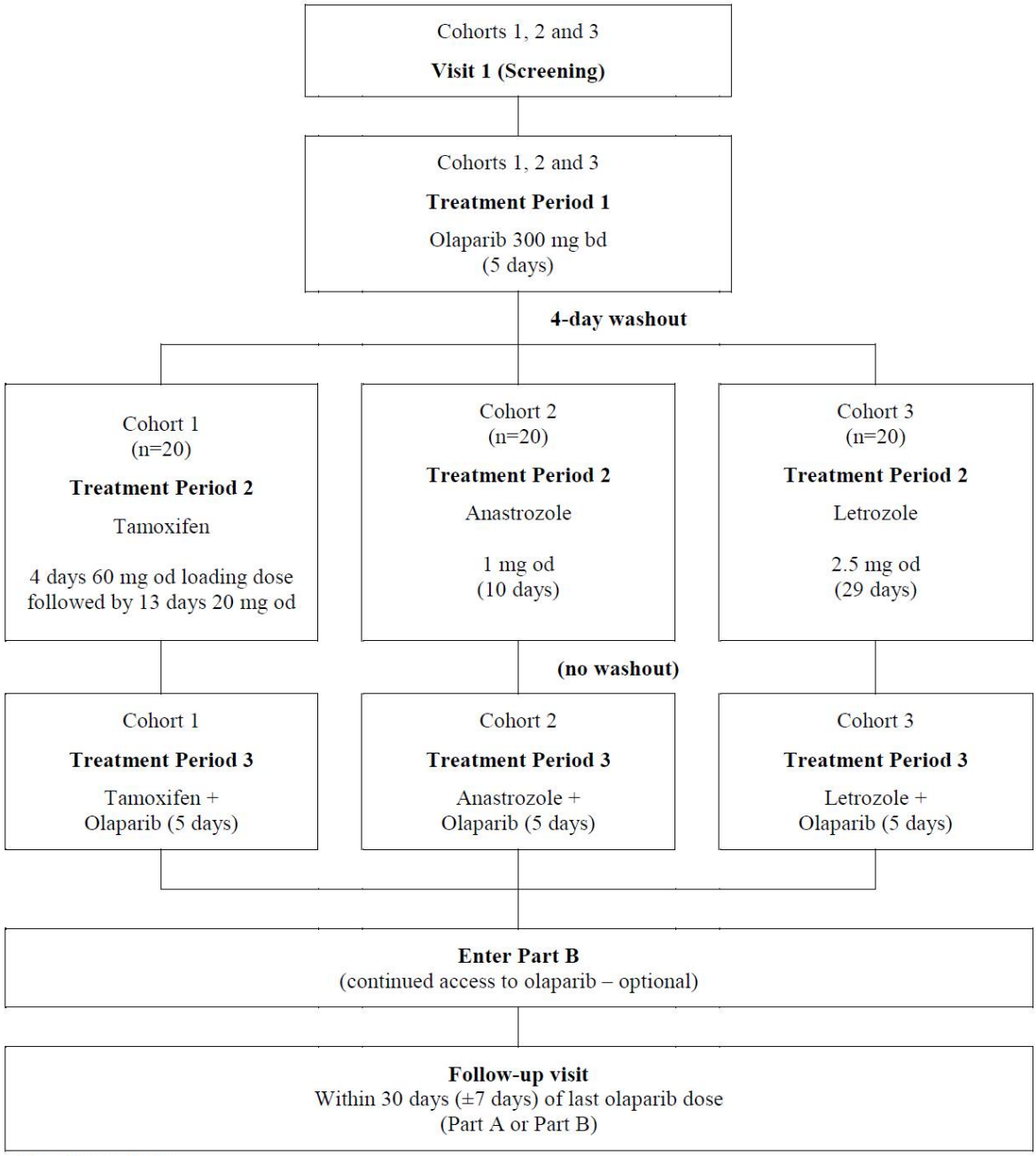
項目	内容
	コホート 1：タモキシフェン 60 mg od（負荷用量）を 4 日間経口投与し、その後 20 mg od（維持用量）を 13 日間経口投与した。 コホート 2：アナストロゾール 1 mg od を 10 日間経口投与した。 コホート 3：レトロゾール 2.5 mg od を 29 日間経口投与した。 投与期間 3 投与期間 2 に引き続き、それぞれ以下を投与した。 コホート 1：オラパリブ 300 mg bd とタモキシフェン 20 mg od を 5 日間併用投与した。 コホート 2：オラパリブ 300 mg bd とアナストロゾール 1 mg od を 5 日間併用投与した。 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 日間併用投与した。 パート B パート B への移行が適格となった患者にオラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を投与した。オラパリブと内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール）との併用投与が適切であると判断された場合を除き、オラパリブは単独投与とした。なお、併用投与した場合の内分泌療法剤の用量は、一般的な臨床用量とした。パート B ではオラパリブは食後投与可とした（ただし軽食に限る）。
投与期間	パート A 投与期間 1 オラパリブを 5 日間（投与 1～5 日目）、反復投与した。 投与期間 2 投与期間 1 の完了後 4 日間の休薬期間をおいて、以下のいずれかの内分泌療法剤を投与した。 • コホート 1：タモキシフェン（60 mg を 4 日間投与〔投与 10～13 日目〕後、20 mg を 13 日間投与〔投与 14～26 日目〕） • コホート 2：アナストロゾール（1 mg、10 日間〔投与 10～19 日目〕） • コホート 3：レトロゾール（2.5 mg、29 日間〔投与 10～38 日目〕） 投与期間 3 投与期間 2 に引き続き、同量の内分泌療法剤とオラパリブ（300 mg）を 5 日間併用投与した。 パート B（パート B 終了後を含む） 治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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（オラパリブ単独又は各内分泌療法剤との併用投与）とした。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態評価項目：$C_{ss,max}$、AUC_{ss}、$C_{ss,min}$ 投与期間 1（投与 5 日目）　：オラパリブの体内動態パラメータ

表 59　試験方法の概略（D081CC00001 試験）

項目	内容
	投与期間 2（投与 26 日目）　：タモキシフェンの体内動態パラメータ （投与 19 日目）　：アナストロゾールの体内動態パラメータ （投与 38 日目）　：レトロゾールの体内動態パラメータ 投与期間 3（投与 31 日目）　：オラパリブ及びタモキシフェンの体内動態パラメータ （投与 24 日目）　：オラパリブ及びアナストロゾールの体内動態パラメータ （投与 43 日目）　：オラパリブ及びレトロゾールの体内動態パラメータ 安全性評価項目： 有害事象（CTCAE グレード別）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数含む）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
解析方法	安全性解析対象集団は、本試験に登録され、パート A で少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者を含めた。薬物動態解析対象集団は、本試験に登録され、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、少なくとも 1 回の投与期間に評価可能な薬物動態プロファイルを得られた集団とした。併用の有無による相対比の統計解析は、少なくとも 2 回の投与期間に評価可能な薬物動態プロファイルが得られた患者で行った。 オラパリブの体内動態に対する内分泌療法剤の影響、及び内分泌療法剤の体内動態に対するオラパリブの影響を評価した。 パート A の主要な薬物動態パラメータを、AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ とし、オラパリブに及ぼすタモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾールの影響、タモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾールに及ぼすオラパリブの影響を評価するために統計解析を実施した。$C_{ss,min}$ も同様の方法で解析した。 下記に示す比較項目について、対数変換した AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ の併用の有無の差の点推定値及びその 90% CI を算出した後、逆対数を求めることで曝露量比及びその 90% CI を算出した。 • タモキシフェン及びオラパリブの併用投与 - オラパリブの単独投与 • アナストロゾール及びオラパリブの併用投与 - オラパリブの単独投与 • レトロゾール及びオラパリブの併用投与 - オラパリブの単独投与 • タモキシフェン及びオラパリブの併用投与 - タモキシフェンの単独投与 • アナストロゾール及びオラパリブの併用投与 - アナストロゾールの単独投与 • レトロゾール及びオラパリブの併用投与 - レトロゾールの単独投与 参考として $C_{ss,min}$ も同様の解析を行ったが、薬物相互作用の有無の判定には考慮しなかった。 オラパリブ単独投与に対する内分泌療法剤併用時のオラパリブの曝露量比の 90% CI が、0.7～1.43 の範囲内に収まる場合、タモキシフェン、アナストロゾール及び/又はレトロゾールはオラパリブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判定した。アナストロゾールあるいはレトロゾール単独投与に対するオラパリブ併用時のアナストロゾールあるいはレトロゾールの曝露量比の 90% CI が、0.8～1.25 の範囲内に完全に収まる場合、オラパリブはアナストロゾールあるいはレトロゾールの曝露量に影響を及ぼさないと判定した。タモキシフェン単独投与に対するオラパリブ

表 59　　試験方法の概略（D081CC00001 試験）

項目	内容
	併用時のタモキシフェンの曝露量比の 90% CI が、0.7～1.43 の範囲内に収まる場合、オラパリブはタモキシフェンの曝露量に影響を及ぼさないと判定した。 安全性に関するデータは記述統計を用いて要約し一覧で示した。
治験実施施設	14 施設（5 カ国：英国、ベルギー、デンマーク、フランス、オランダ）
治験期間	2014 年 9 月 1 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート A のデータカットオフ日）



bd　Twice daily.
od　Once daily.

図 11　　試験のフローチャート：パート A（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　症例の内訳

症例の内訳を表 60に示す。

登録例 97 例のうち、組入れ基準を満たさなかった 18 例を除く 79 例がオラパリブの投与を受け、72 例（91.1%）がパート A を完了した。中止例は 7 例（8.9%）であり、その内訳は有害事象が 2 例、病勢進行が 4 例、死亡が 1 例であった。パート A を完了した 72 例中 69 例（95.8%）がパート B に移行した。パート B に移行しなかった 3 例の内訳は、タモキシフェン群が 1 例、レトロゾール群が 2 例であった。

安全性解析対象集団はパート A でオラパリブを投与された 79 例全例、薬物動態解析対象集団はオラパリブの投与を受け、少なくとも 1 回の投与期間に評価可能な薬物動態プロファイルを得られた 76 例とした。それぞれの内分泌療法との併用における相対比の統計解析は、少なくとも 2 回の投与期間に評価可能な薬物動態プロファイルが得られた患者で行った。

表 60　　症例の内訳（D081CC00001 試験）

	例数（%）			
	コホート 1（タモキシフェン）	コホート 2（アナストロゾール）	コホート 3（レトロゾール）	合計
登録例 [a]	—	—	—	97
治験薬割付け例	30 (100)	23 (100)	26 (100)	—
治験薬非割付け例	—	—	—	18
選択基準不適格 [b]	—	—	—	18 (100)
パート A での投与例 [c]	30 (100)	23 (100)	26 (100)	79 (100)
パート A での非投与例 [c]	0	0	0	0
試験完了例（パート A）[d]	28 (93.3)	21 (91.3)	23 (88.5)	72 (91.1)
試験中止例（パート A）[d]	2 (6.7)	2 (8.7)	3 (11.5)	7 (8.9)
有害事象 [e]	0	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
病勢進行 [e]	2 (100)	0	2 (66.7)	4 (57.1)
死亡 [e]	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)
パート B 移行例 [f]	27 (96.4)	21 (100)	21 (91.3)	69 (95.8)

a　同意取得例
b　割合は治験薬非割付け例を分母として算出
c　割合は治験薬割付け例を分母として算出
d　割合は投与例を分母として算出
e　割合はパート A での試験中止例を分母として算出
f　割合はパート A での試験完了例を分母として算出
D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 7 から引用

2.7.6.2.6.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 61に示す。

パートA（79例）では、性別は女性が64例（81.0%）、男性が15例（19.0%）であり、人種は白

人が92.4%と大多数を占め、平均年齢は58.3歳（範囲：29～79歳）であった。ECOG PSが1以下（0：日常生活が制限なく行える 28例〔35.4%〕、1：激しい活動は制限される 50例〔63.3%〕）の患者は78例、ECOG PSが2（日中の50%以上をベッド外で過ごす）の患者は1例（1.3%）であった。原発部位として最も多かったのは卵巣癌（36例、45.6%）で、次いで乳癌（16例、20.3%）、その他（6例、7.6%）、肺癌及び前立腺癌（各4例、5.1%）であった。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性は、対象となる患者集団の特性を代表するものと考えられた。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべき特性は認められなかった。また、本試験で報告された治験実施計画書からの重大な逸脱について、その数及び内容により治験の実施全般及び質が懸念されるようなことはなかった。

表 61　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）

	コホート 1 タモキシフェン 30 例	コホート 2 アナストロゾール 23 例	コホート 3 レトロゾール 26 例	合計 79 例
年齢（歳）				
例数	30	23	26	79
平均値	52.6	59.4	64.0	58.3
SD	11.32	11.68	7.79	11.37
中央値	54.0	62.0	64.5	59.0
最小値	29	30	50	29
最大値	71	79	79	79
年齢区分、例数（%）				
35 歳未満	3 (10.0)	1 (4.3)	0	4 (5.1)
35 歳以上 50 歳未満	9 (30.0)	3 (13.0)	0	12 (15.2)
50 歳以上 65 歳未満	13 (43.3)	12 (52.2)	13 (50.0)	38 (48.1)
65 歳以上	5 (16.7)	7 (30.4)	13 (50.0)	25 (31.6)
合計	30 (100)	23 (100)	26 (100)	79 (100)
性別、例数（%）				
男性	4 (13.3)	5 (21.7)	6 (23.1)	15 (19.0)
女性	26 (86.7)	18 (78.3)	20 (76.9)	64 (81.0)
合計	30 (100)	23 (100)	26 (100)	79 (100)
人種、例数（%）				
白人	27 (90.0)	22 (95.7)	24 (92.3)	73 (92.4)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (3.3)	0	1 (3.8)	2 (2.5)
アジア人	1 (3.3)	1 (4.3)	0	2 (2.5)
ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0	0	0	0
アメリカンインディアン/ アラスカ先住民	0	0	1 (3.8)	1 (1.3)
その他	1 (3.3)	0	0	1 (1.3)
合計	30 (100)	23 (100)	26 (100)	79 (100)

SD：標準偏差
D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.6.2.3 薬物動態の結果

薬物動態評価用の採血は、以下のスケジュールで行った。

コホート 1：オラパリブ単剤の反復投与時（投与期間 1：投与 1～5 日）の採血は 5 日目の朝投与後 12 時間まで、タモキシフェン単剤の反復投与時（投与期間 2：投与 10～26 日）の採血は 26 日目の投与後 24 時間まで、及びオラパリブとタモキシフェンの 2 剤併用での反復投与時（投与期間 3：投与 27～31 日）の採血は 31 日目の投与後 24 時間まで行った。

コホート 2：オラパリブ単剤の反復投与時（投与期間 1：1～5 日）の採血は 5 日目の朝投与後 12 時間まで、アナストロゾール単剤の反復投与時（投与期間 2：10～19 日）の採血は 19 日目の投与後 24 時間まで、及びオラパリブとアナストロゾールとの 2 剤併用での反復投与時（投与期間 3：20～24 日）の採血は 24 日目の投与後 24 時間まで行った。

コホート 3：オラパリブ単剤の反復投与時（投与期間 1：1～5 日）の採血は 5 日目の朝投与後 12 時間まで、レトロゾール単剤の反復投与時（投与期間 2：10～38 日）の採血は 38 日目の投与後 24 時間まで、及びオラパリブとレトロゾールとの 2 剤併用での反復投与時（投与期間 3：39～43 日）の採血は 43 日目の投与後 24 時間まで行った。

オラパリブをタモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾールと併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移をそれぞれ図 12、図 13及び図 14に示す。また、オラパリブを各内分泌療法剤と併用したときのオラパリブの体内動態パラメータを表 62に示す。

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

オラパリブ単独投与時に対する内分泌療法剤（タモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾール）併用投与時のオラパリブの $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の統計解析結果（幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI）をそれぞれ表 63、表 64及び表 65に示す。

オラパリブ単独投与時と比較し、タモキシフェン併用投与時のオラパリブの $C_{ss,max}$ は 20%低下し（幾何最小二乗平均値の比：0.80、90% CI：0.71～0.90）、AUC_{ss} は 27%低下した（幾何最小二乗平均値の比：0.73、90% CI：0.63～0.84）。AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.7～1.43 の範囲に収まらなかったことから、タモキシフェン併用によるオラパリブの体内動態への影響を否定できなかった（表 63）。

アナストロゾール併用によるオラパリブの体内動態への影響はほとんど認められなかった。オラパリブ単独投与時と比較し、アナストロゾール併用投与時のオラパリブの $C_{ss,max}$ は 6%低下し（幾何最小二乗平均値の比：0.94、90% CI：0.84～1.04）、AUC_{ss} は 11%低下した（幾何最小二乗平均値の比：0.89、90% CI：0.76～1.05）。AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.7～1.43 の範囲内であった（表 64）。

レトロゾールの併用もオラパリブの体内動態へほとんど影響を及ぼさなかった。オラパリブ単独投与時と比較し、レトロゾール併用投与時のオラパリブの $C_{ss,max}$ は 9%増加し（幾何最小二乗平均値の比：1.09、90% CI：0.99～1.21）、AUC_{ss} は 15%増加した（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：1.07～1.25）。AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.7～1.43 の範囲内であった（表 65）。

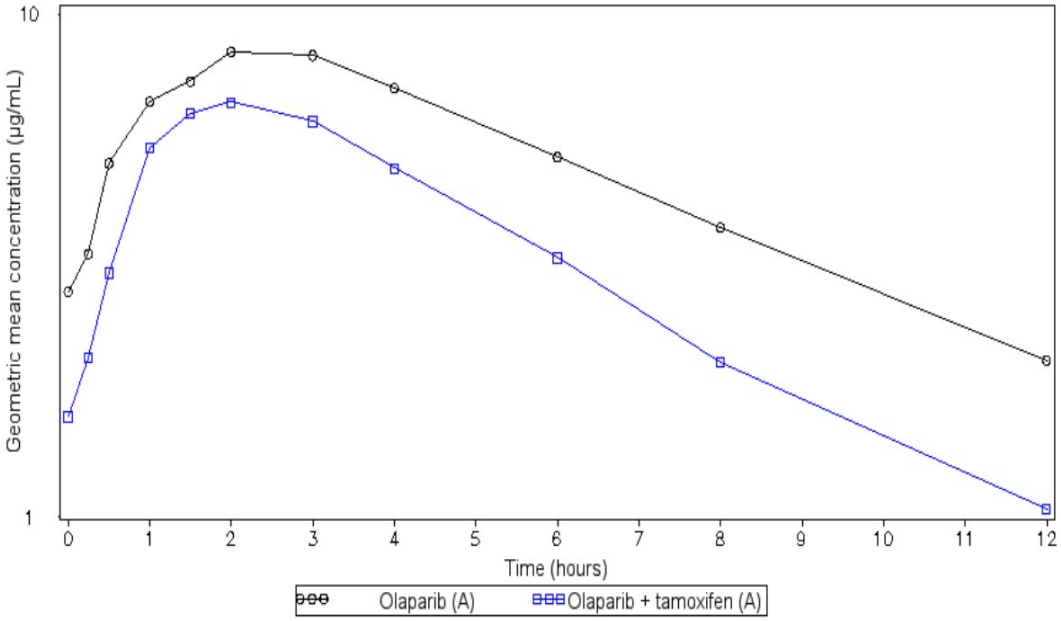


図 12　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びタモキシフェン（20 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 1（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

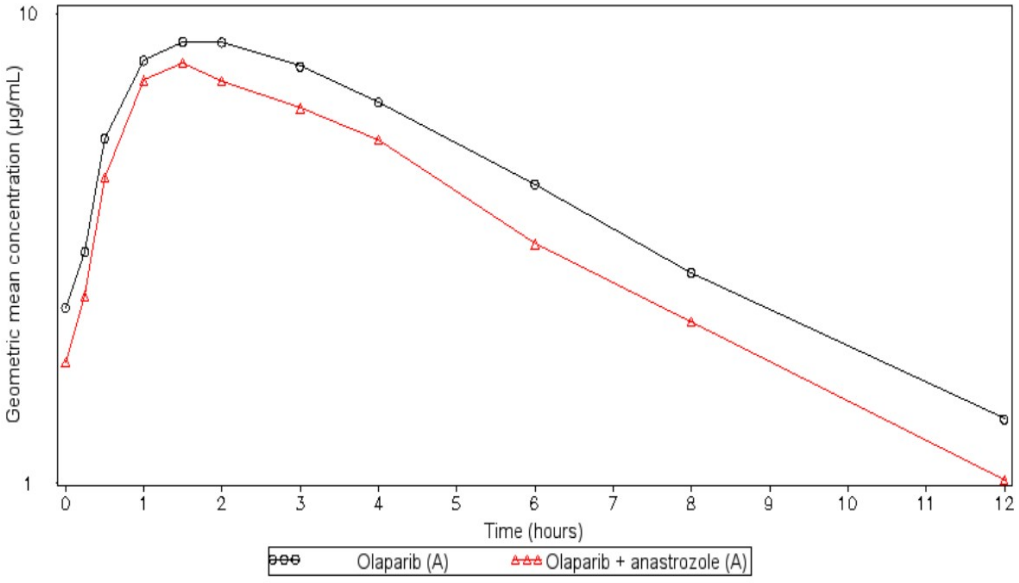


図 13　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びアナストロゾール（1 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 2（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

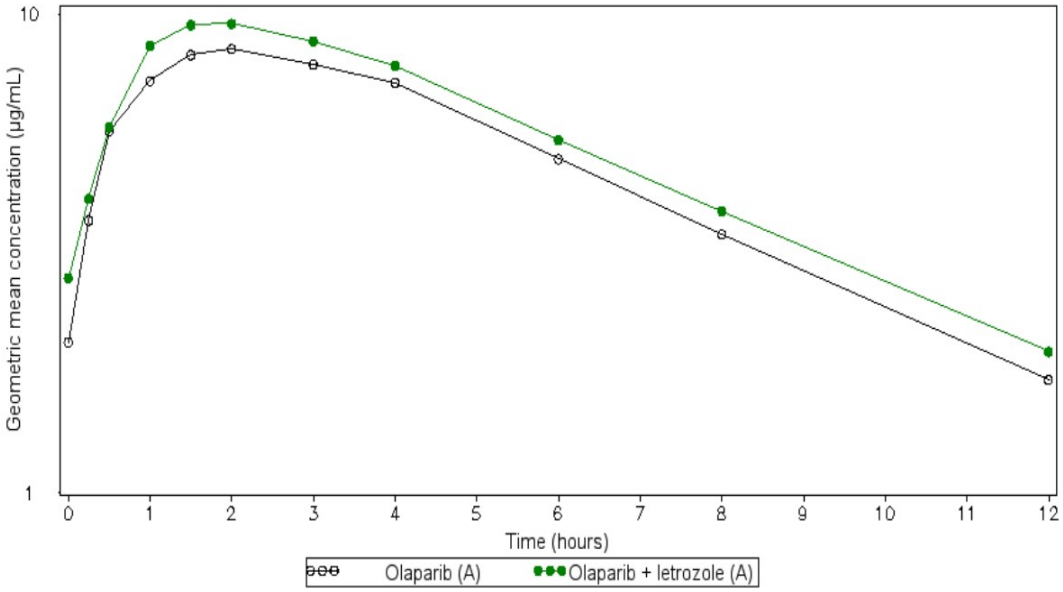


図 14　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びレトロゾール（2.5 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 3（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

表 62　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びタモキシフェン（20 mg od）、アナストロゾール（1 mg od）又はレトロゾール（2.5 mg od）と併用投与したときのオラパリブの体内動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	記述統計量	コホート 1（タモキシフェン）		コホート 2（アナストロゾール）		コホート 3（レトロゾール）	
		オラパリブ	オラパリブ+タモキシフェン	オラパリブ	オラパリブ+アナストロゾール	オラパリブ	オラパリブ+レトロゾール
		29 例	29 例	22 例	22 例	25 例	25 例
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	例数	27	19	22	20	22	23
	幾何平均値 [a]	9.456	7.216	9.490	8.256	10.05	10.48
	CV (%)[a]	41.5	43.6	34.3	39.9	30.2	33.6
AUC_{ss} (μg·h/mL)	例数	26	18	21	19	22	23
	幾何平均値 [a]	62.12	42.27	55.49	44.33	61.77	67.82
	CV (%)[a]	51.6	60.6	53.8	63.6	43.2	44.1
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	例数	27	19	22	20	22	23
	幾何平均値 [a]	2.044	1.118	1.851	1.388	1.725	2.167
	CV (%)[a]	89.8	111.7	99.2	125.2	135.4	91.8

a　　対数変換したデータを用いて算出した。
被験者番号 [redacted]（アナストロゾール）及び被験者番号 [redacted]（タモキシフェン）は、薬物動態評価用採血の 12 時間前にオラパリブを投与されたことから、これら患者の AUC_{ss} は解析から除外した。
CV：変動係数
D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 13 から抜粋

表 63　$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+タモキシフェン/オラパリブ）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	オラパリブ+タモキシフェン		オラパリブ[a]		幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+タモキシフェン/オラパリブ）	
	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

a　オラパリブ群のデータは、投与期間 3 でタモキシフェンと併用投与した患者の投与期間 1 のデータである。幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI は、投与期間 1 と投与期間 2 において評価可能な薬物動態データを有する患者のみから算出した。しかし、幾何最小二乗平均値は少なくともいずれかの投与期間において評価可能な薬物動態データを有するすべての患者より算出した。

被験者番号 [redacted] は、薬物動態評価用採血の 12 時間前にオラパリブを投与されたことから、本患者の AUC_{ss} は解析から除外した。

D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

表 64　$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+アナストロゾール/オラパリブ）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	オラパリブ+アナストロゾール		オラパリブ[a]		幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+アナストロゾール/オラパリブ）	
	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)	20	8.256	20	8.819	0.94	0.84, 1.04
AUC_{ss} (μg·h/mL)	19	44.33	19	49.60	0.89	0.76, 1.05

a　オラパリブ群のデータは、投与期間 3 でアナストロゾールと併用投与した患者の投与期間 1 のデータである。幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI は、投与期間 1 と投与期間 2 において評価可能な薬物動態データを有する患者のみから算出した。しかし、幾何最小二乗平均値は少なくともいずれかの投与期間において評価可能な薬物動態データを有するすべての患者より算出した。

被験者番号 [redacted] は、薬物動態評価用採血の 12 時間前にオラパリブを投与されたことから、本患者の AUC_{ss} は解析から除外した。

D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

表 65　$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+レトロゾール/オラパリブ）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	オラパリブ+レトロゾール		オラパリブ[a]		幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+レトロゾール/オラパリブ）	
	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)	23	10.48	20	9.596	1.09	0.99, 1.21
AUC_{ss} (μg·h/mL)	23	67.82	20	58.74	1.15	1.07, 1.25

a　オラパリブ群のデータは、投与期間 3 でレトロゾールと併用投与した患者の投与期間 1 のデータである。幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI は、投与期間 1 と投与期間 2 において評価可能な薬物動態データを有する患者のみから算出した。しかし、幾何最小二乗平均値は少なくともいずれかの投与期間において評価可能な薬物動態データを有するすべての患者より算出した。

D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

<u>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</u>

内分泌療法剤単独投与時に対するオラパリブ併用投与時の各内分泌療法剤の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI をそれぞれ表 66、表 67及び表 68に示す。

タモキシフェン単独投与時と比較し、オラパリブ併用投与時のタモキシフェンの $C_{ss,max}$ は 13%増加し（幾何平均値の比：1.13、90% CI：1.06～1.22）、AUC_{ss} は 16%増加した（幾何最小二乗平均値の比：1.16、90% CI：1.11～1.21）。AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.7～1.43 の範囲内であった（表 66）。しかしながら、オラパリブ併用によるタモキシフェンの曝露量への影響はタモキシフェンの代謝物には反映されず、タモキシフェンの 2 つの代謝物（エンドキシフェン及び N-脱メチルタモキシフェン〔N-DMT〕）の曝露量は、影響なし又は軽度の減少にとどまった。

オラパリブ併用によるアナストロゾールの体内動態への影響はわずかであった。アナストロゾール単独投与時と比較し、オラパリブ併用投与時のアナストロゾールの $C_{ss,max}$ は 10%低下し（幾何最小二乗平均値の比：0.90、90% CI：0.84～0.97）、AUC_{ss} は 14%低下した（幾何最小二乗平均値の比：0.86、90% CI：0.80～0.93）。AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった（表 67）。

オラパリブ併用によるレトロゾールの体内動態への影響もほとんどなかった。オラパリブ併用投与時のレトロゾールの $C_{ss,max}$ は 6%低下し（幾何最小二乗平均値の比：0.94、90% CI：0.91～0.98）、AUC_{ss} は 5%低下した（幾何最小二乗平均値の比：0.95、90% CI：0.91～0.99）。AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった（表 68）。

表 66　$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+タモキシフェン/タモキシフェン）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	オラパリブ+タモキシフェン		タモキシフェン[a]		幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+タモキシフェン/タモキシフェン）	
	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
タモキシフェン						
$C_{ss,max}$ (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
エンドキシフェン						
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	18	5.813	24	5.923	0.98	0.92, 1.05
AUC_{ss} (μg·h/mL)	18	115.4	24	119.3	0.97	0.92, 1.02
N-DMT						
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	18	150.0	24	169.2	0.92	0.85, 1.00
AUC_{ss} (μg·h/mL)	18	2945	24	3189	0.92	0.87, 0.98

a　タモキシフェン群のデータは、投与期間 3 でオラパリブと併用投与した患者の投与期間 2 のデータである。幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI は、投与期間 2 と投与期間 3 において評価可能な薬物動態データを有する患者のみから算出した。しかし、幾何最小二乗平均値は少なくともいずれかの投与期間において評価可能な薬物動態データを有するすべての患者より算出した。

D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 18～20 から作成

表 67　$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+アナストロゾール/アナストロゾール）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	オラパリブ+アナストロゾール		アナストロゾール[a]		幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+アナストロゾール/アナストロゾール）	
	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	36.89	20	40.98	0.90	0.84, 0.97
AUC_{ss} (μg·h/mL)	19	601.6	20	696.8	0.86	0.80, 0.93

a　アナストロゾール群のデータは、投与期間 3 でオラパリブと併用投与した患者の投与期間 2 のデータである。幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI は、投与期間 2 と投与期間 3 において評価可能な薬物動態データを有する患者のみから算出した。しかし、幾何最小二乗平均値は少なくともいずれかの投与期間において評価可能な薬物動態データを有するすべての患者より算出した。

D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

表 68 $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+レトロゾール/レトロゾール）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

パラメータ	オラパリブ+レトロゾール		レトロゾール[a]		幾何最小二乗平均値の比（オラパリブ+レトロゾール/レトロゾール）	
	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)	23	111.8	23	118.9	0.94	0.91, 0.98
AUC_{ss} (μg·h/mL)	23	2167	23	2292	0.95	0.91, 0.99

a レトロゾール群のデータは、投与期間 3 でオラパリブと併用投与した患者の投与期間 2 のデータである。幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI は、投与期間 2 と投与期間 3 において評価可能な薬物動態データを有する患者のみから算出した。しかし、幾何最小二乗平均値は少なくともいずれかの投与期間において評価可能な薬物動態データを有するすべての患者より算出した。

D081CC00001 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

2.7.6.2.6.2.4 安全性の結果

本項ではパート A での安全性の結果のみ記載した。パート B での安全性の結果については D081CC00001 試験の治験総括報告書補遺で別途報告する。

2.7.6.2.6.2.4.1 曝露状況

総投与期間の平均値（SD）は 29.6（10.02）日間であった。治験薬の過量投与は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.4.2 有害事象

有害事象は 73 例（92.4%、409 件）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 60 例（75.9%）に認められた（オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象 55 例〔69.6%〕）。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 12 例（15.2%）に認められ、うち 2 例（2.5%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、いずれもオラパリブとの因果関係が否定できない有害事象であった（表 69）。

本試験で発現した有害事象の発現頻度や種類は、対象となる患者集団での発現の想定範囲内であり、オラパリブ、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾールの既知の安全性プロファイルとも一致していた。すべての投与期間（オラパリブ単独、各内分泌療法剤単独、オラパリブ+各内分泌療法剤併用）で最も多く認められた有害事象は「胃腸障害」に由来する事象であり（表 70）、それらはオラパリブとの因果関係が否定できない有害事象としても、最も多く報告された。有害事象を発現件数で集計（1 例の患者に因果関係が否定できない有害事象が複数回発現した場合は、それらのすべてをカウントする）した場合、総発現件数のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の占める割合は、投与期間 1（オラパリブ単独：50.0%）、投与期間 2（タモキシフェン群：41.4%）、投与期間 3（オラパリブ+タモキシフェン併用：67.6%）で、他の投与期間やコホートと比較し数値的に高かった。

表 69　　有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]							
	投与期間 1	投与期間 2			投与期間 3			合計
	オラパリブ	ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	オラパリブ +ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	
	79 例	30 例	23 例	26 例	30 例	23 例	26 例	79 例
全有害事象	59 (74.7)	23 (76.7)	17 (73.9)	18 (69.2)	16 (53.3)	11 (47.8)	15 (57.7)	73 (92.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	45 (57.0)	17 (56.7)	11 (47.8)	9 (34.6)	11 (36.7)	7 (30.4)	11 (42.3)	60 (75.9)
オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象[b]	45 (57.0)	12 (40.0)	4 (17.4)	4 (15.4)	9 (30.0)	7 (30.4)	9 (34.6)	55 (69.6)
内分泌療法剤との因果関係が否定できない有害事象[b]	3 (3.8)	11 (36.7)	8 (34.8)	7 (26.9)	3 (10.0)	3 (13.0)	10 (38.5)	34 (43.0)
オラパリブ及び内分泌療法剤との因果関係が否定できない有害事象[b]	3 (3.8)	6 (20.0)	0	2 (7.7)	1 (3.3)	3 (13.0)	6 (23.1)	17 (21.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6 (7.6)	3 (10.0)	0	2 (7.7)	0	0	1 (3.8)	12 (15.2)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (1.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	2 (2.5)
オラパリブとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (1.3)	1 (3.3)	0	0	0	0	0	2 (2.5)
内分泌療法剤との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	0	0	0	0	0	0	0	0

表 69　有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]							
	投与期間 1	投与期間 2			投与期間 3			合計
	オラパリブ	ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	オラパリブ +ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	
	79 例	30 例	23 例	26 例	30 例	23 例	26 例	79 例
オラパリブ及び内分泌療法剤との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (2.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)
オラパリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)
内分泌療法剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
オラパリブ及び内分泌療法剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	2 (2.5)

表 69　　有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]							
	投与期間 1	投与期間 2			投与期間 3			合計
	オラパリブ	ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	オラパリブ +ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	
	79 例	30 例	23 例	26 例	30 例	23 例	26 例	79 例
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の重要な有害事象[c]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による判断
c　オラパリブ又は内分泌療法剤の投与で定義されたその他の重要な有害事象はなかった。
初回投与日以降に発現した有害事象又は治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
投与期間 1 はオラパリブの初回投与から投与期間 2 の最初の投与までと定義した。投与期間 2 の投与開始前に中止した場合は、最終投与日+30 日とした。
投与期間 2 はタモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾールの初回投与から投与期間 3 の最初の投与までと定義した。投与期間 3 の投与開始前に中止した場合は、最終投与日+30 日とした。
投与期間 3 はオラパリブ+タモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾール併用の初回投与からパート B の最初の投与までと定義した。投与期間 3 の投与開始前に中止した場合は、最終投与日+30 日とした。
NA：該当なし
D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

表 70　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D081CC00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数 (%)[a]							
	投与期間 1	投与期間 2			投与期間 3			合計
	オラパリブ	ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ	オラパリブ +ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ	オラパリブ +ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ	
	79 例	30 例	23 例	26 例	30 例	23 例	26 例	79 例
有害事象発現例数	59 (74.7)	23 (76.7)	17 (73.9)	18 (69.2)	16 (53.3)	11 (47.8)	15 (57.7)	73 (92.4)
血液およびリンパ系障害	8 (10.1)	1 (3.3)	2 (8.7)	1 (3.8)	2 (6.7)	0	2 (7.7)	15 (19.0)
貧血	8 (10.1)	1 (3.3)	1 (4.3)	0	2 (6.7)	0	1 (3.8)	12 (15.2)
胃腸障害	41 (51.9)	10 (33.3)	5 (21.7)	6 (23.1)	8 (26.7)	6 (26.1)	10 (38.5)	54 (68.4)
腹痛	5 (6.3)	2 (6.7)	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	9 (11.4)
便秘	7 (8.9)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.8)	9 (11.4)
下痢	6 (7.6)	2 (6.7)	0	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	9 (11.4)
悪心	26 (32.9)	6 (20.0)	2 (8.7)	1 (3.8)	3 (10.0)	4 (17.4)	5 (19.2)	34 (43.0)
嘔吐	7 (8.9)	2 (6.7)	0	0	3 (10.0)	2 (8.7)	2 (7.7)	14 (17.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (19.0)	7 (23.3)	1 (4.3)	6 (23.1)	6 (20.0)	4 (17.4)	8 (30.8)	35 (44.3)
疲労	10 (12.7)	5 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.8)	3 (10.0)	4 (17.4)	6 (23.1)	27 (34.2)
代謝および栄養障害	3 (3.8)	2 (6.7)	4 (17.4)	1 (3.8)	1 (3.3)	2 (8.7)	4 (15.4)	15 (19.0)
食欲減退	2 (2.5)	1 (3.3)	3 (13.0)	0	1 (3.3)	1 (4.3)	3 (11.5)	9 (11.4)
神経系障害	12 (15.2)	4 (13.3)	1 (4.3)	3 (11.5)	2 (6.7)	1 (4.3)	3 (11.5)	23 (29.1)
頭痛	4 (5.1)	2 (6.7)	0	0	1 (3.3)	0	2 (7.7)	8 (10.1)

a　有害事象の発現例数（%）は器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。

初回投与日以降に発現した有害事象又は治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
投与期間 1 はオラパリブの初回投与から投与期間 2 の最初の投与までと定義した。投与期間 2 の投与開始前に中止した場合は、最終投与日+30 日とした。
投与期間 2 はタモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾールの初回投与から投与期間 3 の最初の投与までと定義した。投与期間 3 の投与開始前に中止した場合は、最終投与日+30 日とした。
投与期間 3 はオラパリブ+タモキシフェン/アナストロゾール/レトロゾール併用の初回投与からパート B の最初の投与までと定義した。投与期間 3 の投与開始前に中止した場合は、最終投与日+30 日とした。
MedDRA/J Version 18.0
D081CC00001 試験の治験総括報告書　表 27 から引用

2.7.6.2.6.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験のパート A では、死亡に至った有害事象は認められなかった。原疾患による死亡は 3 例に認められた。このうち 2 例は病勢進行による死亡であり、1 例は敗血症（重篤な有害事象、追跡調査期間中〔治験薬の最終投与から>30 日後〕に発現）及び進行前立腺癌による死亡であった。死亡例の一覧については、D081CC00001 試験の治験総括報告書 11.3.3.2 項を参照のこと。

本試験のパート A では、投与期間中に認められた重篤な有害事象は 2 例（2.5%）において報告された。このうち 1 例（1.3%）は腹水で、もう 1 例（1.3%）は投与期間 1 に認められた嘔吐であり、嘔吐はオラパリブとの因果関係が否定できない事象と判断された。重篤な有害事象の一覧については D081CC00001 試験の治験総括報告書 11.3.4.2 項を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は 2 例（2.5%）に認められた。このうち 1 例は投与期間 2（レトロゾール群）に発現した胃閉塞、もう 1 例はパート B で認められた疲労（発現開始時期：パート A の投与期間 3〔オラパリブ+レトロゾール併用〕）であった。

2.7.6.2.6.2.4.4 臨床検査値

本試験では、臨床検査値（血液学的検査又は血液生化学検査）に関する臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

2.7.6.2.6.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

本試験では、バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目について、臨床的に重要な異常所見はみられなかった。

2.7.6.2.6.3 結論

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 bd）とアナストロゾール（1 mg od）又はレトロゾール（2.5 mg od）を併用したとき、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（300 mg bd）とタモキシフェン（20 mg od）を併用したとき、オラパリブ単独投与時に比較し、オラパリブの $C_{ss,max}$ は 20%低下し（幾何最小二乗平均値の比：0.80、90% CI：0.71～0.90）、AUC_{ss} は 27%低下した（幾何最小二乗平均値の比：0.73、90% CI：0.63～0.84）。タモキシフェン併用によりオラパリブの曝露量が影響を受ける可能性を否定できなかった。

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

- タモキシフェン（20 mg od）、アナストロゾール（1 mg od）、又はレトロゾール（2.5 mg od）単独投与時と比較し、オラパリブ（300 mg bd）併用投与時に各内分泌療法剤の定常状態の曝露量は顕著な影響を受けなかった。

安全性及び忍容性

- 本試験のパート A の安全性データは、オラパリブ、タモキシフェン、アナストロゾール及びレトロゾールの既知の安全性プロファイルと一致していた。

- オラパリブ単独投与及びオラパリブとタモキシフェン、アナストロゾール又はレトロゾールとの併用投与時の忍容性は許容できるものであり、発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。
- オラパリブと内分泌療法剤の併用投与期間中に、有害事象の発現率が増加することはなかった。

2.7.6.2.7 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）［国内試験］（D0810C00001 試験）

2.7.6.2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 71に示す。

表 71 試験方法の概略（D0810C00001 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： オラパリブの安全性と忍容性を検討する。 副次的目的： • 経口投与時のオラパリブの体内動態を評価する。 • DLT に基づき MTD を決定する。 探索的目的： • 腫瘍組織の代わりに PBMC を用いて PARP 活性を阻害する用量範囲を決定する。 • オラパリブの PK-PD（PBMC 中の PARP 阻害活性）の関連性を評価する。 • オラパリブの抗腫瘍効果を予備的に評価する。
治験デザイン	日本人、単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験 試験のフローチャートを図 15に示す。 本試験は用量漸増期と用量拡大期の 2 つのフェーズに分けられている。また、用量漸増期及び用量拡大期の両フェーズはともに投与回数の面から、単回投与期と反復投与期の 2 つの投与期からなる。用量漸増期では 100 mg bd より開始し、DLT がみられる用量に達するか、400 mg bd に達するまで用量を増加する。用量拡大期では MTD に到達しない場合は 400 mg bd を投与する。
対象	組織学的又は細胞学的に固形癌と確認され、通常の治療法では効果が認められない、又は標準治療法がない患者
症例数	目標症例数： 18 例 割付け例数： 最終的に 12 例の患者（100 mg bd 群 3 例、200 mg bd 群 3 例、400 mg bd 群 6 例）に対してオラパリブカプセルが投与された。
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル
用法・用量	単回投与期はオラパリブカプセルの投与 1 日目、朝食後に 100、200 及び 400 mg を経口投与した。引き続き反復投与期の投与 1 日目（休薬期間 2 日）から 1 日 2 回 100、200 及び 400 mg を 28 日間、朝食後及び夕食後の可能な限り同じ時間に経口投与した。オラパリブの吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は単回投与、反復投与いずれも食後 1 時間以降に行い、投与後 2 時間以上は食事を控えることとした。また、朝夕の投与間隔は約 12 時間となるように設定した。

表 71　試験方法の概略（D0810C00001 試験）

項目	内容
試験期間	試験期間は 1 サイクル 28 日間とした。ただし、DLT の発現がなく忍容性のある患者には臨床的ベネフィットのないことが明らかになるまで（すなわち、病勢進行が認められるまで）又は他の理由によって投与を中止するまで本スケジュールでの投与を繰り返すこととした。
評価項目	主要評価項目： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図検査、胸部 X 線検査、呼吸機能検査 副次的評価項目： C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、MRT MTD、DLT 探索的評価項目： PBMC 中の PARP 阻害活性、血漿中の（オラパリブ）曝露量（C_{max}、AUC）、RECIST ガイドラインに基づく抗腫瘍効果
解析方法	安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、投与後のデータを有するすべての患者とした。薬物動態解析対象集団は、薬物動態の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなく、投与後の薬物動態データが得られたすべての患者とした。薬力学解析対象集団は、薬力学の評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなく、投与後の薬力学データが得られたすべての患者とした。 患者背景及び人口統計学的特性、安全性及び忍容性、薬物動態及び薬力学データ、客観的抗腫瘍効果は、記述統計を用いて要約し、一覧表を作成した。有害事象は、CTCAE 分類及び MedDRA 用語（器官別大分類及び基本語）に基づき用量別に要約し、一覧表を作成した。有害事象については、各患者の最大重症度に基づく発現率の集計も行った。
治験実施施設	国内 1 施設
治験期間	2007 年 11 月 22 日～2009 年 6 月 18 日

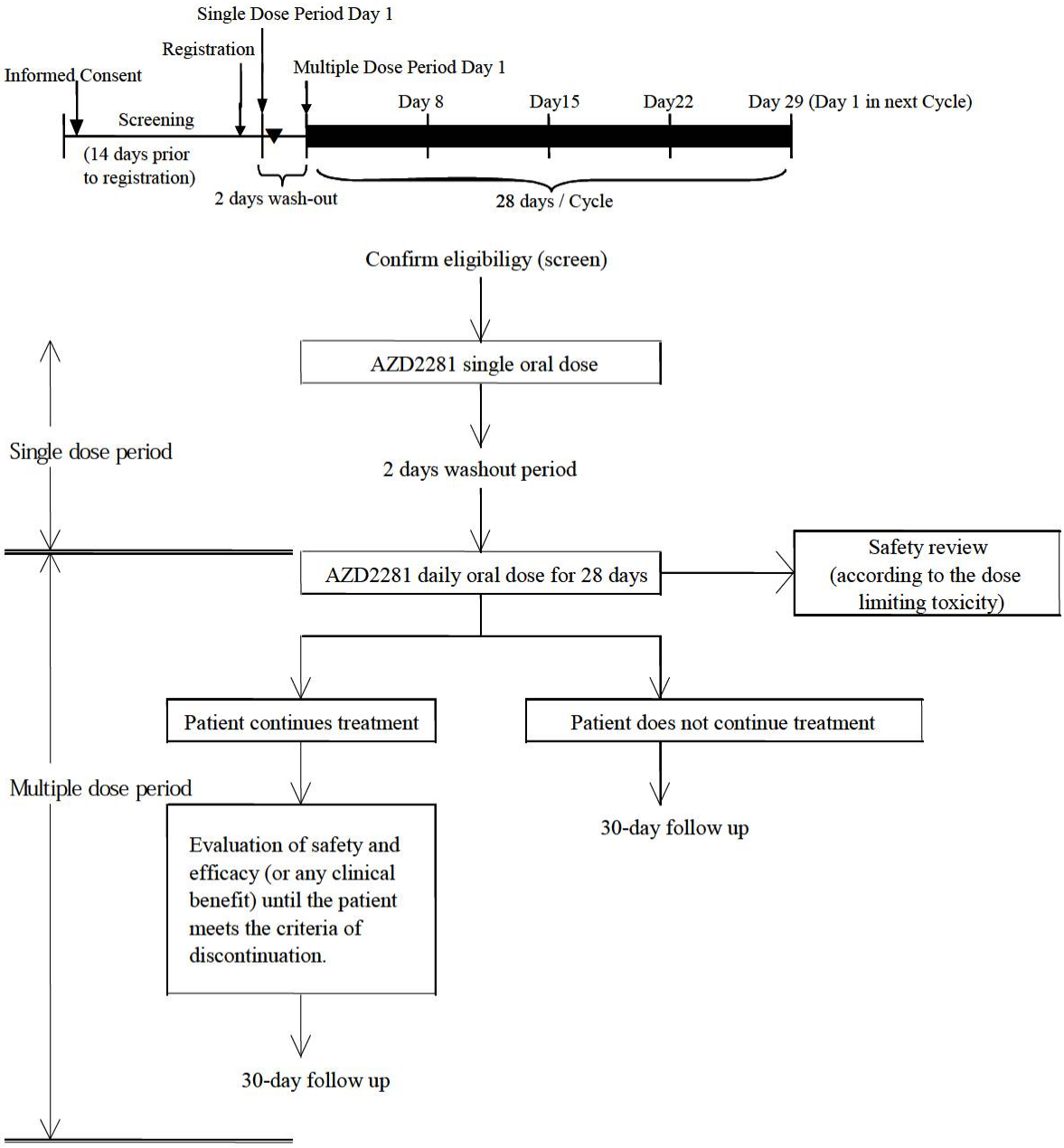


図 15　　試験のフローチャート（D0810C00001 試験）

AZD2281：オラパリブ
D0810C00001 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 72に示す。

13 例の患者が登録されたが、選択除外基準不適格のために 1 例においてオラパリブが投与されなかった。最終的に 12 例（100 mg bd 群 3 例、200 mg bd 群 3 例、400 mg bd 群 6 例）がオラパリブの投与を受けた。400 mg bd 群が用量拡大期の用量として選択された。したがって、400 mg bd 群は用量漸増期の 3 例と、用量拡大期の 3 例から構成された。12 例全例が病勢進行により投与を中止した。

表 72 症例の内訳（全登録患者）（D0810C00001 試験）

	例数			
	100 mg bd 群	200 mg bd 群	400 mg bd 群	合計
登録例（同意説明文書に署名）	—	—	—	13
投与例	3	3	6	12
投与中止例	3	3	6	12
病勢進行例	3	3	6	12

D0810C00001 試験の治験総括報告書 表 8 から引用

2.7.6.2.7.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 73に示す。12 例（100 mg bd 群 3 例、200 mg bd 群 3 例、400 mg bd 群 6 例）が治験薬の投与を受け、全例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団に含まれた。

患者集団の特性は、性別が男性、女性各 6 例、人種はアジア人（日本人）のみであり、平均年齢は 55.8 歳であった。平均体重は 63.12 kg、平均身長は 161.7 cm で用量群間でほぼ同様であった。

表 73 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0810C00001 試験）

		100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
性別、例数（%）	男性	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)
	女性	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
人種、例数（%）	アジア人	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
年齢（歳）	平均値（SD）	55.3 (11.5)	62.7 (7.5)	52.7 (10.7)	55.8 (10.2)
	中央値	62.0	67.0	51.5	57.0

表 73　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0810C00001 試験）

		100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
	範囲	42～62	54～67	39～69	39～69
体重（kg）	平均値（SD）	64.63 (12.36)	68.83 (9.29)	59.50 (12.24)	63.12 (11.33)
	中央値	57.80	69.80	54.35	58.45
	範囲	57.2～78.9	59.1～77.6	49.9～81.1	49.9～81.1
身長（cm）	平均値（SD）	162.7 (3.5)	163.3 (11.5)	160.3 (5.6)	161.7 (6.5)
	中央値	163.0	163.0	162.0	163.0
	範囲	159～166	152～175	152～166	152～175
WHO PS、例数（%）	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)
	1	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)

WHO PS（World Health Organization Performance Status）: 0=日常生活に支障なし、1=日常生活に制限あり
SD：標準偏差
D0810C00001 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

ベースライン時の原発腫瘍は、乳癌が 4 例（100 mg bd 群 1 例、400 mg bd 群 3 例）、肺癌が 2 例（200 mg bd 群及び 400 mg bd 群、各 1 例）であった。その他の原発腫瘍は食道癌、肝癌、結腸癌、直腸癌又は胸腺癌であった。全患者の WHO PS は 0 又は 1 であった。3 例が遠隔転移を有していた（表 74）。

表 74　ベースライン時における患者特性（D0810C00001 試験）

		例数（%）			
		100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
原発腫瘍部位	乳房	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
	食道	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	肝臓	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	肺	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	結腸	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	直腸	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	その他	0	1[a] (33.3)	1[b] (16.7)	2 (16.7)
原発腫瘍の現存の有無	記録なし	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	なし	3 (100.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	9 (75.0)

表 74　　ベースライン時における患者特性（D0810C00001 試験）

		例数（%）			
		100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
	あり	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
原発腫瘍[c]	記録なし	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	TX	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	T1	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (25.0)
	T3	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	T4	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
所属リンパ節[c]	記録なし	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	N0	0	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (41.7)
	N1	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
	N2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	N3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	NX	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
遠隔転移[c]	M0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
	MX	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	M1	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)

a　不明
b　胸腺
c　TNM 分類による分類
TNM 分類：TNM classification of malignant tumours
D0810C00001 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.7.2.3　有効性の結果

ベースライン時の RECIST データを有する 12 例の患者において、PR が 1 例（100 mg bd 群、投与期間：約 13 カ月、乳癌患者）、SD が 4 例（200 mg bd 群及び 400 mg bd 群、各 2 例）認められたことから、日本人固形癌患者におけるオラパリブ単剤投与での抗腫瘍効果の可能性が示唆された。

2.7.6.2.7.2.4　薬物動態の結果

単回投与期の投与 1 日目にオラパリブ（カプセル剤）を単回投与し、2 日間の休薬期間をおいた後、反復投与期の投与 1 日目（単回投与開始後 48 時間）から 1 日 2 回の反復投与を 28 日間行った。単回及び反復投与後の薬物動態評価用の血液試料の採取は、単回投与期の投与 1 日目から

反復投与期の投与 1 日目（朝投与前）まで、及び反復投与期の投与 15 日目（朝投与後）に行った。薬物動態データは 12 例の患者から得られ、単回投与後（投与 1 日目）では 12 例、反復投与後（投与 15 日目）では 11 例の患者で薬物動態パラメータを算出した。

単回投与後の薬物動態パラメータを表 75に、反復投与後の薬物動態パラメータを表 76に示す。

オラパリブの吸収は、すべての用量（100、200 及び 400 mg bd）で単回及び反復投与後のいずれにおいても速やかであった。血漿中濃度は C_{max} 到達後に二相性の消失を示した。終末相は単回投与後のみ評価可能であり、終末相の $t_{½}$（算術平均値）は 6.86～10.7 時間であった。

単回投与後の CL/F（幾何平均値）は 7.31～10.8 L/h であった。また、V_{ss}/F（幾何平均値）は 57.6～107 L であり、オラパリブは組織内に分布することが示唆された。

表 75　オラパリブ（カプセル剤）単回経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00001 試験）

パラメータ	記述統計量	用量群		
		100 mg 群単回	200 mg 群単回	400 mg 群単回
C_{max} (μg/mL)	例数	3	3	6
	幾何平均値(CV[%])*	2.19 (43.2)	3.40 (19.8)	4.80 (15.6)
t_{max} (h)	例数	3	3	6
	中央値	0.950	2.08	2.44
	範囲	0.500～1.43	1.50～3.00	1.57～4.17
$AUC_{(0\text{-}10)}$ (μg·h/mL)	例数	3	3	6
	幾何平均値(CV[%])*	9.32 (59.4)	14.5 (21.1)	24.9 (29.0)
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (μg·h/mL)	例数	3	3	6
	幾何平均値(CV[%])*	10.0 (63.6)	15.5 (22.2)	26.6 (30.7)
AUC (μg·h/mL)	例数	3	3	6
	幾何平均値(CV[%])*	13.7 (101.4)	20.2 (33.5)	37.0 (37.8)
$t_{½}$ (h)	例数	3	3	6
	算術平均値（SD）	7.78 (6.54)	6.86 (3.76)	10.7 (5.26)
	範囲	3.39～15.3	4.58～11.2	3.79～18.9
CL/F (L/h)	例数	3	3	6
	幾何平均値(CV[%])*	7.31 (101.3)	9.89 (33.5)	10.8 (37.7)
V_{ss}/F (L)	例数	3	3	6
	幾何平均値(CV[%])*	57.6 (30.7)	74.6 (13.8)	107 (37.6)

* CV[%]：幾何変動係数、SD：標準偏差
D0810C00001 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

1 日 2 回反復投与後のオラパリブの血漿中濃度推移及び曝露量は、単回投与のデータからの予測とよく一致した。しかしながら、1 例の患者が反復投与後に顕著に高い血漿中濃度を示した。本患者の反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}10)}$の累積係数は、それぞれ 2.78 及び 5.55 と高値であった。本患者の単回投与後の血漿中濃度は同じ群の他の 2 例の患者と顕著に異ならなかったが、反復投与後の血漿中濃度は他の 2 例の患者と比較し顕著に高い値を示した（C_{max} は 3～4 倍、$AUC_{(0\text{-}10)}$は 5～9 倍）。本患者の背景データ及び臨床検査値は他の 2 例の患者と同様であり、結果として本患者における反復投与後の血漿中濃度の顕著な上昇の原因については不明であった。

上記 1 例を除き、反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{(0-10)}$の累積係数は、100、200 及び 400 mg bd のいずれも顕著に高い値ではなかった。また、上記 1 例を除き、反復投与 15 日目の $AUC_{(0-12)}$/単回投与後の AUC の比は 0.563～1.61 であったことから、定常状態には 15 日目までに到達し、オラパリブの体内動態は時間に依存しないことが示唆された。

用量増加に伴う曝露量（C_{max} 及び AUC）の増加は、単回及び反復投与後のいずれも用量比例性を下回った。しかしながら、上記の 1 例は反復投与後に顕著に高い曝露量を示したために、反復投与後の用量比例性を明確にすることは困難であった。

表 76　オラパリブ（カプセル剤）反復経口投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00001 試験）

パラメータ	記述統計量	用量群		
		100 mg bd 群	200 mg bd 群	400 mg bd 群
C_{max} (μg/mL)	例数	3	3	5
	幾何平均値(CV[%])*	3.74 (88.1)	4.80 (31.6)	5.90 (19.7)
t_{max} (h)	例数	3	3	5
	中央値	1.58	1.52	2.05
	範囲	1.53～6.20	1.48～1.88	1.50～4.00
$AUC_{(0-10)}$ (μg·h/mL)	例数	3	3	5
	幾何平均値(CV[%])*	21.9 (160.9)	23.8 (36.6)	33.3 (22.3)
$AUC_{(0-12)}$ (μg·h/mL)	例数	3	3	5
	幾何平均値(CV[%])*	23.9 (176.8)	25.3 (37.4)	35.1 (23.1)

* CV[%]：幾何変動係数
D0810C00001 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.7.2.5　薬力学の結果

カプセル剤 100、200 及び 400 mg bd 群のいずれも、投与 1 日目の投与後 6 時間で PBMC 中の PARP-1 活性はベースラインから 50%以上阻害され、投与 8 日目から 15 日目までその阻害活性は同じレベルで維持された。PARP-1 阻害活性は、今回検討した用量範囲内では用量に依存しなかった。検討した全用量で忍容性が認められ、オラパリブの薬理活性として PBMC 中の PARP-1 活性の低下が認められた。

2.7.6.2.7.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.7.2.6.1　曝露状況

オラパリブカプセルの平均曝露期間は 90.5 日であった（範囲：9～436 日）。

2.7.6.2.7.2.6.2　有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 77に示す。

安全性解析対象集団の 12 例全例に有害事象が認められた。オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象は 11 例に認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 2 例に発現し、いずれもオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。

表 77　　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0810C00001 試験）

有害事象の分類	例数（%）			
	100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
全有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	11 (91.7)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
その他の重要な有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	0	0	0
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0

*　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、当該患者は各分類で 1 例として集計した。
D0810C00001 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

主な有害事象（合計 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計の要約を表 78に示す。

3 用量群合計で 3 例以上に発現した有害事象は、悪心（6 例）、血中クレアチニン増加（4 例）、ヘマトクリット減少（4 例）、白血球数減少（4 例）、リンパ球数減少（4 例）、赤血球数減少（3 例）、食欲不振（3 例）、高血糖（3 例）及び貧血（3 例）であった。発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2 の有害事象）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 2 例に認められた。内訳は 100 mg bd 群の 1 例に認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（CTCAE グレード 3）、及び 400 mg bd 群の 1 例に認められた貧血（CTCAE グレード 3）であり、いずれもオラパリブとの因果関係が否定できない有害事象と判断され、治験薬の減量及び/又は休薬に至った。全体として、DLT 評価期以降に有害事象により治験薬の休薬及び/又は減量に至った症例は 3 例であった。これらの事象の内訳は、400 mg bd 群の治験薬の休薬及び減量に至った貧血 1 例、100 mg bd 群の治験薬の休薬に至ったアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、及び 400 mg bd 群の治験薬の休薬に至った貧血 1 例であった。

表 78　主な有害事象（合計 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0810C00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）			
	100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
有害事象発現例数	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
臨床検査				
血中クレアチニン増加	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
ヘマトクリット減少	2 (66.7)	0	2 (33.3)	4 (33.3)
リンパ球数減少	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
白血球数減少	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
赤血球数減少	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
血小板数減少	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
胃腸障害				
悪心	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
便秘	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
嘔吐	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
代謝および栄養障害				
食欲不振	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
高血糖	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
全身障害および投与局所様態				
疲労	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
発疹	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
神経系障害				

表 78　主な有害事象（合計 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0810C00001 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）			
	100 mg bd 群 3 例	200 mg bd 群 3 例	400 mg bd 群 6 例	合計 12 例
味覚異常	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)

*　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、当該患者は各分類で 1 例として集計した。
MedDRA/J Version 12.0
D0810C00001 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

DLT の評価は 1 サイクル目に行った。DLT を示した患者は認められず、MTD は 400 mg bd 超と判断された。

2.7.6.2.7.2.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡は認められず、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象も認められなかった。

2.7.6.2.7.2.6.4　臨床検査値

本試験において、臨床的に重要な臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）の変動及び異常所見も認められなかった。

2.7.6.2.7.2.6.5　バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

本試験において、臨床的に重要なバイタルサイン、心電図検査、身体所見に関する異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.7.3　結論

- 本試験では、オラパリブカプセルのすべての用量（100 mg、200 mg 及び 400 mg bd）において忍容性は良好であった。
- ベースライン時の RECIST データを有する 12 例の患者において、PR が 1 例（100 mg bd 群、投与期間：約 13 カ月、乳癌患者）、安定（SD）が 4 例（200 mg bd 群及び 400 mg bd 群、各 2 例）認められたことから、日本人固形癌患者におけるオラパリブの単剤投与での抗腫瘍効果の可能性が示唆された。
- 100～400 mg を単回及び反復投与後の吸収は速やかで、単回投与後の $t_{½}$は約 6～11 時間であった。100～400 mg bd 反復投与後の曝露量は、概ね単回投与からの予測の範囲内にあった。
- 用量増加に伴う曝露量の増加は、単回及び反復投与のいずれも 100 mg bd 以上の用量で用量比例性を下回った。

- 単回投与と反復投与の比較から、時間依存性の曝露量の変化は認めなかった。
- カプセル剤 100、200 及び 400 mg bd のいずれの用量でも投与 1 日目の投与後 6 時間で PBMC 中の PARP-1 活性の阻害が認められた。
- PARP-1 のベースラインからの阻害率は 50%以上であったが、検討した用量範囲内（100～400 mg bd）では用量に依存しなかった。
- 検討したすべての用量で忍容性が認められ、オラパリブの薬理活性として PBMC 中の PARP-1 活性の低下が認められた。

2.7.6.2.8 海外第 I 相試験（初めてヒトに投与した試験）（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00002 試験）

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 79に示す。

表 79 試験方法の概略（D0810C00002 試験）

項目	内容
治験の課題	進行固形癌患者に対する PARP-1 の小分子阻害剤オラパリブの体内動態及び生物学的評価を行う第 I 相試験（初めてヒトに投与する試験。拡大期では g*BRCA* 変異を有する患者を対象）
治験の目的	主要目的： • 進行固形癌患者に経口投与したときのオラパリブの安全性、忍容性、DLT、PARP 阻害用量（PID）及び MTD を検討する。 副次的目的： • 経口投与でのオラパリブの体内動態プロファイルを評価する。 • 腫瘍組織及び代替組織におけるオラパリブの薬物動態/薬力学（PK/PD）プロファイルを評価する。 • オラパリブの抗腫瘍活性の予備的評価を可能にする。 • 拡大期の *BRCA* 変異陽性患者集団（主に卵巣癌患者）でオラパリブの安全性及び有効性を更に評価する。
治験デザイン	本試験は漸増期（進行固形癌患者）及び拡大期（漸増期で確立した推奨用量使用）の 2 期で構成した。 漸増期：非盲検、用量漸増、非無作為化、多施設共同、第 I 相試験 用量漸増の概略図を図 16に示す。
対象	評価可能又は測定可能病変（RECIST ガイドラインによる定義）を有する、標準治療が奏効しない又は有効な標準治療のない、組織学的又は細胞学的に悪性進行固形癌と診断された 18 歳以上の患者
症例数	計画時 漸増期：各コホート 3～6 例 3 例から投与を開始し、サイクル 1 の期間中、1 例に DLT が発現した場合は 3 例を追加することとした。サイクル 1 の期間中、2 例以上に DLT が発現した場合、直前の 1 段階低い投与量を MTD とすることとした。 拡大期：*BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌、乳癌、前立腺癌患者。最大 100 例 割付け時 98 例（漸増期 46 例及び拡大期 52 例）
治験薬	オラパリブカプセル 10 mg 及び 50 mg
用法・用量	漸増期 コホート 1 において 10 mg より開始し、20、40 及び 80 mg まで増量（コホート 2～4）した。投与 1～14 日目に 1 日 1 回投与し、その後 7 日間は休薬した（1 サイクル：21 日間）。

表 79　試験方法の概略（D0810C00002 試験）

項目	内容
	コホート 5 及び 6 では、それぞれ 60 及び 100 mg を投与 1～14 日目に 1 日 2 回投与し、その後 7 日間は休薬した（1 サイクル：21 日間）。 コホート 7～10 では、それぞれ 100、200、400 及び 600 mg を投与 1～28 日目に 1 日 2 回投与した（1 サイクル：28 日間）。 各コホートの 1 サイクル目において、2 例以上に DLT が発現したとき、その前のコホートの用量を MTD とした。 拡大期 200 mg を投与 1～28 日目に 1 日 2 回投与（1 サイクル：28 日間）
投与期間	漸増期：2 サイクル。ただし、治験担当医師の判断で臨床的ベネフィットがあり、DLT の発現がなく忍容性がある間は 2 サイクル目以降の継続投与を可能とした。 拡大期：DLT の発現がなく忍容性のある患者には、臨床上のベネフィットがあると治験担当医師が判断する限り投与を継続した。
評価項目	主要評価項目： 有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン サイクル 1 での DLT の発現率 毛嚢（必須）及び生検腫瘍（任意）の解析 副次的評価項目： 有効性：総合効果、安定期間、奏効期間（DOR）、病勢進行までの期間 拡大期では *BRCA* 変異陽性患者集団（主に卵巣癌患者）の安全性と有効性 薬物動態： 単回投与 C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0\text{-}12)}$、$AUC_{(0\text{-}24)}$、AUC、$t_{½}$、CL/F、V/F 反復投与 $C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$AUC_{ss\ (0\text{-}12)}$、$AUC_{ss\ (0\text{-}24)}$、CL_{ss}/F、$t_{ss,½}$ 薬力学：癌患者における腫瘍組織及び代替組織の PARP 阻害活性を評価する。
解析方法	本試験では、検定を用いた統計解析は実施せず、データベースロック前に固定された SAP に基づき、SAS ver 8.01 により記述統計を用いた解析を行った。主要な解析は、最後の患者の最終来院日（治験実施計画書で予定）から約 3 カ月後に設定された最初のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に実施した。オラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、有害事象、臨床検査値、身体所見及びバイタルサインにより評価した。安全性評価項目について検定を用いた解析は実施しなかった。 薬物動態データは、WINNONLIN（version 4.1）を用いて標準的なノンコンパートメント解析を行った。血漿中濃度及び試験期間中に採取した PBMC サンプルより得られた PARP 活性データは、非線形混合効果モデルを用いて PK/PD モデル解析を行った。
治験実施施設	5 施設（4 カ国：英国、オランダ、ベルギー、ポーランド）
治験期間	2005 年 7 月 11 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ）

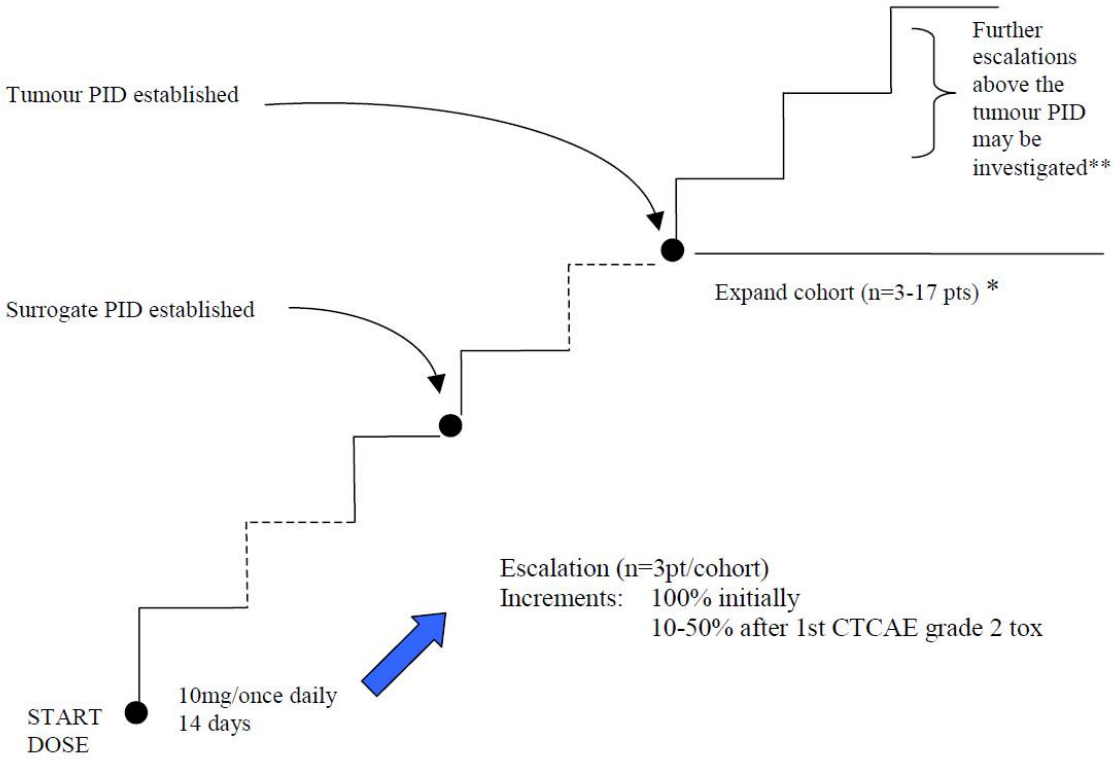


図 16　　用量漸増の概略図（D0810C00002 試験）

D0810C00002 試験の治験実施計画書　6.4 から引用

2.7.6.2.8.2　試験成績

2.7.6.2.8.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 80に示す。

本試験では 99 例を組み入れ、このうち 98 例が投与を受けた。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、*BRCA1/2* 変異陽性患者 11 例が投与を継続していた。投与中止例は 87 例であり、その理由は病勢進行 71 例、患者の投与継続拒否 5 例、許容できない毒性 4 例、併発疾患 3 例、治験担当医師の判断 3 例、死亡 1 例であった。

組み入れた 99 例中、未投与例 1 例をすべての解析から除外したため、ITT 解析対象集団は 98 例となった。安全性解析対象集団は、投与例 98 例であった。主要な有効性の解析には ITT 解析対象集団を用いた。一部の有効性項目の解析に用いた有効性解析対象集団は 71 例であった。

表 80　症例の内訳（ITT 解析対象集団）（D0810C00002 試験）

	例数（%）[a]					
	<100 mg bd[g] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計 98 例
中止例[b]	22 (100.0)	5 (100.0)	47 (81.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	87 (88.8)
中止理由						
病勢進行[c]	17 (77.3)	5 (100.0)	41 (87.2)	6 (75.0)	2 (40.0)	71 (81.6)
客観的計測値	15 (68.2)	4 (80.0)	33 (70.2)	4 (50.0)	2 (40.0)	58 (66.7)
病状悪化	2 (9.1)	1 (20.0)	8 (17.0)	2 (25.0)	0	13 (14.9)
患者の投与継続拒否[d]	1 (4.5)	0	2 (4.3)	0	2 (40.0)	5 (5.7)
許容できない毒性[e]	0	0	2 (4.3)	1 (12.5)	1 (20.0)	4 (4.6)
併発疾患[f]	1 (4.5)	0	1 (2.1)	1 (12.5)	0	3 (3.4)
治験担当医師の判断	2 (9.1)	0	1 (2.1)	0	0	3 (3.4)
死亡	1 (4.5)	0	0	0	0	1 (1.1)

a　例数を分母として割合を算出
b　中止例を分母として割合を算出
c　病勢進行は客観的な計測値による進行を認めた患者、及び病状悪化を認めた患者の例数の和
d　患者に同意撤回理由の説明義務なし
e　許容できない毒性とは、治験薬との因果関係が否定できない中止に至った有害事象を指す。
f　併発疾患とは、病勢進行又は許容できない毒性に関連しない疾患を指す。
g　<100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

2.7.6.2.8.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 81に示す。

患者のほとんどが白人で、平均年齢は 54.7 歳であった。各コホートの平均年齢は、600 mg bd 群の 45.2 歳（他のコホートより約 10～15 歳若い）を除きコホート間で類似していた。最年少患者（19 歳）及び最年長患者（82 歳）はいずれも<100 mg bd 群（22 例）に含まれた。性別比は漸増期のコホートで等しく分布していたが、200 mg bd 群及び 400 mg bd 群では女性の比率が高かった。ECOG PS はほとんどの患者でグレード 0（日常生活が制限なく行える）又は 1（激しい活動は制限される）であり、ベースライン時にグレード 2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）であった患者は 6 例（6.1%）のみであった。

表 81　　人口統計学的及びその他の基準値の特性：ITT 解析対象集団（D0810C00002 試験）

	<100 mg bd[e] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計 98 例
年齢（歳）[b]						
例数	22	5	58	8	5	98
平均値	55.5	59.6	54.6	56.4	45.2	54.7
SD	14.55	13.05	9.37	7.29	9.50	10.88
中央値	57.0	65.0	54.0	56.5	47.0	54.0
最小値	19	40	36	47	34	19
最大値	82	72	80	65	59	82
性別、例数（%）[a]						
女性	12 (54.5)	3 (60.0)	53 (91.4)	7 (87.5)	2 (40.0)	77 (78.6)
男性	10 (45.5)	2 (40.0)	5 (8.6)	1 (12.5)	3 (60.0)	21 (21.4)
人種、例数（%）[a]						
白人	20 (90.9)	5 (100.0)	52 (89.7)	6 (75.0)	5 (100.0)	88 (89.8)
黒人	2 (9.1)	0	3 (5.2)	0	0	5 (5.1)
不明	0	0	2 (3.4)	1 (12.5)	0	3 (3.1)
アジア人	0	0	1 (1.7)	1 (12.5)	0	2 (2.0)
ECOG PS、例数（%）[a]						
0	7 (31.8)	1 (20.0)	16 (27.6)	2 (25.0)	1 (20.0)	27 (27.6)
1	12 (54.5)	3 (60.0)	41 (70.7)	5 (62.5)	4 (80.0)	65 (66.3)
2	3 (13.6)	1 (20.0)	1 (1.7)	1 (12.5)	0	6 (6.1)
BRCA 変異、例数（%）[a]						
BRCA1/2 変異陽性[c]	2 (9.1)	1 (20.0)	50 (86.2)	6 (75.0)	1 (20.0)	60 (61.2)
BRCA1/2 変異陰性	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (3.4)	0	0	4 (4.1)
不明	19 (86.4)	3 (60.0)	6 (10.3)	2 (25.0)	4 (80.0)	34 (34.7)
原発部位、例数（%）[a]						
卵巣	6 (27.3)	1 (20.0)	40 (69.0)	5 (62.5)	1 (20.0)	53 (54.1)
乳房	2 (9.1)	0	9 (15.5)	1 (12.5)	1 (20.0)	13 (13.3)
前立腺	1 (4.5)	1 (20.0)	2 (3.4)	0	0	4 (4.1)
その他[d]	12 (54.5)	3 (60.0)	7 (12.1)	2 (25.0)	3 (60.0)	28 (28.6)

a　例数を分母として割合を算出
b　登録日を基準に誕生日より算出
c　家族歴に基づいて *BRCA1/2* 遺伝子変異が疑われる患者を含む。
d　その他には大腸、皮膚及び 4 例未満でみられた腫瘍タイプが含まれる。
e　<100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。
SD：標準偏差
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

ベースライン時における卵巣癌患者特性を表 82に示す。

BRCA1/2 変異陽性患者 60 例（61.2%）のうち 49 例が卵巣癌患者であり、その内訳は *BRCA1* 変異陽性 41 例（83.7%）及び *BRCA2* 変異陽性 8 例（16.3%）であった。罹病期間（初回診断日から

試験登録日まで）の平均期間は 60.13 カ月（範囲 7.6～190.5 カ月）であった。主な病理組織型は腺癌 NOS（14 例、28.6%）、漿液性嚢胞腺癌 NOS（12 例、24.5%）及び乳頭状漿液性嚢胞腺癌（5 例、10.2%）であった。

本試験の拡大期に組み入れられた患者集団は、対象となる患者集団の特性を代表するものであった。

表 82　ベースライン時における *BRCA1/2* 変異陽性卵巣癌患者特性：ITT 解析対象集団（D0810C00002 試験）

例数 [a]	49 例
用量、例数（%）	
<100 mg bd[g]	2 (4.1)
100 mg bd	1 (2.0)
200 mg bd	39 (79.6)
400 mg bd	6 (12.2)
600 mg bd	1 (2.0)
BRCA 変異状態、例数（%）	
BRCA1	41 (83.7)
BRCA2	8 (16.3)
病理組織型、例数（%）[b,c]	
腺癌 NOS	14 (28.6)
漿液性嚢胞腺癌 NOS	12 (24.5)
乳頭状漿液性嚢胞腺癌	5 (10.2)
漿液性表在性乳頭状腺癌	4 (8.2)
癌腫 NOS	3 (6.1)
過去に受けた白金製剤に対する反応、例数（%）	
難治性 [d]	13 (26.5)
抵抗性 [e]	23 (47.0)
感受性 [f]	13 (26.5)
過去に受けた治療回数（%）	
1	1 (2.0)
2	6 (12.2)
3	10 (20.4)
≥4	32 (65.3)

a　例数を分母として割合を算出
b　国際疾病分類-腫瘍学 version 3 を用いてコード化。NOS：詳細不明
c　病理組織型には 2 例以上の患者で発現したサブタイプを示した。
d　難治性：白金製剤の治療期間中、最終の画像診断日までに進行が認められたもの
e　抵抗性：GCIG CA-125 基準又は RECIST ガイドラインによる進行が、白金製剤治療最終日から 6 カ月未満に認められたもの（ただし、最終の画像診断日及び CA-125 測定最終日以降であること）
f　感受性：GCIG CA-125 基準又は RECIST ガイドラインによる進行が、白金製剤治療最終日以降 6 カ月以降に認められたもの
g　<100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

2.7.6.2.8.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.8.2.3.1 最良総合効果

2.7.6.2.8.2.3.1.1 全患者

全患者での最良総合効果の要約を表 83に示す。

ITT 解析対象集団全体では、客観的奏効（確定例）（RECIST ガイドラインに基づく CR 又は PR）が 14 例（14.3%）に認められた。奏効例のうち、200 mg bd 群の 2 例（3.4%、乳癌患者及び卵巣癌患者 各 1 例。注：卵巣癌患者の奏効例はベースライン時点で測定不能病変を有していた）は CR であった。PR が認められた 12 例全例が卵巣癌患者（注：本試験の大部分が卵巣癌患者）であった。非奏効例の内訳は、安定（SD）が 19 例（19.4%）、PD が 58 例（59.2%）であった。

表 83 最良総合効果の要約（RECIST ガイドラインに基づく）：ITT 解析対象集団（D0810C00002 試験）

最良総合効果（RECIST）[a] 例数（%）[b]	<100 mg bd[e] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計 98 例
総合効果（CR+PR）	1 (4.5)	0	10 (17.2)	3 (37.5)	0	14 (14.3)
95% CI 下限[c]（%）	(0.8)	(0)	(9.6)	(13.7)	(0)	(8.7)
95% CI 上限[c]（%）	(21.8)	(43.4)	(28.9)	(69.4)	(43.4)	(22.6)
CR	0	0	2 (3.4)	0	0	2 (2.0)
PR	1 (4.5)	0	8 (13.8)	3 (37.5)	0	12 (12.2)
SD[d]	2 (9.1)	0	16 (27.6)	0	1 (20.0)	19 (19.4)
PD	16 (72.7)	5 (100.0)	32 (55.2)	3 (37.5)	2 (40.0)	58 (59.2)
評価不能/該当なし	3 (13.6)	0	0	2 (25.0)	2 (40.0)	7 (7.1)

a ベースライン時に測定可能及び/又は測定不能病変を有する患者を含む。
b 例数を分母として割合を算出
c 95% CI は Wilson スコア法により算出
d SD 例では、追跡測定値が最低 12 週間間隔で、試験登録後、少なくとも 1 回は SD 基準を満たしていなければならない。
e <100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行
D0810C00002 試験の治験総括報告書 表 13 から引用

2.7.6.2.8.2.3.1.2 *BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌/乳癌/前立腺癌患者

BRCA1/2 変異陽性患者での最良総合効果の要約を表 84に示す。

ITT 解析対象集団は *BRCA1/2* 変異陽性の卵巣癌、乳癌及び前立腺癌患者 58 例とした。本集団での奏効率は 22.4%（13/58 例）であった。*BRCA1/2* 変異陽性患者の大部分（49 例）が卵巣癌患者であり、この特に注目すべき集団では 49 例中 12 例（24.5%）に奏効が確認された（注：CR と判定された卵巣癌患者 1 例は、ベースライン時点で測定不能病変を有していた）。

前立腺癌の *BRCA1/2* 変異陽性患者は 2 例のみであり、いずれも最良総合効果は安定（SD）であった。乳癌の *BRCA1/2* 変異陽性患者 7 例中 1 例（14.3%）は、CR と判定された。いずれの適応疾患も例数が少なすぎるため結論を導くことはできなかった。

表 84　*BRCA1/2* 変異陽性患者における最良総合効果の要約（RECIST ガイドラインに基づく）：ITT 解析対象集団（58 例）（D0810C00002 試験）

最良総合効果（RECIST）[a] 例数（%）[b]	原発部位		
	BRCA1/2 変異陽性 卵巣癌 49 例	*BRCA1/2* 変異陽性 前立腺癌 2 例	*BRCA1/2* 変異陽性 乳癌 7 例
総合効果（CR+PR）	12 (24.5)	0	1 (14.3)
95% CI 下限[c]（%）	(14.6)	(0)	(2.6)
95% CI 上限[c]（%）	(38.1)	(65.8)	(51.3)
CR	1 (2.0)	0	1 (14.3)
PR	11 (22.4)	0	0
SD[d]	9 (18.4)	2 (100.0)	3 (42.9)
PD	26 (53.1)	0	3 (42.9)
評価不能/該当なし	2 (4.1)	0	0

a　ベースライン時に測定可能及び/又は測定不能病変を有する患者を含む。
b　例数を分母として割合を算出
c　95% CI は Wilson スコア法により算出
d　SD 例では、追跡測定値が最低 12 週間間隔で、試験登録後、少なくとも 1 回は SD 基準を満たしていなければならない。
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

BRCA1/2 変異陽性患者のベースラインからの腫瘍サイズの変化率のウォーターフォールプロットを図 17に示す。

測定可能病変を有さない患者（腫瘍マーカーのみで評価された前立腺癌患者で、ベースライン以降腫瘍評価が行われなかった早期の進行患者）はこの解析より除外した。

ベースラインからの腫瘍サイズの縮小が *BRCA1/2* 変異陽性患者 33 例中 18 例に認められ、抗腫瘍活性が認められた。そのうち 3 分の 2 は 30%超の縮小であった。

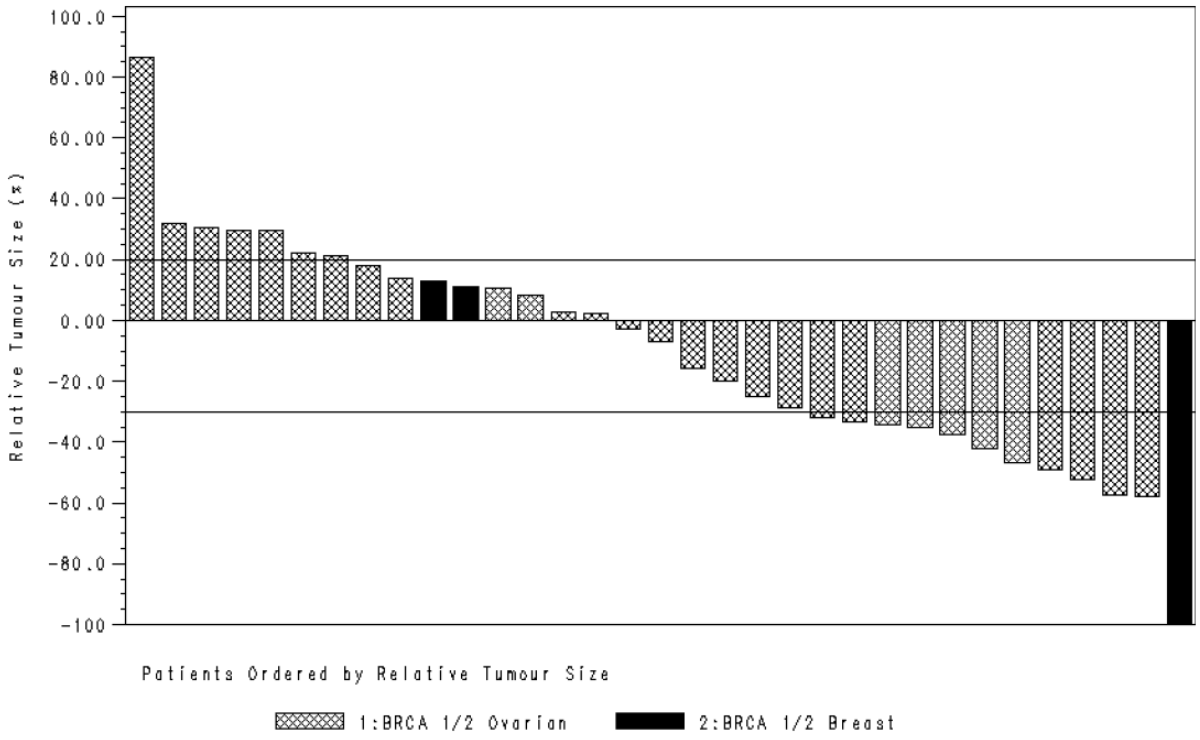


図 17　*BRCA1/2* 変異陽性患者における腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット：ITT 解析対象集団（33 例）（D0810C00002 試験）

標的病変を有し、ベースライン時及びそれ以降の測定値のある患者のみを含めた（ベースライン時の測定値のみの患者は除外）。
D0810C00002 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

卵巣癌の *BRCA1/2* 変異陽性患者 49 例全例が過去に白金製剤を用いた化学療法を受けていた。本集団で客観的奏効が確認された 12 例（24.5%）中、白金製剤感受性患者は 5 例（38.5%、200 mg bd 群 4 例及び 400 mg bd 群 1 例）、白金製剤抵抗性患者は 7 例（30.4%、200 mg bd 群 5 例及び 400 mg bd 群 2 例）であった。白金製剤難治性患者のうち、CR が確認された患者はいなかったが、3 例は最良総合効果が 12 週間以上持続する安定（SD）であった。

白金製剤感受性患者のうち、200 mg bd 未満の投与を受けた患者はいなかったが、白金製剤難治性及び抵抗性患者の 84%以上が 200 mg bd 以上のオラパリブ投与を受けた。

2.7.6.2.8.2.3.1.3　卵巣癌患者における GCIG 基準及び GCIG/RECIST 複合評価による奏効

GCIG は、再発卵巣癌の臨床試験での奏効は、標準的な RECIST に基づく評価に追加して、腫瘍マーカーCA-125 値の変化に基づく評価を行うことを推奨しており、本試験でも CA-125 値の変化を評価項目の 1 つとした。

GCIG 基準単独での評価では、卵巣癌の *BRCA1/2* 変異陽性患者 49 例中 15 例（30.6%、95% CI：19.5～44.5%）が奏効と判定された。初回の白金製剤治療への感受性に基づく GCIG 基準での奏効は、感受性 7 例（53.8%、95% CI：29.1～76.8%）、抵抗性 6 例（26.1%、95% CI：12.5～46.5%）及び難治性 2 例（15.4%、95% CI：4.3～42.2%）であった。

GCIG/RECIST の複合評価では、奏効（PR 又は CR 確定例）が 18 例（36.7%、95% CI：24.7～50.7%）に認められた。奏効が認められた患者は、白金製剤感受性 13 例中 7 例（53.8%、95% CI：29.1～76.8%）、抵抗性 23 例中 9 例（39.1%、95% CI：22.2～59.2%）及び難治性 13 例中 2 例（15.4%、95% CI：4.3～42.2%）であった。

白金製剤感受性サブグループでは奏効率が高く、難治性サブグループでは奏効率が低かったが、これは RECIST のみを用いて評価した奏効率と一致した。病勢進行までの期間も同様であった。

2.7.6.2.8.2.3.2 奏効期間（DOR）

本項には、最良総合効果が CR 又は PR の患者の結果のみを記載した。

DOR は、奏効例 14 例の PR 又は CR が確認された日から再発又は PD（8 例）が認められた日までの期間から算出した。PD が認められた患者を除く 6 例は解析時点で病勢進行が認められず、うち 5 例は病勢進行のエビデンスがないまま投与を継続していた。これらの患者では DOR を打切りとし、最終評価日の腫瘍評価日に認められた CR 又は PR から DOR を算出した。奏効例 14 例の DOR（中央値）は 252 日（95% CI：170～601 日）であった。

2.7.6.2.8.2.3.3 安定期間

安定期間は、最良総合効果が安定（SD）である患者の初回投与日から客観的な PD（病状悪化を含む）が記録されるか又は病勢進行による死亡（治験薬投与期間中の死亡のみ）が発現するかのいずれかが先に発現するまでの期間から算出した。

ITT 解析対象集団（98 例）の総合効果では、19 例が安定（SD）、安定期間の中央値は 196 日（95% CI：177～312 日）であった。

安定（SD）と判定された *BRCA1/2* 変異陽性卵巣癌患者（9 例）での安定期間の中央値は 218 日（95% CI：177～220 日）であった。データカットオフ時点で卵巣癌患者及び前立腺癌患者の各 2 例では、安定期間が 289～681 日と、より延長された。

2.7.6.2.8.2.3.4 病勢進行までの期間

ITT 解析対象集団（98 例）での病勢進行までの期間（中央値）は、84 日（95% CI：54～115 日）であった。*BRCA1/2* 変異陽性の卵巣癌患者（49 例）及び乳癌患者（7 例）では、それぞれ 115 日（95% CI：94～161 日）及び 163 日（95% CI：43～CI 上限は推測不可能）であった。前立腺癌患者（2 例）では、データカットオフ時点で病勢進行が認められなかったことから、病勢進行までの期間は算出できなかった。

2.7.6.2.8.2.4 薬物動態の結果

投与 1 日目に単回投与時の薬物動態を、投与 14 日目に反復投与時の薬物動態の評価を行った。

2.7.6.2.8.2.4.1 単回投与

オラパリブ（カプセル剤）を単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移を図 18に、薬物動態パラメータを表 85に示す。

単回経口投与後のオラパリブの吸収はいずれの用量群でも比較的速やかであり、各用量群の t_{max}（中央値）は 1～3 時間（範囲 0.5～8 時間）であった。血漿中濃度-時間推移はすべての用量群で類似していた。

1 日 1 回投与群では、投与後 24 時間まで血漿中濃度を測定した。血漿中濃度は二相性の消失を示し、終末相の $t_{½}$は約 5～7 時間であった。1 日 2 回投与群では、初回投与後の血漿中濃度測定は投与後 12 時間までであり、終末相評価には十分な期間ではなかったため、終末相の $t_{½}$及び無限大時間までの AUC を適切に評価できなかった。

オラパリブ単回投与後、曝露量は 100 mg までは概ね用量比例的に増加した（10～100 mg の用量増加比 10 倍に対し、C_{max} 及び $AUC_{(0-10)}$の幾何平均値はそれぞれ 8.8 倍及び 14.6 倍）。一方、100 mg を超える用量での曝露量は、用量比例的な増加を下回った（100～600 mg の用量増加比 6 倍に対し、C_{max} 及び $AUC_{(0-10)}$の幾何平均値はそれぞれ 3.2 倍及び 3.4 倍）。各用量群で曝露量パラメータの個体値の範囲は概ね 2～4 倍の範囲内にあったが、患者数の多い用量群では範囲が広かった（200 mg 群の $AUC_{(0-10)}$で 13 倍）。

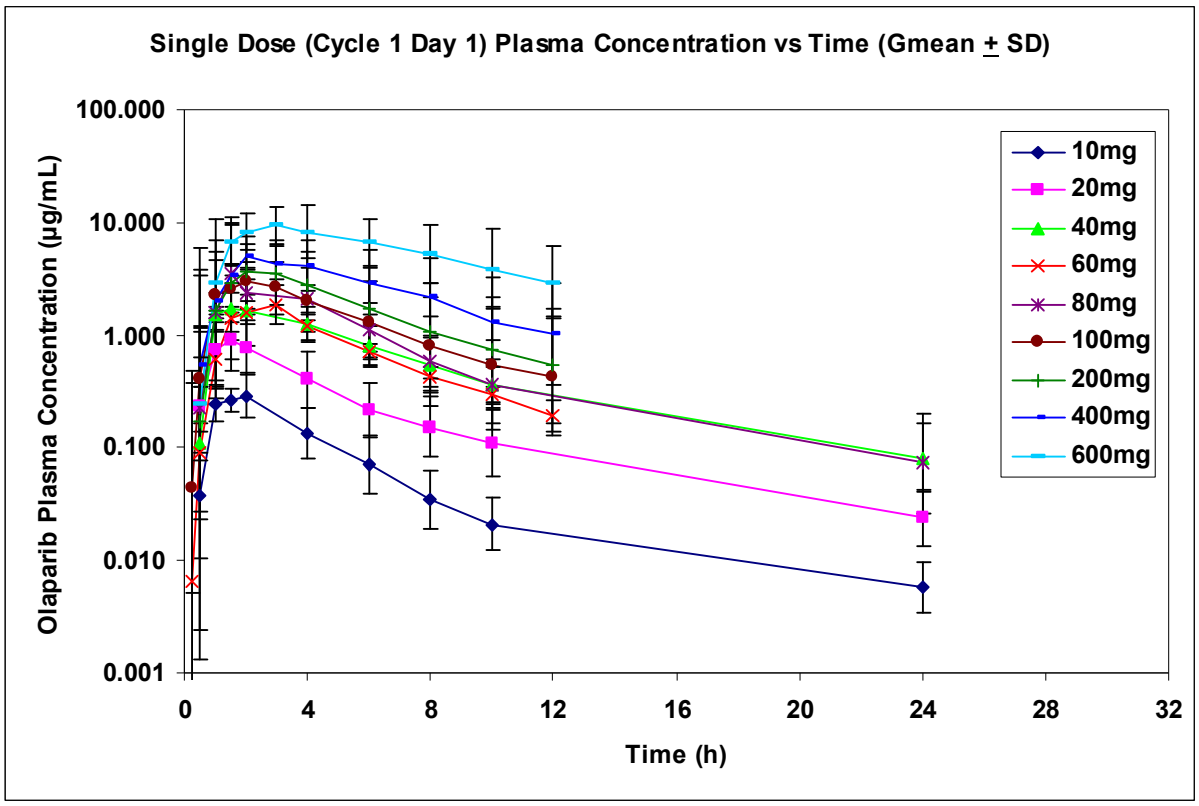


図 18　　オラパリブ単回投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）

D0810C00002 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

表 85　　オラパリブ単回投与後の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）

ﾊﾟﾗﾒｰﾀ	記述統計量	用量								
		10 mg od 3 例	20 mg od 3 例	40 mg od 5 例	60 mg bd 4 例	80 mg od 3 例	100 mg bd 9 例	200 mg bd 33 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値 (CV)	0.38 (36)	1.04 (81)	1.94 (22)	2.55 (33)	3.49 (20)	3.32 (46)	4.64 (58)	6.08 (22)	10.5 (38)
	範囲	0.25 – 0.48	0.46 – 1.66	1.50 – 2.68	1.95 – 3.77	3.02 – 4.35	1.68 – 6.77	1.69 – 12.9	4.04 – 7.47	5.90 – 14.5
t_{max} (h)	中央値	2.0	1.5	1.5	2.25	1.5	1.0	1.5	1.75	3.0
	範囲	0.5 – 2.0	1.0 – 1.5	1.0 – 4.0	0.5 – 3.0	1.5 – 1.5	1.0 – 3.0	1.0 – 4.0	1.5 – 8.0	2.0 – 4.0
$AUC_{(0-12)}$ (μg･h/mL)	幾何平均値 (CV)	1.26* (37)	3.74* (52)	9.80*(23)	9.82 (22)	13.2* (43)	19.7† (60)	23.2** (75)	33.5 (47)	68.7 (53)
	範囲	0.92 – 1.86	2.29 – 6.07	7.12 – 13.3	7.47 – 12.2	9.25 – 20.8	8.95 – 54.9	6.65 – 77.8	15.8 – 59.5	31.4 – 109
$AUC_{(0-24)}$ (μg･h/mL)	幾何平均値 (CV)	1.45 (40)	4.80 (46)	13.1 (30)	NC	16.5 (56)	NC	NC	NC	NC
	範囲	1.05 – 2.21	3.35 – 7.79	9.44 – 20.6		10.6 – 29.4				
AUC (μg･h/mL)	幾何平均値 (CV)	1.50 (40)	5.04 (44)	13.9 (32)	NC	17.1 (59)	NC	NC	NC	NC
	範囲	1.10 – 2.31	3.62 – 8.11	9.97 – 22.9		10.8 – 31.2				
$t_{½}$ (h)	算術平均値 (SD)	6.67 (0.29)	6.10 (0.48)	6.14 (0.90)	NC	5.48 (0.31)	NC	NC	NC	NC
	範囲	6.41 – 6.99	5.67 – 6.62	5.16 – 7.19		5.12 – 5.66				
CL/F (L/h)	算術平均値 (SD)	6.97 (2.43)	4.20 (1.57)	2.98 (0.85)	NC	5.11 (2.44)	NC	NC	NC	NC
	範囲	4.33 – 9.11	2.46 – 5.52	1.75 – 4.01		2.56 – 7.43				
V/F (L)	算術平均値 (SD)	67.6 (26.0)	37.6 (16.4)	25.8 (6.67)	NC	39.8 (17.3)	NC	NC	NC	NC
	範囲	40.0 – 91.8	20.2 – 52.7	18.2 – 36.0		20.9 – 54.8				

NC：算出せず（採血は投与後 12 時間まで）、CV：変動係数、SD：標準偏差
*：$AUC_{(0-10)}$の値（投与後 12 時間の試料採取されず）
**：30 例、†：8 例
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 22 から作成

2.7.6.2.8.2.4.2　　反復投与

オラパリブ（カプセル剤）を反復投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移を図 19に、薬物動態パラメータを表 86に示す。

オラパリブ 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与のいずれの場合もオラパリブの吸収は比較的速やかであり、10～600 mg の各用量群の $t_{ss,max}$（中央値）は 1～3 時間（範囲 0.5～6 時間）であった。血漿中濃度-時間推移はすべての用量群で類似していた。

1 日 1 回投与群では、投与後 48 時間まで血漿中濃度を測定した。血漿中濃度は二相性の消失を示し、終末相の $t_{½}$は約 7～12 時間であった。1 日 2 回投与群では、血漿中濃度測定は投与後 12 時間までのため、終末相の $t_{½}$を適切に評価できなかった。

オラパリブ反復投与後、曝露量は 100 mg まで概ね用量比例的に増加した（10～100 mg の用量増加比 10 倍に対し、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss\ (0\text{-}10)}$の幾何平均値はそれぞれ 7.5 倍及び 10.2 倍）。一方、100 mg を超える用量での曝露量は、用量比例的な増加を下回った（100～600 mg の用量増加比 6 倍に対し、$C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss\ (0\text{-}10)}$の幾何平均値はそれぞれ 3.1 倍及び 4.6 倍）。各用量群で曝露量パラメータの個体値の範囲は概ね 1～3 倍の範囲内にあったが、患者数の多い 200 mg 群では範囲が広かった。

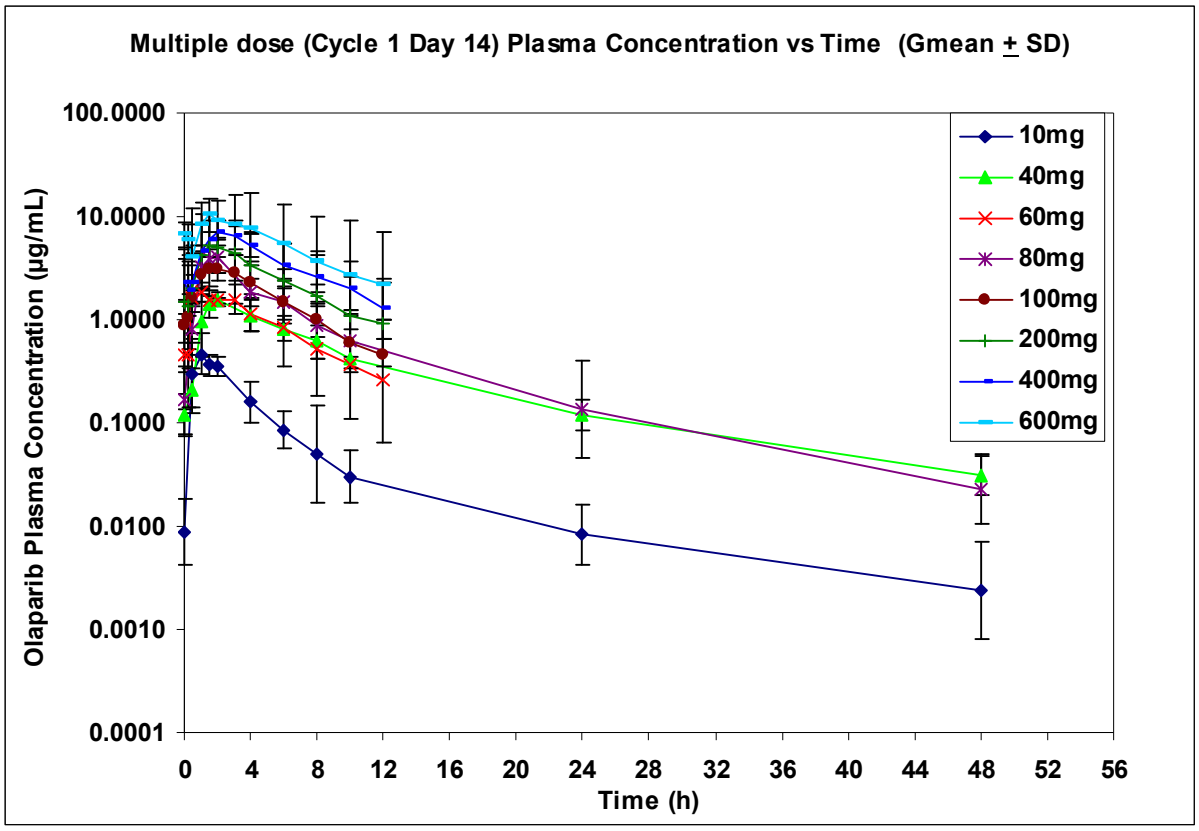


図 19　　オラパリブ反復投与後（投与 14 日後）の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）

D0810C00002 試験の治験総括報告書　図 12 から引用

表 86　　オラパリブ反復投与後 14 日目の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）

パラメータ	記述統計量	用量								
		10 mg od 3 例	20 mg od 3 例	40 mg od 5 例	60 mg bd 4 例	80 mg od 3 例	100 mg bd 9 例	200 mg bd 33 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	幾何平均値 (CV)	0.49 (43)	NC	1.78 (7)	2.08 (12)	4.82 (14)	3.67 (31)	5.84 (58)	7.65 (27)	11.5 (42)
	範囲	0.38 – 0.79	1.42 – 1.94	1.66 – 1.93	1.90 – 2.37	4.13 – 5.46	2.81 – 5.86	1.69 – 17.1	5.28 – 10.5	6.49 – 17.6
$t_{ss,max}$ (h)	中央値	1.0	NC	1.75	3.0	1.5	1.5	1.5	2.0	1.5
	範囲	0.5 – 2.0	1.0 – 1.0	1.0 – 4.0	1.0 – 6.0	1.0 – 2.0	1.0 – 4.0	1.0 – 6.0	1.5 – 3.0	1.0 – 3.0
$C_{ss,min}$ (μg/mL)	幾何平均値 (CV)	0.008 (76)	NC	0.12 (37)	0.26 (238)	0.14 (152)	0.45 (90)	0.90** (117)	1.29 (76)	2.18 (177)
	範囲	0.005 – 0.018	0.029 – 0.054	0.086 – 0.19	0.064 – 1.00	0.061 – 0.47	0.12 – 0.98	0.08 – 10.2	0.66 – 3.89	0.39 – 5.95
$AUC_{ss\ (0\text{-}12)}$ (μg･h/mL)	幾何平均値 (CV)	1.67* (36)	NC	9.20* (20)	11.5 (54)	19.0* (30)	20.5 (52)	31.6** (75)	44.9 (39)	86.8† (42)
	範囲	1.31 – 2.50	4.48 – 6.51	7.04 – 10.7	7.46 – 20.0	13.9 – 25.1	10.7 – 48.9	6.22 – 162	27.7 – 78.7	55.4 – 119
$AUC_{ss\ (0\text{-}24)}$ (μg･h/mL)	幾何平均値 (CV)	1.94 (40)	NC	13.0 (21)	NC*	24.5 (40)	NC*	NC*	NC*	NC*
	範囲	1.48 – 3.03	5.38 – 8.06	9.54 – 15.0		16.8 – 36.5				
CL_{ss}/F (L/h)	算術平均値 (SD)	5.39 (1.84)	NC	3.13 (0.72)	5.67 (2.54)	3.43 (1.29)	5.38 (2.39)	8.13** (6.31)	9.44 (3.35)	7.31† (3.1)
	範囲	3.30 – 6.76	2.48 – 3.72	2.66 – 4.19	2.99 – 8.04	2.19 – 4.76	2.05 – 9.30	1.23 – 32.2	5.08 – 14.4	5.03 – 10.8
$t_{ss,½}$ (h)	算術平均値 (SD)	NC	NC	9.52 (1.64)	NC	8.05 (0.70)	NC	NC	NC	NC
	範囲	8.26 – 12.2	9.34 – 12.0	7.95 – 11.0		7.27 – 8.62				

NC：算出せず（2 例）、NC*：算出せず（採血は投与後 12 時間まで）、CV：変動係数、SD：標準偏差
*：$AUC_{ss\ (0\text{-}10)}$の値（投与後 12 時間の試料採取されず）
**：26 例、†：3 例
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

2.7.6.2.8.2.5 薬力学の結果

11 例で腫瘍組織が採取され、投与前の PARP-1 活性が低かった 1 例を除いた 10 例で PARP-1 阻害率を求めた。PARP-1 阻害率の範囲は 7～99%（平均値±SD：68±25%）であり、用量相関性は認められなかった。

PID はオラパリブ 40 mg od 以上であった（それより低用量は試験していない）。

PBMC における PARP-1 の 50%阻害に必要なオラパリブの平均血漿中濃度（IC_{50}）は 281 ng/mL と推定された。オラパリブ投与後の PARP-1 阻害率は概ね 50～60%であった。

PBMC における PARP-1 阻害率にはある程度の個体間変動が認められ、検討した用量範囲（10～600 mg）で PBMC における PARP-1 阻害の用量反応曲線は平坦であった。用量 40 mg 以上で阻害作用は最大になることが示唆された。AUC が約 65 倍の増加に対し、最大 PARP-1 阻害率の増加は約 20%のみであった。

毛嚢における γH2AX フォーカス誘導のデータは PBMC における PARP-1 阻害データと一致しており、投与後効果の速やかな発現、連続投与に関する持続した効果を示し、効果の程度や投与量間に明確な関係はなかった。

2.7.6.2.8.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.8.2.6.1 曝露状況

本試験での平均投与サイクルは 5.4（範囲 2～6.8）であった。全体の平均曝露期間は 139.9 日であった（表 87）。*BRCA1/2* 変異陽性の卵巣癌患者（49 例）での平均投与サイクルは 6.6 であった。

表 87 曝露期間の要約：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）

投与量 例数	<100 mg bd[b] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計 98 例
曝露期間（日）[a]						
例数	22	5	58	8	5	98
平均値	57.5	50.8	183.3	155.1	64.2	139.9
SD	43.01	7.98	151.95	247.37	67.56	148.19
中央値	35.0	54.0	136.5	30.5	33.0	85.0
最小値	14	37	7	7	26	7
最大値	162	56	646	706	184	706

a 曝露期間：初回投与から最終投与までの期間
b <100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。
SD：標準偏差
D0810C00002 試験の治験総括報告書 表 27 から引用

有害事象による減量は 98 例中 4 例のみであり、いずれも 200～600 mg bd の用量で認められた。*BRCA* 変異陽性の卵巣癌患者では、49 例中 3 例が有害事象による減量に至った。このうち 2 例は 400 及び 600 mg bd の高用量投与での発現であった。

休薬例は 52 例（53.1%、143 件）であった。その内訳は、有害事象が 23 例（23.5%）、不遵守（飲み忘れを含む）が 34 例（34.7%）、その他（脳転移及び手術各 1 例）が 2 例（2.0%）であった。

平均休薬期間は 6.7 日（範囲 1～61 日）と短く、各用量群での範囲は 1.0～20.0 日であった。腸閉塞は、有害事象により 61 日間の休薬に至った 1 例（200 mg bd 群）を除いては病勢進行によるものではなく手術後に回復したため、本患者は治験依頼者により投与再開を許可された。

2.7.6.2.8.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 88に、主な有害事象（発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計を表 89にそれぞれ示す。

進行癌患者で予想されるとおり、98 例（100.0%）すべての患者に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 83 例（84.7%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、100 mg bd 以下投与時では患者の約 3 分の 2 で認められたが、600 mg bd 群では 5 例全例で認められ、投与量漸増に伴う発現例数の増加が認められた。

重症度が軽度又は中等度であった有害事象は、40 例（40.8%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 23.5%（23 例）に認められ、投与量漸増に伴う発現率の増加が認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は 21.4%（21 例）で、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象は 5.1%（5 例）のみであった。

死亡に至った有害事象は 10 例（100 mg bd 以下：2 例、9.1%、200 mg bd：6 例、10.3%、400 mg bd：1 例、12.5%及び 600 mg bd：1 例、20.0%）に認められ、その内訳は病勢進行による全身状態低下が 6 例、胸部感染、腸閉塞、肺塞栓症及び非好中球減少性敗血症が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は 42 例（42.9%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 14 例（14.3%）、投与中止に至った重篤な有害事象は 4 例（4.1%）に認められた。

表 88 有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）

有害事象の分類[a]	例数（%）[b]					
	<100 mg bd[f] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計[e] 98 例
有害事象発現例数	22 (100.0)	5 (100.0)	58 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	98 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[c]	15 (68.2)	3 (60.0)	53 (91.4)	7 (87.5)	5 (100.0)	83 (84.7)
CTCAE グレード 3～5 の有害事象[d]	11 (50.0)	4 (80.0)	31 (53.4)	7 (87.5)	5 (100.0)	58 (59.2)

表 88　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）

有害事象の分類[a]	例数（%）[b]					
	<100 mg bd[f] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計[e] 98 例
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3～5 の有害事象[c,d]	0	0	17 (29.3)	3 (37.5)	3 (60.0)	23 (23.5)
死亡に至った有害事象	2 (9.1)	0	6 (10.3)	1 (12.5)	1 (20.0)	10 (10.2)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[c]	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	4 (18.2)	1 (20.0)	11 (19.0)	4 (50.0)	1 (20.0)	21 (21.4)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[c]	0	0	3 (5.2)	1 (12.5)	1 (20.0)	5 (5.1)
重篤な有害事象（死亡を含む）	5 (22.7)	3 (60.0)	24 (41.4)	7 (87.5)	3 (60.0)	42 (42.9)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象[c]	0	0	9 (15.5)	2 (25.0)	3 (60.0)	14 (14.3)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象も含めた。
b　例数を分母として割合を算出
c　オラパリブとの因果関係：関連あるかもしれない、恐らく関連あり、関連あり（治験担当医師による判断）
d　CTCAE グレード：グレード 1=軽症、グレード 2=中等症、グレード 3=重症又は医学的に重大、グレード 4=生命を脅かす、グレード 5=死亡
e　全患者が重篤な有害事象（死亡に至らない）を経験した（後に死亡に至った有害事象の発現は不問）。
f　<100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。
D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 29 から引用

試験全体での発現率が 30%以上であった有害事象は、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。悪心、嘔吐及び疲労はオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。悪心及び嘔吐の重症度は概ね軽度～中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）かつ間欠的であり、継続治療下で管理可能であった。疲労は概ね間欠的であり、重症度は軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であった。頻脈は軽度（CTCAE グレード 1）で、無症候性かつ治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、処置不要であった。

表 89　主な有害事象（発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）

器官別大分類[a] 基本語[a,b]	例数（%）[c]					
	<100 mg bd[d] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計 98 例
有害事象発現例数	22 (100.0)	5 (100.0)	58 (100.0)	8 (100.0)	5 (100.0)	98 (100.0)
血液およびリンパ系障害						

表 89　主な有害事象（発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）

器官別大分類[a] 基本語[a,b]	例数（%）[c]					
	<100 mg bd[d] 22 例	100 mg bd 5 例	200 mg bd 58 例	400 mg bd 8 例	600 mg bd 5 例	合計 98 例
貧血	6 (27.3)	1 (20.0)	15 (25.9)	3 (37.5)	2 (40.0)	27 (27.6)
リンパ球減少症	1 (4.5)	1 (20.0)	10 (17.2)	1 (12.5)	1 (20.0)	14 (14.3)
心臓障害						
頻脈	11 (50.0)	1 (20.0)	20 (34.5)	2 (25.0)	2 (40.0)	36 (36.7)
胃腸障害						
腹痛	1 (4.5)	2 (40.0)	12 (20.7)	2 (25.0)	0	17 (17.3)
上腹部痛	3 (13.6)	0	8 (13.8)	0	0	11 (11.2)
便秘	4 (18.2)	1 (20.0)	13 (22.4)	1 (12.5)	0	19 (19.4)
下痢	5 (22.7)	1 (20.0)	17 (29.3)	1 (12.5)	2 (40.0)	26 (26.5)
消化不良	1 (4.5)	0	12 (20.7)	0	2 (40.0)	15 (15.3)
悪心	14 (63.6)	2 (40.0)	36 (62.1)	1 (12.5)	4 (80.0)	57 (58.2)
嘔吐	10 (45.5)	2 (40.0)	28 (48.3)	2 (25.0)	3 (60.0)	45 (45.9)
全身障害および投与局所様態						
疲労	9 (40.9)	2 (40.0)	32 (55.2)	5 (62.5)	4 (80.0)	52 (53.1)
末梢性浮腫	3 (13.6)	2 (40.0)	10 (17.2)	1 (12.5)	1 (20.0)	17 (17.3)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 (9.1)	0	7 (12.1)	0	1 (20.0)	10 (10.2)
尿路感染	4 (18.2)	0	7 (12.1)	2 (25.0)	0	13 (13.3)
臨床検査						
体重減少	6 (27.3)	1 (20.0)	15 (25.9)	1 (12.5)	1 (20.0)	24 (24.5)
代謝および栄養障害						
食欲不振	9 (40.9)	1 (20.0)	16 (27.6)	1 (12.5)	3 (60.0)	30 (30.6)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	3 (13.6)	1 (20.0)	8 (13.8)	1 (12.5)	1 (20.0)	14 (14.3)
神経系障害						
浮動性めまい	1 (4.5)	0	6 (10.3)	3 (37.5)	1 (20.0)	11 (11.2)
味覚異常	2 (9.1)	0	7 (12.1)	1 (12.5)	3 (60.0)	13 (13.3)
頭痛	3 (13.6)	0	13 (22.4)	0	0	16 (16.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	5 (22.7)	0	4 (6.9)	1 (12.5)	0	10 (10.2)
呼吸困難	4 (18.2)	0	11 (19.0)	1 (12.5)	1 (20.0)	17 (17.3)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象も含めた。初回投与日以降に発現又は最終投与 30 日後までに発現した有害事象と定義した。

b　MedDRA/J version 10.0

c　例数を分母として割合を算出

d　<100 mg bd には、10 mg od、20 mg od、40 mg od、80 mg od、60 mg bd 及び 100 mg bd 14 日間を含めた。

D0810C00002 試験の治験総括報告書　表 30 から引用

有害事象による減量は 98 例中 4 例のみであり、いずれも 200～600 mg bd の投与時に認められた。

休薬に至った有害事象は、器官別大分類では「胃腸障害」（11 例、11.2%）、「感染症および寄生虫症」（8 例、8.2%）、「血液およびリンパ系障害」（5 例、5.1%）、「臨床検査」及び「神経系障害」（各 4 例、4.1%）、「全身障害および投与局所様態」（3 例、3.1%）、「心臓障害」、「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」、「生殖系および乳房障害」、「心臓障害」及び「血管障害」（各 1 例、1.0%）であった。

2.7.6.2.8.2.6.3 用量制限毒性（DLT）

忍容性はサイクル 1 投与期間中の DLT 発現に基づき評価した。

DLT は以下のように定義した。

DLT とは、サイクル 1 期間中に発現した以下の事象のいずれかのうち、オラパリブに関連があるかもしれない又は恐らく関連ありと治験担当医師により判断された事象を指し、毒性からの回復の有無は問わない。

- 絶対好中球数（ANC）<0.5×10^9/L が 5 日間を超えて持続、又は好中球減少性発熱/敗血症を伴う ANC<0.5×10^9/L
- 血小板数<25×10^9/L
- その他のグレード 3 又は 4 の薬物に関連する非血液学的毒性（適切な予防又は治療的手段が施されない限り、疲労、悪心及び嘔吐、下痢、脱毛症、筋痛又は関節痛は除く）
- 毒性による治療サイクルの忍容不能
- CTCAE グレード 2 の心毒性又は神経毒性
- 治験依頼者及び治験担当医師が DLT と判定した毒性
- 血液学的又は非血液学的毒性が 2 週間以内に解消されない場合（CTCAE グレード 1 以上又はベースライン時のレベル以上）、DLT の発現とみなし、当該患者の投与を中止する

600 mg bd 群で 2 件の DLT（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、MTD は 400 mg bd とされた。

2.7.6.2.8.2.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

合計 44 例（44.9%）が死亡した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象の発現はなく、大部分が治験薬の最終投与 30 日後以降に認められた。有害事象及び病勢進行による死亡が 9 例（9.2%）、有害事象単独による死亡が 1 例（1.0%）、病勢進行による死亡が 31 例（31.6%）、その他の原因による死亡が 3 例（3.1%）に認められた。有害事象による死亡の一覧については D0810C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 を、叙述については表 11.3.3.3 を参照のこと。

重篤な有害事象は、42 例（42.9%、91 件）に認められた。発現した重篤な有害事象は、器官別大分類では「胃腸障害」（15 例、15.3%）、「全身障害および投与局所様態」及び「感染症および寄生虫症」（各 10 例、10.2%）、「血液およびリンパ系障害」（8 例、8.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（7 例、7.1%）、「神経系障害」（5 例、5.1%）、「腎および尿路障害」（2 例、2.0%）、「心臓障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「代謝および栄

養障害」、「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）」、「精神障害」、「生殖系および乳房障害」及び「血管障害」（各 1 例、1.0%）であった。重篤な有害事象の一覧については D0810C00002 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.3 を参照のこと。

最も多く認められた重篤な有害事象（発現例数 3 例以上）は、腸閉塞/十二指腸閉塞/大腸閉塞（合計 8 例、8.2%）、疾患進行（6 例、6.1%）、貧血（5 例、5.1%）、血小板減少症（4 例、4.1%）、疲労、中心静脈カテーテル感染、下気道感染、尿路感染、肺塞栓症（各 3 例、3.1%）であった。

2.7.6.2.8.2.6.5 臨床検査値

血液学的及び血液生化学検査の結果から、オラパリブの安全性に対する懸念は特定されなかった。血小板、白血球、ANC、プロトロンビン時間又は aPTT の CTCAE グレードにおけるベースラインからの変化がみられた患者はほとんどおらず、4 例が血小板輸血を、1 例がペグフィルグラスチムの投与を必要としたのみであった。試験中に少数の患者で認められたわずかな変動に用量反応相関関係はみられず、主な原因は既存の臨床症状、治療又は過去の細胞毒性治療によるものと考えられた。好中球数及び血小板数の減少は、概ね軽度又は中等度であった。200 mg bd 以上の投与で、無症候性の平均赤血球容積（MCV）値の軽度又は中等度の上昇が認められたが、臨床的関連は不明であった。MCV 値の変動は今後の試験で引き続き観察する。

癌患者でよくみられる貧血は、本試験でも多くの患者に認められた。投与例 98 例中、ベースライン時に CTCAE グレード 1 の貧血が認められた患者は 39 例、CTCAE グレード 2 の貧血が認められた患者は 5 例であった。試験期間中、59 例に貧血の進行が認められ、うち 12 例はオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。最も著しい変化は、ベースライン時に正常範囲内又はグレード 1 であった貧血がグレード 3 に悪化した 9 例及びベースライン時に正常範囲内であった貧血がサイクル 11 でグレード 4 に悪化した 1 例であった。なお、この患者はグレード 4 の血小板減少症及び好中球減少症も同時に発現していた。汎血球減少症は初期の姑息的放射線治療によるものと考えられた。

本試験期間中、生化学的異常はほとんど発現しなかった。各測定パラメータで認められた異常の発現率は、アルブミンを除き、10%未満であった。CTCAE グレードにおける血清ナトリウム、カリウム、カルシウム又はリン酸塩のベースラインからの変化は、大部分の患者で認められなかった。CTCAE グレード 3 以上の変化が少数の患者で認められたものの、用量の増加又は長期投与に伴う異常傾向は認められなかった。オラパリブは電解質の変化に関係していないようであり、糖尿病、栄養不良、進行癌といった基礎疾患が認められる場合、観察された変化の理由となると考えられる。本試験では、薬剤に関連した肝毒性のエビデンスは明らかにならなかった。アミラーゼ及びリパーゼに対するオラパリブの影響は不明であり、今後のオラパリブを用いた試験で検討を続ける。

2.7.6.2.8.2.6.6 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

長期投与期間中、バイタルサイン（心拍数を含む）で認められた異常値に特定の傾向は認められなかった。報告の多かった頻脈は軽度又は中等度であり、無症候性で処置を必要とせず、投与量の増量や長期間投与に伴う脈拍数の増加は裏付けられなかった。オラパリブが体温、呼吸数又は体重に影響を及ぼすことを示す証拠は示されなかった。

2.7.6.2.8.3 結論

- 試験期間中の治験実施計画書からの逸脱は一般的な抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験で起こり得る範囲内であり、試験評価項目に影響を及ぼさなかった。
- MTD は 400 mg bd と特定され、オラパリブの忍容性及び有効性の更なる評価を行う用量として 200 mg bd が選択された。
- 本試験に組み入れられた *BRCA1/2* 陽性卵巣癌患者 49 例は、過去に複数の治療を受けた進行卵巣癌患者集団を概ね代表する集団であった。
- 本試験では以下の有効性が認められた。
  - 本試験での RECIST ガイドラインに基づく全般的な奏効率は 14.3%（14/98 例）であった。これらの奏効は *BRCA1/2* 変異陽性乳癌及び *BRCA1/2* 変異陽性卵巣癌患者、又は家族歴により *BRCA1/2* 変異が強く疑われる卵巣癌患者のいずれにおいても観察された。
  - 卵巣癌患者での奏効率は、RECIST ガイドラインによる評価で 24.5%（12/49 例）、GCIG/RECIST 複合評価で 36.7%（18/49 例）であり、初回の白金製剤感受性別の各サブグループ（感受性、抵抗性又は難治性）において奏効を示した。
- 標準治療が奏効しない又は有効な標準治療のない進行固形癌患者において、オラパリブは 10 mg od～400 mg bd の用量で良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは、他の単独療法試験で得られた予備データから観察されたもの及び進行癌患者集団で予期されるものと一致していると考えられた。
- 発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は低く（23.5%）、治験薬との因果関係が否定できないと判断された投与中止に至った有害事象は 5 例（5.1%）のみに認められた。
- 200 mg bd 以上の投与で認められた無症候性の MCV 値の軽度又は中等度の上昇（臨床的関連は不明）を除き、バイタルサイン、血液学的及び生化学的評価項目での特定の傾向は認められなかった。
- オラパリブは速やかに経口吸収され、終末相の $t_{½}$は 5～12 時間の範囲にあった。100 mg を超える用量での曝露量は用量比例的な増加を下回り、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。
- 生検腫瘍の PARP-1 阻害率は 68±25%（平均値±SD）であり、用量相関性は認められなかった。
- PBMC における PARP-1 の 50%阻害に必要なオラパリブの平均血漿中濃度（IC_{50}）は 281 ng/mL と推定された。オラパリブ投与後の PARP-1 阻害率は概ね 50～60%であった。
- PBMC における PARP-1 阻害率にはある程度の個体間変動が認められ、検討した用量範囲（10～600 mg）で PBMC における PARP-1 阻害の用量反応曲線は平坦であった。用量 40 mg 以上で阻害作用は最大になることが示唆された。AUC が約 65 倍の増加に対し、最大 PARP-1 阻害率の増加は約 20%のみであった。

2.7.6.2.9 肝機能障害患者における薬物動態試験［海外試験］（D0816C00005 試験）

2.7.6.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 90に示す。

表 90 試験方法の概略（D0816C00005 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： 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 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価する。 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	以下の 2 つのパートから構成される、非盲検非無作為化多施設共同比較第 I 相試験 • パート A：非盲検、並行群間比較試験 • パート B：パート A 投与後 2 週間以内に開始する反復投与試験 中等度肝機能障害患者を試験に組み入れる前に少なくとも 3 例の軽度肝機能障害患者で 3 カ月以上の安全性を評価した。
対象	標準治療が奏効しない 18 歳以上 75 歳以下の進行固形癌患者 肝機能障害患者は、試験開始の少なくとも 1 カ月前より肝機能障害の程度（軽度又は中等度）が安定している患者 肝機能障害の程度は Child-Pugh 分類に従う（軽度〔Child-Pugh A〕又は中等度〔Child-Pugh B〕）。 肝機能正常患者は、血清中 B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体が陰性の患者
症例数	目標症例数：30 例（肝機能正常患者、軽度肝機能障害患者又は中等度肝機能障害患者、各 8 例以上） 組入れ例数：24 例 • 肝機能正常患者：13 例 • 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）：10 例 • 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）：1 例
治験薬	オラパリブ 100 及び 150 mg 錠
用法・用量	パート A オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。オラパリブ投与前 1 時間から投与後 2 時間は絶食とした。 パート B オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を反復経口投与した。投与間隔は約 12 時間あけ、毎日ほぼ同じ時刻に投与した。

表 90　試験方法の概略（D0816C00005 試験）

項目	内容
投与期間	パート A：単回投与 パート B：12 カ月（パート B への最終患者の移行日より）。パート B 期間中及びその後において、治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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。
評価項目	主要評価項目：薬物動態（パート A） C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、$t_{½}$、V_z/F、λ_z 副次的評価項目：安全性及び忍容性（パート A 及び B） 有害事象（CTCAE v4.0 グレード別）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数含む）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 探索的評価項目：蛋白結合（パート A） 投与 1 時間後のオラパリブの蛋白結合率
解析方法	薬物動態解析対象集団は、オラパリブの単回投与を受け、投与後 96 時間まで薬物動態用の採血がすべて実施できた患者を含めたが、薬物動態プロファイルの評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱があった場合、当該患者は除外した。この解析対象集団はパート A のみに適用した。治験実施計画書からの重大な逸脱には、データの質に影響する可能性のある手順の変更、薬物動態評価に影響を及ぼす可能性のある変更を含めた。これら逸脱には、t_{max} の中央値の 2 倍の時間（枠）内に発現した嘔吐、不正確な生化学検査結果の原因となる検体処理の誤り、不完全な投与、不完全な薬物動態プロファイルの集積、及び/又は併用禁止薬の使用等が含まれる。 重大な治験実施計画書からの逸脱があった場合は、該当する薬物動態データは結果の要約及び統計解析の対象から除外した。ただし、一覧には提示した。重大な逸脱例は一覧にして、要約した。 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、投与後のデータが利用可能なすべての患者を含めた。 パート A での統計解析の目的はオラパリブの体内動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価することであった。C_{max} 及び AUC を対数変換し、肝機能障害の程度（中等度肝機能障害、軽度肝機能障害又は肝機能正常）を要因とした分散分析（ANOVA）に供した。相対比の片側 95% CI の上限値が 2 を上回れば、オラパリブの曝露量に対し肝機能障害は臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性が考えられた。上限値の 2 は曝露量の 2 倍増を意味している。 中等度肝機能障害患者の組入れが進まなかったため、中間解析を実施し、軽度肝機能障害患者のオラパリブの体内動態、安全性及び忍容性について肝機能正常患者と比較した。中等度肝機能障害に登録された患者は 1 例であり、一覧には提示したが、要約及び薬物動態パラメータの統計解析からは除外した。 安全性に関するデータは記述統計を用いて要約し、一覧表を作成した。
治験実施施設	14 施設（4 カ国：英国、オランダ、ベルギー及びフランス）
治験期間	2014 年 3 月 13 日～20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート A における肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者の最終来院日）

2.7.6.2.9.2 試験成績

本項では、パート A における肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者のデータのみ記載した。なお、軽度肝機能障害コホートに組み入れられた 1 例は中等度肝機能障害患者であったため、そのデータについては、中等度肝機能障害コホートとして報告する予定である。また、パート B のデータについては、補遺として報告する予定である。

2.7.6.2.9.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 91に示す。

37 例が登録され、このうち 24 例がパート A で治験薬の投与を受けた。24 例の内訳は肝機能正常患者が 13 例、軽度肝機能障害患者が 10 例、中等度肝機能障害患者が 1 例であった。全例がパート B（継続投与）に移行した。

表 91 症例の内訳（全患者）（D0816C00005 試験）

	例数（%）			
	肝機能正常患者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者	合計
登録例 [a]	—	—	—	37
治験薬割付け例	13 (100)	10 (100)	1 (100)	24 (100)
治験薬非割付け例	—	—	—	13
選択基準不適格 [b]	—	—	—	12 (92.3)
その他 [b]	—	—	—	1 (7.7)
パート A での投与例 [c]	13 (100)	10 (100)	1 (100)	24 (100)
パート A での非投与例 [c]	0	0	0	0
試験完了例（パート A）[d]	13 (100)	10 (100)	1 (100)	24 (100)
試験中止例（パート A）[d]	0	0	0	0
パート B 継続例 [e]	13 (100)	10 (100)	1 (100)	24 (100)

a 同意取得例
b 割合は治験薬非割付け例数を分母として算出
c 割合は治験薬割付け例数を分母として算出
d 割合は投与例数を分母として算出
e 割合はパート A での完了例数を分母として算出
D0816C00005 試験の治験総括報告書 表 9 から引用

オラパリブの投与を受けた 24 例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。ただし、中等度肝機能障害患者 1 例については安全性及び薬物動態の解析から除外した。

2.7.6.2.9.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 92に示す。

パート A（肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者）では、性別は男性 11 例（47.8%）、女性 12 例（52.2%）、平均年齢は 56.8 歳（範囲 41～70 歳）、人種は全例が白人、民族はヒスパニック系/ラテン系以外が 21 例（91.3%）であった。その他の人口統計学的特性は各群で類似してお

り、本試験に組み入れられた患者集団は、対象患者集団を代表する集団であると考えられた。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべき特性は認められなかった。

表 92　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）

人口統計学的特性	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例	合計 23 例
年齢（歳）			
例数	13	10	23
平均値	56.4	57.4	56.8
SD	8.35	10.70	9.23
中央値	59.0	58.0	59.0
最小値	43	41	41
最大値	66	70	70
年齢区分、例数（%）			
40 歳未満	0	0	0
40 歳以上 65 歳未満	11 (84.6)	7 (70.0)	18 (78.3)
65 歳以上	2 (15.4)	3 (30.0)	5 (21.7)
合計	13 (100)	10 (100)	23 (100)
身長（cm）			
例数	13	10	23
平均値	170.8	170.1	170.5
SD	11.50	9.31	10.38
中央値	168.0	169.5	168.0
最小値	153	156	153
最大値	188	184	188
体重（kg）			
例数	13	10	23
平均値	68.0	70.4	69.0
SD	14.61	15.23	14.59
中央値	72.0	69.5	71.0
最小値	47	45	45
最大値	88	96	96
BMI（kg/m^2）			
例数	13	10	23
平均値	23.11	24.11	23.55
SD	3.335	3.561	3.392
中央値	22.86	23.36	23.14
最小値	17.9	18.5	17.9
最大値	30.5	30.1	30.5
性別、例数（%）			
女性	8 (61.5)	4 (40.0)	12 (52.2)

表 92　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）

人口統計学的特性	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例	合計 23 例
男性	5 (38.5)	6 (60.0)	11 (47.8)
合計	13 (100)	10 (100)	23 (100)
人種、例数（%）			
白人	13 (100)	10 (100)	23 (100)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0
アジア人	0	0	0
ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0	0	0
アメリカンインディアン/アラスカ先住民	0	0	0
その他	0	0	0
合計	13 (100)	10 (100)	23 (100)
民族、例数（%）			
ヒスパニック系/ラテン系	0	2 (20.0)	2 (8.7)
ヒスパニック系/ラテン系以外	13 (100)	8 (80.0)	21 (91.3)
合計	13 (100)	10 (100)	23 (100)

SD：標準偏差
D0816C00005 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

治験薬の投与を受けた 23 例全例がベースライン時の ECOG PS は 1 以下（0：日常生活が制限なく行える 13 例〔56.5%〕、1：激しい活動は制限される 10 例〔43.5%〕）であった。

癌診断時の AJCC 病期分類は、IV 期（10 例、43.5%）又は IIIC 期（5 例、21.7%）の患者が過半数を占めた。IVA 期はなく、IVB 期の患者は 1 例（4.3%）であった。その他の患者は II～IIIB 期であった（7 例、30.4%）。

原発腫瘍部位は卵巣（4 例、17.4%）が最も多く、次いで乳房及び結腸（各 3 例、13.0%）、肝臓及び前立腺（各 2 例、8.7%）であった。その他の原発腫瘍部位は頭頸部、腎臓、膵臓、胆道、原発性腹膜癌（各 1 例、4.3%）であった。ベースライン時に転移病変を有していた患者は 19 例（82.6%）、局所進行病変のみを有していた患者は 2 例（8.7%）、局所進行病変及び転移病変の両方を有していた患者は 2 例（8.7%）であった。

2.7.6.2.9.2.3　薬物動態の結果

オラパリブ 300 mg を肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移を図 20に、薬物動態パラメータを表 93に、薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害患者/肝機能正常患者）及びその 90% CI を表 94に示す。

軽度肝機能障害患者における C_{max} は肝機能正常患者に比べ 13%高く（幾何最小二乗平均値の比：1.13、90% CI：0.82～1.55）、AUC は 15%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：0.77～1.73）。C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害患者/肝機能正常患

者）の 90% CI はいずれも 1.0 を含み、90% CI の上限（片側 95% CI と同義）は 2.0 未満であったことから、軽度肝機能障害患者において曝露量が 2 倍になる可能性は非常に低いと考えられた。

なお、軽度肝機能障害患者において、オラパリブの蛋白結合率に肝機能障害の影響は認められなかった。

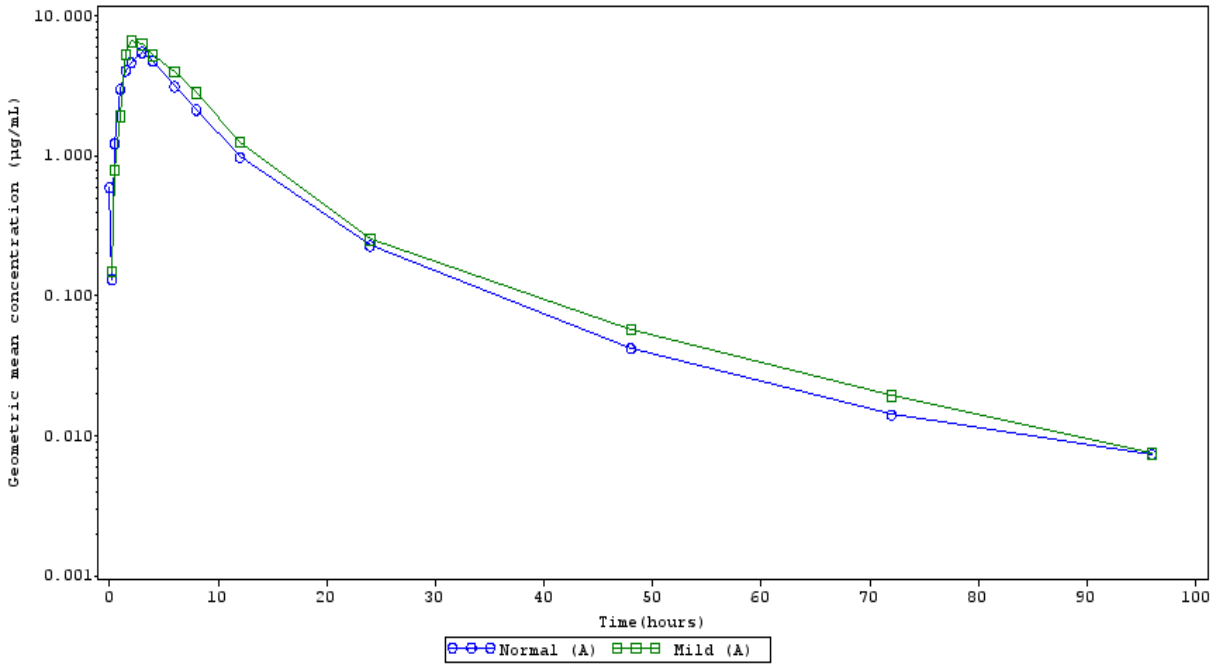


図 20　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）

D0816C00005 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 93　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）

パラメータ	記述統計量	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例
C_{max} (µg/mL)	例数	13	9[b]
	幾何平均値[a]	7.320	8.250
	CV (%)[a]	47.6	39.9
t_{max} (h)	例数	13	9
	中央値	1.53	2.05
	最小値	0.93	1.5
	最大値	6	6.08

表 93　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者及び軽度肝機能障害患者に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）

パラメータ	記述統計量	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例
AUC (μg·h/mL)	例数	13	9
	幾何平均値 [a]	52.33	60.25
	CV (%)[a]	65.6	48.2
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	例数	13	9
	幾何平均値 [a]	51.82	59.64
	CV (%)[a]	64.2	46.8
CL/F (L/h)	例数	13	9
	算術平均値	6.612	5.403
	SD	3.237	2.062
V_z/F (L)	例数	13	9
	算術平均値	166.4	134.5
	SD	91.71	67.36
$t_{½}$ (h)	例数	13	9
	算術平均値	20.34	18.39
	SD	12.54	9.62

a　幾何平均値及び CV（%）は対数変換したデータを用いて算出した。
b　被験者番号 [redacted] は試験参加前に膵頭十二指腸切除術を受けており、オラパリブの吸収に影響する可能性があるため集計から除外した。
CV：変動係数、SD：標準偏差
D0816C00005 試験の治験総括報告書　表 14 から抜粋

表 94　C_{max}、AUC 及び CL/F の幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害患者/肝機能正常患者）及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）

パラメータ	幾何最小二乗平均値（90% CI）		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 (6.46, 10.54)	7.32 (5.97, 8.98)	1.13 (0.82, 1.55)
AUC (μg·h/mL)	60.25 (44.01, 82.49)	52.33 (40.29, 67.96)	1.15 (0.77, 1.73)
$AUC_{(0-t)}$ (μg·h/mL)	59.64 (43.85, 81.14)	51.82 (40.12, 66.94)	1.15 (0.77, 1.72)
CL/F (L/h)	4.98 (3.64, 6.82)	5.73 (4.41, 7.45)	0.87 (0.58, 1.31)

D0816C00005 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.7.6.2.9.2.4 安全性の結果

本項では、パート A の安全性の結果を記載する。

2.7.6.2.9.2.4.1 曝露状況

パート A において 24 例全例にオラパリブ 300 mg を単回経口投与した。

2.7.6.2.9.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 95に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 96にそれぞれ示す。

安全性解析対象集団 23 例のうち 15 例（65.2%）に 25 件の有害事象が認められた。その内訳は、肝機能正常患者で 10 例（76.9%）、軽度肝機能障害患者で 5 例（50.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は合計 4 例（17.4%）に 4 件認められた。その内訳は肝機能正常患者 3 例（23.1%）に 3 件認められた悪心、及び軽度肝機能障害患者 1 例（10.0%）に 1 件認められた貧血であった。

表 95 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]		
	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例	合計 23 例
全有害事象	10 (76.9)	5 (50.0)	15 (65.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	3 (23.1)	1 (10.0)	4 (17.4)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1 (10.0)	1 (4.3)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	0	0	0
重篤な有害事象（死亡以外）	1 (7.7)	0	1 (4.3)
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (7.7)	0	1 (4.3)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った重篤な有害事象[b]	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	0	0
その他の重要な有害事象[c]	NA	NA	NA

表 95　有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]		
	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例	合計 23 例
治験薬との因果関係が否定できないその他の重要な有害事象 [b,c]	NA	NA	NA

NA：該当なし
a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による評価
c　オラパリブに関連したその他の重要な有害事象はなかった。
D0816C00005 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

最も多く認められた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（8 例、34.8%）であり、次いで「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 2 例（8.7%）であった。

最も多く認められた有害事象（基本語、発現率 5%以上）は、悪心 4 例（17.4%）、下痢 3 例（13.0%）、貧血及び便秘各 2 例（各 8.7%）であった。CTCAE グレード 3 の有害事象は、軽度肝機能障害患者 1 例で発現した高血圧（因果関係は否定された）のみであった。その他のパート A で認められたすべての有害事象は CTCAE グレード 1 が 9 例、CTCAE グレード 2 が 5 例であった。

表 96　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]		
	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例	合計 23 例
有害事象発現例数	10 (76.9)	5 (50.0)	15 (65.2)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (8.7)
貧血	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (8.7)
胃腸障害	7 (53.8)	1 (10.0)	8 (34.8)
腹痛	1 (7.7)	0	1 (4.3)
便秘	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (8.7)
下痢	3 (23.1)	0	3 (13.0)
口腔内潰瘍形成	1 (7.7)	0	1 (4.3)
悪心	4 (30.8)	0	4 (17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (8.7)
無力症	0	1 (10.0)	1 (4.3)
疲労	1 (7.7)	0	1 (4.3)

表 96　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00005 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]		
	肝機能正常患者 13 例	軽度肝機能障害患者 10 例	合計 23 例
肝胆道系障害	0	1 (10.0)	1 (4.3)
肝臓痛	0	1 (10.0)	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	1 (4.3)
尿路感染	0	1 (10.0)	1 (4.3)
臨床検査	0	1 (10.0)	1 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	1 (4.3)
代謝および栄養障害	0	1 (10.0)	1 (4.3)
高血糖	0	1 (10.0)	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	0	1 (4.3)
四肢痛	1 (7.7)	0	1 (4.3)
神経系障害	1 (7.7)	0	1 (4.3)
頭痛	1 (7.7)	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (8.7)
紅斑	0	1 (10.0)	1 (4.3)
そう痒症	0	1 (10.0)	1 (4.3)
そう痒性皮疹	1 (7.7)	0	1 (4.3)
血管障害	0	1 (10.0)	1 (4.3)
高血圧	0	1 (10.0)	1 (4.3)

a　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類では国際的に合意された表示順に示し、及び各器官別大分類内では基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
パート A の初回投与日からパート B の初回投与前までに発現した有害事象を含めた。パート A で中止した場合は、最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 18.1
D0816C00005 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

2.7.6.2.9.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート A では死亡例はなかった。肝機能正常患者 13 例中 1 例（7.7%）に重篤な有害事象（CTCAE グレード 2 の腹痛）が認められ、鎮痛剤投与の後に回復した。本事象はオラパリブ投与に関連なしと判断された。重篤な有害事象の一覧については、D0816C00005 試験の治験総括報告書の表 19 を参照のこと。

2.7.6.2.9.2.4.4　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）において、概して臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.2.9.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

全般的にバイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数、及び体温）についてベースライン時及びそれ以降の検査において臨床的に重要な変化はほとんど認められなかった。バイタルサインの検査値に関連する有害事象は、軽度肝機能障害患者 1 例に CTCAE グレード 3 の高血圧が認められた以外、報告はなかった。心電図検査及び身体所見に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

- オラパリブ 300 mg を軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）に単回投与したとき、オラパリブの 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。
- C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比（軽度肝機能障害患者/肝機能正常患者）の両側 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において曝露量が 2 倍になる可能性は非常に低いと考えられた。
- 軽度肝機能障害患者において、オラパリブの蛋白結合率に肝機能障害による影響は認められなかった。
- 肝機能正常又は軽度肝機能障害を有する進行固形癌患者でオラパリブ単回投与後の安全性プロファイルにおいて臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.6.2.10 腎機能障害患者における薬物動態試験［海外試験］（D0816C00006 試験）

2.7.6.2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 97に示す。

表 97　試験方法の概略（D0816C00006 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： 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 300 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価する。 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	以下の 2 つのパートから構成される、非盲検非無作為化多施設共同比較第 I 相試験 • パート A：非盲検、並行群間比較試験 • パート B：パート A 投与後 2 週間以内に開始する反復投与試験 中等度腎機能障害患者を試験に組み入れる前に少なくとも 3 例の軽度腎機能障害患者で 3 カ月以上の安全性を評価した。
対象	標準治療が奏効しない 18 歳以上 75 歳以下の進行固形癌患者 腎機能障害患者は、試験開始の少なくとも 3 カ月前より腎機能障害の程度（軽度又は中等度）が安定している患者 腎機能障害の程度は以下の分類に従う。 腎機能正常患者：Cockcroft-Gault 式で算出した推定クレアチニンクリアランス（CrCL）値が 81 mL/min 以上の患者 軽度腎機能障害患者：Cockcroft-Gault 式で算出した推定 CrCL 値が 51～80 mL/min の患者 中等度腎機能障害患者：Cockcroft-Gault 式で算出した推定 CrCL 値が 31～50 mL/min の患者
症例数	目標症例数：42 例（腎機能正常患者、軽度又は中等度腎機能障害患者、各 12 例以上） 割付け例数：44 例 • 腎機能正常患者：15 例 • 軽度腎機能障害患者：15 例 • 中等度腎機能障害患者：14 例
治験薬	オラパリブ 100 及び 150 mg 錠
用法・用量	パート A オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与した。オラパリブ投与前 1

表 97　試験方法の概略（D0816C00006 試験）

項目	内容
	時間から投与後 2 時間は絶食とした。 パート B オラパリブ錠 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）bd を反復経口投与した。投与間隔は約 12 時間あけ、毎日ほぼ同じ時刻に投与した。
投与期間	パート A：単回投与 パート B：12 カ月（パート B への最終患者の移行日より）。パート B 期間中及びその後において、治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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。
評価項目	主要評価項目：薬物動態（パート A） C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、$t_{½}$、V_z/F、λ_z、CL_R 副次的評価項目：安全性及び忍容性（パート A 及び B） 有害事象（CTCAE v4.0 グレード別）、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数含む）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 探索的評価項目：蛋白結合（パート A） 投与 1 時間後のオラパリブの蛋白結合率
解析方法	薬物動態解析対象集団は、少なくとも1回オラパリブの投与を受け、投与後96時間まで薬物動態用の採血がすべて実施できた患者とした。安全性解析対象集団は、本試験に登録され、パートAで少なくとも1回オラパリブの投与を受けたすべての患者とした。 パートAでの統計解析の目的はオラパリブの体内動態に及ぼす腎機能の影響を評価することであった。AUC及びC_{max}を対数変換し、線形回帰分析により解析した。説明変数には連続変数としてCrCL及び年齢を設定した。回帰モデルにはCrCLの二乗項も説明変数として含めた。回帰係数（傾きのパラメータ）とその標準誤差より、腎機能正常患者に対する中等度及び軽度腎機能障害患者のオラパリブ曝露量の相対比について点推定値及び90% CIを算定した。 安全性に関するデータは記述統計を用いて要約し、一覧表を作成した。
治験実施施設	13 施設（5 カ国：英国、オランダ、ベルギー、デンマーク、フランス）
治験期間	2013 年 11 月 20 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート A のデータカットオフ日）

2.7.6.2.10.2 試験成績

本項では、パート A におけるデータのみ記載した。また、パート B のデータについては、補遺として報告する予定である。

2.7.6.2.10.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 98に示す。

56 例が登録され、このうち 44 例がパート A で治験薬の投与を受けた。44 例の内訳は腎機能正常患者が 15 例、軽度腎機能障害患者が 15 例、中等度腎機能障害患者が 14 例であった。1 例が有害事象のため試験を中止した。

有害事象のため試験を中止した 1 例を除く 43 例（97.7%）がパート B に移行した。

表 98　　症例の内訳（全患者）（D0816C00006 試験）

	例数（%）			
	腎機能正常患者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	合計
登録例 [a]	―	―	―	56
治験薬割付け例	15 (100)	15 (100)	14 (100)	44 (100)
治験薬非割付け例	―	―	―	12
選択基準不適格 [b]	―	―	―	12 (100)
パート A での投与例 [c]	15 (100)	15 (100)	14 (100)	44 (100)
パート A での非投与例 [c]	0	0	0	0
試験完了例（パート A）[d]	15 (100)	14 (93.3)	14 (100)	43 (97.7)
試験中止例（パート A）[d]	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)
有害事象 [e]	0	1 (100)	0	1 (100)
パート B 継続例 [f]	15 (100)	14 (100)	14 (100)	43 (100)

a　同意取得例
b　割合は治験薬非割付け例数を分母として算出
c　割合は治験薬割付け例数を分母として算出
d　割合は投与例数を分母として算出
e　割合はパート A での中止例数を分母として算出
f　割合はパート A での完了例数を分母として算出
D0816C00006 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

治験薬の投与を受けた 44 例を安全性解析対集団とした。

薬物動態解析対象集団は、投与後 96 時間まで薬物動態解析試料が得られた 42 例とした。薬物動態評価不能につき 4 例を薬物動態解析対象より除外した。

2.7.6.2.10.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 99に示す。

パート A では、性別は男性 19 例（43.2%）、女性 25 例（56.8%）、平均年齢は 61.9 歳（範囲 32～76 歳）であった。腎機能正常患者の平均年齢（57.1 歳）は、軽度及び中等度腎機能障害患者の平均年齢（63.5 歳及び 65.4 歳）より低かった。人種及び民族は白人及びヒスパニック系/ラテン系以外が大多数（各 43 例、97.7%）を占めていた。その他の人口統計学的特性は各群で類似しており、本試験に組み入れられた患者集団は、対象患者集団を代表する集団であると考えられた。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべき特性は認められなかった。

表 99　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）

人口統計学的特性	腎機能正常患者 15 例	軽度腎機能障害患者 15 例	中等度腎機能障害患者 14 例	合計 44 例
年齢（歳）				
例数	15	15	14	44
平均値	57.1	63.5	65.4	61.9
SD	9.90	6.92	12.86	10.52
中央値	55.0	63.0	68.0	63.5
最小値	40	50	32	32
最大値	72	75	76	76
年齢区分、例数（%）				
40 歳未満	0	0	1 (7.1)	1 (2.3)
40 歳以上 65 歳未満	11 (73.3)	10 (66.7)	2 (14.3)	23 (52.3)
65 歳以上	4 (26.7)	5 (33.3)	11 (78.6)	20 (45.5)
合計	15 (100)	15 (100)	14 (100)	44 (100)
身長（cm）				
例数	15	15	14	44
平均値	172.1	166.7	165.1	168.0
SD	9.09	10.64	7.56	9.50
中央値	170.0	169.0	164.5	167.5
最小値	161	149	153	149
最大値	190	180	178	190
体重（kg）				
例数	15	15	14	44
平均値	71.9	68.1	66.9	69.0
SD	8.84	14.14	8.37	10.79
中央値	73.0	68.0	66.5	68.5
最小値	60	49	54	49
最大値	87	87	84	87
BMI（kg/m^2）				
例数	15	15	14	44
平均値	24.24	24.30	24.54	24.35
SD	1.615	3.170	2.693	2.516
中央値	23.92	23.87	24.07	23.90
最小値	22.0	19.5	21.6	19.5
最大値	27.8	29.4	30.5	30.5
性別、例数（%）				
女性	10 (66.7)	8 (53.3)	7 (50.0)	25 (56.8)
男性	5 (33.3)	7 (46.7)	7 (50.0)	19 (43.2)
合計	15 (100)	15 (100)	14 (100)	44 (100)

表 99　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）

人口統計学的特性	腎機能正常患者 15 例	軽度腎機能障害患者 15 例	中等度腎機能障害患者 14 例	合計 44 例
人種、例数（%）				
白人	15 (100)	14 (93.3)	14 (100)	43 (97.7)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0
アジア人	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)
ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0	0	0	0
アメリカンインディアン/アラスカ先住民	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
合計	15 (100)	15 (100)	14 (100)	44 (100)
民族、例数（%）				
ヒスパニック系/ラテン系	1 (6.7)	0	0	1 (2.3)
ヒスパニック系/ラテン系以外	14 (93.3)	15 (100)	14 (100)	43 (97.7)
合計	15 (100)	15 (100)	14 (100)	44 (100)

SD：標準偏差
D0816C00006 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

治験薬の投与を受けた 44 例全例がベースライン時の ECOG PS は 1 以下（0：日常生活が制限なく行える 17 例〔38.6%〕、1：激しい活動は制限される 27 例〔61.4%〕）であった。ECOG PS を群間で比較したところ、PS 1 の患者の割合は、軽度の腎機能障害群 12 例（80.0%）及び中等度の腎機能障害群 9 例（64.3%）と比較して腎機能正常群で 6 例（40.0%）と少なかった。

癌診断時の AJCC 病期分類は、III 期若しくは IIIC 期（各 5 例、11.4%）又は IV 期（22 例、50.0%）の患者が過半数を占めた。IVA 期は 1 例（2.3%）であった。その他の患者の評価は I～IIIB 期であった（7 例、15.9%）。

原発腫瘍部位として最も多かったものは卵巣（13 例、29.5%）、腎臓（5 例、11.4%）、乳房（4 例、9.1%）であった。以下、膀胱、結腸直腸、食道、頭頸部（鼻咽頭、喉頭、気管を含む）、肺、腹膜、胸膜、前立腺、膵臓、結腸、直腸、睾丸、その他（いずれも 3 例以下）であった。ベースライン時に転移病変を有していた患者は 36 例（81.8%）、局所進行性病変のみを有していた患者は 2 例（4.5%）、局所進行性病変及び転移性病変の両方を有していた患者は 6 例（13.6%）であった。このパターンは 3 群間で同様であった。

2.7.6.2.10.2.3　薬物動態の結果

オラパリブ 300 mg を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移を図 21に、オラパリブの薬物動態パラメータを表 100に示す。また、腎機能正常患者に対する軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を表 101に、同様に腎機能正常患者に対する中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を表 102に示す。

軽度腎機能障害患者におけるオラパリブの AUC は腎機能正常患者に比べ 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）（表 101）。

軽度腎機能障害患者の CL_R（算術平均値：0.614 L/h）は、腎機能正常患者（1.48 L/h）に比べ 59%低かった。オラパリブの尿中排泄率（投与量に対する%、算術平均値）は、腎機能正常患者で 16%、軽度腎機能障害患者で 12%であった（表 100）。

中等度腎機能障害患者におけるオラパリブの AUC は腎機能正常患者に比べ 44%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.44、90% CI：1.10～1.89）。したがって、中等度腎機能障害患者の曝露量は腎機能正常患者の 2 倍になる可能性は低いと考えられた。C_{max} も中等度腎機能障害患者の方が 26%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.26、90% CI：1.06～1.48）（表 102）。

中等度腎機能障害患者の CL_R（算術平均値：0.299 L/h）は、腎機能正常患者（1.48 L/h）に比べ 80%低かった。中等度腎機能障害患者における未変化体の尿中排泄率（算術平均値：8%）は腎機能正常患者（16%）の半分であった（表 100）。

オラパリブの曝露量は腎機能障害患者の方が高く、これは腎機能障害患者の CL/F 及び V_z/F が腎機能正常患者に比べ低かったことを反映したものと考えられた。

オラパリブのクリアランス（CL_R 及び CL/F）は CrCL の低下に比例して低下し、腎機能と直接的な相関関係にあることが示された。

本試験において、中等度腎機能障害患者群の平均年齢は軽度腎機能障害患者群及び腎機能正常患者群の平均年齢よりわずかに高かった（表 99）。しかしながら、カプセル剤を用いた臨床試験（6 試験、患者合計 293 例）から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行ったところ、年齢はオラパリブのクリアランス（同様に、定常状態における C_{max} 及び AUC）に影響を与える有意な共変量ではなかった。

なお、オラパリブの血漿蛋白結合率と CrCL の間に相関関係は認められなかった。

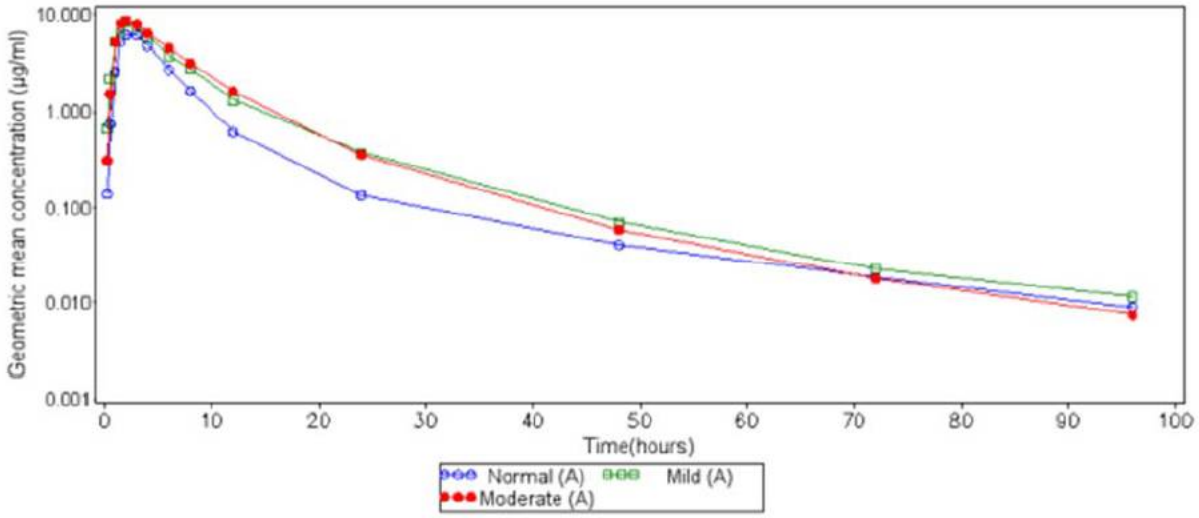


図 21　オラパリブ（300 mg）を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）

D0816C00006 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 100　オラパリブ（300 mg）を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）

パラメータ	記述統計量	腎機能正常患者 (CrCL: ≥81 mL/min) 14 例	軽度腎機能障害患者 (CrCL: 51～80 mL/min) 14 例	中等度腎機能障害患者 (CrCL: 31～50 mL/min) 14 例
C_{max} (µg/mL)	例数	12	13	13
	幾何平均値 [a]	7.227	9.081	9.977
	CV(%)[a]	31.0	40.6	44.2
t_{max} (h)	例数	12	13	13
	中央値	1.99	1.55	2.00
	最小値	1.07	1.00	1.00
	最大値	3.03	3.00	3.00
AUC (µg·h/mL)	例数	12	13	13
	幾何平均値 [a]	43.70	70.56	76.44
	CV(%)[a]	50.1	75.6	78.2
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	例数	12	13	13
	幾何平均値 [a]	39.97	62.80	69.19
	CV(%)[a]	48.3	70.3	71.6

表 100　オラパリブ（300 mg）を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）

パラメータ	記述統計量	腎機能正常患者 (CrCL: ≥81 mL/min) 14 例	軽度腎機能障害患者 (CrCL: 51～80 mL/min) 14 例	中等度腎機能障害患者 (CrCL: 31～50 mL/min) 14 例
CL/F (L/h)	例数	12	13	13
	算術平均値	7.598	5.285	4.788
	SD	3.649	3.876	2.904
V_z/F (L)	例数	12	13	13
	算術平均値	283.4	131.2	125.7
	SD	177.9	118.9	167.2
$t_{½}$ (h)	例数	12	13	13
	算術平均値	24.26	17.45	16.09
	SD	9.749	8.035	9.384
CL_R (L/h)	例数	7	8	7
	算術平均値	1.4810	0.6137	0.2989
	SD	0.4848	0.2859	0.1746
尿中未変化体排泄量 (mg)	例数	7	8	7
	算術平均値	47.260	37.260	24.170
	SD	8.043	17.050	12.020
尿中未変化体排泄率 (%)	例数	7	8	7
	算術平均値	15.750	12.420	8.058
	SD	2.681	5.683	4.006
ベースラインにおける CrCL (mL/min)[b]	例数	15	15	14
	算術平均値	108.7	60.1	41.7
	SD	21.98	8.10	5.77

a　幾何平均値及び CV（%）は対数変換したデータを用いて算出した。
b　安全性解析対象集団のデータ
CV：変動係数、SD：標準偏差
D0816C00006 試験の治験総括報告書　表 13 から抜粋

表 101　腎機能正常患者に対する軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）

パラメータ	軽度腎機能障害患者		腎機能正常患者		幾何最小二乗平均値の比（軽度/正常）	
	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_{max} (μg/mL)	13	9.52	12	8.30	1.15	1.04, 1.27
AUC (μg·h/mL)	13	71.61	12	57.55	1.24	1.06, 1.47
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	13	64.60	12	51.99	1.24	1.06, 1.45

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
例数は統計解析に供した患者数である。
説明変数には連続変数として CrCL 及び年齢を設定し、線形回帰分析により解析した。幾何最小二乗平均値は、患者の平均年齢を用いて算出した。
被験者番号[redacted]（腎機能正常患者）は胃の外科手術歴のために除外された。
被験者番号[redacted]（腎機能正常患者）は併用禁止薬であるクラリスロマイシンの服用が判明し除外された。
被験者番号[redacted]（軽度腎機能障害患者）はホメオパシー療法に使われる複数の薬剤（薬物相互作用の可能性は不明）の併用が判明し除外された。
D0816C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.3 から引用

表 102　腎機能正常患者に対する中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）

パラメータ	中等度腎機能障害患者		腎機能正常患者		幾何最小二乗平均値の比（中等度/正常）	
	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_{max} (μg/mL)	13	10.42	12	8.30	1.26	1.06, 1.48
AUC (μg·h/mL)	13	82.85	12	57.55	1.44	1.10, 1.89
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	13	74.66	12	51.99	1.44	1.11, 1.86

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
例数は統計解析に供した患者数である。
説明変数には連続変数として CrCL 及び年齢を設定し、線形回帰分析により解析した。幾何最小二乗平均値は、患者の平均年齢を用いて算出した。
被験者番号[redacted]（腎機能正常患者）は胃の外科手術歴のために除外された。
被験者番号[redacted]（中等度腎機能障害患者）はオラパリブの吸収に影響を与えると考えられる胃切除歴のために除外された。
被験者番号[redacted]（腎機能正常患者）は併用禁止薬であるクラリスロマイシンの服用が判明し除外された。
D0816C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.4 から引用

2.7.6.2.10.2.4　安全性の結果

本項では、パート A の安全性の結果を記載する。

2.7.6.2.10.2.4.1 曝露状況

パート A において 44 例全例にオラパリブ 300 mg を単回経口投与した。

2.7.6.2.10.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 103に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 104にそれぞれ示す。

安全性解析対象集団 44 例のうち 29 例（65.9%）に 59 件の有害事象が発現した。内訳は、軽度腎機能障害患者では 11 例（73.3%）、腎機能正常患者では 10 例（66.7%）及び中等度腎機能障害患者では 8 例（57.1%）であったが、この差は臨床的に重要ではないと考えられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は 3 群間で類似しており、安全性解析対象集団で 11 例（25.0%）に 14 件発現した。

表 103 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	腎機能正常患者 15 例	軽度腎機能障害患者 15 例	中等度腎機能障害患者 14 例	合計 44 例
全有害事象	10 (66.7)	11 (73.3)	8 (57.1)	29 (65.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	3 (20.0)	5 (33.3)	3 (21.4)	11 (25.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (6.7)	0	0	1 (2.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡以外）	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)
投与中止に至った有害事象	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	1 (6.7)	0	1 (2.3)

CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Event
a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b 治験担当医師による評価
その他の重要な有害事象はなかった。
D0816C00006 試験の治験総括報告書 表 14 から引用

最も多く認められた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（13 例、29.5%）、「一般・全身障害および投与部位の障害」（8 例、18.2%）であった。最も多く認められた有害事象（基本語、発現率 5%以上）は悪心（5 例、11.4%）、便秘（4 例、9.1%）、貧血、嘔吐及び咳嗽（各 3 例、6.8%）であった。その他の有害事象の発現例数はいずれも 2 例以下であった。

腎機能正常患者の 1 例で CTCAE グレード 3 の有害事象（低ナトリウム血症）が認められた。パート A で発現したその他の有害事象は CTCAE グレード 1 が 21 例、グレード 2 が 7 例であった。

表 104　主な有害事象（合計 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00006 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]			
	腎機能正常患者 15 例	軽度腎機能障害患者 15 例	中等度腎機能障害患者 14 例	合計 44 例
有害事象発現例数	10 (66.7)	11 (73.3)	8 (57.1)	29 (65.9)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	0	2 (14.3)	3 (6.8)
貧血	1 (6.7)	0	2 (14.3)	3 (6.8)
胃腸障害	4 (26.7)	7 (46.7)	2 (14.3)	13 (29.5)
腹痛	0	2 (13.3)	0	2 (4.5)
便秘	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (14.3)	4 (9.1)
悪心	3 (20.0)	2 (13.3)	0	5 (11.4)
嘔吐	1 (6.7)	2 (13.3)	0	3 (6.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (33.3)	1 (6.7)	2 (14.3)	8 (18.2)
無力症	0	1 (6.7)	1 (7.1)	2 (4.5)
疲労	1 (6.7)	0	1 (7.1)	2 (4.5)
発熱	1 (6.7)	1 (6.7)	0	2 (4.5)
神経系障害	0	1 (6.7)	1 (7.1)	2 (4.5)
浮動性めまい	0	1 (6.7)	1 (7.1)	2 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	2 (13.3)	0	4 (9.1)
咳嗽	2 (13.3)	1 (6.7)	0	3 (6.8)

a　有害事象発現例数（%）は、器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
パート A の初回投与日からパート B の初回投与前までに発現した有害事象を含めた。パート A で中止した場合は、最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 18.0
D0816C00006 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.7.6.2.10.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート A では死亡例はなかった。軽度腎機能障害患者 1 例（2.3%）に重篤な有害事象（CTCAE グレード 2 の無力症）が認められた。本事象はオラパリブ投与に関連なしと判断された。重篤な有害事象の一覧については、D0816C00006 試験の治験総括報告書の表 17 を参照のこと。また、軽度腎機能障害患者の別の 1 例は有害事象（CTCAE グレード 2 の嘔吐）により試験を中止した。

2.7.6.2.10.2.4.4　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）で臨床的に重要な異常値はみられなかった。

2.7.6.2.10.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、心電図検査及び身体所見に臨床的に重要な異常値はみられなかった。また、バイタルサイン測定値の異常に関連する有害事象もなかった。

2.7.6.2.10.3 結論

- オラパリブ（300 mg、錠剤）を腎機能障害患者に単回投与したとき、オラパリブの曝露量（C_{max}及びAUC）は腎機能正常患者に投与したときと比較して概ね高値を示した。

軽度腎機能障害患者

  - 腎機能正常患者に比べ、オラパリブの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）。
  - CL_R（算術平均値）は、腎機能正常患者に比べ59%低かった。
  - 未変化体の尿中排泄率（投与量に対する%、算術平均値）は腎機能正常患者の16%に比べ12%であった。

中等度腎機能障害患者

  - 腎機能正常患者に比べ、オラパリブの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）。
  - CL_R（算術平均値）は、腎機能正常患者に比べ80%低かった。
  - 未変化体の尿中排泄率は（8%）は、腎機能正常患者（16%）の半分であった。

- 腎機能障害患者におけるオラパリブの曝露量の増加は、腎機能正常患者に比べCL/F及びV_z/Fが低かったことを反映したものと考えられた。
- オラパリブの血漿蛋白結合率とCrCLの間に相関関係は認められなかった。
- オラパリブのクリアランス（CL_R及びCL/F）はCrCLの低下に比例して低下し、腎機能と直接的な相関関係にあることが示された。
- 報告されたほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、パートAにおけるオラパリブの忍容性は許容できるものであった。
- パートAで得られた安全性データは、オラパリブの既知の安全性プロファイルとほぼ同様であった。

2.7.6.2.11 薬物相互作用試験（イトラコナゾール［CYP3A4 阻害剤］）［海外試験］（D0816C00007 試験）

2.7.6.2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 105に示す。

表 105 試験方法の概略（D0816C00007 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： 進行固形癌患者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併用の影響を評価する。 副次的目的： • イトラコナゾール併用及び非併用下でオラパリブ錠を経口投与後のオラパリブの体内動態を評価する。 • 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を評価する。 • オラパリブ錠の単回投与（パート A）及び反復投与（パート B）での QTc に対する影響を評価する。 • 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。
治験デザイン	3 つのパートからなる非無作為化、非盲検、第 I 相試験 試験のフローチャートを図 22に示す。
対象	標準治療が奏効しない、又は効果的な標準治療のない組織学的又は細胞学的に固形癌と確認された 18 歳以上の患者
症例数	目標症例数：48 例（評価可能な患者 42 例を試験完了とするため） 割付け例数：59 例
治験薬	オラパリブ 100 及び 150 mg 錠
用法・用量	パート A：投与 1 日目にオラパリブ 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）を絶食下で単回経口投与した。投与 5 日目から 11 日目までイトラコナゾール 200 mg od を 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 錠を 1 錠）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 B：オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を 5 日間、経口投与 パート C：オラパリブ 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を経口投与
投与期間	パート A：オラパリブ 100 mg を絶食下で 2 回単回経口投与した。1 回目（投与 1 日目）は単独投与、2 回目（投与 9 日目）はイトラコナゾールとの併用投与であった。イトラコナゾールは 200 mg を 7 日間（投与 5～11 日目）反復投与した。 パート B：パート A のイトラコナゾール最終投与後 7～14 日間の休薬後、オラパリブ 300 mg bd を 5 日間経口投与した。

表 105　試験方法の概略（D0816C00007 試験）

項目	内容
	パート C：パート B 終了後、引き続きオラパリブ 300 mg bd を 12 カ月間（パート C での最終患者登録以降）投与した。パート C の期間中又は終了後、治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、病勢進行を認める、又は臨床的ベネフィットがないと判断するまで、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。
評価項目	主要評価項目： パート A（オラパリブ）：C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$ 副次的評価項目： パート A（オラパリブ）：t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、CL/F、V_z/F、λ_z、$t_{½}$、$AUC_{(0-12)}$ パート B（オラパリブ）：$t_{ss,max}$、$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,min}$、$AUC_{(0-\tau)}$、$C_{ss,avg}[AUC_{(0-\tau)}/\tau]$、FI $(C_{max}-C_{min}/C_{avg}) \times 100\%$、$CL_{ss}/F$ パート A（イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール）：C_{max}、$AUC_{(0-\tau)}$、t_{max}、CL/F（イトラコナゾールのみ） QT、QTc 間隔（パート A 及びパート B） 安全性評価項目（全パート）： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
解析方法	安全性解析対象集団は、本試験に登録され、パート A 及びパート B で少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けたすべての患者を含めた。薬物動態解析対象集団は、本試験に登録され、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、少なくとも 1 回の投与期間に評価可能な薬物動態プロファイルが得られた集団とした。いずれの投与期間においても薬物動態プロファイル評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた場合、該当する患者は薬物動態解析対象集団から除外した。パート A の統計解析の目的は、オラパリブの体内動態に対するイトラコナゾールの影響を評価することであった。オラパリブの主要な薬物動態パラメータ AUC（AUC を適切に評価できない場合は $AUC_{(0-t)}$）及び C_{max} について、統計解析を実施した。オラパリブの C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$を対数変換し、処置（イトラコナゾール併用の有無）を固定効果、患者を変量効果として混合効果モデルを用いた ANOVA により解析した。C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$での処置間の差について点推定値及び両側 90% CI を算出した。それらの逆対数を求めることにより、C_{max}、AUC 及び $AUC_{(0-t)}$の処置間での相対比及びその 90% CI を算出した。AUC（及び/又は $AUC_{(0-t)}$）及び C_{max} について 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内にあれば、イトラコナゾールの併用投与によるオラパリブの体内動態への影響はないと判断した。 t_{max} の解析では Wilcoxon の符号付順位検定を適用し、処置間の差（オラパリブとオラパリブ+イトラコナゾールとの比較）について、Hodges-Lehman 推定値とその 90% CI を示した。 安全性に関するデータは記述統計を用いて要約し、一覧表を作成した。
治験実施施設	11 施設（4 カ国：英国、ベルギー、デンマーク、オランダ）
治験期間	2013 年 10 月 4 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート C のデータカットオフ日）

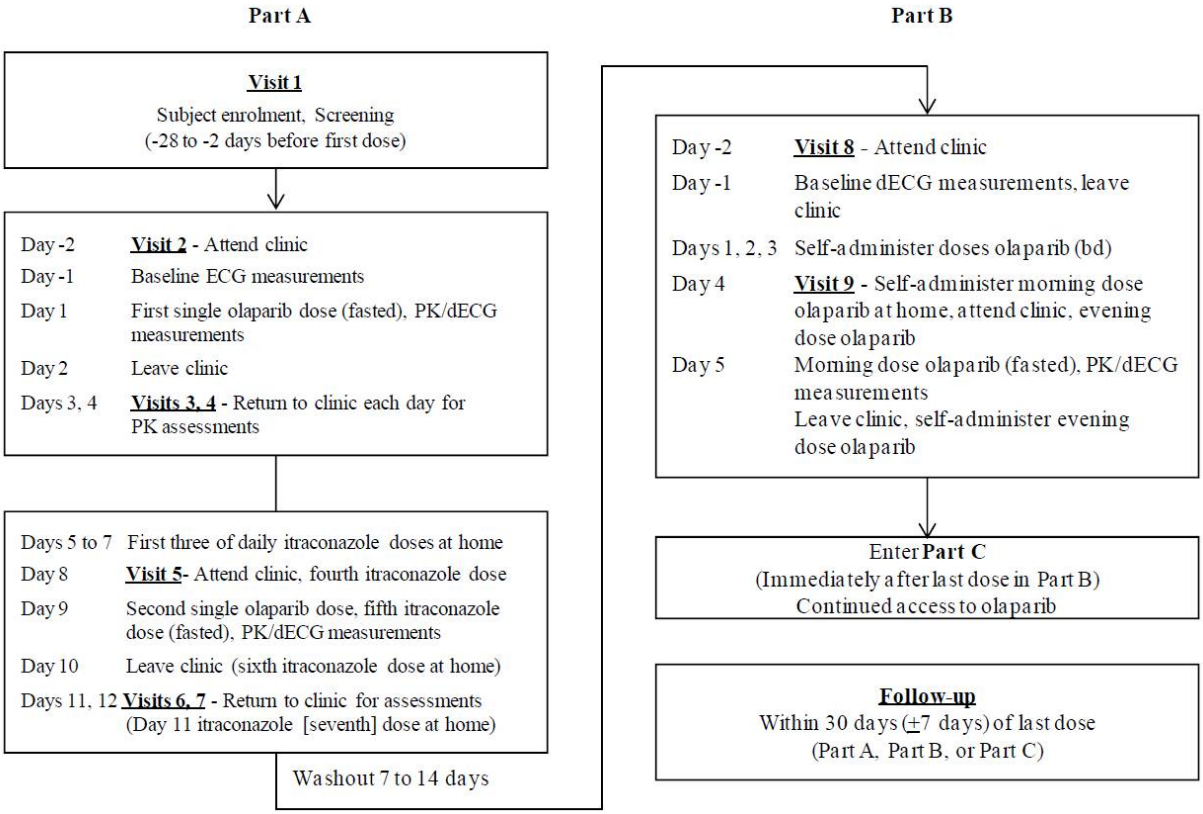


図 22　　試験のフローチャート（D0816C00007 試験）

bd：1 日 2 回、dECG：デジタル心電図検査、PK：薬物動態
D0816C00007 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.11.2 試験成績

2.7.6.2.11.2.1　症例の内訳

症例の内訳を表 106（パート A 及び B）、表 107（パート C）にそれぞれ示す。

本試験に 84 例が登録された。このうち 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 に移行した。1 例はパート B に移行せず、パート C に移行した。パート B に移行した 58 例中 5 例が試験を中止した。中止の理由は、病勢進行による死亡 1 例、有害事象による中止 2 例、臨床症状の悪化（グレード 2 の嘔吐及び脳転移の疑い）1 例、患者の意思による中止 1 例であった。パート C に移行した患者は合計で 54 例（91.5%）であった。

表 106　症例の内訳（パート A 及び B）（D0816C00007 試験）

	例数（%）
	合計
登録例 [a]	84
治験薬割付け例	59
治験薬非割付け例	25
選択基準不適格 [b]	25 (100)
治験薬投与例 [c]	59 (100)
治験薬非投与例 [c]	0
試験完了例（パート A）[d]	59 (100)
試験中止例（パート A）[d]	0
試験完了例（パート B）[d]	53 (89.8)
試験中止例（パート B）[d]	5 (8.5)
有害事象 [e]	2 (40.0)
死亡 [e]	1 (20.0)
患者の意思 [e]	1 (20.0)
その他 [e]	1 (20.0)
パート C 継続例 [f]	54 (91.5)

a　同意取得例
b　割合は治験薬非割付け例を分母として算出
c　割合は治験薬割付け例を分母として算出
d　割合は治験薬投与例を分母として算出
e　割合はパート B での試験中止例を分母として算出
f　割合はパート A 及び/又はパート B での試験完了例を分母として算出
注：被験者番号 [redacted] はパート A 完了後パート B に移行せず、パート C 継続中
D0816C00007 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

パート C 完了例は 3 例（5.6%、12 カ月間の投与を完了）、中止例は 51 例（94.4%）であった。完了例の 3 例は、データカットオフ時点でオラパリブの投与を継続しており、原発腫瘍部位は、乳房、胆管、尿道であった。パート C 中止例における中止理由の大多数（36 例、70.6%）は病勢進行であった。その他の中止理由は、治療効果の欠如（6 例、11.8%）、病勢進行による死亡（6 例、11.8%）、有害事象（3 例、5.9%）であった。

安全性解析対象集団には、パート A 及び B に組み入れられ、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けた 59 例全例が含まれた。薬物動態解析対象集団には、オラパリブの投与を受け、評価可能な薬物動態プロファイルを有した 57 例を含めた。QT 解析対象集団には、割り付けされた 59 例全例を含めた。

表 107　症例の内訳（パート C）（D0816C00007 試験）

	例数（%）
登録例 [a]	84
治験薬割付け例	59
治験薬投与例（パート C）	54
試験完了例（パート C）[b]	3 (5.6)
試験中止例（パート C）[b]	51 (94.4)
死亡 [c]	6 (11.8)
有害事象 [c]	3 (5.9)
病勢進行 [c]	36 (70.6)
治療効果の欠如 [c]	6 (11.8)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
a　同意取得例
b　割合はパート C への移行例を分母として算出
c　病勢進行による死亡。割合はパート C での試験中止例を分母として算出
12 カ月以上投与を受けた患者を試験完了例とした。
D0816C00007 試験の治験総括報告書補遺　表 1 から引用

2.7.6.2.11.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 108に示す。

患者集団の性別は、男性 17 例、女性 42 例であり、平均年齢（範囲）は 60.3 歳（34～82 歳）、人種は白人が 93.2%を占め、ヒスパニック系/ラテン系はいなかった。

ベースライン時の ECOG PS が 1 以下であった患者は 59 例中 57 例（96.6%）であり、内訳は PS が 0（日常生活が制限なく行える）の患者が 25 例（42.4%）、PS が 1（激しい活動は制限される）の患者が 32 例（54.2%）であった。

最も多かった原発腫瘍部位は、卵巣 20 例（33.9%）、膵臓 7 例（11.9%）、直腸 4 例（6.8%）、乳房、結腸直腸、頭頸部、子宮頸部、結腸が各 3 例（5.1%）、肺、腹膜、子宮、胆道が各 2 例（3.4%）、中枢神経、卵管、胆膵管、尿道が各 1 例（1.7%）であった。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性及び疾患特性は、対象となる患者集団の特性を代表するものであると考えられた。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべき特性は認められなかった。

表 108　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）

	合計 59 例
年齢（歳）	
例数	59
平均値	60.3
SD	9.56
中央値	61.0
最小値	34
最大値	82
年齢区分、例数（%）	
40 歳未満	1 (1.7)
40 歳以上 65 歳未満	38 (64.4)
65 歳以上	20 (33.9)
合計	59 (100)
身長（cm）	
例数	59
平均値	167.0
SD	9.64
中央値	167.0
最小値	149
最大値	192
体重（kg）	
例数	57
平均値	74.6
SD	19.41
中央値	70.0
最小値	41
最大値	136
BMI（kg/m^2）	
例数	57
平均値	26.59
SD	5.668
中央値	24.44
最小値	18.2
最大値	43.0
性別、例数（%）	
女性	42 (71.2)
男性	17 (28.8)
合計	59 (100)
人種、例数（%）	

表 108　人口統計学的及びその他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）

	合計 59 例
白人	55 (93.2)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (1.7)
アジア人	2 (3.4)
ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0
アメリカンインディアン/アラスカ先住民	0
その他	1 (1.7)
合計	59 (100)
民族、例数（%）	
ヒスパニック系/ラテン系	0
ヒスパニック系/ラテン系以外	59 (100)
合計	59 (100)

SD：標準偏差
D0816C00007 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.11.2.3　薬物動態の結果

オラパリブの単独投与時（投与 1 日目）及びイトラコナゾールとの併用投与時（投与 9 日目）に採血を行い、薬物動態を評価した。

オラパリブを単独及びイトラコナゾールと併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移を図 23に、オラパリブの薬物動態パラメータを表 109に、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（C_{max} 及び AUC）の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を表 110に示す。

イトラコナゾールとオラパリブを併用投与したとき、オラパリブの C_{max} はオラパリブ単独投与時と比較し 1.42 倍（90% CI：1.33～1.52）に有意に増加した。また、オラパリブの吸収はわずかに遅延し、オラパリブの t_{max}（中央値）は単独投与時で 1.03 時間（範囲：0.5～8.25 時間）、イトラコナゾール併用投与時で 1.50 時間（0.5～12 時間）であった。イトラコナゾール併用によりオラパリブの AUC は 2.70 倍（90% CI：2.44～2.97）に有意に増加し、CL/F 及び V_z/F は低下したが、$t_{½}$（算術平均値）は 15 時間で変わらなかった。

イトラコナゾール（200 mg od）の反復投与 5 日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、同じ投与レジメンで実施された過去の相互作用試験で報告されている曝露量と同程度であり、その試験ではイトラコナゾールによる有意な CYP3A4 阻害が認められている。

パート B のオラパリブ 300 mg bd 投与後の曝露量は、過去に実施した 300 mg（錠剤）空腹時投与の試験で認められた曝露量の範囲内にあった。

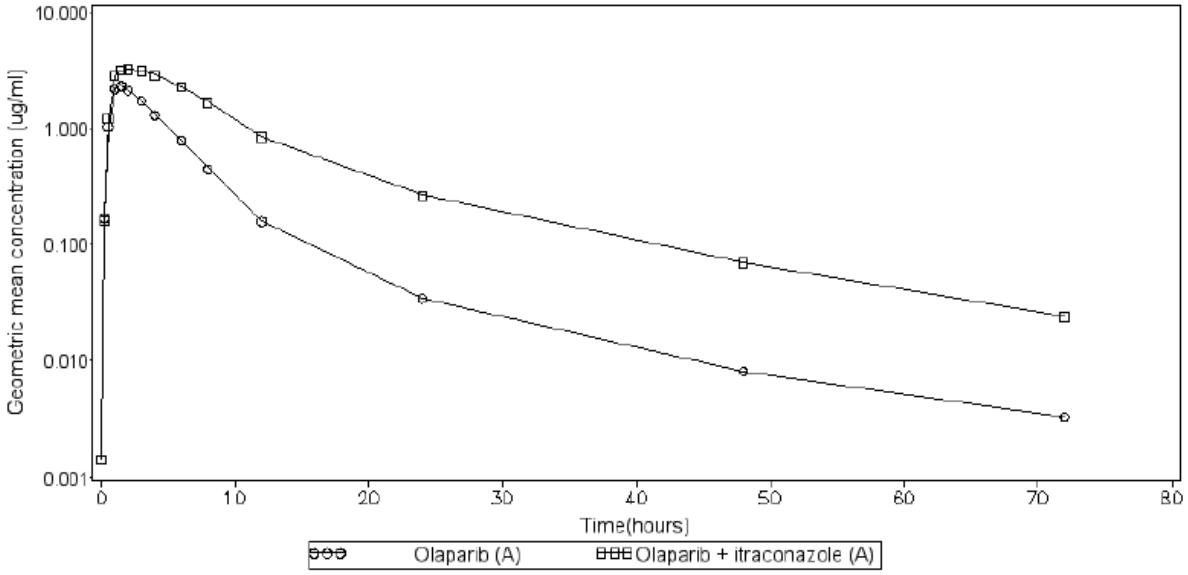


図 23　オラパリブ 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg od）と併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：パート A（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）

定量下限（<0.0005 μg/mL）未満の血漿中濃度は欠測値として扱った。
D0816C00007 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 109　オラパリブ 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg od）と併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）

パラメータ	記述統計量	オラパリブ 57 例	オラパリブ+ イトラコナゾール 57 例
C_{max} (μg/mL)	例数	56	53
	幾何平均値 [a]	2.992	4.236
	CV (%)[a]	48.2	37.7
t_{max} (h)	例数	56	55
	中央値	1.03	1.50
	最小値	0.48	0.50
	最大値	8.25	12.00
AUC (μg·h/mL)	例数	53	49
	幾何平均値 [a]	14.78	40.09
	CV (%)[a]	75.4	72.1
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	例数	52	52
	幾何平均値 [a]	15.21	39.52
	CV (%)[a]	76.0	68.8
CL/F (L/h)	例数	53	49

表 109 オラパリブ 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg od）と併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）

パラメータ	記述統計量	オラパリブ 57 例	オラパリブ+イトラコナゾール 57 例
	算術平均値	8.162	3.054
	SD	4.610	2.104
V_z/F (L)	例数	53	49
	算術平均値	191.8	75.14
	SD	172.4	81.27
$t_{½}$ (h)	例数	53	49
	算術平均値	15.01	15.55
	SD	8.234	6.435

a 幾何平均値及び CV (%)は対数変換したデータを用いて算出した。

被験者番号 [redacted] は過去に胃切除手術を受けていたことから、解析から除外した。被験者番号 [redacted] は投与されたイトラコナゾール製剤（経口液剤）が規定（錠剤）と異なっていたことから、イトラコナゾール併用投与時のデータのみを解析から除外した。被験者番号 [redacted] はイトラコナゾール 200 mg od ではなく、100 mg od の投与を受けたため、イトラコナゾール併用投与時のデータのみを解析から除外した。被験者番号 [redacted] は血清クレアチニンから算出される CrCL が選択基準に合致していなかったため、解析から除外した。被験者番号 [redacted] は、血漿検体の取扱い不備により、サンプルの完全性が保証できなかったことから、解析から除外した。

CV：変動係数、SD：標準偏差
D0816C00007 試験の治験総括報告書 表 13 から抜粋

表 110 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（C_{max} 及び AUC）の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）

比較	パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	90% CI
オラパリブ+イトラコナゾール /オラパリブ	C_{max}	1.42	1.33, 1.52
	AUC	2.70	2.44, 2.97
	$AUC_{(0-t)}$	2.66	2.41, 2.93

D0816C00007 試験の治験総括報告書 表 14 から引用

2.7.6.2.11.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.11.2.4.1 曝露状況

パート A ではオラパリブ 100 mg を投与 1 及び 9 日目に単回投与した。また、投与 5～11 日目にイトラコナゾール 200 mg を投与した。パート B ではオラパリブ（1 日 2 回）を 5 日間投与した。パート C では実投与期間に基づく総投与日数（7019 日）は総投与期間（7164 日）よりやや

短かった。しかし、（患者 1 人当たりの）実投与期間及び総投与期間に基づく平均投与期間は同様であった（130.0 日及び 132.7 日）。

2.7.6.2.11.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.11.2.4.2.1 パート A 及び B の有害事象

パート A のオラパリブ単回投与を受けた患者の 44.1%、オラパリブとイトラコナゾール併用投与を受けた患者の 57.6%、及びパート B の患者の 57.6%において、1 件以上の有害事象が認められた。発現した有害事象の多くは胃腸障害に由来する事象であり、CTCAE グレード 2 以下の事象であった。発現した有害事象の数及び種類は、本試験で対象とした患者集団で予測されるものであり、オラパリブの安全性プロファイルと一致していた（表 111）。パート A のオラパリブ単回投与で多く発現した有害事象は、下痢及び悪心（各 4 例、6.8%）であった。パート A のオラパリブとイトラコナゾールとの併用投与で多く発現した有害事象は、便秘（6 例、10.2%）であった。パート B で多く発現した有害事象は、疲労（13 例、22.0%）であった（表 112）。オラパリブの単回投与は、イトラコナゾールとの併用投与と比較し、オラパリブの安全性プロファイルに臨床的に重要な相違は認められなかった。パート A 及び B のいずれでもオラパリブの安全性に関する新たな所見は認められなかった。

表 111 有害事象の分類別発現例数：パート A 及び B（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	パート A			パート B
	オラパリブ 59 例	オラパリブ+ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ 59 例	合計 59 例	オラパリブ 300 mg bd 59 例
全有害事象	26 (44.1)	34 (57.6)	43 (72.9)	34 (57.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	9 (15.3)	10 (16.9)	17 (28.8)	20 (33.9)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (3.4)	6 (10.2)	8 (13.6)	5 (8.5)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	0	3 (5.1)	3 (5.1)	3 (5.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (1.7)	6 (10.2)	7 (11.9)	2 (3.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	0	0	1 (1.7)

a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。

b 治験担当医師による判断

パート A（オラパリブ又はオラパリブ+イトラコナゾール）の初回投与日から最終投与日の間に発現した有害事象とした。投与中止例では、治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象とした。

オラパリブ（パート A）には、オラパリブ初回投与からイトラコナゾール初回投与までに発現した有害事象を含めた。オラパリブ+イトラコナゾール（パート A）には、イトラコナゾール初回投与からパート B のオラパリブ初回投与までに発現した有害事象を含めた。オラパリブ 300 mg bd（パート B）には、パート B のオラパリブ初回投与からパート C のオラパリブ初回投与まで（投与中止例では、治験薬の最終投与後 30 日まで）に発現した有害事象を含めた。
D0816C00007 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

表 112　主な有害事象（発現率≥5%）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A 及び B（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	パート A			パート B
	オラパリブ 59 例	オラパリブ+ イトラコナゾール 59 例	合計 59 例	オラパリブ 300 mg bd 59 例
有害事象発現例数	26 (44.1)	34 (57.6)	43 (72.9)	34 (57.6)
胃腸障害				
腹痛	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.1)	1 (1.7)
便秘	2 (3.4)	6 (10.2)	8 (13.6)	1 (1.7)
下痢	4 (6.8)	4 (6.8)	8 (13.6)	4 (6.8)
消化不良	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.1)	0
悪心	4 (6.8)	4 (6.8)	8 (13.6)	11 (18.6)
嘔吐	2 (3.4)	4 (6.8)	5 (8.5)	7 (11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2 (3.4)	5 (8.5)	7 (11.9)	13 (22.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	0	0	3 (5.1)
低カリウム血症	1 (1.7)	3 (5.1)	4 (6.8)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0	3 (5.1)	3 (5.1)	0
神経系障害				
頭痛	1 (1.7)	5 (8.5)	5 (8.5)	3 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (1.7)	3 (5.1)	4 (6.8)	0
呼吸困難	0	2 (3.4)	2 (3.4)	3 (5.1)
口腔咽頭痛	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.1)	0

a　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
パート A（オラパリブ又はオラパリブ+イトラコナゾール）の初回投与日から最終投与日の間に発現した有害事象を示す。投与中止例では、治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象とした。
オラパリブ（パート A）には、オラパリブ初回投与からイトラコナゾール初回投与までに発現した有害事象を含めた。オラパリブ+イトラコナゾール（パート A）には、イトラコナゾール初回投与からパート B のオラパリブ初回投与までに発現した有害事象を含めた。オラパリブ 300 mg bd（パート B）には、パート B のオラパリブ初回投与からパート C のオラパリブ初回投与まで（投与中止例では、治験薬の最終投与後 30 日まで）に発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 17.0

D0816C00007 試験の治験総括報告書　表 19 から引用

2.7.6.2.11.2.4.2.2　パート C の有害事象

パート C では有害事象は 51 例（94.4%、401 件）に認められた。オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象は 41 例（75.9%、129 件）に認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 8 例（14.8%）に 26 件認められ、うち 6 例に発現した 11 件はオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された（表 113）。

パート C で最も多く発現した有害事象は器官別大分類で「胃腸障害」に分類される事象（41 例、75.9%）であり、その内訳は悪心（21 例、38.9%）、嘔吐（18 例、33.3%）、腹痛（14 例、25.9%）、下痢（10 例、18.5%）、消化不良及び便秘（各 8 例、14.8%）、上腹部痛（6 例、11.1%）であった。パート C で発現したその他の主な有害事象は、疲労（19 例、35.2%）、貧血（13 例、24.1%）、食欲減退（11 例、20.4%）であった（表 114）。

表 113　有害事象の分類別発現例数：パート C（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]
	54 例
全有害事象	51 (94.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	41 (75.9)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	8 (14.8)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	6 (11.1)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	7 (13.0)
重篤な有害事象（死亡以外）	7 (13.0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	4 (7.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡以外）[b]	4 (7.4)
投与中止に至った有害事象	2 (3.7)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象 [b]	2 (3.7)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。

b　治験担当医師による判断

パート C の初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。その他の重要な有害事象の発現はなかった。

試験 D0816C00007 の治験総括報告書補遺　表 3 及び表 11.3.2.1 から作成

表 114　主な有害事象（発現例数≥5 例）の器官別大分類及び基本語別集計：パート C（安全性解析対象集団）（D0816C00007 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a] 54 例
有害事象発現例数	51 (94.4)
血液およびリンパ系障害	19 (35.2)
貧血	13 (24.1)
胃腸障害	41 (75.9)
腹痛	14 (25.9)
上腹部痛	6 (11.1)
便秘	8 (14.8)
下痢	10 (18.5)
消化不良	8 (14.8)
悪心	21 (38.9)
嘔吐	18 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (44.4)
疲労	19 (35.2)
末梢性浮腫	5 (9.3)
代謝および栄養障害	13 (24.1)
食欲減退	11 (20.4)
筋骨格系および結合組織障害	18 (33.3)
背部痛	6 (11.1)
神経系障害	19 (35.2)
頭痛	5 (9.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (33.3)
呼吸困難	6 (11.1)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
a　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。パート C の初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含む。
MedDRA/J Version 18.0
D0816C00007 試験の治験総括報告書補遺　表 4 から引用

2.7.6.2.11.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象はいずれのパートでも認められなかった。

パート A では病勢進行による死亡（転移癌）が 1 例に認められた。パート B では死亡例は認められなかった。パート C では病勢進行による死亡が 7 例に認められた（悪性新生物進行 4 例、新生物進行、安楽死、膵癌）。死亡例の一覧については、D0816C00007 試験の治験総括報告書 表 21 及び D0816C00007 試験の治験総括報告書補遺 表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

重篤な有害事象は、パート A のオラパリブ単独投与では 1 例（1.7%）、オラパリブとイトラコナゾールの併用投与では 6 例（10.2%）に認められ、パート B では 2 例（3.4%）に認められた。

パート A 及び B で認められた重篤な有害事象のうち 3 例がオラパリブ投与との因果関係が否定されなかった。パート C では 7 例（13.0%）に重篤な有害事象が認められ、このうちの 4 例がオラパリブ投与との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象の一覧については D0816C00007 試験の治験総括報告書 11.3.4.2 項及び D0816C00007 試験の治験総括報告書補遺 表 11.3.4.2.2 を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は、パート A では 1 例（1.7%）、パート B では 2 例（3.4%）、パート C では 2 例（3.7%）に認められた。

2.7.6.2.11.2.4.4 臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値の異常は認められなかった。

2.7.6.2.11.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床的に重要なバイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目の異常所見は認められなかった。また、QT 間隔に対しオラパリブによる臨床的に重要な影響は認められなかった。

パート A でオラパリブを単独投与したとき、投与 2 時間後に QTcF のベースラインからの増加（平均値 2.3 ms〔SD 7.31〕）がみられた。30 ms を超える QTcF 値のベースラインからの増加が 1 例（1.7%）、30 ms を超える減少が 2 例（3.4%）にみられたが、60 ms 又は 90 ms を超える増加又は減少を認めた患者はなかった。QTcF 絶対値が 450 ms を超えた患者は 7 例（12.1%）、480 ms 又は 500 ms を超えた患者はいなかった。

パート A でオラパリブとイトラコナゾールを併用投与したとき、QTcF のベースラインからの増加が投与 30 分後、1 時間後、1 時間 30 分後、2 時間後、3 時間後、及び 4 時間後にそれぞれみられた（増加量の平均値が最大となったのは 2 時間後の 2.8 ms〔SD 7.20〕）。30 ms を超える QTcF のベースラインからの増加はみられなかったが、減少が 1 例（1.7%）にみられた。60 ms 又は 90 ms を超える増加又は減少を認めた患者はいなかった。QTcF の絶対値が 450 ms を超えた患者が 6 例（10.3%）にみられたが、480 ms 又は 500 ms を超えた患者はいなかった。

パート B でオラパリブを単独投与したとき、QTcF 値のベースラインからの増加が投与 1 時間後、1 時間 30 分後、2 時間後、及び 3 時間後にそれぞれみられた（増加量の平均値が最大となったのは 1 時間 30 分後の 3.1 ms〔SD 8.90〕）。30 ms を超える QTcF のベースラインからの増加はみられなかったが、30 ms を超える減少が 3 例（6.0%）にみられた。60 ms 又は 90 ms を超える増加又は減少を認めた患者はいなかった。QTcF の絶対値が 450 ms を超えた患者が 3 例（6.0%）にみられたが、480 ms 又は 500 ms を超えた患者はいなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

- 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、それぞれオラパリブ単独投与時と比較して 1.42 倍（90% CI：1.33～1.52）及び 2.70 倍（90% CI：2.44～2.97）に統計学的に有意に増加した。
- イトラコナゾール（200 mg od）の反復投与 5 日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、同じ投与レジメンで実施された過去の相互作用試験で報告されている曝露量と同程度であり、その試験ではイトラコナゾールによる有意な CYP3A4 阻害が認められている。

- オラパリブ 300 mg bd 反復投与後の曝露量は、過去に実施した 300 mg（錠剤）空腹時投与の試験で認められた曝露量の範囲内にあった。
- 本試験のオラパリブ 100 mg 単回投与後及び 300 mg bd 反復投与後において、QTc 間隔に対するオラパリブの臨床的に重要な影響は認められなかった。
- 本試験で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、オラパリブの忍容性は許容可能であると考えられた。
- 本試験で得られた安全性データは、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.2.12 薬物相互作用試験（リファンピシン［CYP 誘導剤］）［海外試験］（D0816C00008 試験）

2.7.6.2.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 115に示す。

表 115 試験方法の概略（D0816C00008 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	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併用の影響を評価する。 副次的目的： • リファンピシン併用及び非併用下でオラパリブ錠を経口投与後のオラパリブの体内動態を評価する。 • リファンピシンの曝露量を評価する。 • リファンピシンによる CYP 誘導を評価する。 • 進行固形癌患者を対象に、オラパリブ錠の単回及び反復経口投与での安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	2 つのパートからなる非無作為化、非盲検、多施設共同試験 試験のフローチャートを図 24に示す。
対象	標準治療が奏効しない、又は効果的な標準治療のない組織学的又は細胞学的に固形癌と確認された 18 歳以上の患者
症例数	目標症例数：18 例（評価可能な患者 16 例を試験完了とするため） 割付け例数：22 例
治験薬	オラパリブ 100 mg 及び 150 mg 錠
用法・用量	パート A：投与 1 日目にオラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を絶食下（投与 2 時間後まで絶食）で単回経口投与した。投与 5 日目から 17 日目までリファンピシン 600 mg od を 13 日間、朝食前に経口投与した。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 B：オラパリブ錠 300 mg bd（150 mg 錠を 2 錠）を経口投与
投与期間	パート A：オラパリブ錠 300 mg の単回投与を 2 回（投与 1 及び 14 日目）実施し、リファンピシン 600 mg od の反復投与を 13 日間（投与 5～17 日目）実施した。 パート B：パート A を終了し、7～14 日休薬後に、引き続きオラパリブ 300 mg bd を 12 カ月間（パート B での最終患者登録以降）、治験担当医師及び患者が投与継続が適切であると判断した場合、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がないと判断するまで、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。

表 115　試験方法の概略（D0816C00008 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： オラパリブ：C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC 副次的評価項目： オラパリブ：t_{max}、$t_{½}$、λ_z、$AUC_{(0-t)}$、CL/F、V_z/F 血漿中リファンピシン濃度（リファンピシン投与期間中） 4β-ヒドロキシコレステロール（CYP3A4 活性の指標、リファンピシン投与期間中） 安全性評価項目：パート A 及びパート B 有害事象（CTCAE v4.0 グレード別）、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数を含む）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
解析方法	パート A では、2 つの解析対象集団により検討した。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、投与後のデータが利用可能なすべての患者を含めた。薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、少なくともいずれかの処置時（リファンピシンの併用の有無）に評価可能な薬物動態プロファイルが得られた（パート A でのオラパリブ又はオラパリブ+リファンピシン投与時の薬物動態プロファイルのいずれかが得られた患者）全患者を含めた。いずれの処置でも薬物動態プロファイル評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた場合、該当する患者は薬物動態解析対象集団から除外した。パート B は安全性解析対象集団のみを対象とした。 パート A の統計解析の目的は、オラパリブの体内動態に対するリファンピシンの影響を評価することであった。C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$及び 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度について、対数変換した後、処置（リファンピシンの併用の有無）を固定効果、患者を変量効果として混合効果モデルを用いた ANOVA により解析した。C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$及び 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度について処置間の差の点推定値及び 90% CI を以下の比較方法に従って算出した。 • C_{max}、AUC、及び $AUC_{(0-t)}$：オラパリブ+リファンピシン併用投与時/オラパリブ単独投与時の比 • 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度：投与 17 日目/投与 5 日目の比 それぞれの信頼区間は t 分布に基づいて算出した。分散は直線回帰モデルの残差平方和を用いて推定し、両処置で同程度と仮定した。 点推定値及び 90% CI は、対数逆変換により処置の相対比の点推定値（幾何平均値）及び CI による区間推定値として提示した。点推定値の比の 90% CI の下限値が 0.5 未満になるとき（すなわち、オラパリブ単独投与に比較してリファンピシン併用投与によりオラパリブの AUC あるいは C_{max} が 50%以上低下）、リファンピシン併用による相互作用ありと判断した。 t_{max} の解析では、処置間の差（［オラパリブ+リファンピシン併用投与］-オラパリブ単独投与）について Wilcoxon の符号付順位検定を適用し、Hodges-Lehmann 推定量及び 90% CI を示した。 リファンピシン及び 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度は、データ一覧と要約を提示した。 安全性に関するデータは記述統計を用いて要約し一覧表を作成した。
治験実施施設	5 施設（2 カ国：ベルギー、オランダ）

表 115　　試験方法の概略（D0816C00008 試験）

項目	内容
治験期間	2013 年 12 月 16 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（パート B でのデータカットオフ日）

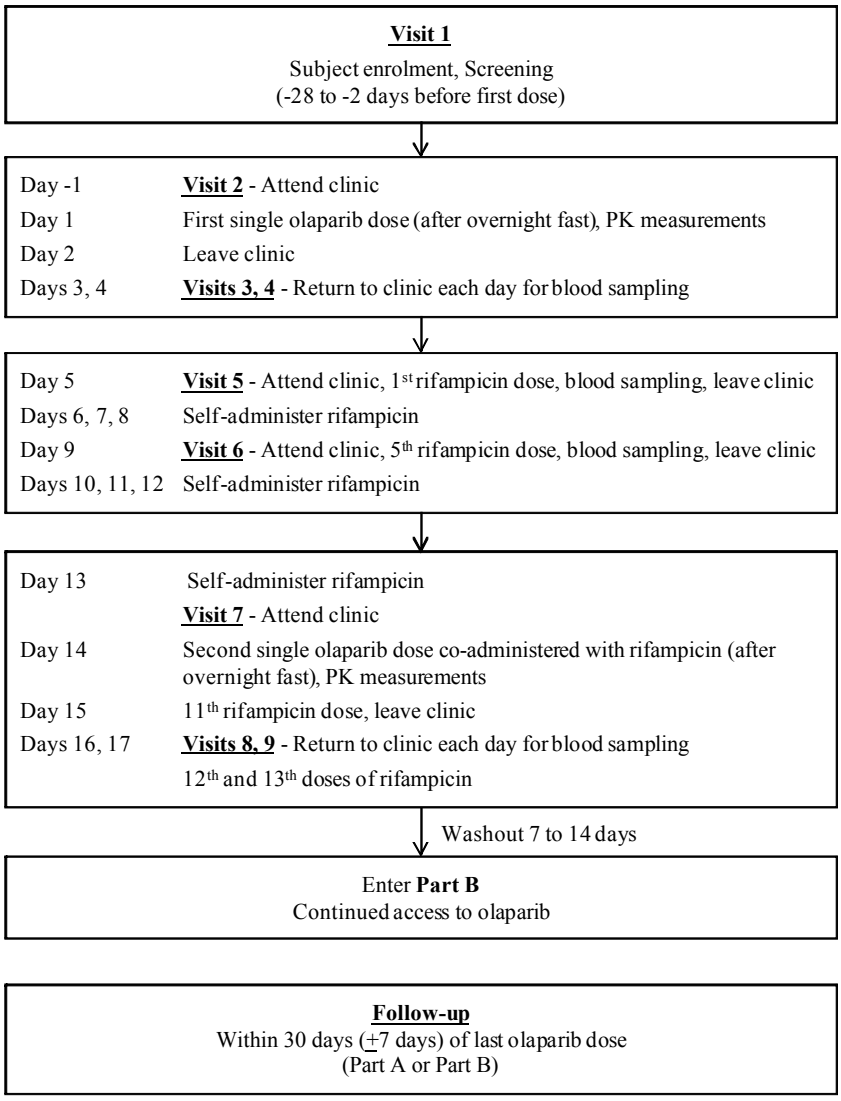


図 24　　試験のフローチャート（D0816C00008 試験）

PK：薬物動態
D0816C00008 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 116（パート A）及び表 117（パート B）にそれぞれ示す。

本試験では 32 例が登録され、22 例がパート A に組み入れられた。22 例全例にオラパリブが投与された。パート A での試験中止例 3 例（原疾患による死亡 1 例、病勢進行による投与中止 2 例）を除く 19 例がパート A を完了し、パート B に移行した。治験実施計画書からの重大な逸脱が 7 例（31.8%）でみられたが、解析対象からの除外例はなかった。全 22 例を薬物動態及び安全性解析対象に含めた。

表 116　症例の内訳：パート A（D0816C00008 試験）

	例数（%）
登録例 [a]	32
治験薬割付け例	22 (100)
治験薬非割付け例	10
選択基準不適格 [b]	9 (90.0)
同意撤回 [b]	1 (10.0)
治験薬投与例 [c]	22 (100)
治験薬非投与例 [c]	0
試験完了例（パート A）[d]	19 (86.4)
試験中止例（パート A）[d]	3 (13.6)
病勢進行 [e]	2 (66.7)
死亡 [e]	1 (33.3)
パート B 継続例 [f]	19 (100)

a　同意取得例
b　治験薬非割付け例を分母として算出
c　割合は治験薬割付け例を分母として算出
d　割合は投与例を分母として算出
e　割合はパート A での試験中止例を分母として算出
f　割合はパート A での試験完了例を分母として算出
D0816C00008 試験の治験総括報告書　表 7 から引用

表 117　症例の内訳：パート B（D0816C00008 試験）

	例数（%）
登録例（パート A）[a]	32
治験薬割付け例（パート A）	22
治験薬投与例（パート B）	19
試験完了例（パート B）[b]	3 (15.8)
試験中止例（パート B）[b]	16 (84.2)
有害事象[c]	1 (6.3)
病勢進行[c]	14 (87.5)
患者の意思[c]	1 (6.3)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
a　同意取得例
b　割合はパート B 移行例を分母として算出
c　割合はパート B での中止例を分母として算出
試験を中止しなかった患者を試験完了例とした。
D0816C00008 試験の治験総括報告書補遺　表 1 から引用

2.7.6.2.12.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性（パート A）を表 118に示す。

性別は、男性 4 例、女性 18 例であり、平均年齢（範囲）は 59.9 歳（31～79 歳）、人種は全例が白人であった。

治験薬割付け例 22 例中、ベースライン時の ECOG PS が 1 以下の患者は 18 例（81.8%）（0：日常生活が制限なく行える 7 例〔31.8%〕、1：激しい活動は制限される 11 例〔50.0%〕）、ECOG PS が 2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）であった患者は 3 例（13.6%）であった。1 例はベースライン時の ECOG PS の記録がなかったが、当該患者はスクリーニング期間ではないものの投与 1 日目の薬剤投与前に ECOG PS が 2 以下であることを確認し、組入れ基準に合致することが確認された。

原発腫瘍部位として最も多かったのは、卵巣 6 例（27.3%）、次いで乳房 5 例（22.7%）であり、膀胱及び結腸が各 2 例（9.1%）、副腎、前立腺、直腸、原発部位不明、縦隔、卵管癌（右）、尿路上皮癌が各 1 例（4.5%）であった。ベースライン時に転移病変を有していた患者は 17 例（77.3%）とほとんどであり、局所進行病変のみを有していた患者が 2 例（9.1%）、局所進行病変及び転移病変の両方を有していた患者は 3 例（13.6%）であった。

本試験での人口統計学的及び他の基準値の特性及び疾患特性は、対象となる患者集団の特性を代表するものと考えられた。試験結果に影響を及ぼすような特筆すべき特性は認められなかった。

表 118　人口統計学的及びその他の基準値の特性：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

	パート A の例数 22 例
年齢（歳）	
例数	22
平均値	59.9
SD	13.52
中央値	59.0
最小値	31
最大値	79
年齢区分、例数（%）	
40 歳未満	2 (9.1)
40 歳以上 65 歳未満	11 (50.0)
65 歳以上	9 (40.9)
合計	22 (100)
身長（cm）	
例数	21
平均値	168.3
SD	11.21
中央値	165.0
最小値	150
最大値	197
体重（kg）	
例数	20
平均値	74.2
SD	14.03
中央値	71.0
最小値	57
最大値	106
BMI（kg/m^2）	
例数	20
平均値	26.17
SD	4.404
中央値	25.55
最小値	19.7
最大値	36.2
性別、例数（%）	
女性	18 (81.8)
男性	4 (18.2)
合計	22 (100)
人種、例数（%）	

表 118　人口統計学的及びその他の基準値の特性：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

	パート A の例数 22 例
白人	22 (100)
合計	22 (100)
民族、例数（%）	
ヒスパニック系/ラテン系以外	22 (100)
合計	22 (100)

SD：標準偏差
D0816C00008 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

2.7.6.2.12.2.3　薬物動態の結果

投与 1 日目にオラパリブ 300 mg を単回投与し、投与 5 日目から 17 日目までリファンピシン 600 mg od を 13 日間反復投与した。また、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 を単回投与した。薬物動態の評価はオラパリブの単独投与時（投与 1 日目）、リファンピシンの単独投与時（投与 5 及び 9 日目）及びオラパリブとリファンピシンの併用投与時（投与 14 日目）に行った。

オラパリブを単独で単回投与及びリファンピシンと併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移を図 25に、オラパリブの薬物動態パラメータを表 119に、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（C_{max} 及び AUC）の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を表 120に示す。

リファンピシン併用時（投与 14 日目）のオラパリブの C_{max}（幾何平均値：2.24 μg/mL）はオラパリブ単独投与時（8.05 μg/mL）と比較して低下した。併用の有無の比の点推定値より、C_{max} は 71%低下（幾何最小二乗平均値の比：0.29、90% CI：0.24～0.33）、AUC は 87%低下（幾何最小二乗平均値の比：0.13、90% CI：0.11～0.16）、$AUC_{(0\text{-}t)}$は 88%低下（幾何最小二乗平均値の比：0.12、90% CI：0.10～0.15）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 の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 0.5 未満（すなわち曝露量は半分未満）になった。リファンピシン併用時に CL/F は 7.6 倍、V_z/F は 9.6 倍に増加した。しかし、$t_{½}$（算術平均値）に顕著な変化は認められなかった（リファンピシン併用時：15.8 時間、オラパリブ単独投与時：13 時間）。

投与 5、9、14 及び 17 日目のリファンピシン投与後 2 時間にリファンピシンの血漿中濃度を測定した。同じ投与レジメンで実施された過去の相互作用試験では有意な CYP3A4 誘導が認められており、それらの試験で報告されているリファンピシンの血漿中濃度は本試験で認められた濃度と同程度であった。

リファンピシン 600 mg od の 13 日間反復投与後、4β-ヒドロキシコレステロールの平均血漿中濃度が約 5 倍に増加（リファンピシン投与前 55.2 nmol/L、投与後 316 nmol/L）し、CYP3A4 が誘導されたことが確認された。

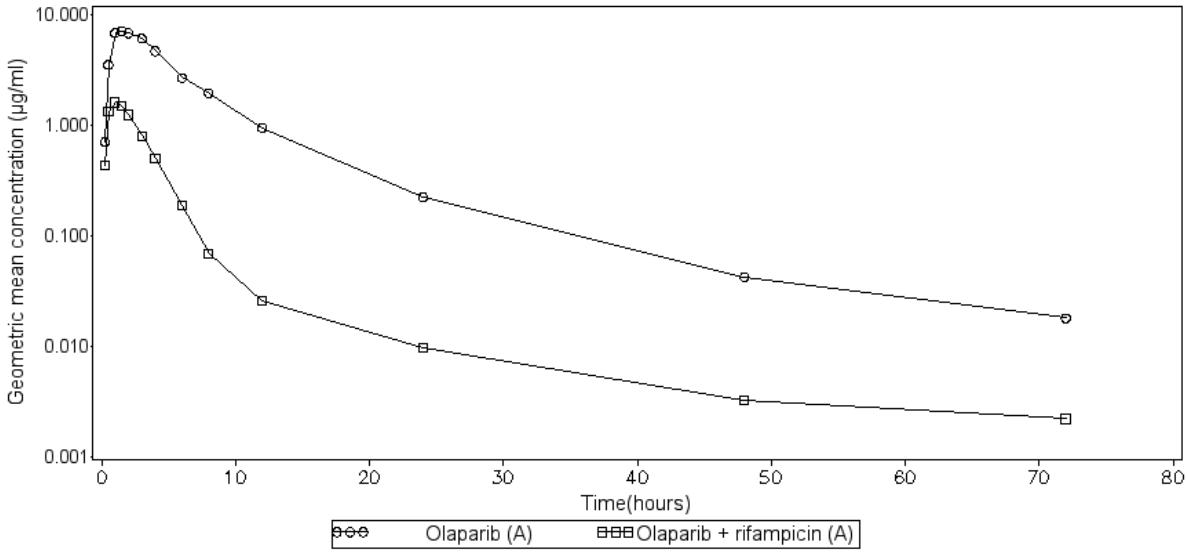


図 25　オラパリブ（300 mg、錠剤）を単独及びリファンピシン（600 mg）と併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）

定量下限（<0.0005 µg/mL）未満の血漿中濃度は欠測値として扱った。
D0816C00008 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 119　オラパリブ（300 mg、錠剤）を単独及びリファンピシン（600 mg）と併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）

パラメータ	記述統計量	オラパリブ 22 例	オラパリブ+ リファンピシン 22 例
C_{max} (µg/mL)	例数	22	18
	幾何平均値 [a]	8.052	2.239
	CV (%)[a]	24.3	53.4
t_{max} (h)	例数	22	18
	中央値	1.49	0.78
	最小値	0.57	0.27
	最大値	3.05	5.95
AUC (µg·h/mL)	例数	21	17
	幾何平均値 [a]	55.20	6.791
	CV (%)[a]	67.4	46.4
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	例数	22	18
	幾何平均値 [a]	54.64	6.192
	CV (%)[a]	63.8	60.2
CL/F (L/h)	例数	21	17

表 119 オラパリブ（300 mg、錠剤）を単独及びリファンピシン（600 mg）と併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）

パラメータ	記述統計量	オラパリブ 22 例	オラパリブ+ リファンピシン 22 例
	算術平均値	6.357	48.33
	SD	3.470	21.04
V_z/F (L)	例数	21	17
	算術平均値	112.1	1076
	SD	59.84	868.8
$t_{½}$ (h)	例数	21	17
	算術平均値	13.02	15.80
	SD	4.161	9.552

a 幾何平均値及び CV（%）は対数変換したデータを用いて算出した。
被験者番号 [redacted] は所定量のリファンピシンが投与されなかった。被験者番号 [redacted] は投与 16 日目にリファンピシンの投与を中断した。被験者番号 [redacted] は投与 15 及び 18 日目に採血を行ったが、得られたオラパリブ濃度は投与 14 及び 17 日目データとして集計した。
CV：変動係数、SD：標準偏差
D0816C00008 試験の治験総括報告書 表 11 から抜粋

表 120 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（C_{max} 及び AUC）の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）

比較	パラメータ	幾何最小二乗平均値の比	90% CI
リファンピシン併用投与/ オラパリブ単独投与	C_{max}	0.29	0.24, 0.33
	AUC	0.13	0.11, 0.16
	$AUC_{(0-t)}$	0.12	0.10, 0.15

D0816C00008 試験の治験総括報告書 表 12 から引用

2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.12.2.4.1 曝露状況

パート A では投与 1 及び 14 日目にオラパリブ 300 mg を単回投与し、投与 5～17 日目にリファンピシン 600 mg od を反復投与した。

パート B では、実投与期間（実際にオラパリブが投与された日数）に基づく投与日数は、総投与期間 2346 日と比較して 2286 日とやや短かった。しかし、実投与期間及び総投与期間に基づく平均投与期間は同様であった（120.3 日及び 123.5 日）。

2.7.6.2.12.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.12.2.4.2.1 パート A の有害事象

パート A では、有害事象は 19 例（86.4%）に認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 6 例（27.3%、10 件）に認められ、このうち 3 例に発現した事象（4 件）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（オラパリブ及びリファンピシンとの因果関係が否定できない有害事象 1 件、リファンピシンとの因果関係が否定できない有害事象 3 件）（表 121）。

表 121 有害事象の分類別発現例数：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]		
	オラパリブ 22 例	オラパリブ+リファンピシン 22 例	合計 22 例
全有害事象	8 (36.4)	18 (81.8)	19 (86.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	3 (13.6)	15 (68.2)	17 (77.3)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (9.1)	5 (22.7)	6 (27.3)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (4.5)	3 (13.6)	3 (13.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (4.5)	4 (18.2)	4 (18.2)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (9.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0

a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b 治験担当医師による判断
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。
パート A（オラパリブ又はオラパリブ+リファンピシン）の有害事象は初回投与日から最終回投与日まで、又はパート A の投与中止例では、最終投与後 30 日までに発現した有害事象とした。
オラパリブの有害事象は、オラパリブの初回投与からリファンピシンの投与開始まで（投与 1～4 日目）又は投与中止例ではオラパリブの最終投与日までに発現した有害事象と定義した。
オラパリブ+リファンピシンの有害事象は、リファンピシンの初回投与からパート B の初回投与まで（投与 5～17 日目）又は投与中止例ではリファンピシンの最終投与日+30 日間に発現した有害事象と定義した。
D0816C00008 試験の治験総括報告書 表 15 から引用

パート A で発現した主な有害事象は、悪心及び嘔吐（各 6 例、27.3%）、着色尿（5 例、22.7%）であり、いずれもオラパリブとリファンピシンの併用投与時に認められた。なお、着色尿はリファンピシン投与に伴う既知の有害事象である。その他の主な有害事象は、腹痛、食欲減退、頭痛（各 4 例、18.2%）であった。それ以外の有害事象の発現例数はいずれも 3 例以下であった。オラパリブ単独投与時に 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった（表 122）。

本試験で認められた有害事象プロファイルは、進行固形癌患者集団で予測される有害事象プロファイルと一貫しており、オラパリブ及びリファンピシンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

表 122　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：パート A（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]		
	オラパリブ 22 例	オラパリブ+ リファンピシン 22 例	合計 22 例
有害事象発現例数	8 (36.4)	18 (81.8)	19 (86.4)
胃腸障害	2 (9.1)	12 (54.5)	12 (54.5)
腹痛	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (18.2)
便秘	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (13.6)
下痢	1 (4.5)	3 (13.6)	3 (13.6)
悪心	0	6 (27.3)	6 (27.3)
嘔吐	0	6 (27.3)	6 (27.3)
代謝および栄養障害	1 (4.5)	5 (22.7)	6 (27.3)
食欲減退	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (18.2)
神経系障害	1 (4.5)	5 (22.7)	6 (27.3)
頭痛	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (18.2)
腎および尿路障害	0	5 (22.7)	5 (22.7)
着色尿	0	5 (22.7)	5 (22.7)

a　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類及び基本語（英語）別のアルファベット順に示す。
同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
パート A（オラパリブ又はオラパリブ+リファンピシン）の有害事象は初回投与日から最終回投与日まで、又はパート A の投与中止例では、最終投与後 30 日までに発現した有害事象とした。
オラパリブの有害事象は、オラパリブの初回投与からリファンピシンの投与開始まで（投与 1～4 日目）又は投与中止例ではオラパリブの最終投与日までに発現した有害事象と定義した。
オラパリブ+リファンピシンの有害事象は、リファンピシンの初回投与からパート B の初回投与まで（投与 5～17 日目）又は投与中止例ではリファンピシンの最終投与日+30 日間に発現した有害事象と定義した。
MedDRA/J Version 18.0
D0816C00008 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

2.7.6.2.12.2.4.2.2　パート B の有害事象

パート B では、有害事象は 19 例全例（100.0%）に認められた。オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象は 16 例（84.2%）に認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 5 例（26.3%、10 件）に認められ、このうち 5 例に発現した事象（9 件）はオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された（表 123）。

表 123 有害事象の分類別発現例数：パート B（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]
	オラパリブ 300 mg bd 19 例
全有害事象	19 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	16 (84.2)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	5 (26.3)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	5 (26.3)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	4 (21.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）	3 (15.8)
投与中止に至った有害事象	1 (5.3)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	1 (5.3)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b 治験担当医師による判断
D0816C00008 試験の治験総括報告書補遺 表 3 から引用

パート B で最も多く発現した有害事象は器官別大分類で「胃腸障害」（17 例、89.5%）に分類される事象であり、その内訳は悪心（10 例、52.6%）、嘔吐（9 例、47.4%）、下痢（6 例、31.6%）、便秘（3 例、15.8%）であった。パート B で発現したその他の主な有害事象は、疲労（10 例、52.6%）、食欲減退（9 例、47.4%）、貧血及び味覚異常（各 5 例、26.3%）、倦怠感、背部痛及び腎機能障害（各 3 例、15.8%）であった。それ以外の有害事象の発現例数はいずれも 2 例以下（10.5%以下）であった（表 124）。

表 124 主な有害事象（発現例数≥3 例）の器官別大分類及び基本語別集計：パート B（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]
	オラパリブ 300 mg bd 19 例
有害事象発現例数	19 (100.0)
胃腸障害	17 (89.5)
悪心	10 (52.6)
嘔吐	9 (47.4)
下痢	6 (31.6)
便秘	3 (15.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (68.4)
疲労	10 (52.6)
倦怠感	3 (15.8)
代謝および栄養障害	10 (52.6)

表 124　主な有害事象（発現例数≥3 例）の器官別大分類及び基本語別集計：パート B（安全性解析対象集団）（D0816C00008 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a] オラパリブ 300 mg bd 19 例
食欲減退	9 (47.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (36.8)
背部痛	3 (15.8)
神経系障害	7 (36.8)
味覚異常	5 (26.3)
血液およびリンパ系障害	6 (31.6)
貧血	5 (26.3)
腎および尿路障害	4 (21.1)
腎機能障害	3 (15.8)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
a　器官別大分類及び基本語別に、頻度の高い順に表示した。
同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。パート B の初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含む。
MedDRA/J Version 18.0
D0816C00008 試験の治験総括報告書補遺　表 4 から引用

2.7.6.2.12.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象はいずれのパートでも認められなかった。

パート A では原疾患による死亡が 1 例に認められ、パート B では死亡例は認められなかった。死亡例の一覧については、D0816C00008 試験の治験総括報告書 表 19 を参照のこと。

重篤な有害事象は、パート A では 4 例（悪心〔2 例〕、食欲減退、疲労、痙攣発作、腹水〔各 1 例〕）に認められたが、いずれもオラパリブとの因果関係はなしと判断された。パート B では 4 例（6 件）に認められ、このうち 5 件（倦怠感、悪心、腹痛、腎機能障害〔2 件〕）はオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象の一覧については D0816C00008 試験の治験総括報告書 11.3.4.2 項及び治験総括報告書補遺 表 11.3.4.2.1 を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は、パート B の 1 例（5.3%）に認められた悪心（非重篤、CTCAE グレード 1）であり、オラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.2.12.2.4.4　臨床検査値

いずれのパートでも臨床的に重要な臨床検査値の異常は認められなかった。

2.7.6.2.12.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

パート A では臨床的に重要な心電図検査結果の異常がスクリーニング時に認められた（右脚ブロック及び心房細動）。その他、バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.2.12.3 結論

- リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤）とオラパリブを併用投与したとき、オラパリブ単独投与時と比較してオラパリブの AUC は 87%（幾何最小二乗平均値の比：0.13、90% CI：0.11～0.16）、C_{max} は 71%（幾何最小二乗平均値の比：0.29、90% CI：0.24～0.33）の有意な低下を示した。
- リファンピシン（600 mg od）反復投与後の平均血漿中濃度は、同じ投与レジメンで有意な CYP3A4 誘導作用が認められた試験の血漿中濃度と同程度であった。
- 内因性の 4β-ヒドロキシコレステロール値の一貫した上昇が認められたことから、すべての患者で CYP3A4 が誘導されたことが確認された。
- 本試験のパート A 及び B から得た安全性データは、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致していた。
- オラパリブ 300 mg bd 投与の忍容性は許容可能であり、発現した有害事象の大部分は軽度から中等度であった。

2.7.6.2.13 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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00007 試験）

2.7.6.2.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 125に示す。

表 125 試験方法の概略（D0810C00007 試験）

項目	内容
治験の課題	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に対するオラパリブの薬力学的濃度反応を検討する第 I 相試験
治験の目的	主要目的： ● 乳癌患者におけるオラパリブの選択用量に対し PARP 活性バイオマーカーを用いて PARP 阻害濃度反応曲線を描出し、今後のオラパリブ臨床試験で用いる生物学的有効投与量を同定する。 副次的目的： ● 血漿中及び生検腫瘍中のオラパリブの曝露量を評価する。 ● 検討したオラパリブ用量で PBMC 及び正常な乳房組織における PARP 阻害/曝露量の関連性を評価する。 ● オラパリブ単剤投与癌患者の更なる安全性データを確認する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同、第 I 相試験 患者を以下の 5 つのコホートに無作為に割り付けた： 10 mg bd、30 mg bd、100 mg bd、200 mg bd 及び 400 mg bd
対象	待機的手術が予定されている中程度及び高リスクの 18 歳以上の女性乳癌患者
症例数	目標例数：60 例（各コホート 11 例） 割付け例数：60 例（各コホート 12 例）
治験薬	オラパリブ 10 mg カプセル、オラパリブ 50 mg カプセル
用法・用量	オラパリブカプセルは 1 日 2 回（約 12 時間間隔）毎日ほぼ同時刻に経口投与した。 用量：10 mg bd、30 mg bd、100 mg bd、200 mg bd 及び 400 mg bd
投与期間	手術前 4～5 日間（平均 4.5 日）
評価項目	主要評価項目： 薬力学：生検腫瘍中の PARP-1 活性 副次的評価項目： 薬物動態：生検腫瘍中及び血漿中のオラパリブ濃度 薬力学：PBMC 中及び正常乳房組織中の PARP-1 活性 安全性：有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図検査、臨床検査、併用薬
解析方法	安全性評価項目については頻度と割合又は適切な記述統計を用いて要約した。ベースラインからの変化を算出する場合、治験薬投与前の最後に測定した値をベースライン値とした。欠損値についてデータの補完はしなかった。 血漿及び腫瘍中の濃度-時間データ、PBMC 及び腫瘍中の PARP 阻害データは非線形

表 125 試験方法の概略（D0810C00007 試験）

項目	内容
	混合モデルで解析した。
治験実施施設	13 施設（5 カ国：英国、ラトビア、ポーランド、スロヴァキア、ウクライナ）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 126に示す。

無作為割り付けされた全例が投与を受け、試験を完了した。試験期間中、中止に至った患者はいなかった。

表 126 症例の内訳（全患者解析対象集団）（D0810C00007 試験）

	例数（%）					
	10 mg bd	30 mg bd	100 mg bd	200 mg bd	400 mg bd	合計
無作為割付け例	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
投与例	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
中止例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
完了例	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
追跡調査実施例	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)

D0810C00007 試験の治験総括報告書 表 7 から引用

本試験に組み入れられたすべての患者を全患者解析対象集団とした。これは試験参加に同意し、試験の選択・除外基準を満たしたすべての患者が含まれた。

安全性解析対象集団は治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者から構成され、無作為割付け例 60 例全例が含まれた。

2.7.6.2.13.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 127に示す。

60 例全例が白人女性であった。全体の平均年齢は 54.7 歳、平均体重は 71.87 kg、平均身長は 163.1 cm であり、コホート間で同様であった。

表 127　人口統計学的及びその他の基準値の特性（全患者解析対象集団）（D0810C00007 試験）

人口統計学的特性		ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 10 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 30 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 100 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 200 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg bd 12 例	合計 60 例
性別	女性、例数（%）	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
年齢	平均値（SD）	58.1 (12.7)	54.3 (9.5)	55.9 (10.1)	57.1 (10.4)	48.1 (10.0)	54.7 (10.8)
	範囲	41 - 80	39 - 73	36 - 69	44 - 72	32 - 63	32 - 80
人種	白人、例数（%）	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	60 (100)
体重（kg）	平均値（SD）	70.13 (11.19)	77.33 (12.62)	65.08 (11.02)	70.79 (11.31)	76.00 (12.30)	71.87 (12.14)
	範囲	54 - 88	52 - 94	49 - 81	55 - 90	55 - 98	49 - 98
身長（cm）	平均値（SD）	161.6 (6.0)	162.4 (5.0)	164.6 (7.0)	163.1 (3.8)	163.6 (6.0)	163.1 (5.6)
	範囲	150 - 170	155 - 171	152 - 179	156 - 170	158 - 175	150 - 179
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.9 (4.5)	29.5 (5.4)	24.1 (4.4)	26.6 (4.1)	28.5 (4.8)	27.1 (4.9)
	範囲	20 - 34	18 - 36	18 - 31	21 - 33	19 - 36	18 - 36

SD：標準偏差
D0810C00007 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

ベースラインの疾患特性は、組織学的分類の「浸潤性乳管癌」が 40 例（66.7%）、腫瘍グレード「中分化」が 34 例（56.7%）であった。60 例中 39 例（65.0%）が原発腫瘍 T2（2～5 cm）、30 例（50.0%）がリンパ節転移なし、58 例（96.7%）が M0（遠隔転移なし）と診断された。AJCC 病期分類の報告では、ステージ IIA が 19 例（31.7%）、ステージ IIB が 13 例（21.7%）であった。

すべてのコホートでエストロゲン受容体（ER）及びプロゲステロン受容体（PgR）が陽性の患者は、それぞれ 43 例（71.7%）及び 39 例（65.0%）であった。HER-2 発現は患者の約半数（48.3%）が陰性であった。

2.7.6.2.13.2.3　薬物動態の結果

薬物動態測定用の採血は、手術日当日（投与 4 日又は 5 日目）の投与前、投与後 1、2、4.5、9 時間に行った。

血漿中濃度の個体間変動は大きいものの、曝露量は概ね用量増加に従って増加した。本試験における患者の血漿中濃度は、過去の他の試験で認められた値より低かった。

生検腫瘍試料は手術時（投与 4 日又は 5 日目）に採取した。

30 mg 以上の用量では、腫瘍中のオラパリブ濃度を手術時に同時に採取した血漿中濃度と比較すると、腫瘍中濃度は概ね血漿中濃度の約 41%（範囲 5～154%）であった。10 mg bd 群では、腫瘍中濃度は 12 例中 7 例で定量下限未満（<40 ng/g）であった。

2.7.6.2.13.2.4　薬力学の結果

手術時に採取した腫瘍及び PBMC 中の PARP-1 阻害率は大きな個体間変動を示した。腫瘍組織中の PARP-1 阻害率は 20～80%であった。

腫瘍組織及び正常乳房組織で PARP-1 酵素量及び PAR 産生活性を比較した結果、双方のデータセットにばらつきがみられたものの、PARP-1 酵素量及び PAR 産生活性は正常乳房組織より腫瘍組織中の方が高かった（平均で PARP-1 酵素量 3～4 倍、PAR 産生活性 9 倍）。

2.7.6.2.13.2.5 PK/PD

オラパリブの血漿中の曝露量は用量比例的に増加しなかった。これは 100 mg bd 以上の用量でバイオアベイラビリティが低下したためと考えられた。本試験の患者におけるバイオアベイラビリティは先行試験（D0810C00002 試験）より低かった（検討用量全体で約 50%低い）。

モデル解析による腫瘍中の平均曝露量は血漿中の約 40%であったことから、反復投与による蓄積は血漿中より大きいことが示唆された。

PBMC の PK/PD 解析の結果、血漿中にオラパリブが存在することで PD の効果持続が示された。PD の半減期は約 36 時間、IC_{50} は 19 ng/mL と推定された。

PBMC 及び腫瘍中の PARP-1 阻害は血漿中の曝露量に相関し、定常状態の AUC が 1000 ng·h/mL を超えると阻害率は最大に達した。PBMC 中の PARP-1 阻害率の母集団平均の最大値は本試験と D0810C00002 試験で同程度であった（ベースラインと比較し、本試験では 50%阻害、D0810C00002 試験では 57%阻害）。腫瘍中の PARP-1 阻害率（ベースラインから 70%阻害）は PBMC 中の阻害率より大きかった。

2.7.6.2.13.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.13.2.6.1 曝露状況

服薬遵守（実際の投与/計画した投与）は 10 mg bd 群の 99%を除き、各コホート 100%であった。平均曝露日数は 400 mg bd 群では 4.6 日、それ以外の各コホートでは 4.5 日であった。

2.7.6.2.13.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 128に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 129にそれぞれ示す。

本試験において、少なくとも 1 件の有害事象が認められた患者は 46 例（77%）であり、うち 11 例（18%）に認められた事象はオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 6 例（10%）に認められたが、いずれもオラパリブとの因果関係は否定された。重篤な有害事象は 5 例（8%）に認められた。このうちオラパリブとの因果関係が否定できないと判断された事象はなかったが、試験手順に関連すると判断された事象が 1 件みられた。投与中止又は死亡に至った有害事象はなかった。

表 128　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00007 試験）

有害事象の分類	例数（%）					
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 10 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 30 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 100 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 200 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg bd 12 例	合計 60 例
全有害事象	9 (75)	8 (67)	9 (75)	9 (75)	11 (92)	46 (77)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 [a]	2 (17)	0 (0)	2 (17)	3 (25)	4 (33)	11 (18)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (17)	0 (0)	2 (17)	1 (8)	1 (8)	6 (10)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象（死亡を含む）	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (17)	5 (8)
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象（死亡以外）	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (17)	5 (8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象 [a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 [a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a　治験薬との因果関係の判断は、治験担当医師による評価
D0810C00007 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

最も多く認められた有害事象は、処置による疼痛であった（31/60 例、52%）。本試験で報告された有害事象の大部分（110/118 件、93%）が軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、それらは術後症状/よくみられる手技上の合併症、又はオラパリブの既知の有害事象であった。有害事象の内訳は、悪心 6 例（10%）、嘔吐 4 例（7%）、無力症、倦怠感及び血中クレアチニン増加各 6 例（10%）であった。悪心及び嘔吐はオラパリブの既知の副作用として知られている。また、倦怠感はオラパリブの既知の副作用として知られている疲労と同様の臨床プロファイルを有する。発現した有害事象の多くが、術後及び麻酔使用後の患者でもみられるものと考えられる。

軽度から中等度の有害事象として、血中クレアチニン増加（CTCAE グレード 1 が 5 例及びグレード 2 が 1 例）及び糸球体濾過率減少（4 例、全例が CTCAE グレード 1）が複数のコホートで認められた。また、3 例（5%）の患者において血中ブドウ糖増加が認められた。

表 129　主な有害事象（いずれかのコホートで発現率>5%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00007 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]					
	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 10 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 30 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 100 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 200 mg bd 12 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ 400 mg bd 12 例	合計 60 例
有害事象発現例数	9 (75)	8 (67)	9 (75)	9 (75)	11 (92)	46 (77)
胃腸障害						
悪心	0 (0)	0 (0)	3 (25)	3 (25)	0 (0)	6 (10)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (17)	1 (8)	4 (7)
全身障害および投与局所様態						
無力症	0 (0)	0 (0)	2 (17)	3 (25)	1 (8)	6 (10)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	2 (17)	3 (25)	1 (8)	6 (10)
傷害、中毒および処置合併症						
処置による悪心	0 (0)	1 (8)	2 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
処置による疼痛	5 (42)	8 (67)	5 (42)	4 (33)	9 (75)	31 (52)
臨床検査						
血中クレアチニン増加	0 (0)	1 (8)	1 (8)	2 (17)	2 (17)	6 (10)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	3 (5)
糸球体濾過率減少	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (17)	1 (8)	4 (7)
神経系障害						
浮動性めまい	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (17)	4 (7)

a　例数を分母として割合を算出
b　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した（30 日間の追跡投与期間中に発現した有害事象も含む）。
MedDRA/J Version 10.0
D0810C00007 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

全体として、46 例中 11 例（18%）27 件に認められた有害事象がオラパリブとの因果関係を否定できないと判断されたが、これらはいずれも CTCAE グレード 3 未満の事象であった。有害事象の大部分の基本語は重複しておらず、その約 50%が器官別大分類で「臨床検査」に分類される事象であった。オラパリブとの因果関係が否定できないと判断された有害事象で、2 例以上に認められたものは合計 7 例に認められ、その内訳は、血中クレアチニン増加 5 例、糸球体濾過率減少 4 例及び血中ブドウ糖増加 2 例であった。

オラパリブとの因果関係が否定できないと判断された有害事象の大部分は軽度（CTCAE グレード 1）であった。中等度（CTCAE グレード 2）が少数（7 件）にみられたが、いずれも異なるタイプの事象であった。7 件の内訳は、10 mg bd 群が 1 例 2 件（白血球減少症、好中球減少症）、100 mg bd 群が 1 例 1 件（術中出血）、200 mg bd 群が 1 例 1 件（ヘモグロビン減少）及び 400 mg bd 群が 2 例 3 件（血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖、高カリウム血症）であった。

試験期間中に認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 6 例 8 件（10 mg bd 群：2 例 2 件〔深部静脈血栓症、創傷出血〕、100 mg bd 群：2 例 4 件〔処置による疼痛 2 件、切開部位血腫及び術後貧血〕、200 mg bd 群：1 例 1 件〔乳房切除後リンパ浮腫症候群〕及び 400 mg bd 群：1 例 1 件〔創傷出血〕）のみで、いずれもオラパリブとの因果関係は否定された。

2.7.6.2.13.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験での死亡例はなかった。

全体で、試験期間中に重篤な有害事象が 5 例に認められた（10 mg bd 群 2 例、200 mg bd 群 1 例及び 400 mg bd 群 2 例）。いずれの事象もオラパリブとの因果関係は否定されたが、試験手順と関連ありとみなされた事象が 1 件あった。

2.7.6.2.13.2.6.4 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査から特定された安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.13.2.6.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床的に重要な心電図検査の変化は認められず、有害事象として報告された事象もなかった。

2.7.6.2.13.3 結論

濃度反応曲線より、PBMC 及び腫瘍組織の PARP-1 阻害率の母集団平均の最大値はそれぞれ約 50%及び 70%であり、定常状態の AUC が 1000 ng·h/mL を超えると阻害率は最大に達した。

本試験の患者におけるオラパリブの血漿中の曝露量は、先行試験（D0810C00002 試験）における同用量で得られた値より約 50%低かった。この 2 試験間の差に対する理由は不明であるが、本試験の曝露データに基づき、PARP-1 の阻害効果は 200 mg bd で最大になると予測される。

血漿及び生検腫瘍へのオラパリブ曝露が示された。

PBMC における PARP-1 阻害データが限られていたこと及びその個体間変動が大きかったことより、用量と PBMC 中の PARP-1 阻害の関係をモデル化することはできなかった。

PARP-1 酵素量及び PAR 産生活性は、腫瘍組織の方が正常乳房組織より高かった（平均でそれぞれ 3～4 倍及び 9 倍）。オラパリブ濃度測定のために正常組織は採取されなかったため、正常組織のベースラインデータはなく、正常組織の PARP-1 阻害の程度は算出できなかった。その結果、正常乳房組織における用量反応曲線及び曝露反応曲線を明らかにすることはできなかった。

高頻度にみられた有害事象の多く（処置による疼痛、無力症、倦怠感）、及び本試験で報告された重篤な有害事象のすべて（創傷出血、深部静脈血栓症、創し開、処置後合併症）は実施した外科処置及び術後の回復に起因するものと考えられた。本試験におけるオラパリブの 10、30、100、200 及び 400 mg bd 投与は中等度、高リスク乳癌女性患者で良好な忍容性を示した。本試験でみられた安全性プロファイルは、オラパリブの副作用として既知であるもの、当該患者集団で発現が予測されるもの、投与後実施した外科処置及び術後の回復に起因するものと一致していた。

2.7.6.2.14 *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［国際共同試験］（D0816C00002 試験）

2.7.6.2.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 130に示す。

表 130 試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
治験の課題	白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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
治験の目的	主要目的： 白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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 を、改変した RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に従って治験担当医師が評価し、その有効性をプラセボと比較検討する。 副次的目的： 1. 白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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全生存期間（OS）、改変した 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、及び無作為割付けから二次進行までの期間（PFS2）を評価し、その有効性をプラセボと比較検討する。 2. 白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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したときの無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）、無作為割付けから 2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST）、及び無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間（TDT）を評価し、その有効性をプラセボと比較検討する。 3. 白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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 Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian（FACT-O）の Trial Outcome Index（TOI）を評価し、健康関連の生活の質（HRQoL）に与える影響をプラセボと比較検討する。 4. *BRCA* 遺伝子に病的変異又は病的変異疑いに分類される変異を有する患者において、オラパリブの有効性を評価する。変異の同定には、Myriad BRAC*Analysis*®検査（塩基配列の解析及び転座等の検出）を用いる。 5. 維持療法として単独投与したときのオラパリブの曝露量を評価する。 安全性目的： 1. 白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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安全性及び忍容

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	性を評価する。 探索的目的： 1. 腫瘍サンプルにおける *BRCA*（*tBRCA*）変異の発現頻度及び種類を確認し、それを g*BRCA* 変異の状態と比較する。 2. 治療及び疾患の状態が健康状態の効用指数（health state utility）に与える影響を EuroQoL five dimensions, five level (EQ-5D-5L) health state utility index によって探索する。 3. 治療及び疾患が医療資源の利用に与える影響を探索する。 4. FACT-O の TOI の個々のドメインを評価し、オラパリブを維持療法として単独投与したときの HRQoL に与える影響を探索する。 5. PARP 阻害剤又は有効と思われる他の治験薬への自発的な変更（治験デザイン外の治療）による影響を調整した OS を評価することにより、オラパリブの有効性を探索する*。 6. ベースライン及び病勢進行時に採取する保存腫瘍（必須）、腫瘍生検及び血液サンプル（任意）を分析し、オラパリブ耐性機序を確認できるか探索する*。 7. 試験登録時に必須サンプルとして採取・保管する保存腫瘍サンプル又は試験中に採取する任意の腫瘍生検サンプルを用いて、癌の発生及び/又は治験薬に対する反応（反応には有効性、忍容性又は安全性を含める）に影響を与える可能性のある因子を将来的に探索する*。 8. 治験薬に対する反応（すなわち、分布、安全性、忍容性及び有効性）及び/又は疾患感受性に影響を及ぼすと考えられる遺伝子/遺伝的変異について、将来探索的研究を行うことを目的として、デオキシリボ核酸（DNA）を採取及び保存する（任意）（各国の実施医療機関の業務手順及び倫理的手順に従う）*。 *これらの目的については、治験総括報告書とは別に報告される予定である。
治験デザイン	本試験は、白金製剤による化学療法後に奏効を示している *BRCA* 変異を有する（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〕*BRCA*1 又は *BRCA*2 の変異が記録されている）再発高悪性度漿液性卵巣癌患者（原発性腹膜癌及び/又は卵管癌患者を含む）又は高悪性度類内膜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有効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 III 相試験である。 患者を、下記の治療に 2：1 の比率で無作為割り付けする。 • オラパリブ錠 300 mg を 1 日 2 回経口投与 • プラセボ錠を 1 日 2 回経口投与 無作為割付けは以下により層別化する。 • 白金製剤による前回の化学療法の効果（CR 又は PR） • 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） 化学療法の最終投与後（最終投与とは、最終の点滴投与日）8 週間以内に、患者を無作為割り付けする。（図 26参照）
選択基準	*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子に病的変異又は病的変異疑い（有害/機能の喪失につながることが既知又は予測される）を有することが判明している患者は、以下の基準を

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	満たさなければならない。*BRCA* 変異の有無が不明な患者は、Myriad BRAC*Analysis*® 検査が実施される前に、以下のアスタリスク（*）でマークされた基準をすべて満たさなければならない。基準を満たす *BRCA* 変異を有することが確認された後、再度、無作為割付け前に選択基準の評価を受けなければならない。 1. *試験にかかわる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者 2. *年齢 18 歳以上の患者（日本で組み入れられる患者については、年齢が 20 歳未満の場合、本人とともに代諾者からも文書による同意が得られていること） 3. *組織学的に診断された再発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の患者 4. 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 5. *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 (a) *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（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）を含まなければならない - 上記の治療後、白金製剤感受性が確認されている（白金製剤による化学療法最終投与終了後少なくとも 6 カ月間病勢進行が認められない場合と定義） - 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た維持療法を受けていた場合も組入れ可能である (b) 無作為割付け直前の化学療法についての要件： - 上記化学療法終了後に、治験担当医師により奏効（画像診断による 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こと - 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、患者を無作為割り付けしなければならない 6. 治療前 CA-125 測定値は、以下に規定する基準を満たさなければならない - 初回測定の値が基準値上限（ULN）以下である場合、患者は無作為割付けに適格とし、2 回目の測定は必要ない - 初回測定の値が ULN を超える場合、初回から 7 日以上あけて 2 回目の評価を行わなければならない。2 回目の測定値が初回から 15%以上上昇している場合、患者は不適格である 7. 以下の定義に従い、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る

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	患者 - 過去 28 日以内に輸血を受けず、ヘモグロビンが 10.0 g/dL 以上 - ANC が 1.5×10^9/L 以上 - 血小板数が 100×10^9/L 以上 - 総ビリルビンが実施医療機関の ULN の 1.5 倍以下 - AST（SGOT）/ALT（SGPT）が実施医療機関の ULN の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下） - 血清クレアチニンが実施医療機関の ULN の 1.5 倍以下 8. *ECOG PS が 0～1 の患者 9. *16 週以上の生存が期待される患者 10. *妊娠が可能な患者は、妊娠していない状態であること。又は閉経後である患者。すなわち、スクリーニング Part 1 の Myriad *BRCA* 遺伝子検査前、治験薬投与開始前 28 日以内の尿検査又は血清検査による妊娠検査において陰性であり、また、治験薬投与開始日の治療前検査で再確認されている患者 閉経後とは以下のいずれかを指す - 外因的な内分泌療法中止後 1 年以上無月経である - 50 歳未満の患者は、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）値が閉経後の範囲である - 卵巣照射による卵巣機能抑制がみられ、最終月経から 1 年が経過している - 化学療法による閉経がみられ、最終月経から 1 年が経過している - 両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を受けている 11. *試験期間中、本治験実施計画書（治療、来院及び検査を含む）を遵守する意思がある患者 12. *中央評価用に、原発又は再発腫瘍に由来するホルマリン固定・パラフィン包埋した腫瘍標本が入手可能であること。登録前に、保存腫瘍標本を入手できることが書面により確認できない場合、患者は本試験に不適格である i）任意の探索的薬理遺伝学研究、及び ii）任意のバイオマーカー研究に組み入れるには、患者が以下の基準を満たしていなければならない。 - 薬理遺伝学研究に対する文書による同意が得られている患者 - バイオマーカー研究に対する文書による同意が得られている患者 任意の探索的薬理遺伝学研究及びバイオマーカー研究への参加を辞退しても、患者は不利益を被ることはなく、探索的薬理遺伝学研究及びバイオマーカー研究を除く本試験への参加は可能である。
除外基準	患者は下記の基準のいずれにも抵触してはならない。（アスタリスク〔*〕のついた項目は、Myriad による *BRCA* 変異の有無の判定のためにスクリーニングに参加する患者の除外基準としても適用される） 1. *本試験の計画及び/又は実施に関与する患者（治験依頼者及び/又は実施医療機関の従業員又は職員） 2. *BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異が病的変異でないと考えられる（例えば、「臨床的重要性が不確かな変異」又は「重要性が未知の変異」又は「変異あり、良性と思われる多型（favor polymorphism）」又は「良性の多型（benign

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	polymorphism）」等） 3. 試験に登録する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 4. *過去に本試験に無作為割り付けされた患者 5. *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 6. *オラパリブを含む PARP 阻害剤による治療を過去に受けたことがある患者 7. *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者 8. *過去 5 年以内に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頸部上皮内癌、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（骨髄転移のない）を含む他の固形腫瘍については組入れ可とする。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 9. *安静時心電図において、24 時間以内の 2 時点以上で QTc が 470 msec を超える、又は QT 延長症候群の家族歴がある 10. 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 11. *既知の強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、サキナビル、テリスロマイシン、クラリスロマイシン及びネルフィナビル等）を服薬している患者 12. *過去の癌治療による毒性（CTCAE グレード 2 以上）が持続している患者。ただし、脱毛を除く 13. *骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）の患者 14. *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、試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 15. 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 16. *重度、コントロールできない、悪性腫瘍以外の全身性疾患又は活動性でコントロールできない感染等治療のリスクが高い患者。例えば（ただし、これらに限定しない）コントロールできない心室性不整脈、最近の（3 カ月以内）心筋梗塞、コントロールできないてんかん大発作、上大静脈症候群、高解像度 CT 検査で認められた広範の間質性両側肺疾患又は同意取得の妨げとなる精神障害 17. *内服薬を飲み込めない患者及び治験薬の吸収を妨げる可能性がある胃腸障害を有する患者 18. *授乳中の患者 19. *免疫不全患者（血清学的にヒト免疫不全ウイルス〔HIV〕陽性の患者等）

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	20. *活動性肝炎を有する患者（B 型肝炎、C 型肝炎等）。血液や体液から感染するリスクがあるため、組入れ不可とする 21. *同種骨髄移植の治療歴がある患者 22. *治験薬投与開始前 120 日以内に全血輸血を受けた患者（赤血球濃縮液及び血小板の輸血は可。実施時期については、選択基準 7 を参照） 23. 試験の手順、制限及び要件を遵守することができず、試験への参加が適切でないと治験担当医師により判断された患者
症例数	目標症例数：264 例の患者を下記の治療に 2：1 の比率で無作為割り付けする。 オラパリブ錠 300 mg bd、プラセボ錠 bd 割付け例数：オラパリブ錠 300 mg bd 群 196 例、プラセボ錠 bd 群 99 例
治験薬	オラパリブ錠：100 mg 及び 150 mg 錠 プラセボ錠：オラパリブ錠と外観上区別がつかない錠剤
用法・用量	300 mg bd を経口投与。治験薬は、毎日同じ時間に、約 12 時間間隔で投与した。
用法・用量の設定根拠	本錠剤投与量は、D0810C00024 試験から得られたデータに基づいて選択した。カプセル剤と錠剤とは、生物学的同等性が示されていないため、生物学的同等性に基づく剤形切替えはできない。しかしながら、*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者において、オラパリブの錠剤 300 mg bd は、カプセル剤 400 mg bd を投与したときと同様の腫瘍縮小効果を示し、忍容性プロファイルも許容できるものと考えられる。最も発現頻度の高い有害事象は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致するもの、すなわち、軽度の悪心、嘔吐、疲労及び貧血であった。
投与期間	治験薬投与期間に制限はない。患者は、改変した RECIST ガイドラインに基づく画像診断による客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は治験担当医師によって治療ベネフィットがあると判断され、その他の中止基準に抵触しない限り、治験薬の投与を継続する。患者は、CA-125 が上昇しても、改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められるまで、治験薬の投与を継続した。
併用禁止薬・併用禁止療法	• その他の抗癌治療（化学療法、免疫療法、内分泌療法〔ホルモン補充療法は併用可〕、放射線治療、生物療法又はその他の新規化合物の投与） • 生ウイルス及び生菌ワクチンの投与 • CYP3A4 阻害剤・誘導剤 • 自然食品・ハーブ食品又はその他の民間療法で用いられる飲食物
治験スケジュール	無作為割付け前に *BRCA* 変異の有無の確認を行う。 *BRCA* 変異の有無が不明な患者はスクリーニング Part 1 から Part 3 を、*BRCA* 変異の有無が判明している患者はスクリーニング Part 2 及び Part 3 を実施する（表 131）。 治験薬投与期 治験薬は、1 日 2 回、指示されたとおりに患者自身で服用する。来院スケジュールは、28 日周期に基づく。患者は、1 日目（治験薬投与 1 日目）、8 日目、15 日目、22 日目、29 日目、投与が続いている場合は来院 7 から 72 週目まで 4 週ごと、その後は、来院回数を増やす必要がない限り、12 週ごと（無作為割付け日から起算する）に来院する。治験スケジュール（表 132～表 134）に明記されている時点でそれぞれ所定の評価を行う。

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： 改変した RECIST ガイドラインに従った治験担当医師の評価に基づく PFS 副次的評価項目： • OS • 改変した 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 • FACT-O を用いた患者の自己評価による HRQoL • Myriad BRACAnalysis CDx® 検査によって *BRCA* 変異が確認された患者における有効性（PFS、PFS2、OS、TDT、TFST 及び TSST）の評価 • 薬物動態 • *BRCA* 変異を検出するコンパニオン診断システムの開発 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数を含む）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査を含む） 探索的評価項目： • EQ-5D-5L による健康状態の効用指数 • 入院、集中治療室及び入院期間等の医療資源利用 • FACT-O の TOI の個々のドメイン評価による HRQoL • *BRCA* 変異の発現頻度と種類を、t*BRCA* と g*BRCA* 間で比較する
解析方法	解析方法 187 件の病勢進行イベントが生じた時点で（イベント発現割合 63.4%）、PFS の主要解析を行った（データカットオフ日 2016 年 9 月 19 日、最初の患者登録後約 36 カ月）。この時点で得られたデータに基づいて、すべての有効性、生活の質（QOL）及び安全性の項目について必要に応じ解析した。薬物動態解析用試料のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日で、必要に応じすべての薬物動態データを解析した。 OS データのイベント発現割合が 60%（死亡例数約 177 例）となった時点（最初の患者登録後約 72 カ月〔6 年〕と予測）で、OS 及び安全性の解析を行う予定である。主要 PFS 解析時に PFS2 において統計学的に有意な結果が得られなかった場合には、PSF2 の更なる解析を OS の解析と同時に行う予定であった。 有効性の解析 主要解析： 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）による層別 log-rank 検定を用いて p 値を求め、同時点における複数のイベントへの対処には Breslow 法を用いた。HR 及び 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/プラセボ、1 未満であればオ

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	ラパリブ群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す）とその 95% CI 及び p 値を提示した。 第 1 種の過誤を片側 2.5%に必ずコントロールするために、主要評価項目（PFS）及び主な副次的評価項目（PFS2 及び OS）には反復検定手法を使用した。他の評価項目（TFST、TSST、TDT、CA-125 又は RECIST による最初の病勢進行までの期間及び TOI スコアのベースラインからの変化）については多重性の調整は行わず両側有意水準 5%にて検定し、名目上の p 値を求めた。 PFS の Kaplan Meier プロットを投与群別に提示した。PFS イベントが生じた患者の例数及び割合の要約並びにイベントの種類（改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行又は死亡）を、各投与群における PFS の中央値とともに提示した。 サブグループ解析： サブグループ解析では、FAS における予め規定したサブグループについて PFS の投与群間の比較を行った。 HR（オラパリブ：プラセボ）及びその 95% CI を、投与群、因子（当該サブグループ）及び投与群と因子との相互作用を含めた Cox 比例ハザードモデル（ties = Efron）から算出した。この単独モデルを用いて、当該サブグループの各水準に対して投与群比較した HR とその 95% CI を求めた。全対象集団における HR 及び 95% CI（主要解析結果）を含め、サブグループ別の HR 及び 95% CI をフォレストプロットに示した。更に、各サブグループについて、PFS イベントが生じた患者の例数及び割合の要約並びにイベントの種類（改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行又は死亡）を、各投与群における PFS の中央値とともに提示した。 感度分析： 主要評価項目の PFS に対する主要な感度分析として、Myriad BRACAnalysis CDx®検査において g*BRCA* 変異状態が確認された患者に対し主要解析を繰り返して行った。主要解析と同じ方法とモデルを用いて、Cox 比例ハザードモデルから HR と 95% CI を求めた。この患者の部分集団について PFS の Kaplan-Meier プロットを投与群別に示した。 時間-評価バイアス（投与群間で評価時間が異なること）が生じている可能性を評価するために感度分析を実施した。 病勢進行日と改変した RECIST ガイドラインに基づく最後の評価日までの期間（週）について記述統計を用いて投与群別に要約した。 改変した RECIST ガイドラインに基づく評価が 2 回以上連続して実施できなかった患者数とその割合及び改変した RECIST ガイドラインに基づく評価が 1 回実施できなかった患者数とその割合を投与群別に要約した。 副次的評価項目： 最初の PFS2 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。OS データは、PFS の主要解析と同時に解析し、同じ方法とモデルを使用した（意義のある解析を行うのに十分なイベント数〔死亡例数 20 例以上〕があることを条件とした。そうでない場合、記述統計を用いて要約した）。イベント発現割合が約 60%（死亡例数約 177 例）となった時点でも、OS の解析を行う予定である（本治験総括報告書以外で報告予定）。

表 130　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	TFST、TSST 及び TDT 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。治療効果に対する HR 及びその 95% CI を示した。Kaplan Meier プロットを投与群別に示した。更に、TFST 及び TSST については、病勢進行に応じた（進行前、後、進行なし）後治療を受けた例数を投与群別に示した。 また、OS データのイベント発現割合が約 60%となった時点でもこれらの 3 つの評価項目の解析を行う予定である（本治験総括報告書以外で報告予定）。 改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行は治験担当医師の評価したデータに基づいて決定した。改変した 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の解析は、PFS の主要な解析と同時に行い、同じ方法とモデルを用いた。CA-125 に基づく病勢進行、及び/又は改変した RECIST ガイドラインに基づく客観的病勢進行が認められた患者数（%）の集計表を作成した。 その他の副次的評価項目である最良総合効果は、改変した RECIST ガイドラインに基づく各カテゴリー（CR、PR、SD、無病状態〔NED〕、PD 及び NE）について例数（%）で投与群別に要約した。各投与群について ORR を算出し、奏効例に対して DOR 及び奏効までの期間を要約した。病勢コントロール率（DCR）は例数（%）について投与群別に要約した。ORR、DOR、奏効までの期間、DCR については検定を用いた解析を実施しなかった。 HRQoL データに関する解析対象集団は FAS（ITT）とした。TOI スコアのベースラインからの変化量を FACT-O 質問票の主要な解析とみなし、ベースライン TOI スコアからの変化量（無作為割付け時点から最初の 12 カ月間の各来院時）について反復測定混合モデル（MMRM）法を用いて解析した。 薬物動態解析 血漿中濃度データを非線形混合効果モデルにより解析し、オラパリブの薬物動態学的特性を評価した。薬物動態における個体間及び個体内変動を定量化するとともに、個体間変動に影響を及ぼす人口統計学的又は病態生理学的共変量を検討した。更に、オラパリブの曝露量と臨床効果との関係（exposure-response relationship）を探索的に検討した。 安全性の解析 安全性の評価は安全性解析対象集団に基づいて実施した。安全性及び忍容性は、有害事象（重篤な有害事象を含む）、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査及び曝露状況について評価した。これらの情報は患者全例において収集した。安全性データは記述統計を用いて要約し、検定を用いた解析は行わなかった。
治験実施施設	119 施設（日本を含む計 16 カ国）
治験期間	2013 年 8 月 6 日～2016 年 9 月 19 日（データカットオフ日）

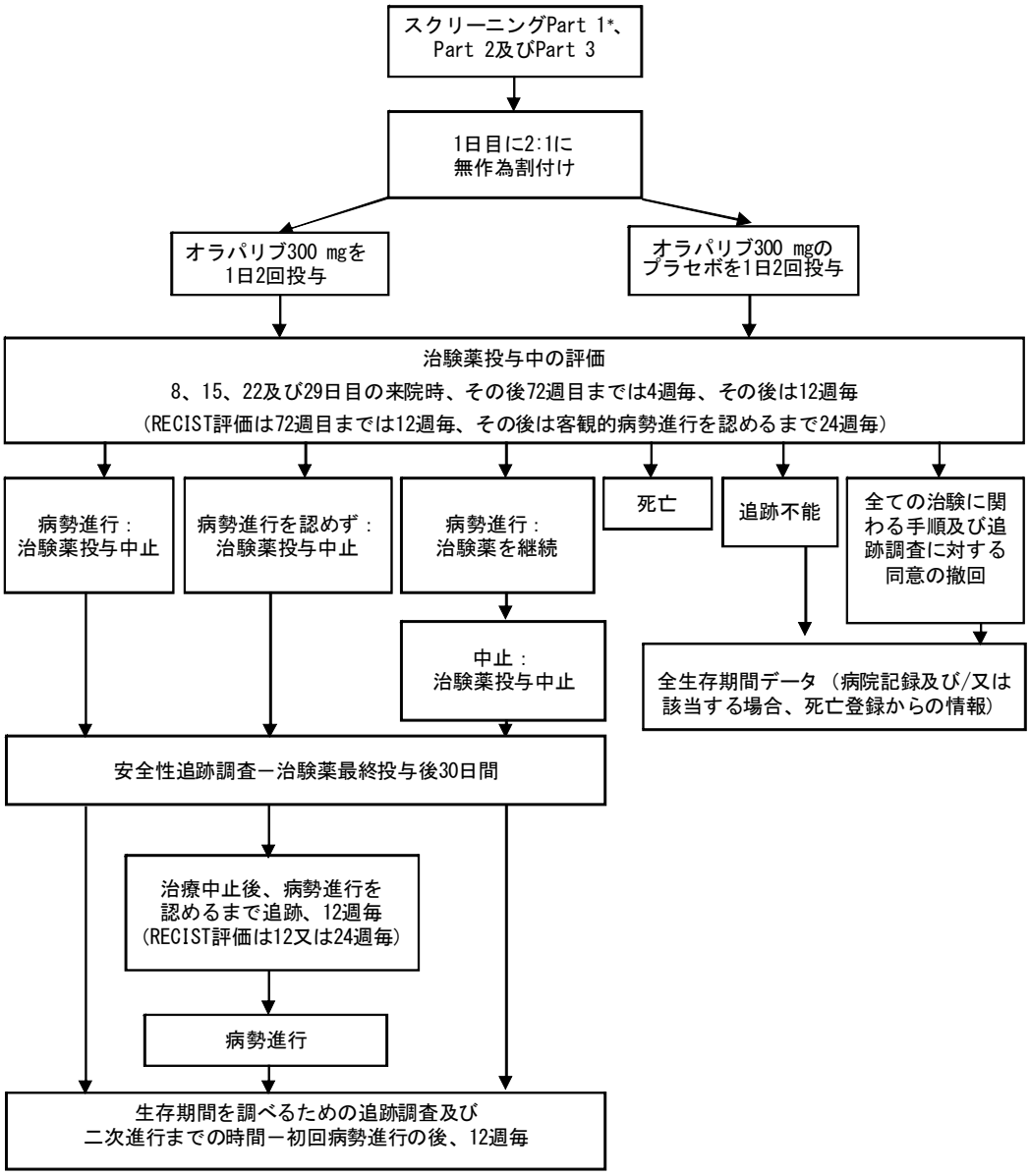


図 26　　試験のフローチャート（D0816C00002 試験）

*　スクリーニング Part 1 は患者の t*BRCA*m 又は g*BRCA*m の有無が不明の場合にのみ必要。実施医療機関が必要な遺伝子カウンセリングを行う時間を確保し、Myriad 検査結果が返却されるまでに十分な時間が持て、化学療法剤最終投与後（最終投与は最終の点滴投与日）8 週間以内に患者が治験薬の投与を受けられるよう、Myriad g*BRCA* 検査用の検体を最終の化学療法レジメン施行中に採取することが推奨される。Myriad *gBRCA* 検査用サンプルの提供に同意する患者は、同時に試験参加にも同意しなければならない。

D0816C00002 試験の治験実施計画書　図 3 から一部改変

表 131　スクリーニング（来院 1）スケジュール（D0816C00002 試験）

日目	化学療法 3 サイクル施行後～-28 日目 [a] Part 1（無作為割付け前に Myriad *BRCA* 検査による *BRCA* 変異の有無の確認が必要な患者のみ、Part 1 を実施する）	-28～-1 日目 Part 2（Part 1 を実施して g*BRCA* 変異を有することが確認された場合、又は、スクリーニングの前に g*BRCA* 変異を有することが判明している場合、Part 2 を実施する）	-7～-1 日目 Part 3（Part 2 終了時点で適格である場合、Part 3 を実施する）
同意取得	X[cd+]	X[++]	
人口統計学的特性	X	X	
病歴及び手術歴	X[b]	X	
放射線療法を含む癌に対する前治療	X[b]	X	
輸血の既往 [e]	X[b]	X	
選択基準/除外基準	X[f]（すべての*マークの選択/除外基準）	X	
ECOG PS（0-1）	X[b]	X	
身体所見	X[b]	X	
バイタルサイン、体重、身長（血圧、脈拍数及び体温を含む）	X[b]	X	
心電図検査 [h]	X[b]		X
血液学的検査/血液生化学検査 [g]			X
尿検査		X	
妊娠検査 [i]	X[b]	X	
CA-125 測定用血液サンプル	X[b]	X[n]	X[n]
Myriad による *BRCA* 遺伝子検査用血液サンプル [f]	X[a+]		
実施医療機関による *BRCA* 変異結果 [ad]		X[++]	
将来の *BRCA* 遺伝子検査開発用血液サンプル [d]	X		
腫瘍評価（CT 又は MRI、改変した RECIST ガイドラインに基づく）[p]		X	
有害事象（同意取得時から）[l]	X[o]	X	X

表 131　スクリーニング（来院 1）スケジュール（D0816C00002 試験）

日目	化学療法 3 サイクル施行後～-28 日目 [a] Part 1（無作為割付け前に Myriad *BRCA* 検査による *BRCA* 変異の有無の確認が必要な患者のみ、Part 1 を実施する）	-28～-1 日目 Part 2（Part 1 を実施して g*BRCA* 変異を有することが確認された場合、又は、スクリーニングの前に g*BRCA* 変異を有することが判明している場合、Part 2 を実施する）	-7～-1 日目 Part 3（Part 2 終了時点で適格である場合、Part 3 を実施する）
併用薬	X[q]	X	
保存腫瘍サンプル（必須）[k]	X[+]	X[++]	
ベースラインの腫瘍生検サンプル（任意）[j]			X
化学療法レジメンの効果 [m]	X[b]	X	

[+] スクリーニングの前に g*BRCA* 又は t*BRCA* 変異の有無が不明の患者のみ実施する。

[++] スクリーニングの前に g*BRCA* 又は t*BRCA* 変異を有することが判明している患者のみ実施する。g*BRCA* 又は t*BRCA* 変異を有することが判明している患者からは、治験薬投与 1 日目の前 28 日以内に、試験参加への同意を取得する。

a 本試験に無作為割り付けされるには、患者は病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有していなければならない。これは、実施医療機関の検査結果又は Myriad の検査結果のいずれでもよい。g*BRCA* 又は t*BRCA* 変異の有無が不明の患者では、Myriad g*BRCA* 遺伝子検査を受け、無作為割付け前に結果を受けとることができ、かつ化学療法最終投与後（最終投与は、最終の点滴投与日）8 週間以内に治験薬を開始するという条件を患者が満たせるよう、進行中の化学療法を 3 サイクル終了した後から治験薬投与 1 日目の前 28 日以内に実施する。

b これらのスクリーニング評価は、RAVE データベース（インターネットを経由した電子データベースシステム）上で収集する必要はないが、診療録に記録されなければならない。

c Myriad g*BRCA* 遺伝子検査用サンプルを必要とする患者からの同意取得は、試験への組入れ前、最終の白金製剤による化学療法を受けている間に実施しなければならない。

d 試験における Myriad g*BRCA* 遺伝子検査に同意した患者から、同時に将来の *BRCA* 変異の診断薬の開発及び確認のための血液サンプルも採取しなければならない。

e 治験薬投与開始前 120 日間における輸血の既往及びその理由（出血又は骨髄抑制等）を含む。

f Myriad による g*BRCA* 遺伝子検査用サンプル採取のための選択/除外基準については表 130を参照。

g 凝固検査は臨床的に必要とされる場合に限り実施する。

h 心電図検査は、患者が仰臥位になり 5 分以上経過してから行う。

i 妊娠が可能な閉経前患者は、治験薬投与開始前 28 日以内に、尿又は血清妊娠検査で陰性を確認し、1 日目の投与前にも確認検査を受けなければならない。試験中に妊娠が疑われた場合、再度検査を行い、陽性の場合、患者は直ちに治験薬投与を中止する。試験への無作為割付けのため、g*BRCA* 変異の有無についての Myriad による検査が必要な患者は、Myriad 検査用サンプルを採取する前に、尿又は血清による妊娠検査が陰性でなければならない。

j 生検を行った腫瘍では、他の病変が利用できる場合、改変した RECIST ガイドラインによる標的病変としての評価を行わない。生検は、ベースラインの腫瘍評価を行ってから実施する。

k 無作為割り付けされた患者全例で必須のサンプル。スクリーニング期間中にサンプルが入手可能か医療記録で確認が必要であるが、患者が無作為割り付けされた場合のみ、サンプルを治験依頼者に提出する。

l 悪心及び嘔吐の有害事象が生じた場合、追加の電子症例報告書（eCRF）を作成する。

m 無作為割付け前の化学療法における画像所見による奏効に対する治験担当医師の判断（CR 又は PR）。

n　選択基準 6 を参照（表 130）。
o　スクリーニング Part 1 では、試験手順と関連した重篤な有害事象のみを報告する（有害事象を報告する必要はない）。スクリーニング Part 2 以降は、すべての有害事象及び重篤な有害事象を報告する。
p　胸部、腹部及び骨盤のベースラインの改変した RECIST ガイドラインによる評価は CT 又は MRI スキャンを用いて行い、無作為割付け前 28 日以内で、治験薬投与開始にできるだけ近い日に行う。
q　スクリーニング Part 1 では、重篤な有害事象が報告された場合に限り、併用薬の収集が必要である（重篤な有害事象に関連する併用薬のみ）。

CT：コンピュータ断層撮影法、MRI：磁気共鳴画像診断
D0816C00002 試験の治験実施計画書　表 1 及び表 2 から改変

表 132　治験スケジュール－治験薬投与中及び中止時（D0816C00002 試験）

来院番号	2	3	4	5	6	来院 7 以降 投与中の来院は 4 週又は 12 週ごと [a] 腫瘍評価のための来院は 12 週又は 24 週ごと [ag]	治験薬投与中止	治験薬最終投与 30 日後の追跡調査
日目	1	8	15	22	29	次の来院の 1 日目 (来院 7 は 57 日目〔9 週目〕、来院 8 は 85 日目〔13 週目〕等)		
来院許容範囲		±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±7 日	±7 日
無作為割付け	X							
身体所見	X[b]				X	X	X	
バイタルサイン、体重 [b]（血圧、脈拍数及び体温を含む）	X[b]				X	X[o]	X[o]	X[o]
ECOG PS	X					X	X	
心電図検査 [c]						X[c]		X
血液学的検査/血液生化学検査 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X[b]							
妊娠検査 [k]	X							
CA-125 測定用血液サンプル	X				X	X	X	
BRCA 遺伝子検査用血液サンプル（Myriad による）及び将来の *BRCA* 遺伝子検査開発用血液サンプル [e]	X							
薬物濃度測定用血液サンプル（PK 用サンプル）（一部の患者）[f]	X		X		X			
腫瘍評価（CT 又は MRI、改変した RECIST ガイドラインに基づく）[g]						X[g] （12 週ごと〔±7 日〕[g]）		
有害事象 [n]	X	X	X	X	X	X	X	X
輸血を含む併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-5L[h]	X				X	X	X	X

表 132　治験スケジュール－治験薬投与中及び中止時（D0816C00002 試験）

来院番号	2	3	4	5	6	来院 7 以降 投与中の来院は 4 週又は 12 週ごと [a] 腫瘍評価のための来院は 12 週又は 24 週ごと [ag]	治験薬投与中止	治験薬最終投与 30 日後の追跡調査
日目	1	8	15	22	29	次の来院の 1 日目 (来院 7 は 57 日目〔9 週目〕、 来院 8 は 85 日目〔13 週目〕等)		
来院許容範囲		±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±7 日	±7 日
FACT-O[h]	X				X	X	X	X
医療資源の利用 [m]	X				X	X	X	X
オラパリブ/プラセボ交付/回収 [i]	X				X[i]	X[i]	X	
治験薬投与中止後の癌に対する後治療 [j]								X
薬理遺伝学研究用血液サンプル（任意、患者からの同意が必要）	X							
病勢進行時の腫瘍生検サンプル（任意）[l]						X		
バイオマーカー解析用血液サンプル（cfDNA 等）[l]（任意）	X					X		

a　無作為割付け日から起算して、72 週までは 4 週（28 日）ごとの来院間隔の 1 日目に来院し、その後は 12 週ごとの来院間隔の 1 日目に来院する。

b　無作為割付け前 7 日以内に評価が行われ、規定された適格性基準を満たす場合（該当する場合）、治験担当医師が重大な変化があった可能性を確信した場合を除き、治験薬投与 1 日目に繰り返す必要はない。身体所見はスケジュールに従って評価し、ベースライン評価後は、eCRF に詳細を記録する必要はないが、臨床的に重大な変化があれば、有害事象として記録する。

c　心電図検査は、ベースライン、9 週目（57 日目）、安全性の追跡調査時、及びそれ以外の時点で臨床的に必要な場合に行う。心電図検査は、患者が仰臥位になり 5 分以上が経過してから行う。

d　安全性評価用採血は、治験担当医師が重大な変化があった可能性を確信した場合を除き、治験薬投与開始前 7 日以内に測定されている場合は治験薬投与 1 日目に繰り返す必要はないが、その採血までに化学療法最終投与から 3 週間経過していなければならない。凝固検査は、臨床的に必要な場合にのみ実施する。

e　*BRCA1/2* 変異の有無：医療機関による検査で既に結果が判明している患者の場合、Myriad *BRCA* 遺伝子検査用及び日本で実施可能な *BRCA* 遺伝子検査用に採血を行う。

f　薬物濃度測定用の採血は一部の患者で、1 日目の投与前及び投与後 1 時間、15 日目の投与前及び投与後 1 時間、29 日目の投与前、投与後 0.5～1 時間、1～3 時間、3～6 時間及び 6～12 時間に実施する。

g　改変した RECIST ガイドラインに基づくフォローアップ評価は、無作為割付け日から起算して 72 週まで 12 週ごと（±1 週間）に、その後は 24 週ごと（±1 週間）に行う。全患者に対するフォローアップ評価には CT 又は MRI による腹部及び骨盤の評価が含まれる。CT による胸部のフォローアップ評価は、ベースライン時に胸部又は上腹部リンパ節に病変がある患者を対象に実施する。その他の部位に新病変が疑われる場合、適切に画像検査を実施する。患者に改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められるまで、評価を継続しなければならない。予定外の評価が行われ、患者に病勢進行がみられなかった場合、その後の評価は本来の規定されたスケジュールに従って実施すること。病勢進行が認められた後は、改変した RECIST ガイドラインによるそれ以上の評価を行わず、実施医療機関の標準診療に従った評価を実施する。

h　ベースライン、29 日目、以後は 24 カ月後又は主要解析のためのデータカットオフのいずれか早い日まで 12 週（±7 日）ごとに評価する。また、HRQoL 質問票は治験薬投与中止時の来院、最終投与後 30 日に評価する。改変した RECIST ガイドラインによる病勢進行が認められた患者は、12 週ごとの生存調査時に来院時に直接又は電話にて質問票を完成させる。

i　少なくとも治療期間に必要な量と予備分の治験薬を交付する。しかし、実施医療機関の標準診療に従って、より長期投与分の治験薬を追加交付することもできる。

j　治験薬投与中止後のすべての抗癌療法（化学療法及び標的治療薬等。ただし、この限りではない）並びにその効果についての治験担当医師の判断、病勢進行判定日について記録する必要がある。

k　妊娠が可能な閉経前患者は、治験薬投与開始前 28 日以内に尿又は血清妊娠検査で陰性を確認し、1 日目の投与前にも確認検査を受けなければならない。試験中に妊娠が疑われた場合、再検査を行い、陽性の場合、患者は直ちに治験薬投与を中止する。

l　バイオマーカー解析用血液サンプル（循環遊離 DNA〔cfDNA〕等）を任意で無作為割付け時及び画像診断による客観的病勢進行判定時に採取する（毎回の来院時ではない）。画像診断による客観的病勢進行を認めた時点で、任意で腫瘍生検サンプルを採取する（毎回の来院時ではない）。

m　ベースライン、29 日目、以後は画像診断による客観的病勢進行を認めるまで改変した RECIST ガイドラインによる評価と同時期（12 又は 24 週ごと）、治験薬投与中止時の来院、最終投与後 30 日に評価する。

n　悪心及び嘔吐の有害事象が生じた場合、追加 eCRF を作成する。

o　体温及び体重は、臨床的に必要な場合にのみ測定する。血圧及び脈拍数は改変した RECIST ガイドラインによる評価と同時期に測定する。

CT：コンピュータ断層撮影法、MRI：磁気共鳴画像診断

D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 2 から引用

表 133　治験スケジュール－治験薬投与中止後の追跡（D0816C00002 試験）

来院番号	治験薬投与中止後の追跡 病勢進行以外の理由による 治験薬投与中止後の来院は 12 週ごと 初回病勢進行を調べるための追跡 腫瘍評価のための来院は 12 週又は 24 週ごと [a]	以下を対象とする PFS2 及び生存調査 病勢進行のため治験薬投与を中止した患者 治験薬投与中止後に病勢進行した患者 病勢進行後及び/又は主要な（PFS）解析後も治験薬を投与し、その後治験薬投与を中止した患者 治験薬投与中止後 12 週ごと
来院許容範囲	**±7 日**	**±7 日**
CA-125 測定用血液サンプル	X	
腫瘍評価（CT 又は MRI、改変した RECIST ガイドラインに基づく）[a]	X	
有害事象 [gi]	X	X
ECOG PS	X	X
EQ-5D-5L[b]	X	X
FACT-O[b]	X	X
医療資源の利用 [f]	X	
治験薬投与中止後の癌に対する後治療 [c]	X	X
病勢進行時の腫瘍生検サンプル（任意）[h]	X	
病勢進行時のバイオマーカー解析用血液サンプル（cfDNA 等）（任意）[h]	X	
二次進行までの期間		X
生存調査 [de]	X	X

a　改変した RECIST ガイドラインに基づくフォローアップ評価は、無作為割付け日から起算して 72 週まで 12 週ごと（±1 週間）に、その後は 24 週ごと（±1 週間）に行う。全患者に対するフォローアップ評価には CT 又は MRI による腹部及び骨盤の評価が含まれる。CT による胸部のフォローアップ評価は、ベースライン時に胸部又は上腹部リンパ節に病変がある患者を対象に実施する。その他の部位に新病変が疑われる場合、適切に画像検査を実施する。

患者に改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められるまで、評価を継続しなければならない。予定外の評価が行われ、患者に病勢進行がみられなかった場合、その後の評価は本来の規定されたスケジュールに従って実施すること。病勢進行が認められた後は、改変した RECIST ガイドラインによるそれ以上の評価を行わず、実施医療機関の標準診療に従った評価を実施する。

b　24 カ月後又は主要解析のためのデータカットオフのいずれか早い日まで 12 週（±7 日）ごとに評価する。また、HRQoL 質問票は治験薬投与中止時の来院、最終投与後 30 日に評価する。改変した RECIST ガイドラインによる病勢進行が認められた患者は、12 週ごとの生存調査時に来院時に直接又は電話にて質問票を完成させる。

c　治験薬投与中止後のすべての抗癌療法（化学療法及び標的治療薬等。ただし、この限りではない）、その効果についての治験担当医師の判断、その使用により患者に生じた重要な毒性、病勢進行判定日について記録する必要がある。

d　OS 解析時点で、試験実施中の患者、試験中止例及び「追跡不能」例の生存状況を、実施医療機関のスタッフが患者の記録や入院記録の確認、かかりつけ医への問合せ、公に入手できる死亡登録により確認する。患者が個人データの処理に対する同意を撤回している場合、患者の生存状況は、実施医療機関のスタッフが該当国内法の下で実行可能な公開情報源から入手可能である。

e　定期的な 12 週ごとの連絡に加え、生存期間解析のための特定日（データカットオフ日）後 7 日以内に、患者と連絡をとる。

f　画像診断による客観的病勢進行を認めるまでは改変した RECIST ガイドラインによる評価と同時期（12 又は 24 週ごと）、治験薬投与中止時の来院、最終投与後 30 日に評価する。

g　悪心及び嘔吐の有害事象が生じた場合、追加 eCRF を作成する。

h　バイオマーカー解析用血液サンプル（cfDNA 等）を任意で、画像診断による客観的病勢進行判定時に採取する（毎回の来院時ではない）。画像診断による客観的病勢進行を認めた時点で、任意で腫瘍生検サンプルを採取する（毎回の来院時ではない）。

CT：コンピュータ断層撮影法、MRI：磁気共鳴画像診断

D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 3 から引用

表 134　治験スケジュール－病勢進行後及び/又は主要な（PFS）解析後に治験薬投与を継続している患者（D0816C00002 試験）

	病勢進行後及び/又は主要な（PFS）解析後に治験薬投与を受けている患者 投与中の来院は 12 週ごと[a] PFS1、PFS2 及び OS 評価のための追跡調査 腫瘍評価のための来院は 12 週ごと又は 24 週ごと[a]	治験薬投与中止	治験薬最終投与後 30 日の追跡調査
身体所見	X[j]		
バイタルサイン、体重（血圧〔仰臥位〕、脈拍数及び体温を含む）	X[j]	X[j]	X[j]
ECOG PS	X	X	
心電図検査[c]	X[j]		X[j]
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X
尿検査[c]	X		
CA-125 測定用血液サンプル	X	X	
腫瘍評価（CT 又は MRI、改変した RECIST ガイドラインに基づく）	X[a]		
有害事象[i]	X	X	X
EQ-5D-5L[b]	X	X	X
FACT-O[b]	X	X	X
医療資源の利用[h]	X	X	X
オラパリブ/プラセボの交付/回収[d]	X	X	
治験薬投与中止後の癌に対する後治療[e]			X[f]
併用薬	X	X	X
病勢進行時の腫瘍生検サンプル（任意）[k]	X		
病勢進行時のバイオマーカー解析用血液サンプル（cfDNA 等）（任意）[k]	X		
二次進行までの期間	X		
生存調査[fg]	X		

注：治験薬投与を中止した場合は、表 133を参照して評価を実施する。

a　改変した RECIST ガイドラインに基づくフォローアップ評価は、無作為割付け日から起算して 72 週まで 12 週ごと（±1 週間）に、その後は 24 週ごと（±1 週間）に行う。全患者に対するフォローアップ評価には CT 又は MRI による腹部及び骨盤の評価が含まれる。CT による胸部のフォローアップ評価は、ベースライン時に胸部又は上腹部リンパ節に病変がある患者を対象に実施する。その他の部位に新病変が疑われる場合、適切に画像検査を実施する。患者に改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が認められるまで、評価を継続しなければならない。予定外の評価が行われ、患者に病勢進行がみられなかった場合、その後の評価は本来の規定されたスケジュールに従って実施すること。病勢進行が認められた後は、改変した RECIST ガイドラインによるそれ以上の評価を行わず、実施医療機関の標準診療に従った評価を実施する。

b　ベースライン、29 日目、以後は 24 カ月後又は主要解析のためのデータカットオフのいずれか早い日まで 12 週（±7 日）ごとに評価する。また、HRQoL 質問票は治験薬投与中止時の来院、最終投与後 30 日に評価する。改変した RECIST ガイドラインによる病勢進行が認められた患者は、12 週ごとの生存調査時に来院時に直接又は電話にて質問票を完成させる。

c　尿検査は、臨床的に必要とされる場合に限り実施する。心電図検査は、ベースライン、9 週目（57 日目）、安全性の追跡調査時、及びそれ以外の時点で臨床的に必要な場合に行う。心電図検査は、患者が仰臥位になり 5 分以上が経過してから行う。

d　少なくとも治療期間に必要な量と予備分の治験薬を交付する。しかし、実施医療機関の標準診療に従って、より長期投与分の治験薬を追加交付することもできる。

e　治験薬投与中止後のすべての抗癌療法（化学療法及び標的治療薬等。ただし、この限りではない）、並びにその効果についての治験担当医師の判断、病勢進行判定日について記録する必要がある。

f　OS 解析時点で、試験実施中の患者、試験中止例及び「追跡不能」例の生存状況を、実施医療機関のスタッフが患者の記録や入院記録の確認、かかりつけ医への問合せ、公に入手できる死亡登録により確認する。患者が個人データの処理に対する同意を撤回している場合、患者の生存状況は、実施医療機関のスタッフが該当国内法の下で実行可能な公開情報源から入手可能である。

g　定期的な 12 週ごとの連絡に加え、生存期間解析のための特定日（データカットオフ日）後 7 日以内に、患者と連絡をとる。

h　ベースライン、29 日目、以後は画像診断による客観的病勢進行を認めるまで改変した RECIST ガイドラインによる評価と同時期（12 又は 24 週ごと）、治験薬投与中止時の来院日、最終投与後 30 日に評価する。

i　悪心及び嘔吐の有害事象が生じた場合、追加 eCRF を作成する。

j　PFS 解析後、データベースへの入力は必要ない。

k　バイオマーカー解析用血液サンプル（cfDNA 等）を任意で、画像診断による客観的病勢進行判定時に採取する（毎回の来院時ではない）。画像診断による客観的病勢進行を認めた時点で、任意で腫瘍生検サンプルを採取する（毎回の来院時ではない）。

CT：コンピュータ断層撮影法、MRI：磁気共鳴画像診断

D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 4 から引用

2.7.6.2.14.2　試験成績

2.7.6.2.14.2.1　　症例の内訳

全患者の症例の内訳を図 27に示す。

本試験では 602 例が登録され、このうち 307 例がスクリーニング不適格であった。スクリーニング不適格の主な理由は、選択基準不適格であり、最も多かった理由は病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有することが確認できなかったことであった（229 例）。無作為割付けされた 295 例中 236 例（80.0%）は事前に *BRCA* 変異を有することが判明していた患者で、残り 59 例は Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査で *BRCA* 変異を有することが判明した患者であった。

無作為割り付けされた 295 例（オラパリブ群 196 例、プラセボ群 99 例）のうち、オラパリブ群の 1 例は誤って無作為割り付けされた（選択基準不適格）ことが判明したため、治験薬の投与は実施されなかった（本例は FAS には含めたが、安全性解析対象集団には含めなかった）。データカットオフ（2016 年 9 月 19 日）時点で治験薬の投与を受けていた患者数は、プラセボ群よりオラパリブ群の方が多かった（オラパリブ群 83 例〔42.6%〕、プラセボ群 13 例〔13.1%〕）。投与を中止した患者のほとんどは病勢進行が原因であった。有害事象による投与中止はオラパリブ群の方がプラセボ群より多かった（オラパリブ群 22 例〔11.3%〕、プラセボ群 2 例〔2.0%〕）。患者の意思による中止は両群同程度（オラパリブ群 5 例〔2.6%〕、プラセボ群 4 例〔4.0%〕）であった。その他の理由による中止は両群同程度（オラパリブ群 10 例〔5.1%〕、プラセボ群 4 例〔4.0%〕）であった。

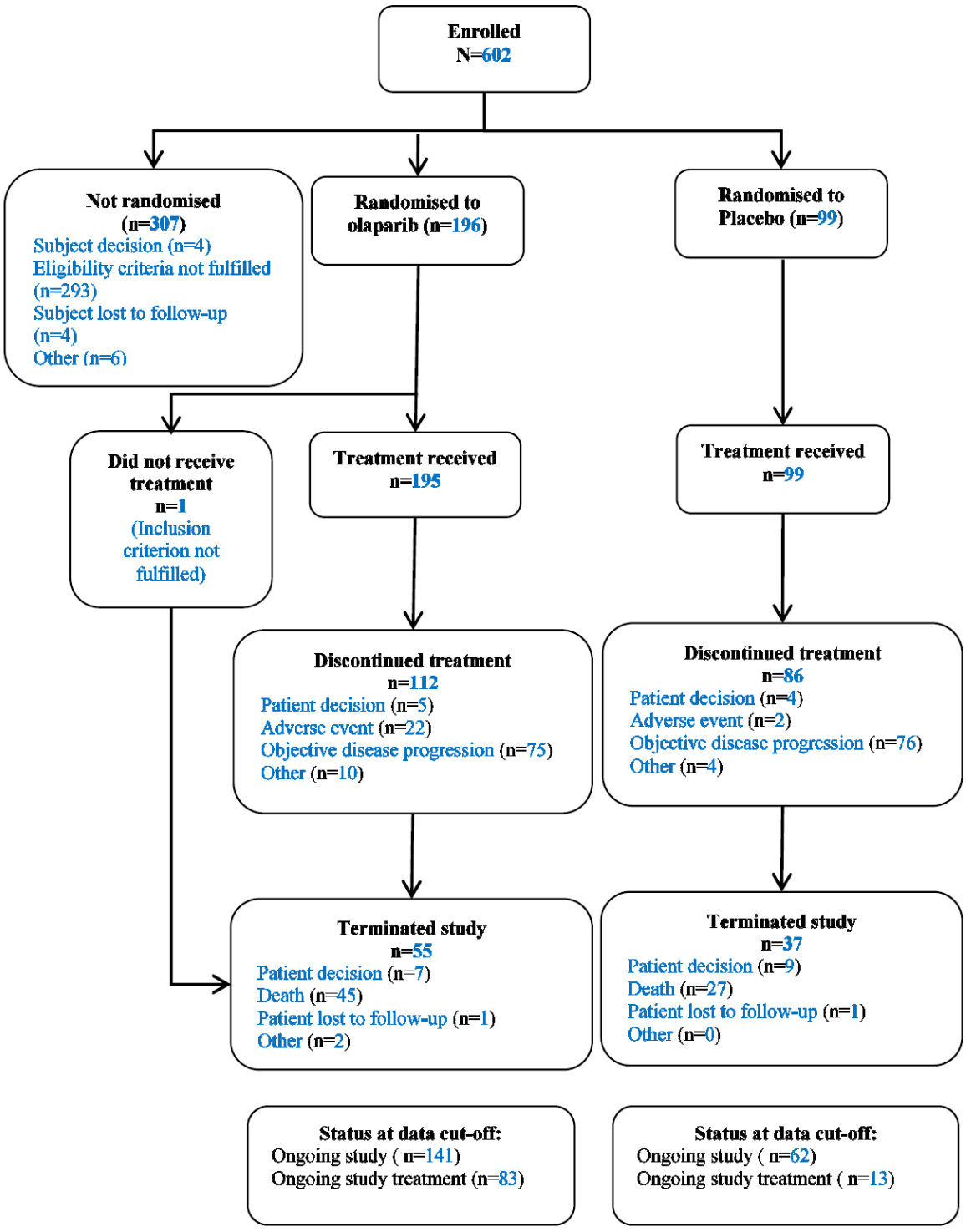


図 27　　症例の内訳（D0816C00002 試験）

D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

解析集団

本試験では、無作為割付けされた 295 例（オラパリブ群 196 例、プラセボ群 99 例）が FAS に含まれ、うち、294 例（オラパリブ群 195 例、プラセボ群 99 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団に含まれた。薬物動態解析対象集団はオラパリブ群の 94 例であった。薬物動態解析対象集団から除外された主な理由は、評価可能な薬物動態データが得られていないためであった。

FAS には実施医療機関における検査で病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異ありと判定されたが、Myriad 検査で変異が確認されなかった患者 6 例が含まれていたが、治験実施計画書では、実施医療機関での検査又は Myriad 検査のいずれかに基づいて適格性を判断することとしていたため、当該 6 例はすべて FAS に含まれた。

2.7.6.2.14.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 135に示す。

年齢、人種及び民族は両群間で均衡がとれていた。両群の年齢（中央値）は 56 歳であり、g*BRCA* 変異を有する患者において卵巣癌が早期発症することと一致していた。人種は、ほとんど（89.5%）の患者が白人であった。

表 135　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0816C00002 試験）

		オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例	合計 295 例
年齢（歳）	例数	196	99	295
	平均	57.0	56.6	56.9
	SD	9.20	8.90	9.09
	最小値	28	39	28
	Q1	51.0	49.0	51.0
	中央値	56.0	56.0	56.0
	Q3	63.0	63.0	63.0
	最大値	83	78	83
年齢区分（歳）、例数（%）	<50	38 (19.4)	25 (25.3)	63 (21.4)
	≥50 to <65	118 (60.2)	52 (52.5)	170 (57.6)
	≥65	40 (20.4)	22 (22.2)	62 (21.0)
	合計	196 (100)	99 (100)	295 (100)
性別、例数（%）	女性	196 (100)	99 (100)	295 (100)
人種、例数（%）	白人	173 (88.3)	91 (91.9)	264 (89.5)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	0	1 (0.3)
	アジア人	22 (11.2)	7 (7.1)	29 (9.8)
	その他	0	1 (1.0)	1 (0.3)
	カリブ人	0	1 (1.0)	1 (0.3)
	合計	196 (100)	99 (100)	295 (100)
民族、例数（%）	ヒスパニック系/ラテン系	10 (5.1)	1 (1.0)	11 (3.7)
	ヒスパニック系/ラテン系以外	186 (94.9)	98 (99.0)	284 (96.3)
	合計	196 (100)	99 (100)	295 (100)

Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数

SD：標準偏差
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

ベースラインにおける疾患特性の要約を表 136に示す。

本試験の FAS におけるベースライン時の患者特性は、対象患者集団である、白金製剤による化学療法後に CR 又は PR を示している *BRCA* 変異を有する再発卵巣癌患者を適切に代表するものであり、両群間で均衡がとれていた。

両群の大多数の患者における原発腫瘍部位は卵巣であった（オラパリブ群 82.7%、プラセボ群 86.9%）。その他、原発腫瘍が卵管癌又は原発性腹膜癌であった患者が少数おり、両群に同程度認められた。世界産婦人科学会（FIGO）分類によるステージは、診断時に半数以上の患者が IIIC（オラパリブ群 123 例〔62.8%〕、プラセボ群 59 例〔59.6%〕）であり、IV の患者が両群同程度であった（オラパリブ群 29 例〔14.8%〕、プラセボ群 12 例〔12.1%〕）。

試験開始時において、両群のほとんどの患者が 2 レジメンの白金製剤による化学療法を受けていた。最も多かった過去の化学療法は、いずれの投与群もカルボプラチン/パクリタキセル（レジメン数不問）であり、国際的な実臨床に一致していた。その他の過去の化学療法は、ドキソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチン及びベバシズマブ（レジメン数不問）であった。過去のベバシズマブの使用は両群で概ね均衡がとれていた。

前回の白金製剤による化学療法完了から無作為化までの期間（中央値）は 5～6 週間であり、両群で類似していた。前回の白金製剤による化学療法から無作為化までの期間は、両群とも 95%以上の患者で 8 週以下であり、8 週を越えた患者は 10 例（3.4%）のみであった。

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）及び前回の白金製剤による化学療法に対する効果（CR 又は PR）で層別化された因子は両群間で均衡がとれていた。

直近の病勢進行から無作為割付けまでの期間（中央値）はオラパリブ群 205 日、プラセボ群 190 日で類似していた。

Myriad BRACAnalysis CDx® 検査で陽性サブグループの患者の疾患特性は FAS と同じであった。

表 136　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0816C00002 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例	合計 295 例
ECOG PS			
（0）日常生活が制限なく行える	162 (82.7)	77 (77.8)	239 (81.0)
（1）激しい活動は制限される	32 (16.3)	22 (22.2)	54 (18.3)
（2）日中の 50%以上はベッド外で過ごす	0	0	0
（3）日中の 50%以上はベッドで過ごす	0	0	0
（4）完全にベッドで過ごす	0	0	0
不明	[redacted]		2 (0.7)
試験参加以前の *BRCA* 変異状態			
確認済み	153 (78.1)	83 (83.8)	236 (80.0)

表 136　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0816C00002 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例	合計 295 例
不明	43 (21.9)	16 (16.2)	59 (20.0)
Myriad *BRCA* 検査で変異が確認された *BRCA* 遺伝子（確定）			
BRCA1	132 (67.3)	61 (61.6)	193 (65.4)
BRCA2	58 (29.6)	35 (35.4)	93 (31.5)
不明	6 (3.1)	3 (3.0)	9 (3.1)
原発腫瘍部位			
卵巣	162 (82.7)	86 (86.9)	248 (84.1)
卵管	13 (6.6)	4 (4.0)	17 (5.8)
原発性腹膜	18 (9.2)	9 (9.1)	27 (9.2)
その他	[redacted]		2 (0.7)
ミュラー管由来			1 (0.3)
卵巣癌			1 (0.3)
不明			1 (0.3)
標的病変（ベースライン時 2 cm 超）	30 (15.3)	18 (18.2)	48 (16.3)
腫瘍悪性度			
高分化（G1）	0	0	0
中分化（G2）	16 (8.2)	6 (6.1)	22 (7.5)
低分化（G3）	167 (85.2)	85 (85.9)	252 (85.4)
未分化（G4）	5 (2.6)	3 (3.0)	8 (2.7)
評価不能（GX）	7 (3.6)	5 (5.1)	12 (4.1)
不明	[redacted]		1 (0.3)
組織学的分類			
漿液性	183 (93.4)	86 (86.9)	269 (91.2)
類内膜	9 (4.6)	8 (8.1)	17 (5.8)
混合型上皮性	3 (1.5)	4 (4.0)	7 (2.4)
その他	[redacted]		1 (0.3)
漿液性、乳頭状、類内膜			1 (0.3)
不明　1 (0.5)　0　1 (0.3)			
前回の白金製剤による化学療法から無作為化までの期間			
≤8 週	187 (95.4)	97 (98.0)	284 (96.3)
>8 週	8 (4.1)	2 (2.0)	10 (3.4)
不明	[redacted]		1 (0.3)
試験参加時の全体の疾患分類			
転移性 [a]	90 (45.9)	44 (44.4)	134 (45.4)
局所進行性 [b]	28 (14.3)	1 (11.1)	39 (13.2)
NED	77 (39.3)	44 (44.4)	121 (41.0)

表 136　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0816C00002 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例	合計 295 例
不明	[redacted]		1 (0.3)
腫瘍縮小手術歴 [c]			
有	18 (9.2)	10 (10.1)	28 (9.5)
無	178 (90.8)	89 (89.9)	267 (90.5)
ベースライン時の CA-125 値			
≤ULN	160 (81.6)	89 (89.9)	249 (84.4)
>ULN	34 (17.3)	10 (10.1)	44 (14.9)
不明	[redacted]		2 (0.7)
層別因子 [d]			
CR			
>6～12 カ月 [e]	31 (15.8)	16 (16.2)	47 (15.9)
>12 カ月 [f]	60 (30.6)	31 (31.3)	90 (30.8)
PR			
>6～12 カ月 [g]	48 (24.5)	24 (24.2)	72 (24.4)
>12 カ月 [h]	57 (29.1)	28 (28.3)	85 (28.8)

a　転移性の疾患部位を有する患者
b　局所進行性の疾患部位を有する患者
c　最も直近の進行と無作為割付けの間で施行した手術を腫瘍縮小手術歴とした。
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は電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）データより抽出
e　eCRF のデータに基づく：オラパリブ群 26 例（13.3%）、プラセボ群 11 例（11.1%）
f　eCRF のデータに基づく：オラパリブ群 48 例（24.5%）、プラセボ群 29 例（29.3%）
g　eCRF のデータに基づく：オラパリブ群 53 例（27.0%）、プラセボ群 23 例（23.2%）
h　eCRF のデータに基づく：オラパリブ群 68 例（34.7%）、プラセボ群 36 例（36.4%）
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.14.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.14.2.3.1　主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

治験担当医師の評価に基づく PFS の主要評価のデータカットオフ時点（2016 年 9 月 19 日）において、187 例の PFS イベント（イベント発現割合 63.4%）が発生し、この数は PFS 解析のための患者数の要件を満たし、PFS 解析のための設計された差異を検出するのに十分な検出力であった。

PFS の主要解析の結果を表 137に示す。

本試験で認められた PFS の HR（0.30、95% CI：0.22～0.41、p<0.0001）は、プラセボ群と比較しオラパリブ群で病勢進行又は死亡のリスクについて、臨床的に意義のある 70%の軽減を示している。PFS の中央値はオラパリブ群 19.1 カ月及びプラセボ群 5.5 カ月であり、オラパリブ群が統

計学的に有意で臨床的に意義のある延長を示した。6 カ月時点における無増悪生存割合（GCIG 基準で白金製剤感受性に該当する）はオラパリブ群でプラセボ群より 2.1 倍高く、24 カ月時点ではオラパリブ群はプラセボ群より 2.8 倍高かった。

改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行を認めない死亡がオラパリブ群の 1 例（0.5%）に認められた。その他はすべて改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行であった。両群において病勢進行の大半は新病変の出現によるものであった（オラパリブ群 83 例〔42.3%〕、プラセボ群 67 例〔67.7%〕）。

表 137　PFS の主要解析の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
イベント数（%）[a]	107 (54.6)	80 (80.8)
治療効果 HR[b] 95% CI[b] 両側 p 値 [c]	0.30 0.22, 0.41 <0.0001	
PFS（中央値）（月）[d]	19.1	5.5
6 カ月時点での無増悪生存割合（%）[d]	82.8	39.3
12 カ月時点での無増悪生存割合（%）[d]	65.1	20.9
18 カ月時点での無増悪生存割合（%）[d]	51.1	16.2
24 カ月時点での無増悪生存割合（%）[d]	43.0	15.1

a　PFS：無作為割付けから改変した RECIST ガイドラインに基づく病勢進行又は死亡までの期間
b　Cox 比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d　Kaplan-Meier 法を用いて算出
進行又は死亡していない患者を無増悪とした。RECIST ガイドラインに基づき治験担当医師が判定した。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

オラパリブ群及びプラセボ群に対する PFS の Kaplan-Meier プロットを図 28に示す。

Kaplan-Meier プロットでは、オラパリブ群が優れていることを示す両群間の曲線の明らかな乖離が早期より持続的にみられ、これは最初の腫瘍評価が行われる 12 週時点から認められた。

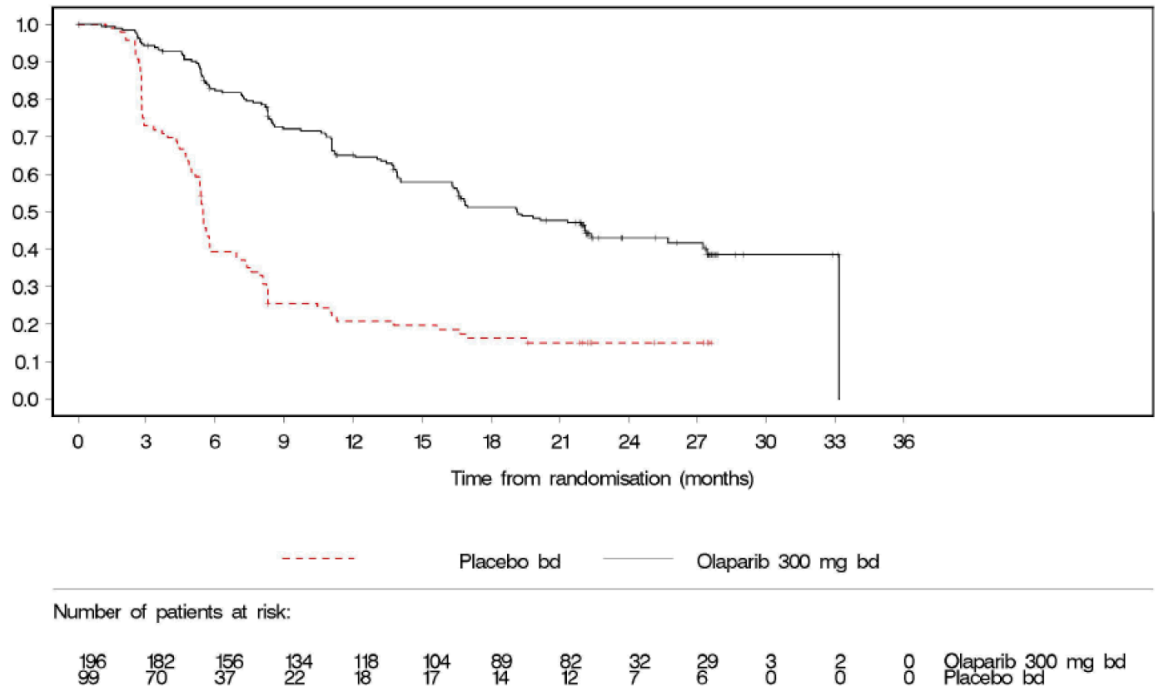


図 28　　PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

解析時に進行又は死亡していない患者、2 回以上来院せずその後進行又は死亡した患者は改変した RECIST ガイドラインによる最終評価可能時点で、評価可能な来院がなかった場合は 1 日目で、それぞれ打切りとした。ベースラインから 2 来院以内に改変した RECIST ガイドラインによる進行を認めた患者は、評価可能な来院がない又はベースライン時の評価がない場合、1 日目で打切りとした。本解析は、改変した RECIST ガイドラインによる画像診断に従った治験担当医師の判定に基づいた。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

(a)　　PFS の感度分析

主要 PFS のデータカットオフ時点における PFS に関する感度分析の結果を表 138に示す（評価-時間バイアス、脱落バイアス及び診断バイアス；注 規定の逸脱患者が 10%以下であったため逸脱バイアスの解析は行わなかった）。

改変した RECIST ガイドラインに基づく治験担当医師の病勢進行の評価と盲検下での独立中央評価の病勢進行の評価間の不一致率は 16%であった。独立中央評価データを用いた PFS の解析結果は（表 138の診断バイアス）、オラパリブとプラセボ間でみられた治験担当医師の評価に基づいた結果と一貫性がみられた（HR：0.25、95% CI：0.18～0.35、p<0.0001）。オラパリブ群の PFS（中央値）の点推定値の相違について、informative な打切り患者（独立中央評価ではなく、治験担当医師により病勢進行と評価された患者）が次の画像診断（+12 週）で事象を有すると仮定された解析が実施された。PFS（中央値）はオラパリブ群 19.6 カ月、プラセボ群 5.5 カ月であり（HR：0.26、95% CI：0.19～0.35、p<0.0001）、主要 PFS 解析結果の頑健性が確認された。治験担当医師及び独立中央評価による当初の病勢進行の評価においても、主要 PFS 解析結果の頑健性が確認された（HR：0.28、95% CI：0.20～0.37、p<0.0001）。

時間-評価バイアス及び脱落バイアスの感度分析の結果も、主要 PFS 解析結果と一致した。時間-評価バイアスと主要 PFS 解析結果が一致したことは、治験実施計画書で規定された時点で行

われなかった画像診断に重大な問題がなかったことを示している。脱落バイアスと主要 PFS 解析結果が一致したことは、両処置群間で打切りの扱いに重要な差がなかったことを示している（2 回以上連続した RECIST 評価で評価の異なった患者の割合は低かった〔オラパリブ群で 2 例 1.0%、プラセボ群ではなかった〕）。

表 138　PFS の感度分析（FAS）（D0816C00002 試験）

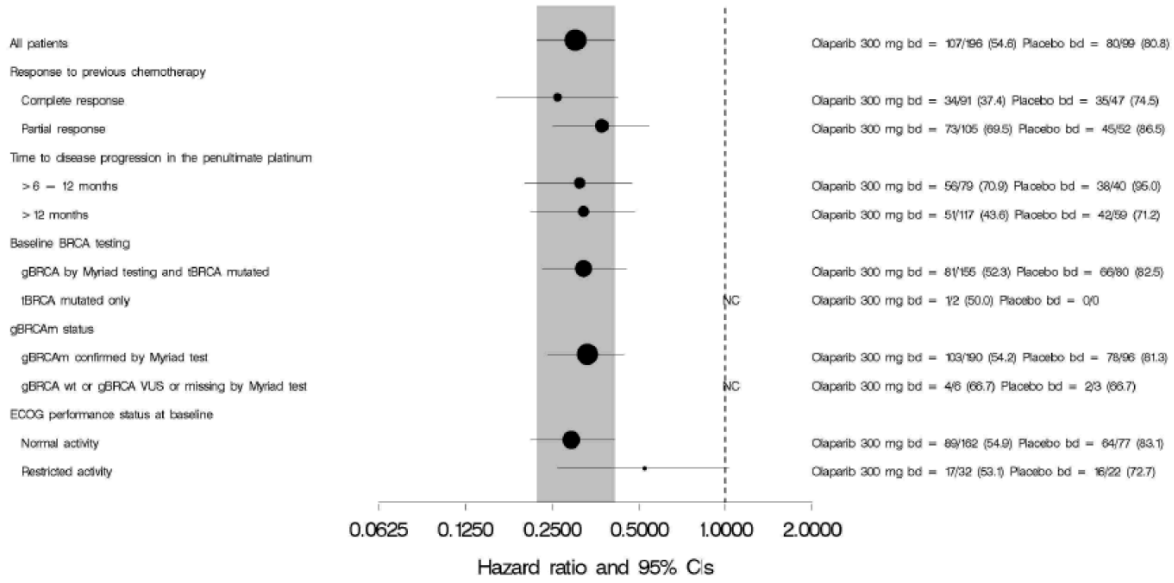
解析	投与群：イベント例数（%）	HR	95% CI	p 値
感度分析：評価-時間バイアス	オラパリブ群：107 (54.6) プラセボ群：80 (80.8)	0.30	0.23, 0.41	<0.0001
感度分析：脱落バイアス	オラパリブ群：104 (53.1) プラセボ群：78 (78.8)	0.28	0.21, 0.38	<0.0001
感度分析：診断バイアス	オラパリブ群：81 (41.3) プラセボ群：70 (70.7)	0.25	0.18, 0.35	<0.0001
感度分析：逸脱バイアス	規定の逸脱患者が 10%以下のため未実施			

D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

(b)　PFS のサブグループ解析

PFS のサブグループ解析のフォレストプロットを図 29に示す。

すべてのサブグループ解析の PFS において、オラパリブ群がプラセボ群に比較し名目上統計学的に有意に延長し、オラパリブ群では病勢進行又は死亡のリスクの大きな軽減（48～86%）が認められた。また、すべての患者を含めた PFS 結果と比較し、ベネフィットの違いを生じたサブグループはなかった。新規の変異を有するサブグループ（これまでに承認されたコンパニオン診断薬では報告がなく本試験で観察された変異）の PFS も主要な PFS 解析結果と一致していた（HR：0.31、95% CI：0.22～0.44、p<0.0001〔名目上〕）。



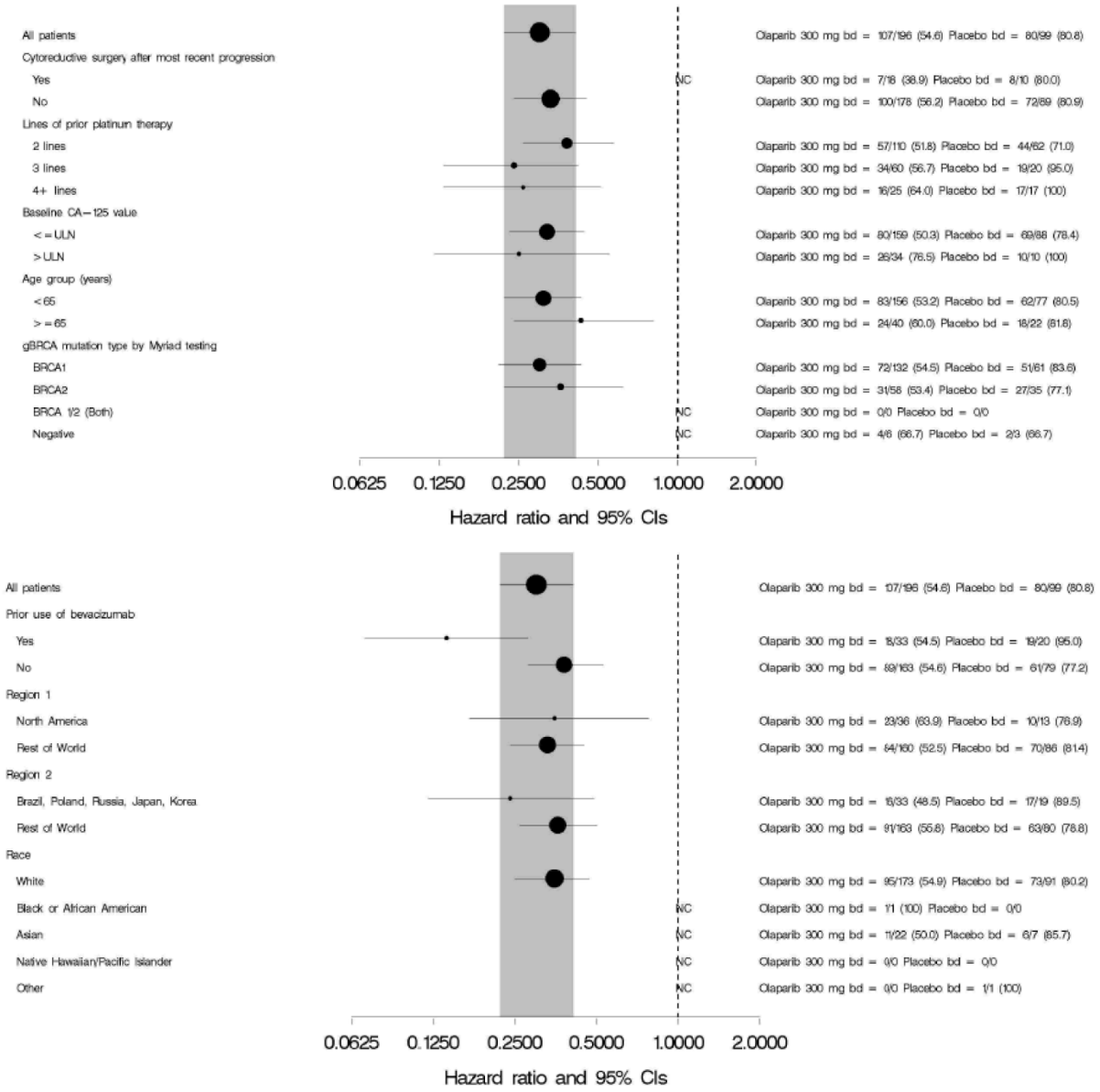


図 29　　PFS のサブグループ別フォレストプロット（FAS）（D0816C00002 試験）

HR<1 はオラパリブ 300 mg bd の方が優れていることを示す。
各サブグループ解析は、投与群、当該サブグループ及び投与群と当該サブグループの相互作用を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。
円のサイズ：イベント数に比例
灰色部分：全患者に対する HR 及び 95% CI
改変した RECIST ガイドラインによる進行が認められない死亡も含めた。
解析時に進行又は死亡していない患者、2 回以上来院せずその後進行又は死亡した患者は、改変した RECIST ガイドラインによる最終評価可能時点で、評価可能な来院がなかった場合は 1 日目で、それぞれ打切りとした。評価可能な来院がない又はベースライン時の評価がない患者は、ベースラインから 2 来院以内に死亡しない限り（許容範囲：25 週）、1 日目で打切りとした。
本解析は、画像診断による治験担当医師の判定に基づいた。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.14.2.3.2 副次的評価項目

(a) 無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間（PFS2）

PFS2 の解析結果を表 139に示す。

PFS2 は、プラセボ群との比較においてオラパリブ群で統計学的に有意で臨床的に意義のある延長が認められた。二次進行前の最後の評価から二次進行までの期間（中央値）は、オラパリブ群 93.5 日、プラセボ群 85.0 日であった。このことは治験実施計画書で規定された 12 週ごとの PFS2 評価スケジュールが遵守されていたことを示している。注：データカットオフ時点で、オラパリブ群 83 例（42.6%）、プラセボ群 13 例（13.1%）が投与を継続中であり、打切りとして扱われた。

両群における二次進行の大半は、画像検査所見に基づき評価した（オラパリブ群 70 例中 46 例、プラセボ群 49 例中 38 例）。PFS2 の Kaplan-Meier プロットでは、オラパリブが優れていることを示す曲線の乖離がみられた（図 30）

最初に受けた後治療（白金製剤の効果に対する維持療法又は次のレジメンとして）が PARP 阻害剤であった患者の割合は、プラセボ群と比較しオラパリブ群で低かった（オラパリブ群 5 例〔2.6%〕、プラセボ群 22 例〔22.2%〕）。

表 139 PFS2 の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
イベント数（%）[a]	70 (35.7)	49 (49.5)
治療効果 HR[b] 95% CI[b] 両側 p 値[c]	0.50 0.34, 0.72 0.0002	
PFS2（中央値）（月）[d]	NR	18.4
6 カ月時点で二次進行していない症例の割合（%）[d]	98.4	93.5
12 カ月時点で二次進行していない症例の割合（%）[d]	87.9	76.2
18 カ月時点で二次進行していない症例の割合（%）[d]	71.8	52.4
24 カ月時点で二次進行していない症例の割合（%）[d]	59.2	37.3
PFS2 に対する追跡調査期間（中央値）（月）	22.1	19.6

a PFS：無作為割付けから eCRF に記録された二次進行までの期間
b Cox 比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d Kaplan-Meier 法を用いて算出
NR：未達
D0816C00002 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

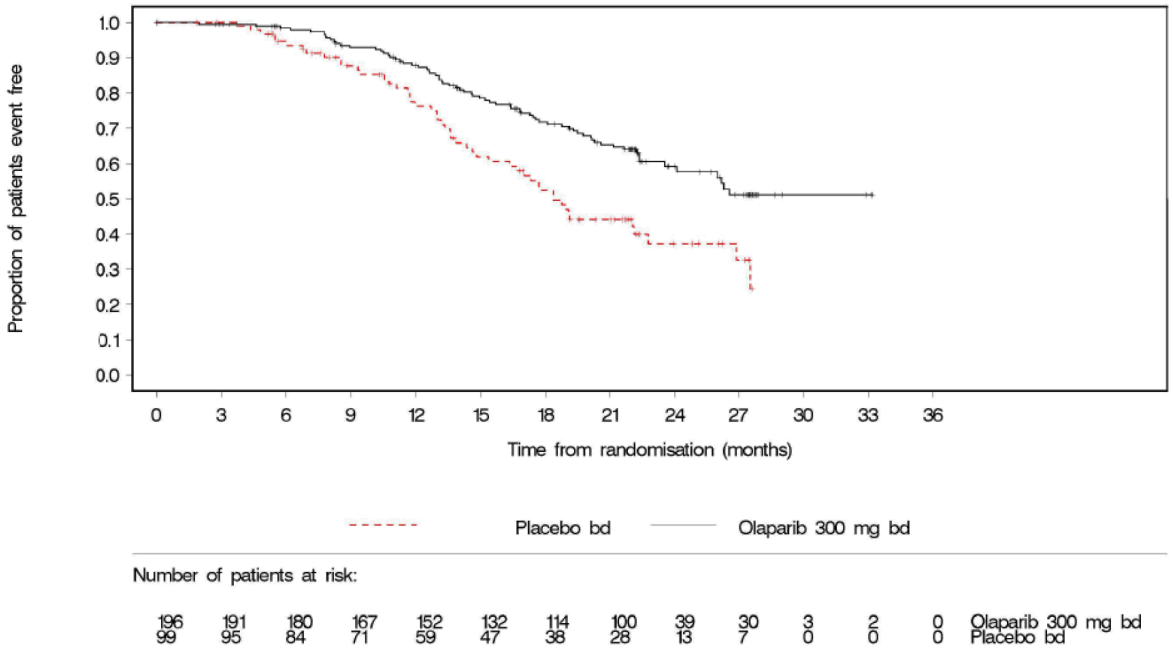


図 30　　PFS2 の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

解析時に二次進行がない又は死亡していない患者は、最後に生存及び二次進行がないことを確認した時点で打切りとした。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

(b)　　全生存期間（OS）

OS の解析結果を表 140に示す。また、OS の Kaplan-Meier プロットを図 31に示す。

データカットオフ時点で、OS データはイベントが十分に得られていない段階であったため（295 例中 72 例、イベント発現割合 24.4%）OS の中央値は算出できなかった。OS に悪影響を及ぼす兆候は認められず、HR においては、数値的にオラパリブ群の方がプラセボ群よりも良好な結果であった。96 例（32.7%）がデータカットオフ時点で試験を継続していた。

表 140　　OS の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
死亡例数（%）[a]	45 (23.0)	27 (27.3)
治療効果 HR[b] 95% CI[b] 両側 p 値[c]	0.80 0.50, 1.31 0.4267	
OS（中央値）（月）[d]	NR	NR
6 カ月時点での生存割合（%）[d]	99.5	100.0
12 カ月時点での生存割合（%）[d]	96.9	97.9

表 140　OS の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
18 カ月時点での生存割合（%）[d]	89.5	85.1
24 カ月時点での生存割合（%）[d]	76.3	73.8

a　OS：無作為割付けから死亡までの期間
b　層別化変数を共変量とした 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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d　Kaplan-Meier 法を用いて算出
NR：未達
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

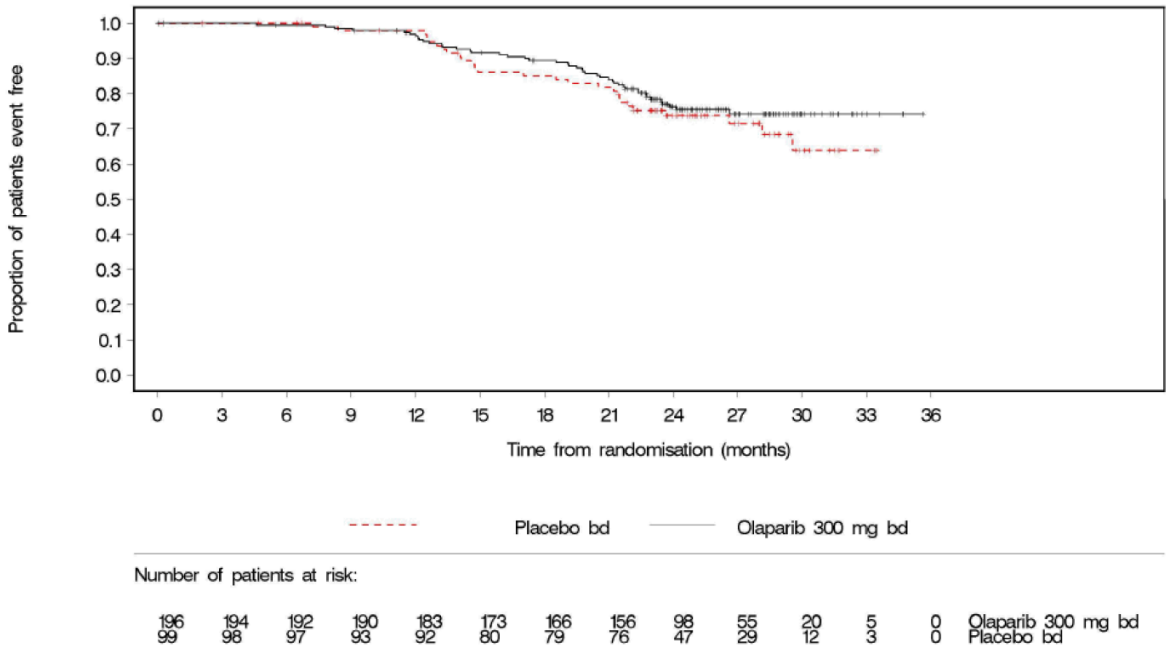


図 31　OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

解析時に生存不明の患者は、最後に生存が確認できた日付で打切りとした。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

(c)　無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間（TDT）

TDT の解析結果の要約を表 141に、TDT の Kapaln-Meier プロットを図 32に示す。

TDT 解析の結果、プラセボ群と比較しオラパリブ群で名目上統計学的に有意で臨床的に意義のある TDT の延長が認められた。この結果は PFS の主要解析結果と一致していた。

表 141　TDT の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
イベント数（%）[a]	112 (57.1)	86 (86.9)
治療効果		
HR[b]	0.31	
95% CI[b]	0.23, 0.42	
両側 p 値（名目上）[c]	<0.0001	
TDT（中央値）（月）[d]	19.4	5.6
TDT に対する追跡調査期間（中央値）（月）[e]	25.5	26.6

a　TDT：無作為割付けから治験薬投与中止又は死亡までの期間
b　Cox 比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d　Kaplan-Meier 法を用いて算出
e　無作為割付けから打切りまでの期間
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 21 から引用

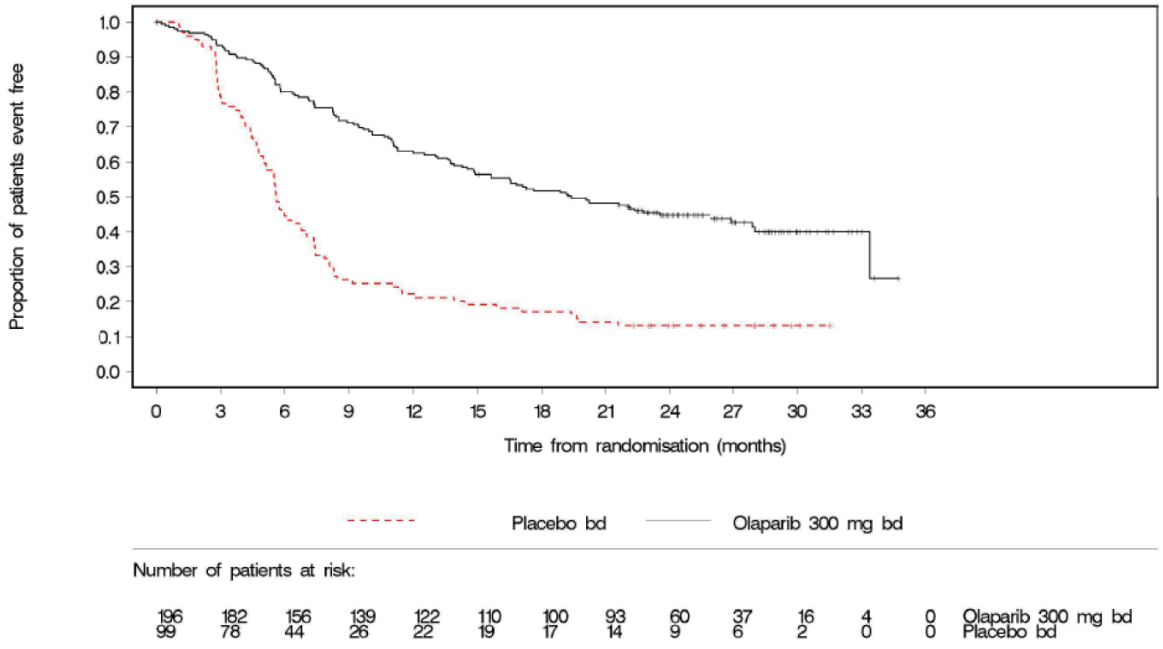


図 32　TDT の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

一次的・永続的中止ともに中止に含めた。
解析時に生存不明、試験継続不明の患者は、最後に生存及び試験継続が確認できた日付で打切りとした。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

(d) 無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）

TFST の解析結果の要約を表 142に、TFST の Kaplan-Meier プロットを図 33に示す。

TFST 解析の結果、プラセボ群と比較しオラパリブ群で名目上統計学的に有意で臨床的に意義のある TFST の遅延が認められた。この結果は PFS の主要解析結果と一致していた。オラパリブ群での TFST（中央値）は 27.9 カ月であり、PFS（中央値）の 19.1 カ月より長かった。このことは、画像による進行の厳密な診断においてもオラパリブの臨床的ベネフィットが維持され、次の化学療法の開始までの期間を更に遅らせることを示唆している。ただし、打切り患者もこの差異の一因となった可能性があることを考慮しなければならない。

プラセボ群の TFST と PFS（いずれも中央値）はそれぞれ 7.1 カ月及び 5.5 カ月でほぼ一致していた。24 カ月時点で最初の後治療で抗癌剤の治療を必要としなかった患者の割合は、プラセボ群よりオラパリブ群の方が高かった。

表 142 TFST の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
イベント数（%）[a]	92 (46.9)	79 (79.8)
治療効果 HR[b] 95% CI[b] 両側 p 値（名目上）[c]	 0.28 0.21, 0.38 <0.0001	
TFST（中央値）（月）[d]	27.9	7.1
TFST に対する追跡調査期間（中央値）（月）[e]	24.6	24.5

a TFST：無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間
b Cox 比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d Kaplan-Meier 法を用いて算出
e 無作為割付けから打切りまでの期間
D0816C00002 試験の治験総括報告書 表 22 から引用

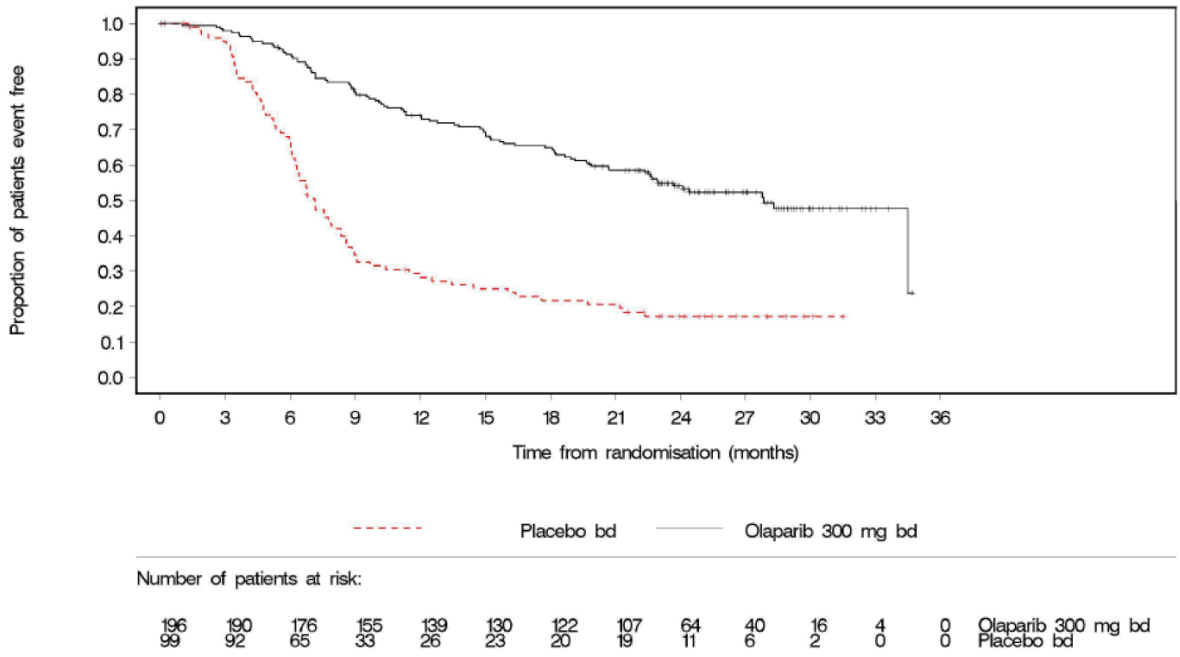


図 33　　TFST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

解析時に生存不明及びこの種の追加介入の有無不明の患者は、後治療を受けなかったことを最後に確認した時点で打切りとした。例：最終追跡調査来院日
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

(e)　　無作為割付けから 2 番目の後治療又は死亡までの期間（TSST）

TSST の解析結果の要約を表 143に、TSST の Kaplan-Meier プロットを図 34に示す。

TSST 解析の結果、プラセボ群と比較しオラパリブ群で名目上統計学的に有意で臨床的に意義のある TSST の延長が認められた。この結果は PFS の主要解析結果及び PFS2 の解析結果と一致していた。

表 143　TSST の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
イベント数（%）[a]	68 (34.7)	60 (60.6)
治療効果 HR[b] 95% CI[b] 両側 p 値（名目上）[c]	 0.37 0.26, 0.53 <0.0001	
TSST（中央値）（月）[d]	NR	18.2
TSST に対する追跡調査期間（中央値）（月）[e]	24.6	22.3

a　　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

b　Cox 比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d　Kaplan-Meier 法を用いて算出
e　無作為割付けから打切りまでの期間
NR：未達
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 23 から引用

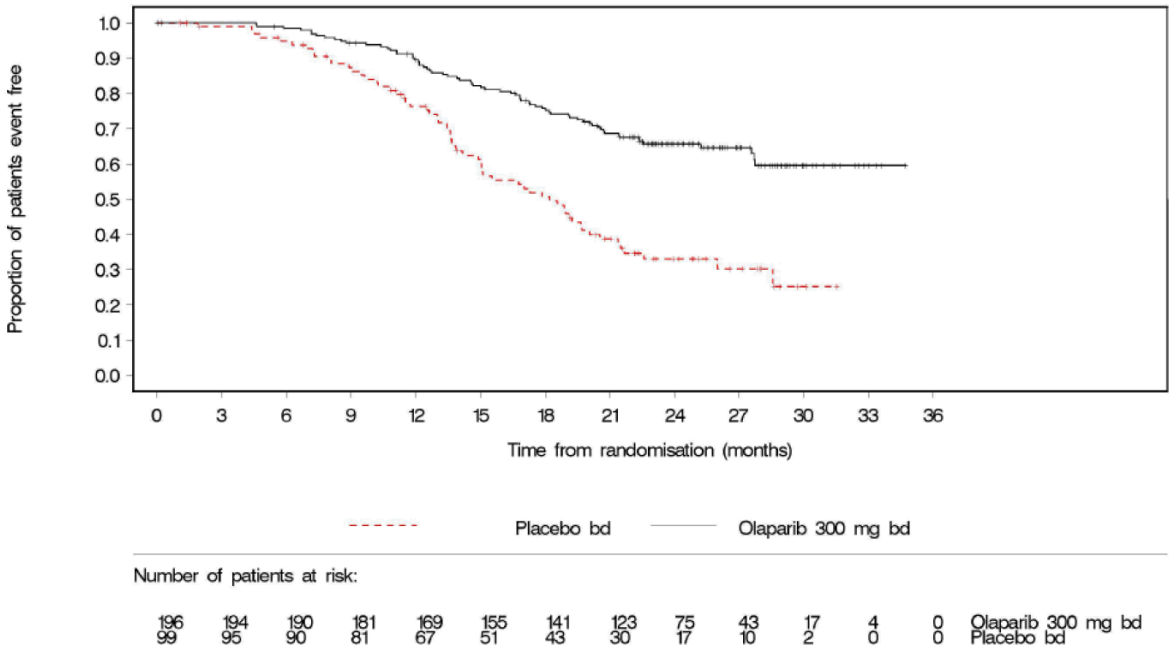


図 34　TSST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

解析時に生存不明及びこの種の追加介入の有無不明の患者は、後治療を受けなかったことを最後に確認した時点で打切りとした。例：最終追跡調査来院日
D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

(f)　後治療

後治療を受けた患者は、オラパリブ群 89 例（45.4%）、プラセボ群 77 例（77.8%）であった。白金製剤を含む化学療法による後治療を受けた患者は、オラパリブ群 31.6%（196 例中 62 例）、プラセボ群 34.3%（99 例中 34 例）であり、両群での割合は類似していた。白金製剤を含まない化学療法による後治療を受けた患者は、オラパリブ群 21.9%（196 例中 43 例）、プラセボ群 40.4%（99 例中 40 例）であった。疾患に関連した癌治療を 1～3 レジメン受けた患者の割合はオラパリブ群の方が低かった（オラパリブ群 41.8%、プラセボ群 76.8%）。4 又は 5 レジメンの化学療法の後治療を受けたのは 8 例（2.7%）のみであった。最も多く行わ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り、実臨床における治療と一致していた。

PARP 阻害剤による後治療を受けた患者は、オラパリブ群 6 例（3.1%）、プラセボ群 28 例（28.3%）であった。このうち最初の後治療として PARP 阻害剤の投与を受けた患者は、オラパリブ群 5 例（2.6%）、プラセボ群 22 例（22.2%）であった。プラセボ群の 1 例は卵巣癌の後治療

としてオラパリブ投与を受けたが、乳癌の後治療のためオラパリブ投与を受けたと誤って報告された。

卵巣癌以外の疾患（オラパリブ群では AML、乳癌、子宮内膜癌、プラセボ群では AML、乳癌、MDS）の後治療を受けた患者は少数であった（両群各 3 例）。

(g) 改変した 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

改変した 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の解析結果を表 144に、その Kaplan-Meier プロットを図 35に示す。

改変した 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は、プラセボ群と比較しオラパリブ群で名目上統計学的に有意に延長した（HR：0.30、95% CI：0.23～0.41、p<0.0001〔名目上〕）。この結果は PFS の主要解析結果と一致していた。

表 144 改変した 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の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
イベント数（%）[a]	109 (55.6)	81 (81.8)
治療効果 HR[b] 95% CI[b] 両側 p 値（名目上）[c]	0.30 0.23, 0.41 <0.0001	
PFS（中央値）（月）[d]	16.9	4.9
PFS に対する追跡調査期間（中央値）（月）[e]	22.1	22.1

a 改変した RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく無作為割付けから最初の病勢進行又は死亡までの期間とした。
b Cox 比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）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よる層別 log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
d Kaplan-Meier 法を用いて算出
e 無作為割付けから打切りまでの期間
本解析は、改変した RECIST ガイドラインによる画像診断に従った治験担当医師の判定に基づいた。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

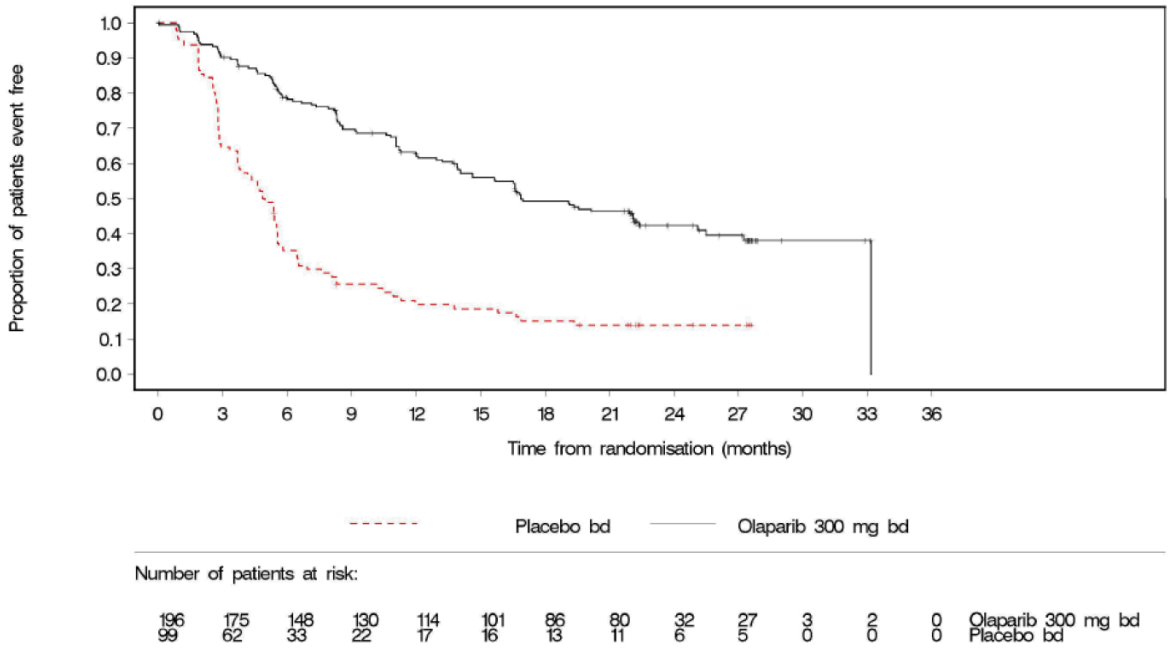


図 35　改変した RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

D0816C00002 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

(h)　最良総合効果

最良総合効果の結果を表 145に示す。

ORR はオラパリブ群 19.4%、プラセボ群 9.1%であった。オラパリブ群では、最良総合効果が CR と評価された患者は 17 例（8.7%）、PR は 21 例（10.7%）であった。プラセボ群では、CR が 5 例（5.1%）、PR が 4 例（4.0%）であった。この結果は前回の白金製剤化学療法の遅延効果によるものと考えられた。客観的奏効が認められた患者（47 例（オラパリブ群 38 例、プラセボ群 9 例））において、無作為割付けから効果が認められるまでの期間及び効果の持続期間（いずれも中央値）は、オラパリブ群でそれぞれ 131.0 日及び 414.0 日、プラセボ群でそれぞれ 87.0 日及び 169.0 日であった。

ベースライン時に測定可能病変を有する患者における奏効率は、オラパリブ群で 41.1%、プラセボ群で 17.1%であった。ベースライン時に測定可能病変を有する患者のうち最良総合効果が CR と評価された患者は 11 例で、オラパリブ群で 73 例中 9 例（12.3%）、プラセボ群で 35 例中 2 例（5.7%）であった。最良総合効果が PR と評価された患者 25 例で、オラパリブ群で 73 例中 21 例（28.8%）、プラセボ群で 35 例中 4 例（11.4%）であった。

表 145　最良総合効果（FAS）（D0816C00002 試験）

奏効状態 [a]	最良総合効果	例数（%）	
		オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
奏効例	合計	38 (19.4)	9 (9.1)
	CR[b]	17 (8.7)	5 (5.1)
	PR[b]	21 (10.7)	4 (4.0)
非奏効例	合計	81 (41.3)	57 (57.6)
	SD（安定）≥12 週	63 (32.1)	23(23.2)
	進行	15 (7.7)	30 (30.3)
	RECIST 評価による進行	15 (7.7)	30 (30.3)
	早期死亡	0	0
	評価不能	3 (1.5)	4 (4.0)
	NED<12 週 [c]	0	0
	SD（安定）<12 週	1 (0.5)	1 (1.0)
	追跡調査評価不能	2 (1.0)	3 (3.0)
NED	NED≥12 週 [c]	77 (39.3)	33 (33.3)

a　ベースライン時の状態（IVRS による）：オラパリブ投与群では PR 105 例、NED 91 例、プラセボ群では PR 52 例、NED 47 例
b　確定の必要なし
c　試験登録時、ベースライン時点で疾患を有さなかった患者のみ該当
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、NED：無病状態
NED の患者は、NED 又は進行のみ評価
本解析は、改変した RECIST ガイドラインによる画像診断に従った治験担当医師の判定に基づいた。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

(i)　病勢コントロール率（DCR）

24 週での DCR は、ベースライン以降に 1 回以上 CR 又は PR と判定された、あるいは病勢進行の判定以前に 23 週以上（24 週±1 週）SD 又は NED であった患者の割合と定義した。

DCR は、オラパリブ群で 80.6%（196 例中 158 例）、プラセボ群で 41.4%（99 例中 41 例）であった。

(j)　Myriad BRACAnalysis CDx®検査によって病的変異又は病的変異疑いに分類される *BRCA* 変異が確認された患者における、オラパリブの有効性

本試験では、感度分析として、Myriad BRACAnalysis CDx®検査において g*BRCA* 変異状態が確認された患者 286 例（オラパリブ群 190 例、プラセボ群 96 例）に対し解析を繰り返して行った。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査で g*BRCA* 変異が確認された患者の PFS（HR 0.30、95%CI 0.22～0.40、p≤0.0001）は FAS の結果と一貫していた。Myriad BRACAnalysis CDx®検査で g*BRCA* 変異が確認された患者の感度分析のフォレストプロットを図 29に示す。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査で g*BRCA* 変異が確認された患者の PFS2、OS、TFST、TSST 及び TDT は FAS の結果と一致した。

2.7.6.2.14.2.3.3 健康関連の生活の質（HRQoL）

FACT-O 及び TOI

ベースライン時の TOI スコア（平均値）は高かった（オラパリブ群 75.26、プラセボ群 77.12）。この結果は、維持療法において疾患負担が化学療法施行後のベースライン時で最小となることから予想された。

TOI スコアのベースラインからの変化量は FACT-O 質問票の主要解析とし、各来院時の TOI スコアのベースラインからの変化量について MMRM 法を用いて解析した。MMRM 法を用いた 12 カ月間の TOI スコアのベースラインからの平均変化量において、オラパリブ群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差又は臨床的に意義のある差は認められなかった。TOI スコアの範囲は 0～100 ポイントであるが、両群間の 12 カ月間の推定平均差は 1 ポイント未満であった。

EQ-5D-5L

測定時点ごとの EQ-5D-5L の平均値は重み付けされた健康状態の指標として投与群ごとに提示した。両群において健康状態の効用指数に経時的なわずかな低下が認められたが、低下の程度には両群に差がなかった。このことはプラセボと比較しオラパリブ投与を受けている患者の健康状態の効用指数の低下がないことを示している。

測定時点ごとの EQ-5D-5L の視覚的アナログスケールを指標として投与群ごとに提示した。患者自身による健康状態の評価において両群で経時的なわずかな低下が認められたが、低下の程度には両群に差がなく、治験薬投与終了後の病勢進行に関連していると考えられた。

探索的項目：FACT-O の TOI の個々のドメイン

FACT-O の TOI の個々のドメインを評価し、プラセボと比較しオラパリブを維持療法として単独投与したときの HRQoL に与える影響を探索的に検討した。

TOI の 4 項目のすべてのドメイン（疾患関連症状、癌治療の一般的治療関連毒性、HRQoL 及び身体機能）で、12 カ月の間両群間での差はなく、推定平均差は 1 ポイント未満であった。この結果は TOI の主要解析結果と一致した。

以上より、HRQoL の投与群間における差はなく、プラセボ群と比較して HRQoL に対しオラパリブが悪影響を及ぼすことはなかった。また、プラセボ群と比較してオラパリブ群において健康状態の効用指数（health state utility）が低下することはなかった。

HRQoL についての図及び表は D0816C00002 試験の治験総括報告書の 11 章（表 11.2.9.1～表 11.2.11.5 及び図 11.2.9.1～図 11.2.11.6）を参照のこと。

2.7.6.2.14.2.4 薬物動態の結果

オラパリブ群 196 例中、94 例を薬物動態解析対象集団とした。評価可能な薬物動態データが得られていない患者（96 例）及び消化器系の手術歴がある患者（6 例）を薬物動態解析対象集団から除外した。

94 例から得られた血漿中濃度データ用いて母集団薬物動態解析を実施し、曝露量と有効性・安全性の関連性について検討した。結果は別の報告書（Olaparib-MS-03）にて報告する。

2.7.6.2.14.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.14.2.5.1 曝露状況

治験薬への曝露状況を表 146に示す。

総投与期間（中央値）はオラパリブ群（19.4 カ月）の方がプラセボ群（5.6 カ月）より 3 倍以上長く、PFS で認められた延長とも一致していた。オラパリブ群では実投与期間と総投与期間（いずれも中央値）がそれぞれ 81.3 週及び 84.1 週とほぼ同じであったことから、ほとんどの患者が割り当てられた投与を受けたこと及び休薬が投与期間に大きな影響を及ぼさなかったことがわかる。

表 146 曝露状況（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

治療期間		オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
総投与期間（週）[a]	平均	75.6	39.0
	SD	42.65	35.10
	中央値	84.1	24.3
	最小値	1	4
	最大値	151	137
	投与期間の合計	14733	3859
実投与期間（週）[b]	平均	73.3	38.7
	SD	42.15	34.99
	中央値	81.3	24.3
	最小値	0	4
	最大値	151	137
	実投与期間の合計	14290	3828

a 総投与期間（日）=（最終投与日-初回投与日+1）
b 実投与期間（日）=休薬期間を除いた総投与期間
治験薬の休薬には患者の飲み忘れも含めた。
継続中の患者の場合、データカットオフは期間算出に用いた。
SD：標準偏差
D0816C00002 試験の治験総括報告書 表 30 から引用

投与継続例数は、プラセボ群に比べオラパリブ群で多かった。両群間の差は投与後約 3 カ月以降に明らかとなった。データカットオフ時点における投与継続例数は、プラセボ群よりオラパリブ群で多かった（オラパリブ群 42.6%、プラセボ群 13.1%）。本試験においてオラパリブ維持療法の長期投与（12 カ月以上）が示された。

治験薬の休薬及び減量例の要約を表 147に示す。

治験薬の休薬又は減量をした患者の割合は、プラセボ群よりオラパリブ群の方が高かった。主な休薬又は減量の理由は、いずれの投与群も有害事象であった。

治験実施計画書では 2 段階以上の減量は許容されておらず、減量後は同じ投与量を残りの試験期間中維持することとされていた。しかしながら、実際にはオラパリブ群では 3 段階の減量が 3

例、4 段階の減量が 1 例に認められた。これらの患者について更に調査したところ、減量しその後増量し、更に患者が減量を要望していたことが原因であった。

表 147　治験薬の休薬及び減量例の要約（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

		例数（%）	
		オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
計画どおりの開始用量が投与された	Yes	189 (96.9)	94 (94.9)
	No[a]	6 (3.1)	5 (5.1)
休薬なし		89 (45.6)	76 (76.8)
休薬あり	休薬例	106 (54.4)	23 (23.2)
	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	11 (5.6)	2 (2.0)
	休薬回数：4 回	[redacted]	
	休薬回数：5 回		
	休薬回数：6 回	4 (2.1)	1 (1.0)
	休薬回数：7 回	[redacted]	
	休薬回数：9 回		
	休薬回数：10 回以上		
休薬理由[b]	有害事象	85 (43.6)	18 (18.2)
	外科的手術	9 (4.6)	2 (2.0)
	その他	36 (18.5)	8 (8.1)
減量なし		136 (69.7)	93 (93.9)
減量あり	減量例	59 (30.3)	6 (6.1)
	減量回数：1 回	30 (15.4)	6 (6.1)
	減量回数：2 回	[redacted]	
	減量回数：3 回		
	減量回数：4 回		
減量理由[c]	有害事象	53 (27.2)	3 (3.0)
	有害事象でない臨床検査異常値	1 (0.5)	1 (1.0)
	その他	10 (5.1)	2 (2.0)
休薬及び減量あり	休薬及び減量例	54 (27.7)	4 (4.0)

a　正しい投与量について当初誤解が生じたため、計画した投与量で試験を開始しなかった。
b　休薬理由は各分類で 1 回集計されるが、複数回休薬した患者に対しては相互除外されていない。
c　減量理由は各分類で 1 回集計されるが、複数回減量した患者に対しては相互除外されていない。
「飲み忘れ」による休薬は、要約から除外した。
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

2.7.6.2.14.2.5.2 有害事象

2.7.6.2.14.2.5.2.1 有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 148に示す。

本試験中、ほとんどの患者に 1 件以上の有害事象が認められた。発現率は両群同程度であった（オラパリブ群 98.5%、プラセボ群 94.9%）。CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群よりオラパリブ群の方が高かった。死亡に至った有害事象がオラパリブ群の 1 例に認められた。

表 148 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
全有害事象	192 (98.5)	94 (94.9)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	72 (36.9)	18 (18.2)
死亡に至った有害事象	[redacted]	[redacted]
重篤な有害事象（死亡を含む）	35 (17.9)	8 (8.1)
オラパリブ/プラセボ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回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。

D0816C00002 試験の治験総括報告書 表 35 から引用

2.7.6.2.14.2.5.2.2 器官別大分類及び基本語別有害事象

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 149に示す。

最も多く認められた有害事象の器官別大分類は、オラパリブ群では「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」及び「血液およびリンパ系障害」、プラセボ群では「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であった。

最も多く認められた有害事象（発現率 30%超）は、オラパリブ群では悪心、貧血、疲労、嘔吐、下痢及び無力症、プラセボ群では、悪心及び腹痛であった。プラセボ群と比較しオラパリブ群での発現率が 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。オラパリブ群と比較しプラセボ群での発現率が 5%超高かった有害事象は腹痛であった。

オラパリブ群の投与期間がプラセボ群より平均的に長かったことから、1000 患者・年あたりの発現率を表 149に示す。プラセボ群よりオラパリブ群で 5%以上発現率が高かった有害事象のうちいくつかは、1000 患者・年あたりの発現率ではむしろプラセボ群の方が高いか、又は両投与群でほぼ同じであった（食欲減退、下痢、頭痛及び発熱）。プラセボ群よりオラパリブ群で 5%以

上発現率が高かった有害事象のうち、1000 患者・年あたりの発現率でみても、多くの有害事象がオラパリブ群で高かった（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）。

表 149　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

器官別大分類 基本語	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例		プラセボ群 99 例	
	例数（%）[a]	発現率（1000 患者・年あたり）[b]	例数（%）[a]	発現率（1000 患者・年あたり）[b]
血液およびリンパ系障害	95 (48.7)	585.45	12 (12.1)	166.31
貧血	84 (43.1)	465.66	7 (7.1)	90.98
好中球減少症	23 (11.8)	85.00	5 (5.1)	65.00
白血球減少症	20 (10.3)	74.19	1 (1.0)	12.73
胃腸障害	176 (90.3)	4076.35	75 (75.8)	2484.47
悪心	148 (75.9)	1903.15	33 (33.3)	538.33
嘔吐	73 (37.4)	352.29	19 (19.2)	257.08
下痢	64 (32.8)	292.98	20 (20.2)	286.54
腹痛	47 (24.1)	191.20	31 (31.3)	467.15
便秘	40 (20.5)	164.23	23 (23.2)	345.27
消化不良	22 (11.3)	83.42	8 (8.1)	106.33
上腹部痛	21 (10.8)	78.93	12 (12.1)	164.06
口内炎	20 (10.3)	75.46	6 (6.1)	80.92
一般・全身障害および投与部位の状態	152 (77.9)	2032.29	48 (48.5)	947.16
疲労	74 (37.9)	403.51	15 (15.2)	221.24
無力症	61 (31.3)	301.77	27 (27.3)	407.76
発熱	26 (13.3)	99.25	6 (6.1)	80.25
感染症および寄生虫症	107 (54.9)	639.69	40 (40.4)	745.90
鼻咽頭炎	21 (10.8)	77.03	11 (11.1)	147.44
尿路感染	18 (9.2)	66.38	10 (10.1)	134.04
臨床検査	59 (29.2)	261.42	14 (14.1)	195.72
血中クレアチニン増加	21 (10.8)	79.48	1 (1.0)	12.68
代謝および栄養障害	88 (45.1)	532.65	26 (26.3)	431.25
食欲減退	43 (22.1)	186.60	11 (11.1)	148.26
低マグネシウム血症	28 (14.4)	111.77	10 (10.1)	136.10
筋骨格系および結合組織障害	90 (46.2)	503.50	46 (46.5)	956.59
関節痛	29 (14.9)	112.18	15 (15.2)	206.50
背部痛	23 (11.8)	87.18	13 (13.1)	178.89
神経系障害	111 (56.9)	771.86	32 (32.3)	567.49
味覚異常	52 (26.7)	231.88	7 (7.1)	94.79
頭痛	49 (25.1)	220.75	13 (13.1)	188.77
浮動性めまい	26 (13.3)	104.90	5 (5.1)	64.82
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (37.9)	359.34	14 (14.1)	192.31

表 149　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

器官別大分類 基本語	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例		プラセボ群 99 例	
	例数 （%）[a]	発現率（1000 患者・年あたり）[b]	例数 （%）[a]	発現率（1000 患者・年あたり）[b]
咳嗽	33 (16.9)	132.85	5 (5.1)	64.42
呼吸困難	23 (11.8)	86.45	1 (1.0)	12.36

a　有害事象の発現例数（%）は、オラパリブ群における器官別大分類（英語）のアルファベット順及び基本語の頻度の高い順に示した。

b　有害事象の発現例数を、患者の追跡調査期間*の総和で割った値を 1000 倍し、1000 患者・年を求めた。
*：イベントなしの患者は総追跡調査期間、イベントありの患者は最初の有害事象が認められるまでの期間

同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
全患者の総追跡調査期間：オラパリブ 300 mg bd 群 291.6 年、プラセボ群 81.0 年
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 36 から引用

悪心

悪心の発現率はプラセボ群と比較しオラパリブ群で高く（オラパリブ群 75.9%、プラセボ群 33.3%）、重症度もすべての CTCAE グレードでオラパリブ群が高かった。そのほとんどは軽度であった（CTCAE グレード 1：オラパリブ群 148 例中 110 例、プラセボ群 33 例中 30 例）。悪心による休薬はオラパリブ群で 11 例（5.6%）及びプラセボ群で 3 例（3.0%）に認められ、減量はオラパリブ群で 1 例（1.0%）及びプラセボ群で 2 例（2.0%）に認められた。重篤な有害事象及び投与中止はオラパリブ群で各 [redacted] 例に認められ、[redacted]。

オラパリブ群での初回発現日までの期間（中央値）は 4 日であり、投与開始直後から悪心が発現していたことが認められた。ほとんどの患者（148 例中 126 例、85.1%）でオラパリブの初回投与後 1 カ月以内に認められた。

発現時の重症度は、オラパリブ群で認められたほとんどの事象が CTCAE グレード 1（134 例、68.7%）であり、その大半が間欠的であった。オラパリブ群で持続的又は毎日発現した悪心は 43 例（22.1%）に認められた。

発現件数は、オラパリブ群で間欠的な悪心が認められた 120 例のうちほとんどで 2 件以下であったが、少数の患者で 3 件以上の発現が認められた。

発現時刻は、オラパリブ群の約半数の患者で治験薬投与との関連は認められなかったが、約 1/3 の患者（59 例、30.3%）では朝の治験薬投与後に発現した。

悪心に対する治療は、オラパリブ群の約 1/3 の患者（64 例、32.8%）で実施された。制吐剤や抗嘔吐薬が用いられた患者数は、オラパリブ群では 41 例（20.9%）、プラセボ群では 9 例（9.1%）であった。

発現した悪心は、治療の有無にかかわらずオラパリブ投与を続けていくうちにそのほとんどが回復した（治療あり：64 例中 56 例、治療なし：101 例中 92 例）。両群で悪心を発現した患者の大部分は経時的な症状改善がみられた。経時的な症状悪化が認められた患者は、オラパリブ群で

は 2%未満であった。データカットオフ時点での悪心の発現例はオラパリブ群 195 例中 23 例（11.8%）であった。

嘔吐

嘔吐の発現率は、CTCAE グレードを問わず、プラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 37.4%、プラセボ群 19.2%）。認められた嘔吐のほとんどは軽度であった（CTCAE グレード 1：オラパリブ群 73 例中 58 例、プラセボ群 19 例中 15 例）。嘔吐による休薬はオラパリブ群で 14 例（7.2%）及びプラセボ群で 1 例（1.0%）に認められ、減量又は投与中止はいずれの投与群でも認められなかった。重篤な有害事象はオラパリブ群で [redacted]例に認められ、[redacted]。

発現時期はほとんどが初回投与後 6 カ月以内であり、オラパリブ群での初回発現日までの期間（中央値）は 38 日であった。

発現時の重症度は、オラパリブ群で認められたほとんどの事象が CTCAE グレード 1（61 例、31.3%）であり、間欠的であった。オラパリブ群で 1 日 1 回以上の嘔吐が認められた患者は少数であった（19 例、9.7%）。

発現件数は、間欠的な嘔吐が認められたオラパリブ群 55 例のほとんどで 2 件以下であったが、少数の患者で 3 件以上の発現が認められた。

発現時刻は、オラパリブ群の約 1/3 の患者（52 例、26.7%）で一定の傾向は認められなかった。

嘔吐に対する治療が行われた患者数は、オラパリブ群では少数（19 例、9.7%）であった。

発現した嘔吐は、治療の有無にかかわらず投与を継続していくうちにそのほとんどが回復した（治療あり：19 例中 18 例、治療なし：54 例中 52 例）。両群で嘔吐を発現した患者の大部分は経時的な症状改善がみられた。経時的な症状悪化が認められた患者は 1 例のみであった。データカットオフ時点での嘔吐の発現例は 195 例中 3 例（1.5%）であった。

貧血

貧血の発現率は、CTCAE グレードを問わずプラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 43.1%、プラセボ群 7.1%）。半数以上の貧血の程度は軽度であったが、CTCAE グレード 3 以上の貧血の発現率は、オラパリブ群 38 例 19.5%、プラセボ群 2 例 2.0%であった。貧血による休薬は、オラパリブ群で 41 例（21.0%）、減量は 25 例（12.8%）の患者で認められた。重篤な有害事象はオラパリブ群で [redacted]例（[redacted]%）、投与中止は [redacted]例（[redacted]%）に認められた。[redacted]。

貧血に加えて、オラパリブ群の 1 例はヘモグロビン減少（CTCAE グレード 2）を、1 例は赤血球数減少（CTCAE グレード 1）を伴っていた。

発現時期は、オラパリブ群では試験期間を通して認められ、投与 1～28 日目での発現例は 195 例中 35 例（17.9%）、投与 112 日目以降での発現例は 177 例中 24 例（13.6%）であった。

輸血回数は、1 回以上がオラパリブ群 35 例（17.9%）、2 回以上が 19 例（9.7%）であった。プラセボ群の 1 例でも輸血が実施された。輸血を受けた患者の割合は試験の 2～5 カ月の期間で高かった。貧血治療薬が用いられた患者数は、オラパリブ群 39 例（19.9%）、プラセボ群 10 例（10.1%）であった。

貧血はオラパリブの休薬・減量及び支持療法により効果的に管理することが可能であった。貧血に関連した血液学的検査については2.7.6.2.14.2.5.4.1項を参照のこと。

好中球減少症

好中球減少症及び好中球数減少の発現率はプラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（好中球減少症〔オラパリブ群 11.8%、プラセボ群 5.1%〕、好中球数減少〔オラパリブ群 7.2%、プラセボ群 1.0%〕）。

CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症はオラパリブ群で 5 例（2.6%）、プラセボ群で 4 例（4.0%）に認められた。好中球減少症による休薬は、オラパリブ群で 9 例（4.6%）、プラセボ群で 3 例（3.0%）に認められた。減量及び投与中止は、オラパリブ群でそれぞれ[redacted]例（[redacted]%）及び[redacted]例（[redacted]%）、[redacted]。重篤な有害事象はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）、[redacted]。

CTCAE グレード 3 以上の好中球数減少はオラパリブ群の[redacted]例（[redacted]%）に認められ、[redacted]。好中球数減少による休薬、減量及び投与中止は、オラパリブ群でそれぞれ[redacted]例（[redacted]%）、[redacted]例（[redacted]%）及び[redacted]例（[redacted]%）に認められ、[redacted]。重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

好中球減少症の発現とオラパリブ投与期間との関連性はなかった。好中球減少症は、オラパリブ群では試験期間を通して認められ、投与 1～28 日目での発現例は 195 例中 7 例（3.6%）、投与 112 日目以降での発現例は 177 例中 12 例（6.8%）であった。好中球数減少は、オラパリブ群では試験期間の最初の 12 カ月を通して認められ、投与 1～28 日目での発現例は 195 例中 6 例（3.1%）、投与 112 日目以降での発現例は 177 例中 5 例（2.8%）であった。オラパリブ群の 1 例で投与 192 日目に重篤な発熱性好中球減少症（CTCAE グレード 3）が認められ、投与量の変更をせずに回復した。オラパリブ群の 1 例で投与 70 日目に重篤な好中球減少性敗血症（CTCAE グレード 2）が認められ、休薬により回復した。プラセボ群では、発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症は認められなかった。

好中球減少症はオラパリブの休薬・減量及び支持療法の併用で効果的に管理することが可能であった。好中球減少症に関連した血液学的検査については2.7.6.2.14.2.5.4.1項を参照のこと。

白血球減少症

白血球減少症及び白血球数減少の発現率は、CTCAE グレードを問わず、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（白血球減少症〔オラパリブ群 10.3%、プラセボ群 1.0%〕、白血球数減少〔オラパリブ群 5.6%、プラセボ群 1.0%〕）。

CTCAE グレード 3 以上の白血球減少症はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、[redacted]。白血球減少症による休薬はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）、減量は[redacted]例（[redacted]%）に認められ、投与中止は[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、[redacted]。

CTCAE グレード 3 以上の白血球数減少はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、[redacted]。白血球数減少による休薬及び減量はオラパリブ群でいずれも[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、投与中止は認められなかった。[redacted]。

白血球減少症及び白血球数減少のいずれについても重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。

白血球減少症の発現とオラパリブ投与期間に関連性はなかった。白血球減少症は、オラパリブ群では試験期間を通して認められ、投与 1～28 日目での発現例は 195 例中 7 例（3.6%）、投与 112 日目以降での発現例は 177 例中 10 例（5.6%）であった。

白血球減少症はオラパリブの休薬・減量及び支持療法で効果的に管理することが可能であった。

血小板減少症

血小板減少症及び血小板数減少の発現率はプラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（血小板減少症〔オラパリブ群 8.2%、プラセボ群 3.0%〕、血小板数減少〔オラパリブ群 6.2%、プラセボ群 0.0%〕）。

CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症は、オラパリブ群では認められなかったが[redacted]。血小板減少症による休薬は、オラパリブ群で[redacted]例[redacted]%）、プラセボ群で 1 例（1.0%）、減量はオラパリブ群の[redacted]例（[redacted]%）、[redacted]。投与中止はオラパリブ群及びプラセボ群でいずれも 1 例に認められた。

CTCAE グレード 3 以上の血小板数減少は、オラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、[redacted]。血小板数減少による休薬はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、減量及び投与中止は認められなかった。[redacted]。

血小板減少症及び血小板数減少についても、重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。

血小板減少症の発現とオラパリブ投与期間に関連性はなかった。血小板減少症は、オラパリブ群では試験期間を通して認められ、投与 1～28 日目での発現例は 195 例中 5 例（2.6%）、投与 112 日目以降での発現例は 177 例中 8 例（4.5%）であった。

血小板減少症はオラパリブの休薬・減量及び支持療法の併用で効果的に管理することが可能であった。

疲労及び無力症

疲労及び無力症の発現率は、プラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（疲労〔オラパリブ群 37.9%、プラセボ群 15.2%〕、無力症〔オラパリブ群 31.3%、プラセボ群 27.3%〕）。

CTCAE グレード 3 以上の疲労は、オラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）に認められ、[redacted]。疲労による休薬はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）、減量は[redacted]例（[redacted]%）に認められたが、投与中止は認められなかった。[redacted]。疲労の重篤な有害事象はオラパリブ群で 1 例（0.5%）に認められた。

CTCAE グレード 3 以上の無力症は、オラパリブ群で 6 例（3.1%）、プラセボ群で 2 例（2.0%）に認められた。無力症による休薬はオラパリブ群で 4 例（2.1%）、プラセボ群で 1 例（1.0%）、減量はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）、[redacted]。投与中止及び重篤な有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

疲労及び無力症の発現時期は投与後 1 カ月間で多く認められ、投与 1～28 日目での発現例は疲労が 195 例中 44 例（22.6%）、無力症が 35 例（17.9%）であった。

下痢

下痢の発現率は、CTCAE グレードを問わず、プラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 32.8%、プラセボ群 20.2%）。重症度はほとんどが CTCAE グレード 2 以下であり、グレード 3 以上の下痢はオラパリブ群の[redacted]例（[redacted]%）のみに認められた。投与期間で調整した 1000 患者・年あたりの発現率でみると、両投与群で発現率はほぼ同じであった（オラパリブ群：292.98 件/1000 患者・年、プラセボ群：286.54 件/1000 患者・年）。重篤な有害事象、減量及び投与中止は認められなかった。休薬はオラパリブ群で[redacted]例（[redacted]%）、[redacted]

[redacted]。下痢の発現とオラパリブ投与期間に関連性はなかった。下痢はオラパリブ群では試験期間を通して認められた。

試験期間中の下痢の治療薬の使用は許可されていたが、併用薬の使用頻度はプラセボ群（8 例、8.1%）と比較しオラパリブ群（29 例、14.8%）で高かった。

血中クレアチニン増加

血中クレアチニン増加の発現率は、プラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 10.8%、プラセボ群 1.0%）。重症度はオラパリブ群の [redacted] 例（[redacted]%）で認められた CTCAE グレード 2 の事象を除き、すべてグレード 1（オラパリブ群 20 例 10.3%、プラセボ群 1 例 1.0%）であった。重篤な血中クレアチニン増加がオラパリブ群で [redacted]件認められた。血中クレアチニン増加による休薬、減量及び投与中止は、いずれの投与群においても認められなかった。CTCAE グレード 1 の高クレアチン血症が[redacted]で [redacted] 例、グレード 2 が[redacted]の [redacted] 例で認められた。

血中クレアチニン増加はオラパリブ投与後早期に発現し、オラパリブ群では投与後 1 カ月間で 195 例中 14 例（7.2%）と最も多く、試験期間を通して認められた事象は少数であった。

クレアチニンの臨床検査値は投与初期に増加した。投与 8 日目でのクレアチニン値のベースラインからの変化量（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。増加は認められたものの、大部分の患者で血中クレアチニン値は正常範囲か、CTCAE グレード 1 であった。オラパリブ群では血中クレアチニン値（中央値）は時間とともに一定となり（最大変化量 11.0 µmol/L、大半の検査時点における変化量は 8.0～10.0 µmol/L）、最終投与後 30 日間の追跡調査時点/追跡調査以降の検査時点ではベースライン値に復した。

血中クレアチニン増加に関連した血液生化学検査については2.7.6.2.14.2.5.4.2項を参照のこと。

2.7.6.2.14.2.5.2.3 因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群（62 例、62.6%）と比較しオラパリブ群（180 例、92.3%）で高かった。オラパリブ群で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（130 例、66.7%）、貧血（76 例、39.0%）及び疲労（58 例、29.7%）であった。プラセボ群で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（20 例、20.2%）、無力症（10 例、10.1%）及び疲労（8 例、8.1%）であった。

オラパリブ又はプラセボとの因果関係が否定できない有害事象の一覧については D0816C00002 試験の治験総括報告書表 11.3.2.8 を参照のこと。

2.7.6.2.14.2.5.2.4 CTCAE グレード 3 以上の有害事象

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 150に示す。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較しオラパリブ群で高かった。オラパリブ群で最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血（38 例、19.5%）で、その他のすべての有害事象の発現率は低かった（3.1%以下）。発現した貧血のほとんどはオラパリブの減量又は休薬及び輸血によって管理可能であった。血液及び関連製剤の処置を受けた患者の割合は、プラセボ群（1 例、1.0%）よりオラパリブ群（35 例、17.9%）で高かった。プラセボ群で最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は好中球減少症であった（4 例、4.0%）。

表 150　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数	72 (36.9)	18 (18.2)
血液およびリンパ系障害	43 (22.1)	5 (5.1)
貧血	38 (19.5)	2 (2.0)
好中球減少症	5 (2.6)	4 (4.0)
白血球減少症	[redacted]	
胃腸障害	16 (8.2)	6 (6.1)
腹痛	5 (2.6)	3 (3.0)
悪心	[redacted]	
嘔吐	5 (2.6)	1 (1.0)
下痢	[redacted]	
腸閉塞	2 (1.0)	1 (1.0)
口腔内潰瘍形成	[redacted]	
口内炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.6)	3 (3.0)
無力症	6 (3.1)	2 (2.0)
疲労	[redacted]	
臨床検査	9 (4.6)	3 (3.0)
好中球数減少	[redacted]	
血小板数減少		
白血球数減少		
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)
胃癌	[redacted]	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難		
血管障害	2 (1.0)	1 (1.0)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (1.0)

a　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現例数（%）は、オラパリブ群における器官別大分類（英語）のアルファベット順及び基本語の頻度の高い順に示した。
CTCAE グレード 3 以上の有害事象を複数回発現した場合、各基本語で 1 例として集計した。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 48 から引用

2.7.6.2.14.2.5.2.5　注目すべき有害事象

骨髄異形成症候群（MDS）及び急性骨髄性白血病（AML）

投与中止及び最終投与後 30 日間の追跡調査期間以降に収集した長期データでは、MDS/AML がオラパリブ群 4 例（2.1%）、プラセボ群 4 例（4.0%）に発現した。

一方、投与期間中又は最終投与後 30 日間の追跡調査期間中には、オラパリブ群で MDS 及び AML が各 1 例に認められた。プラセボ群での発現は認められなかった。

最終投与後 30 日間の追跡調査期間以降に、更に 6 例（オラパリブ群 2 例、プラセボ群 4 例）に MDS/AML 又は慢性骨髄単球性白血病（CMML）が認められた。オラパリブ群で報告された MDS/AML の 1 件はデータカットオフ（2016 年 9 月 19 日）以前に発現していたが、本事象についてデータカットオフ後までの詳細な情報が得られていないため、本解析データセットには含めていない。プラセボ群の 4 例中 1 例は、AML を発現する前に 3 カ月間オラパリブの投与（病勢進行後の治療として試験終了後に投与）を受けていた。

二次性悪性腫瘍の発現

器官別大分類における「良性、悪性および詳細不明の新生物」の有害事象を発現した患者数は、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。前記の MDS/AML、CMML 及び良性病変（皮膚乳頭腫〔オラパリブ群 3 例〕、良性新生物〔髄膜腫 1 例及び甲状腺の良性新生物 1 例、いずれもオラパリブ群〕）を除いて、オラパリブ群 3 例及びプラセボ群 1 例が新たな二次性悪性腫瘍を有していた。これら 4 例中オラパリブ群の 2 例（重篤な胃癌、重篤な肝新生物）は原発性腫瘍の病勢進行であり、二次性悪性腫瘍ではないと治験担当医師により判断された。したがって、二次性の非血液学的悪性腫瘍の発現はいずれの投与群においても各 1 例であった。

肺臓炎

オラパリブ群の ▌ 例に肺臓炎が認められた。このうち ▌ 例は放射線性肺臓炎の悪化によるものであった。

2.7.6.2.14.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.14.2.5.3.1 死亡

死亡の要約を表 151に示す。

FAS の 295 例中 72 例が試験中に死亡した。内訳はオラパリブ群 45 例（23.0%）、プラセボ群 27 例（27.3%）であった。主な死亡原因は原疾患に関連した死亡であった。

表 151 死亡の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
総死亡例数	45 (23.0)	27 (27.3)
原疾患に関連した死亡（最終投与後 30 日以内に死亡）	0	0
原疾患に関連した死亡（最終投与後 30 日以降に死亡）	42 (21.4)	25 (25.3)
有害事象による死亡（最終投与後 30 日以内に死亡）	0	0

表 151　死亡の要約（FAS）（D0816C00002 試験）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg bd 群 196 例	プラセボ群 99 例
有害事象による死亡（最終投与後 30 日以降に死亡）	[redacted]	
原疾患及び有害事象に関連した死亡（最終投与後 30 日以内に死亡）	0	0
原疾患及び有害事象に関連した死亡（最終投与後 30 日以降に死亡）[a]	[redacted]	
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 日以降に死亡）[b]		
死亡理由不明		

原疾患に関連した死亡例は治験担当医師による判断
同一症例で複数の分類に該当する場合は、いずれかの分類に 1 回のみ集計した。
a　治験実施計画書で定めた最終投与後 30 日以降も報告が求められる有害事象を注目すべき有害事象（MDS/AML、新たな二次性悪性腫瘍及び肺臓炎）とした。
b　注目すべき有害事象を除き、最終投与後 30 日の追跡調査以降は有害事象の情報不要
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 49 から引用

死亡に至った有害事象

[redacted]が原疾患に関連した有害事象により死亡した。本患者は投与 526 日目（追跡調査期間中）に AML が認められ、[redacted]との因果関係が否定できない事象とされた。患者は投与 680 日目（オラパリブ最終投与後 177 日）に死亡した。

[redacted]最終投与後 30 日以降に発現した有害事象により死亡した。本患者は投与 659 日目（追跡調査期間後）に AML が認められ、投与 667 日目（[redacted]最終投与後 442 日）に死亡した。

[redacted]で病勢進行による死亡（死因：腸閉塞〔[redacted]最終投与後 475 日〕、卵巣癌〔[redacted]最終投与後 418 日〕）、[redacted]で原因不明（[redacted]最終投与後 598 日）による死亡が認められた。これらは病勢進行が原因でないと誤って分類されていた。

死亡例の一覧については D0816C00002 試験の治験総括報告書 11.3.3.2 項を参照のこと。

2.7.6.2.14.2.5.3.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 152に示す。

全体で 43 例（14.6%）に重篤な有害事象（死亡に至った及び死亡に至らなかった重篤な有害事象を含む）が認められた。重篤な有害事象の発現率は、投与期間又は最終投与後 30 日間の追跡調査期間中のいずれでもプラセボ群よりオラパリブ群の方が高かった。重篤な有害事象はオラパリブ群では 35 例（17.9%）に 52 件、プラセボ群では 8 例（8.1%）に 14 件認められた。

最も多く認められた重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」であった。ほとんどの重篤な有害事象（基本語）はいずれも 1 例のみに認められた。オラ

パリブ群で最も多く認められた重篤な有害事象は貧血で、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、腹痛、腸閉塞、深部静脈血栓症及び胃癌であった。[redacted] 例に認められたアナフィラキシー反応及び過敏症は造影剤の影響と判断された。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は低かった（オラパリブ群 [redacted] 例 [redacted]%、[redacted]）。2 例以上に認められた因果関係が否定できない重篤な有害事象は貧血（6 例、3.1%）のみであった。

表 152　主な重篤な有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a] オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	 プラセボ群 99 例
重篤な有害事象発現例数	35 (17.9)	8 (8.1)
血液およびリンパ系障害 貧血	[redacted]	
胃腸障害 腹痛 腸閉塞	8 (4.1) [redacted] 3 (1.5)	5 (5.1) 1 (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） 胃癌	5 (2.6) [redacted]	1 (1.0)
血管障害 深部静脈血栓症	2 (1.0) 2 (1.0)	1 (1.0) 1 (1.0)

a　重篤な有害事象の発現例数（%）は、オラパリブ群における器官別大分類（英語）のアルファベット順及び基本語の頻度の高い順に示した。
b　1 例（被験者番号 [redacted]）は原発腫瘍の病勢進行であると治験担当医師に判断された。
同一症例で複数の重篤な有害事象を発現した場合、各器官別大分類/基本語で 1 例として集計した。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 51 から引用

重篤な有害事象の一覧、及び叙述については D0816C00002 試験の治験総括報告書 11.3.4.2 項、及び 11.4.2 項を参照のこと。

2.7.6.2.14.2.5.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 153に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。オラパリブ群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は貧血及び好中球減少症であった。ただし、好中球数減少の有害事象による投与中止が 1 例認められた。治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象は、いずれの投与群でも 1 例の発現であった。

オラパリブの投与中止に至った有害事象のほとんど（24 件中 15 件）は、治験薬の投与中止により回復した。オラパリブ群で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現は 9 件であった。その内訳は、AML [redacted] 例（CTCAE グレード 5）、MDS [redacted] 例（CTCAE グレード 4）、貧血 [redacted] 例

（CTCAE グレード 3）、腹痛、末梢性浮腫、筋力低下及び胃癌各 [redacted] 例（いずれも CTCAE グレード 3）、肺臓炎 [redacted] 例（CTCAE グレード 1）であった。オラパリブ群で認められた投与中止に至った有害事象 24 件のうち、初回投与後 30 日以内の発現は 6 件、他の有害事象による休薬中の発現は 6 件であった。オラパリブ群で最も多く認められた有害事象（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] 例、[redacted]%）と悪心（[redacted] 例、[redacted]%）のみであった。オラパリブの投与中止に至った有害事象のほとんど（21 例中 18 例）は、治験薬との因果関係が否定できないものであった。

プラセボ群では 2 例 2 件の投与中止に至った有害事象が認められた。1 例は初回投与後 596 日に発現した[redacted]で、治験薬との因果関係は否定された。もう 1 例は、初回投与後 22 日に発現した血小板減少症（CTCAE グレード 3）で、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も回復した。

表 153　治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
オラパリブ/プラセボの投与中止に至った有害事象発現例数[b]	21 (10.8)[c]	2 (2.0)
血液およびリンパ系障害	8 (4.1)	1 (1.0)
貧血	[redacted]	[redacted]
好中球減少症	[redacted]	[redacted]
白血球減少症	[redacted]	[redacted]
血小板減少症	1 (0.5)	1 (1.0)
胃腸障害	[redacted]	[redacted]
腹痛	[redacted]	[redacted]
悪心	[redacted]	[redacted]
一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]	[redacted]
末梢性浮腫	[redacted]	[redacted]
臨床検査	[redacted]	[redacted]
赤芽球数増加	[redacted]	[redacted]
好中球数減少	[redacted]	[redacted]
筋骨格系および結合組織障害	[redacted]	[redacted]
筋力低下	[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む）	3 (1.5)	1 (1.0)
急性骨髄性白血病	[redacted]	[redacted]
胃癌	[redacted]	[redacted]
骨髄異形成症候群	[redacted]	[redacted]
浸潤性乳管癌	[redacted]	[redacted]
精神障害	[redacted]	[redacted]
うつ病	[redacted]	[redacted]

表 153　治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a] オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	 プラセボ群 99 例
呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]	
肺臓炎		
神経系障害		
注意力障害		
皮膚および皮下組織障害		
アレルギー性皮膚炎		

a　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）は、オラパリブ群における器官別大分類（英語）のアルファベット順及び基本語の頻度の高い順に示した。
b　有害事象に対する措置：オラパリブ/プラセボの永続的な中止
c　オラパリブ群に追加した患者（被験者番号 [redacted]）は、グレード 4 の好中球減少症により休薬し、その 30 日後、CMML により投与を中止した。
同一症例で複数の投与中止に至った有害事象を発現した場合、各器官別大分類/基本語で 1 例として集計した。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 52 から引用

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧については D0816C00002 試験の治験総括報告書 11.3.5.2 項を、叙述については 11.4.3 項を参照のこと。

2.7.6.2.14.2.5.3.4　治験薬の休薬及び減量に至った有害事象

治験薬の休薬及び減量に至った有害事象の要約を表 154及び表 155に示す。

休薬に至った有害事象の発現率はオラパリブ群で 45.1%（88 例）、プラセボ群で 18.2%（18 例）であった。オラパリブ群で最も多く認められた休薬に至った有害事象は、貧血、嘔吐、悪心、好中球減少症、疲労、腹痛、下痢及び白血球減少症であった。オラパリブ群で認められた休薬に至った有害事象は、概してオラパリブの既知の有害事象であった。

表 154　治験薬の休薬に至った有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
オラパリブ/プラセボの休薬に至った有害事象発現例数[b]	88 (45.1)	18 (18.2)
貧血	[redacted]	
嘔吐	14 (7.2)	1 (1.0)
悪心	11 (5.6)	3 (3.0)
好中球減少症	9 (4.6)	3 (3.0)
疲労	[redacted]	
腹痛	6 (3.1)	2 (2.0)
下痢	[redacted]	
白血球減少症	[redacted]	
無力症	4 (2.1)	1 (1.0)
呼吸困難	[redacted]	
好中球数減少	[redacted]	
発熱	[redacted]	
血小板減少症	4 (2.1)	1 (1.0)
浮動性めまい	[redacted]	
消化不良	[redacted]	
頭痛	3 (1.5)	1 (1.0)
腸閉塞	[redacted]	
血小板数減少	[redacted]	
上腹部痛	2 (1.0)	1 (1.0)
咳嗽	[redacted]	
食欲減退	[redacted]	
統合運動障害	[redacted]	
ウイルス性胃腸炎	[redacted]	
インフルエンザ	[redacted]	
末梢性浮腫	[redacted]	
発疹	[redacted]	
口内炎	[redacted]	
白血球数減少	[redacted]	

a　休薬に至った有害事象の発現例数（%）は、オラパリブ群における基本語の頻度の高い順に示した。
b　有害事象に対する措置：休薬
オラパリブ/プラセボの一時的な中止に至った有害事象を休薬とした。
同一症例が複数の休薬に至った有害事象に集計されることがある。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 53 から引用

減量に至った有害事象の発現率は、プラセボ群よりオラパリブ群の方が高かった（オラパリブ群 49 例 25.1%、プラセボ群 3 例 3.0%）。オラパリブ群で最も多く認められた減量に至った有害事象は、貧血、無力症、疲労、白血球減少症及び好中球減少症であった。オラパリブ群で認められた減量に至った有害事象は、概してオラパリブの既知の有害事象であった。2 段階以上の減量を行った患者は 29 例であった。複数回の減量を行った主な理由は貧血であった（いずれも貧血により 2 段階の減量を行ったのは 29 例中 13 例であった）。

表 155　治験薬の減量に至った有害事象（オラパリブ群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）

基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 195 例	プラセボ群 99 例
オラパリブ/プラセボの減量に至った有害事象発現例数 [b]	49 (25.1)	3 (3.0)
貧血	[redacted]	
無力症		
疲労		
白血球減少症		
好中球減少症		
悪心	2 (1.0)	2 (2.0)
好中球数減少	[redacted]	
血小板減少症		
白血球数減少		

a　減量に至った有害事象の発現例数（%）は、オラパリブ群における基本語の頻度の高い順に示した。
b　有害事象に対する措置：減量
オラパリブ/プラセボの減量に至った有害事象を減量とした。
同一症例が複数の減量に至った有害事象に集計されることがある。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00002 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

2.7.6.2.14.2.5.3.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.14.2.5.4　臨床検査値

2.7.6.2.14.2.5.4.1　血液学的検査

貧血はオラパリブの既知の副作用であり、プラセボ群と比較しオラパリブ群で多く認められた。オラパリブ群では試験期間中に CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値を示した患者は認められなかった。CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値を示した患者は少数であり（17.4%）、CTCAE グレード 3 以上の貧血の頻度が低かったことと一致した。試験中のヘモグロビン値（中央値）が正常範囲の下限値に近い状態で推移したことから、貧血はオラパリブの休薬・減量及び支持療法により効果的に管理されていたことが示された。

好中球減少症はオラパリブの既知の副作用であり、プラセボ群と比較しオラパリブ群で多く認められた。オラパリブ群では CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数を示した患者は少数であり（6.7%）、CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の頻度が低かったことと一致した。試験中の好中球数（中央値）が正常範囲の下限値以上で推移したことから、好中球減少症はオラパリブの休薬・減量及び支持療法で効果的に管理されていたことが示された。

リンパ球減少症はオラパリブの既知の副作用であり、リンパ球減少症の有害事象はオラパリブ群で [redacted] 例（[redacted]%）に認められたが、[redacted]。リンパ球数減少はオラパリブ群で [redacted] 例（[redacted]%）に認められたが、[redacted]。これらのうち 1 例が CTCAE グレード 3 以上の有害事象であったが、休薬には至らなかった。CTCAE グレード 3 又は 4 のリンパ球数減少を示した患者の割合は両投与群とも低かった。試験期間中のリンパ球数（中央値）は正常範囲の下限値以上で推移した。プラセボ群では、リンパ球数はやや増加する傾向がみられた。

MCV は、オラパリブ群の MCV（中央値）が正常範囲の上限値以上に増加する傾向が投与開始後 13 週頃からみられた。増加した MCV 値は追跡調査期間及び追跡調査期間後の検査では正常値範囲内に戻り、臨床的な問題はみられなかった。プラセボ群では MCV 値は最初の 4 カ月で減少し、その後正常値範囲内に安定した。

ヘモグロビン値を除いて、血液学的検査パラメータの変化は一般的に軽度又は中等度で一時的であった。ほとんどの患者において最悪 CTCAE グレードは 2 以下であった。

2.7.6.2.14.2.5.4.2 血液生化学検査

血液生化学検査の結果で、新たな安全性に関する懸念は確認されなかった。

試験期間を通した測定値の変化及びベースラインからの変化量の解析結果より、血液生化学検査パラメータに臨床的に重要な変化はみられなかった。

クレアチニンの変化はオラパリブの副作用と考えられる。オラパリブ群でクレアチニン値のわずかな増加がみられたが、試験期間を通して正常値範囲内にとどまり安定し、治験薬最終投与 30 日後の追跡調査期間又は追跡調査後の検査ではベースライン値に復した。

血液生化学検査値の変化は概ね軽度又は中等度かつ一時的であった。両投与群のほとんどの患者において最悪 CTCAE グレードは 2 以下であり、CTCAE グレード 3 又は 4 の患者はごく少数であった。グレード 3 の患者の割合は両投与群で類似していた。オラパリブ群で CTCAE グレード 4 の γ-グルタミントランスペプチターゼ及び ALT の悪化が各 [redacted] 例に認められた。[redacted]。CTCAE グレード 3 以上のクレアチニン値及びアルブミン値はいずれの投与群においてもみられなかった。

2.7.6.2.14.2.5.4.3 尿検査

尿潜血及び尿蛋白は、両群のほとんどの患者で試験期間を通して陰性であった。

オラパリブ群の [redacted] 例はスクリーニング検査時の尿潜血反応は陰性であったが、無作為割付け時では[redacted]。[redacted]はその後の尿検査結果は報告されていない。

プラセボ群の [redacted] 例はスクリーニング検査時の尿潜血反応が[redacted]、このうち [redacted] 例は無作為割付け時では[redacted]。他の 2 例はその後の尿検査結果は報告されていない。

2.7.6.2.14.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床的に重要なバイタルサインの明らかな傾向はみられなかった。個々のバイタルサインではわずかな変化がみられ有害事象として報告されたが、両群のほとんどの患者は試験を通して正常であった。試験を通しての体重の変化（体重減少）は 1.0 kg（中央値）であった。体重変化は概して臨床的に重要でなかった。

臨床的に重要な心電図検査の異常はみられなかった。

2.7.6.2.14.3 結論

- 白金製剤による化学療法後に CR 又は PR 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 bd を維持療法として単独投与し、プラセボと比較した。その結果、本試験でオラパリブが PFS に対し臨床的にも意義があり統計学的にも有意な改善を示し、主要目的を達成した（PFS の HR〔0.30、95% CI：0.22～0.41、p<0.0001〕、PFS（中央値）〔オラパリブ群 19.1 カ月、プラセボ群 5.5 カ月〕）。盲検下での独立中央評価による PFS の感度分析の結果、主要解析の結果と一致した（PFS の HR〔0.25、95% CI：0.18～0.35、p<0.0001〕、PFS（中央値）〔オラパリブ群 30.2 カ月、プラセボ群 5.5 カ月〕）。
- 副次的評価項目である PFS2 は、統計学的に有意で臨床的に意義のある延長が認められた（HR：0.50、95% CI：0.34～0.72、p=0.0002）。
- 名目上統計学的に有意な臨床的に意義のある延長が、TFST（HR：0.28、95% CI：0.21～0.38、p<0.0001〔名目上〕）、TSST（HR：0.37、95% CI：0.26～0.53、p<0.0001〔名目上〕）、TDT（HR：0.31、95% CI：0.23～0.42、p<0.0001〔名目上〕）及び改変した 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（HR：0.30、95% CI：0.23～0.41、p<0.0001〔名目上〕）で認められ、本試験で評価された副次的評価項目の有効性エンドポイントは主要 PFS 解析結果を支持するものであった。
- ベースラインにおいて測定可能病変を有した患者において、CR はオラパリブ群では 73 例中 9 例（12.3%）、プラセボ群では 35 例中 2 例（5.7%）であり、数は少ないが意義のある結果が示された。更に、最良総合効果が PR と評価された患者は、オラパリブ群 73 例中 21 例（28.8%）、プラセボ群 35 例中 4 例（11.4%）であった。
- OS のデータはイベントが十分に得られていない段階（イベント発現割合 24%）であったが、オラパリブ群が OS に悪影響を及ぼす兆候は認められず、HR は数値的にオラパリブの優位性を示した（HR：0.80、95% CI：0.50～1.31、p=0.4267）。
- プラセボと比較しオラパリブは HRQoL に悪影響を与えなかった。
- 本試験において観察されたオラパリブの安全性及び忍容性に関するプロファイルは過去のオラパリブ単独療法で観察されたプロファイルと一致し、オラパリブ 300 mg bd が維持療法として長期投与が可能であることを支持するものであった。

2.7.6.2.15 白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00019 試験）

2.7.6.2.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 156に示す。

表 156 試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
治験の課題	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
治験の目的	主要目的： 全患者集団におけるオラパリブ（カプセル剤）の有効性（PFS による評価）をプラセボと比較検討する。 副次的目的： ● 以下の項目についてオラパリブ（カプセル剤）の有効性をプラセボと比較検討する：OS、最良総合効果、DCR、DOR、腫瘍サイズ変化率、CA-125 に基づく奏効（GCIG 基準）、CA-125（GCIG 基準）又は RECIST ガイドラインに基づく病勢進行までの期間 ● オラパリブ（カプセル剤）の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 ● 原疾患に関連した症状に関するオラパリブ（カプセル剤）の効果をプラセボと比較検討する。 ● オラパリブ（カプセル剤）投与患者の QOL をプラセボ投与患者と比較検討する。 探索的目的： ● 今後実施する可能性のあるバイオマーカー解析のため保存用腫瘍サンプルを収集し、オラパリブ感受性亢進を示す腫瘍のレトロスペクティブな同定を可能にする。 ● バイオマーカー解析（任意）用腫瘍サンプルの採取 ● オラパリブに対する反応について、レトロスペクティブな薬理遺伝学解析（任意）用 DNA 抽出のための血液サンプルの採取
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 II 相試験 試験のフローチャートを図 36に示す。
選択基準	本試験への組入れにあたり、患者は下記の基準をすべて満たさなければならない。 1) 治験にかかわる手順・検査を開始する前に文書による同意が得られている患者 2) 年齢 18 歳以上の患者 3) 漿液の組織学的分類又は漿液成分（原発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）している場合は組入れ可とする。 4) 過去に 2 レジメン以上の白金製剤を含む治療（カルボプラチン、シスプラチンな

表 156　試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
	ど）を完了している患者 (1) 本試験登録前、最後から 2 番目の白金製剤を含む化学療法に対して： - 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 カ月を越えた場合と定義）。 (2) 本試験登録前、直近の化学療法に対して： - 白金製剤を含む治療レジメンを受けている。 - 客観的奏効（PR 又は CR）が維持されていること。本試験登録には奏効が維持されている必要がある。奏効は RECIST ガイドライン（4 週間以降に行われる評価の確定は不要）及び/又は CA-125 GCIG により確定（28 日以降に確定された治療前最終サンプルより CA-125 腫瘍マーカーの最低 50%減） - 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している患者 - 化学療法は 1 コース最低 4 サイクルからなる。 注：選択基準の条件を満たすにあたり、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い。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、上述した基準を満たしている場合は適格とする。 5) 中央測定用に原発性又は再発性癌から得られたホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍サンプルが入手可能であること。登録前に保存した腫瘍サンプルの使用に関して文書による同意が得られていない場合、その患者は不適格とする。 6) 治療前 CA-125 測定は、下記の基準を満たさなければならない： - 初回測定値が施設内 ULN 範囲内であった場合、その患者を適格とし、以降のサンプルは不要とする。 - 初回測定値が ULN を超えた場合、7 日以内に 2 回目を測定する。2 回目の評価が初回測定値の 15%以上上昇している場合、その患者は不適格とする。 7) 以下の定義に従い、治験薬投与前 28 日以内の臓器及び骨髄機能が正常である患者： - ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上 - ANC が 1.5×10^9/L 以上 - 白血球数が 3×10^9/L 超 - 血小板数が 100×10^9/L 以上 - 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下 - AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下） - 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下 8) ECOG PS が 0 から 2 の患者 9) 16 週以上の生存が見込める患者 10) 妊娠可能な女性の場合、妊娠していない、又は閉経後、すなわち、治験薬投与前 28 日以内の尿検査又は血清検査による妊娠検査が陰性である患者。なお、閉経後とは、以下のいずれかを指す： - 最終月経から 1 年が経過した自然閉経

表 156　試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
	- 卵巣照射による卵巣機能抑制がみられ、最終月経から 1 年が経過 - 化学療法による閉経がみられ、最終月経から 1 年が経過 - 血清 FSH、LH、血漿エストラジオール濃度の値が閉経後の施設内基準値範囲内 - 両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を受けている。 11) 試験期間中、治験実施計画書（治療、来院及び検査を含む）を遵守する意思がある患者 遺伝子研究に参加する患者は、下記の基準を満たしていなければならない： - 遺伝子研究参加への文書による同意
除外基準	患者は、下記の基準のいずれにも抵触してはならない。 1) 低悪性度（グレード 1）の卵巣癌を有する患者 2) 本試験登録前、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 3) 過去に PARP 阻害剤（オラパリブ含む）を投与された患者 4) 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、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 5) 治験薬投与開始前 2 週間以内（又は使用薬剤の特性によっては更に長期間）に化学療法、放射線療法（緩和治療を目的とする場合を除く）の最終治療を受けた患者。ただし、コルチコステロイドは、組入れ 4 週間以上前に開始されており、試験期間中、一定の用量であれば継続投与を受けてもよい。 6) コントロールできない症状を伴う脳転移を有する。ただし、脳転移がないことを確認するための画像診断は必要としない。 7) 試験開始前 2 週間以内に大手術を受け、その大手術の影響が消失していない患者 8) 重度、コントロールできない内科的疾患、良性の全身性疾患又は活動性でコントロールできない感染など治療のリスクが高い患者。例えばコントロールできない心室性不整脈、最近（3 カ月以内）の心筋梗塞、コントロールできないてんかん大発作、不安定な脊髄圧迫、上大静脈症候群又は同意取得の妨げとなる精神障害（ただしこれらに限定しない） 9) 内服薬を服用できない及び治験薬の吸収を妨げる可能性がある胃腸障害を有する患者（部分腸閉塞、吸収不良など） 10) 強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の使用を要する患者 11) 妊娠中の女性、又は授乳中の女性 12) 免疫不全患者（血清学的に HIV 陽性等） 13) 肝疾患を有する（B 型肝炎、C 型肝炎等） 14) 前回の抗癌療法による毒性（CTCAE グレード 2 以上）が持続している患者（脱毛症除く） 15) 本試験の計画及び/又は実施に関与する患者（治験依頼者の従業員及び/又は実施医療機関の職員） 16) 過去に本試験の無作為割付けを受けた患者 17) 過去 28 日（使用薬剤の特性によっては更に長期間）以内に他の治験薬の投与を受けた患者

表 156　試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
	18) オラパリブ又はその賦形剤に対する過敏症を有する患者 19) 発作を有する、又は発作に対する抗てんかん薬単独投与を受けていた患者（CYP3A4 誘導剤フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールを除き、てんかんを有さない患者の疼痛コントロール目的での抗てんかん薬使用は可） 20) ファーマコゲノミクス（PGx）サンプル提供（任意）のみに適応される除外基準： - 同種骨髄移植の治療歴のある患者 - 試験開始前 120 日以内に輸血を受けた患者
症例数	目標症例数：合計 250 例（オラパリブ群：125 例、プラセボ群：125 例） 割付け例数：合計 265 例（オラパリブ群：136 例、プラセボ群：129 例）
治験薬	被験薬：オラパリブ 50 mg カプセル 被験薬と識別不能なプラセボカプセル
用法・用量	オラパリブカプセル又はプラセボカプセルは 400 mg を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。
用法・用量の設定根拠	完了した第 I/II 相単独投与試験のデータに基づき、オラパリブの有効性、PK/PD、安全性及び忍容性のプロファイルを考慮して、オラパリブの用量を 400 mg bd 投与とした。D0810C00002 試験（進行固形癌患者を対象とした非無作為化第 I 相試験）ではオラパリブ連続投与での MTD は 400 mg bd であった。また、2 つの Proof of Concept 試験（g*BRCA* 変異陽性乳癌患者対象試験〔D0810C00008 試験〕及び g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象とした試験〔D0810C00009 試験〕）では 100 mg bd 投与群に比べて 400 mg bd 投与群で高い奏効率が示された。オラパリブ単独投与では通常、400 mg bd の MTD まで忍容性が良好とされている。
投与期間	白金製剤を含む治療レジメンの最終投与完了後 8 週間以内にオラパリブカプセル又はプラセボカプセルの投与を開始した。28 日間を 1 サイクルとして投与した。病勢進行（RECIST ガイドラインによる評価）を認めるまで、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットがないと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで、投与継続可能とした。
併用禁止薬・併用禁止療法	1. 試験期間中、患者は他のいかなる化学療法、内分泌療法（ホルモン補充療法〔HRT〕除く）、又は新規医薬品の投与を受けてはならない（登録前 4 週間以前から投与されている場合のみ、コルチコステロイドの一定量の投与は可）。局所又は全身鎮痛剤で管理できない既存の有痛性転移部位に対する照射範囲の狭い姑息的放射線療法は、病勢進行のエビデンスがない場合のみ可 2. 予防サイトカイン（顆粒球コロニー刺激因子）は試験の第 1 サイクルでは投与しない。 3. 生ウイルス及び細菌ワクチン投与による感染リスク増加が従来の化学療法剤で認められた。オラパリブの影響は不明であるため、本試験では患者への投与は行わない。 4. オラパリブの主代謝酵素は CYP3A4 である。ヒトのオラパリブの総クリアランスに対する代謝クリアランスの寄与の程度は現在不明であるが、患者の安全性を確認するため、全患者で CYP3A4 活性に影響するハーブ系サプリメントの併

表 156　試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
	用及び/又は食物の摂取及び CYP3A4 の基質となる薬剤の併用を避けることとした（スクリーニング期参加時点から治験薬最終投与後 30 日まで）。 5. 治験薬服用中のグレープフルーツジュースの飲用及びスターフルーツ（ゴレンシ）の摂食を控える。
治験スケジュール	表 157参照
評価項目	主要評価項目： PFS 副次的評価項目： 有効性：OS、最良総合効果、ORR（RECIST、CA-125〔GCIG 基準〕、RECIST 又は CA-125）、DCR、DOR、腫瘍サイズ変化率（12 週及び 24 週）、病勢進行までの期間（CA-125 又は RECIST） 安全性：有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図検査、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） HRQoL：FACT-O を用いた HRQoL の変化、TOI の合計スコア 疾患関連症状：FACT-O の 8 項目の合計スコアで定義した FACT/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Ovarian Symptom Index（FOSI）を用いた疾患関連症状の変化 探索的評価項目： TDT、TFST、TSST バイオマーカー（組織及び血液）、PGx バイオマーカー
解析方法	統計解析 2010 年 6 月 30 日のデータカットオフ時点で、PFS の主要解析を実施した。OS は、全患者に対する死亡例の割合が 38%に達した時点で 1 回目の中間解析を実施し、更に 58%に達した時点で 2 回目の中間解析を実施した。最終解析は約 85%時点で実施する計画である。 Cox の比例ハザードモデルによる解析では、以下の共変量（信頼性保証された CRF に記載されたデータを使用）で調整した。 ● 本試験登録前で白金製剤を含むレジメンの最後から 2 番目のコースの完了日（白金製剤の最終投与日）から病勢進行までの期間（>6～≤12 カ月 vs >12 カ月） ● 本試験登録前で最終の白金製剤を含むレジメンに対する客観的奏効（CR vs PR） ● 民族（ユダヤ系 vs 非ユダヤ系） 治療効果は調整 HR とその 80%及び 95% CI により推定した。PFS の Kaplan-Meier プロットは投与群別に提示した。治療効果に対する p 値が<0.025（片側）の場合、統計学的有意とみなした。層別因子と *BRCA* 変異状態によって定義されるサブグループ間の一貫性を検討するために包括的な交互作用の検定を実施した。 PFS に対する主要なデータ解析は、治験担当医師が記録した標的病変の腫瘍サイズ、非標的病変の所見及び新規病変に対する所見の記録に基づいて実施した（データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日）。 欧州の規制当局からの意見及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency）にて最近、改訂された Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man に基づ

表 156　試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
	き、探索的解析を実施し、PFS での有益性が持続するかどうかを長期追跡調査により評価し、オラパリブが次期抗癌治療として影響を及ぼすか評価した。治験実施計画書の記載に従って、PFS の主要解析の後は、定型的な方法に基づいた PFS の正式な追跡調査は継続しなかった。そのため、3 つの追加探索的解析（TDT、TFST 及び TSST〔PFS2〕）を、イベント発現割合 58%の OS 中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に実施した。 PFS データの再解析（データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日）は、PFS のオリジナルデータのデータベースロック以降 2 例の追加スキャンと 1 箇所の修正を含めて実施した。修正データは臨床的エンドポイントの中間解析（TDT、TFST 及び TSST）、OS 解析、及び *BRCA* 変異によるすべての解析で使用した。 OS の 2 回目の中間解析はイベント発現割合 58%（265 例中 154 例死亡）時点で実施した（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。OS の解析は PFS の主要解析と同じ方法論とモデルを用いた。 他の副次的評価項目は主要評価項目の解析時（データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日）に解析を実施した。ORR はロジスティック回帰分析を用いて PFS と同じ共変量で調整し、オラパリブとプラセボ間で比較した。治療効果（プラセボに対するオラパリブ）は調整オッズ比及びその 80%及び 95% CI により推定した。最良総合効果及び DCR は投与群別に患者数（%）で要約した。DOR は、奏効のみられた患者の期間の中央値の Kaplan-Meier 推定量を含め、投与群別に記述統計で示した。 CA-125 発現までの期間又は RECIST ガイドラインによる病勢進行までの期間は、PFS の主要解析と同じ方法、同じ共変量による調整方法で解析した。CA-125 発現の有無（オラパリブ vs プラセボ）及び CA-125 発現の有無及び/又は RECIST ガイドラインによる病勢進行の有無はロジスティック回帰分析により解析した。 腫瘍サイズの投与群間の比較では ANCOVA を用いて行い、投与 12 週目及び 24 週目の腫瘍サイズの変化率に対して PFS の主要解析と同じ共変量とベースライン時点での標的病変の腫瘍サイズを共変量として調整解析を実施した。 各時点（投与 12 週目及び 24 週目）の解析は腫瘍サイズの変化率の最小二乗平均値とその 80%及び 95% CI を提示した。 複数の評価項目の解析（OS は除く）又は *BRCA* サブグループ解析に伴う多重性の調整は行わなかった。探索的評価項目の解析に対する第 1 種の過誤の制御は第 II 相試験であり、定義しなかった。これらの該当する評価項目で $p<0.05$（名目上の有意水準）であれば、統計学的有意性ありとした。 OS に対する多重性の調整は治験実施計画書及び SAP に詳細に記載した（PFS 解析時点で OS のイベント発生が不十分であったとき改訂し、死亡例 100 例〔イベント発現割合が～40%〕が加わった時点で中間解析を計画）。2012 年 10 月に治験実施計画書を更に改訂し、次回の中間解析はイベント発現割合 60%で OS を解析することが定められ、最終解析はイベント発現割合約 85%で実施するように変更された。この改訂では、第 1 種の過誤（alpha）を全体で 2.5%（片側）に制御し、多重性調整の変更を詳細に記述している。イベント発現割合 40%の中間解析での有意水準は 2011 年 11 月に明記した（$p<0.0005$ 片側）、イベント発現割合 60%の中間解析での有意水準は $p<0.015$（片側）とし、残りの有意水準すべてを最終解析に費やさない限り、各段階

表 156 試験方法の概略（D0810C00019 試験）

項目	内容
	の中間解析では残りの有意水準の半分を費やすこととした。 安全性及び忍容性は、すべての患者より収集した有害事象、重篤な有害事象、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査により評価した。 これらは、安全性解析対象集団のすべての患者を対象に適切に要約した。この結果は OS の 2 回目の中間解析時（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に提示した。 試験治療による有害事象及び重篤な有害事象は、試験治療の初回投与日から 30 日後の最終投与日の間に発現した事象と定義した。 本治験の TOI（HRQoL の主要評価項目）、FOSI 及び FACT-O の統計解析では、最良反応の「改善」、「不変」、「悪化」の患者割合を、ロジスティック回帰分析を用いて PFS 解析と同じ共変量調整により投与群間で比較した。TOI、FOSI 及び total FACT-O のそれぞれの悪化までの期間について、Cox の比例ハザードモデルを用いて PFS 解析と同じ共変量調整により投与群間で比較した。HRQoL/症候反応（TOI、FACT-O、FOSI）と RECIST ガイドラインによる病勢進行との関連性を、2 値反応カテゴリーのクロス集計表により評価した。以上のデータは 2010 年 6 月 30 日のデータカットオフ時点で提示した。 本試験では、全患者集団及び *BRCA* 変異陽性患者集団のデータについての結果を提示した。
治験実施施設	82 施設（英国他合計 16 カ国）
治験期間	2008 年 8 月 28 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（OS 最終解析のデータカットオフ日）

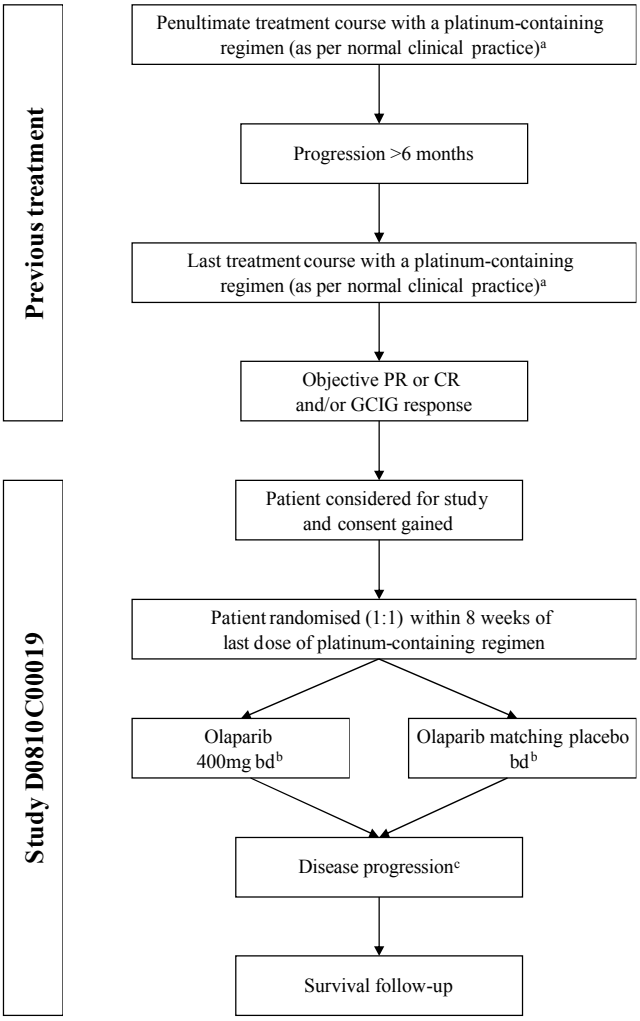


図 36　　試験のフローチャート（D0810C00019 試験）

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い。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、選択基準 4) の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（そして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 日間で発現したすべ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。

D0810C00019 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

表 157　試験スケジュール（D0810C00019 試験）

サイクル[a]	スクリーニング		1			2		サイクル 2 以降[a,b]	治験薬投与中止	追跡調査[n]	生存確認
日	-28～0	-7～0[u]	1	8	15	29	43	D1 (例 57 日)			
来院許容範囲				±1 日	±1 日	±1 日	±1 日	±2 日	±3 日	±3 日	±3 日
同意取得	X										
患者背景	X										
既往歴/手術歴	X										
選択/除外基準	X	(X)[u]									
腫瘍検体の提出（必須）	X[i]										
身体所見[c]	X		X[d]			X		X	X		
バイタルサイン、体重[e]	X		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG PS	X		X[d]			X		X	X	X	
心電図検査[f]	X					X				X	
血液学的検査/血液生化学検査	X		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠検査[g]	X										
尿検査[p]	X		X[d]			X		X	X	X	
CA-125 評価用採血[s]	X[s]	(X)[s]	X[r]			X[r]		X[r]	X[r]		
薬理遺伝学用採血（任意）[h]			X								
循環バイオマーカー用採血[j]	X		X								
腫瘍評価[k]	X							X[t]			
有害事象[l]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X		X	X	X	X	X	X	X	X	

表 157　試験スケジュール（D0810C00019 試験）

サイクル [a]	スクリーニング		1			2		サイクル 2 以降 [a,b]	治験薬投与中止	追跡調査 [n]	生存確認
日	-28～0	-7～0[u]	1	8	15	29	43	D1 (例 57 日)			
来院許容範囲				±1 日	±1 日	±1 日	±1 日	±2 日	±3 日	±3 日	±3 日
BRCA 変異状態	X[o]										
FACT-O HRQoL 評価 [q]	X					X		X	X		
無作為割付け			X								
オラパリブ/プラセボ（カプセル剤）の処方/回収			X			X		X	X		
生存確認 [m]											X

オラパリブ又はプラセボ投与前にすべての評価を実施した。評価及び投与は試験スケジュールの規定どおり実施した。予定試験日が週末又は休日にあたる場合、投与又は評価は試験スケジュールに示す暦日 2 日（最初の 2 サイクルでは 1 日）以内に実施するよう努めた。

a　28 日サイクルの投与 1 日目に来院した。

b　病勢進行が認められるまで又はオラパリブ/プラセボ投与を中止するまで、4 週ごとに来院した。

c　身長測定はスクリーニング時のみ、身体所見は試験を通して実施した。

d　無作為割付け前 7 日以内に評価を受け既定の適格基準を満たした場合、サイクル 1 投与 1 日目の再評価は（治験担当医師が著しい変化を認めない限り）不要とした。

e　バイタルサインは血圧、脈拍及び体温を含む。血圧及び脈拍測定は仰臥位で行った。

f　心電図検査はベースライン時、サイクル 1 の終わり、最終追跡調査時、及び臨床的に必要であればいつでも実施した。心電図検査は各測定時、仰臥位にて 5 分以上安静にした後実施した。

g　妊娠可能な閉経前の女性は、サイクル 1 投与 1 日前～28 日以内に尿検査又は血清妊娠検査にて陰性であることを確認した。試験期間中に妊娠が疑われた場合は再度検査を行い、陽性であれば直ちに投与を中止した。

h　レトロスペクティブな薬理遺伝学解析用に、任意の血液サンプル（9 mL）を採取する。サイクル 1 投与 1 日目の採血が理想であるが、最終来院までであればどの来院時でもよい。遺伝解析用に別の同意取得が必要

i　パラフィン包埋腫瘍サンプル（必須）

j　スクリーニング時又はサイクル 1 投与 1 日目の投与前に任意（患者による同意が必要）の血液サンプル（4 mL×2 本）を採取した。サンプルは合計 2 本必要

k　RECIST 評価に用いる画像検査は腹部及び骨盤の（疾患評価で臨床的に必要であれば他の部位の）CT 又は MRI 検査とした。白金製剤を含むレジメンの最終サイクル完了後の腫瘍評価はベースライン評価で用いることも可能だが、治験薬の初回投与前 28 日以内に行わなければならない。追跡調査評価は試験期間中、3 サイクルごとの終わりに（無作為割付け日に応じて 12 週間±1 週間）15 サイクル（60 週間）を上限として実施し、その後 6 サイクル（無作為割付け日に応じて 24 週間±1 週間）ごとに実施した。新疾患が疑われるその他の部位についても適切に画像検査を実施した。7 日以上間隔をあけて 2 回、CA-125 腫瘍マーカーがベースラインの 2 倍上昇を示した場合（ベースライン時で ULN 超の場合）、又は ULN の 2 倍超であった場合（ベースライン時で ULN より低い場合）は進行（CA-125 評価）と判定し、CT 又は MRI 検査を行い画像診断による病勢進行を評価した。RECIST 評価で進行とされなかった場合は次の腫瘍評価まで投与を継続した。来院日±1 週間の許容範囲外で画像検査を実施し進行ではなかった場合、その後の画像検査は予定した時点で実施するよう努めた。治験薬の投与中止又は遅延及び/又は治験実施計画書からの逸脱の有無にかかわらず、追跡調査は進行が発現するまで続けた。RECIST 評価による PR 又は CR を確認するため、次に予定した腫瘍評価で（4 週間以上間隔をあけて）再度画像検査を実施した。本試験で実施した放射線検査結果はソースデータとして実施医療機関で保持され、要請があれば中央判定のため治験依頼者による回収に供された。

l　同意取得時から投与期全体を通して（投与後 30 日間の追跡調査期を含む）有害事象の収集を行った。試験後 30 日間の追跡調査期で新規に発現した有害事象/重篤な有害事象はすべて報告され、消滅するまで追跡した。患者の基礎疾患により消滅の見込みがないと治験担当医師が判断しない限り、継続中の有害事象はすべて消滅するまでモニターした。

m　客観的病勢進行後は 8 週間ごとに電話で生存確認を行った。完全生存データ提供のため初回及び最終生存解析のため、データカットオフ翌週に生存確認を行った。

n　追跡調査来院は、治験薬の中止/最終投与から 30 日目に行った。

o　試験期間中、*BRCA* 変異状態が判明している又は試験期間中に判明した場合、この情報はスクリーニング時又は以降の来院時、CRF に記録した。本試験で *BRCA* 変異検査は実施しなかった。

p　各サイクル開始時の尿検査

q　来院時に行う試験に関する評価実施前に FACT-O 質問票を完了した。進行（RECIST 評価）以外の理由で投与を中止した場合、進行（RECIST 評価）を確認するまで HRQoL 評価を継続した。

r　採血はオラパリブ又はプラセボ投与前に実施した。CA-125 腫瘍マーカーがベースラインの 2 倍増加を示した場合（ベースライン時で ULN 超の場合）、又は ULN の 2 倍超であった場合（ベースライン時で ULN より低い場合）、次回予定評価時に再度採血した。

s　CA-125 評価は投与 1 日目来院前 28 日以内に実施した。この評価で ULN 範囲内である場合は適格とし、2 回目の評価は不要とした。この評価で ULN 超であった場合、適格性確認のための 2 回目の評価は 7 日以上あけて（初回評価と投与 1 日目来院前 7 日の間）行った（標準的臨床診療の一環として実施した評価が既定の時間枠内であった場合、実施ラボが 2 回目の評価と同じであれば、これを初回サンプルとして使用可）。

t　RECIST ガイドラインに準じた CT/MRI による腫瘍評価は、全患者集団で PFS 解析に対する十分な有効性イベントが確認されるまで継続した。この時点で、治験担当医師は試験目的のための CT/MRI は不要であるとの通知を受けた。

u　初回 CA-125 評価で ULN を超えた場合のみ、来院が必要。初回 CA-125 評価で ULN 範囲内であった場合は適格とし、スクリーニングでの追加来院は不要とした。

D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 2 から引用

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳

2.7.6.2.15.2.1.1 患者集団：全患者集団

全患者の症例の内訳を表 158に示す。

本試験では326例が登録され、61例がスクリーニング不適格となり、残り265例が無作為割付け（オラパリブ群136例、プラセボ群129例）された。オラパリブ群の全例（136例）及びプラセボ群129例中128例が治験薬の投与を受けた。プラセボ群の1例は治験薬が投与される前に同意撤回により試験を中止した。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で、オラパリブ群14例（10.3%）及びプラセボ群1例（0.8%）が投与を継続していた。投与中止例は、オラパリブ群122例（89.7%）、プラセボ群127例（99.2%）であり、その大部分（210/249例〔オラパリブ群94例、プラセボ群116例〕）が原疾患の悪化によるものであった。それ以外の中止理由は、有害事象10例（オラパリブ群8例、プラセボ群2例）、患者の意思22例（オラパリブ群14例、プラセボ群8例）、その他2例、重大な治験実施計画書不遵守4例及び追跡調査不能1例であった。

表 158 症例の内訳：データカットオフ日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（全患者）（D0810C00019試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 400 mg bd 群 136例	プラセボ群 129例	合計 265例
登録例	-	-	326
無作為割付け例	136 (100.0)	129 (100.0)	265 (100.0)
治験薬投与例	136 (100.0)	128 (99.2)	264 (99.6)
データカットオフ日時点での治験薬投与継続例 [a,b]	14(10.3)	1 (0.8)	15 (5.7)
治験薬投与中止例 [a]	122 (89.7)	127 (99.2)	249 (94.3)
有害事象	8 (5.9)	2 (1.6)	10 (3.8)
原疾患の悪化	94 (69.1)	116 (90.6)	210 (79.5)
重大な治験実施計画書不遵守	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
追跡調査不能	1 (0.7)	0	1 (0.4)
患者の意思	14 (10.3)	8 (6.3)	22 (8.3)
その他	2 (1.5)	0	2 (0.8)
試験完了例	28 (20.6)	11 (8.6)	39 (14.8)
試験中止例	136 (100.0)	129 (100.0)	265 (100.0)
死亡	98 (72.1)	112 (86.8)	210 (79.2)
治験実施計画書不遵守	1 (0.7)	0	1 (0.4)
追跡調査不能例	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)
同意撤回	7 (5.1)	3 (2.3)	10 (3.8)

a 割合は投与例を分母として算出
b 1 例（被験者番号 [redacted]）は病勢進行のため 2016 年 3 月 7 日時点で投与を中止した。しかし、当該中止日がデータベース固定後までわからなかったため、臨床データベースには反映されなかった。この情報は該当する患者の叙述の脚注に反映された。
試験を完了した患者は解析のデータカットオフの時点で継続中であった。
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3 表 11.1.1.1 から引用

解析対象集団

本試験では、無作為割り付けされた 265 例（オラパリブ群 136 例、プラセボ群 129 例）を FAS とし、治験薬が 1 回以上投与された 264 例（オラパリブ群 136 例、プラセボ群 128 例）を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.15.2.1.2 患者集団：*BRCA* 変異陽性患者集団

2.7.6.2.15.2.1.2.1 *BRCA* 変異状態

2011 年 7 月 26 日時点での治験総括報告書作成時、CRF に記録されたスクリーニング時の情報から g*BRCA* 変異状態が判明していたのは 265 例中 97 例（37%）のみであった。そこで、g*BRCA* サブグループ解析のサンプルサイズを増やすため、g*BRCA* 状態を Myriad Genetic Laboratories Inc の診断検査（Integrated BRAC*Analysis*®：Myriad Clinical Laboratory Improvement Amendments〔CLIA〕BRAC*Analysis*®〔以下、Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®〕）によりレトロスペクティブに判定した。その結果、CRF 及び Myriad データの結果から、g*BRCA* 変異状態が判明したのは 265 例中 210 例（患者集団の 79%）となった。g*BRCA* 変異状態が判明した患者 210 例中、g*BRCA* 変異が陽性と確認された患者は 96 例、*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者は 114 例であった（これらは Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査及び/又は CRF のデータのいずれかの g*BRCA* 変異状態に基づいた）。Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査のみで g*BRCA* 変異陽性が確認された患者（Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者）は 65 例、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者は 95 例（*BRCA* 野生型 91 例、*BRCA* 意義不明の変異 4 例）、g*BRCA* データなしの患者は 105 例であった。

更に患者の *BRCA* 変異状態を調べるため、腫瘍 *BRCA*（t*BRCA*）変異状態の解析を Foundation Medicine で実施した。配列変化は Breast Cancer Information Core データベースに従って分類した。t*BRCA* 変異状態は 265 例中 209 例（79%）で判明した。CRF 及び Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査の情報から得た g*BRCA* 変異状態の評価と t*BRCA* 変異状態の評価を併せた結果、*BRCA* 変異状態が判明したのは 265 例中 254 例（患者集団の 96%）となった。*BRCA* のデータは *BRCA* 変異陽性、*BRCA* 野生型/意義不明の変異及び *BRCA* missing に分類した。136 例が *BRCA* 変異陽性（g*BRCA* 及び/又は t*BRCA* いずれかが陽性）、118 例が *BRCA* 野生型/意義不明の変異（野生型 108 例、*BRCA* 意義不明の変異 10 例）、11 例は *BRCA* 変異のデータがなかった（*BRCA* missing）。

なお、治験総括報告書補遺 3 では Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者 65 例においても有効性及び安全性のサブグループ解析を実施した。

2.7.6.2.15.2.1.2.2 症例の内訳

BRCA 変異陽性患者の症例の内訳を表 159に示す。

BRCA 変異陽性患者 136 例全例が治験薬の投与を受けた。内訳はオラパリブ群 74 例、プラセボ群 62 例であった。データカットオフ日（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点では、オラパリブ群 7 例（9.5%）及びプラセボ群 1 例（1.6%）が投与を継続していた。投与中止例は 128 例（94.1%）（オラパリブ群 67 例〔90.5%〕、プラセボ群 61 例〔98.4%〕）であり、そのほとんど（103/128 例〔オラパリブ群 47 例、プラセボ群 56 例〕）が原疾患の悪化によるものであった。それ以外の中止理由は有害事象 6 例（オラパリブ群のみ）、患者の意思 16 例、その他 2 例及び重大な治験実施計画書の不遵守 1 例（プラセボ群のみ）であった。

表 159　症例の内訳：データカットオフ日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（*BRCA* 変異陽性患者）（D0810C00019 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例	合計 136 例
無作為割付け例	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
治験薬投与例	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
データカットオフ日時点での治験薬投与継続例 [a]	7 (9.5)	1 (1.6)	8 (5.9)
治験薬投与中止例 [a]	67 (90.5)	61 (98.4)	128 (94.1)
有害事象	6 (8.1)	0	6 (4.4)
原疾患の悪化	47 (63.5)	56 (90.3)	103 (75.7)
重大な治験実施計画書不遵守	0	1 (1.6)	1 (0.7)
患者の意思	12 (16.2)	4 (6.5)	16 (11.8)
その他	2 (2.7)	0	2 (1.5)
試験完了例	18 (24.3)	7 (11.3)	25 (18.4)
試験中止例	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
死亡	49 (66.2)	50 (80.6)	99 (72.8)
治験実施計画書不遵守	1 (1.4)	0	1 (0.7)
追跡調査不能	1 (1.4)	3 (4.8)	4 (2.9)
同意撤回	5 (6.8)	2 (3.2)	7 (5.1)

a　割合は投与例を分母として算出
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験を完了した患者は解析のデータカットオフの時点で継続中であった。
D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3　表 11.1.1.2 から引用

g*BRCA* 変異陽性患者 96 例全例が治験薬の投与を受けた。内訳はオラパリブ群 53 例、プラセボ群 43 例であった。データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、オラパリブ群 4 例（7.5%）及びプラセボ群 1 例（2.3%）が投与を継続していた。

Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者 65 例（オラパリブ群 38 例、プラセボ群 27 例）においては、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、オラパリブ群 3 例（7.9%）及びプラセボ群 1 例（3.7%）が投与を継続していた。

2.7.6.2.15.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

2.7.6.2.15.2.2.1 全患者集団

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 160に、ベースライン時における患者特性の要約を表 161に示す。

患者の大部分（97%）が白人で、平均年齢は 59 歳（範囲 21～89 歳）であった。母集団の約11%がアシュケナージ系ユダヤ人で、3%がその他のユダヤ系であった。

本試験に割り付けられた患者は、白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者という対象集団を代表するものであった。既往歴及び手術歴は本患者集団において予測されたとおりであった。人口統計学的及びその他の基準値の特性は、投与群間で均衡がとれていた。ECOG PS はほとんどの患者が 0 又は 1 で、2 の患者はごく少数（1.1%）であった。試験組入れ前の最後から 2 番目の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間、人種及び民族、及び試験組入れ前の直近の白金製剤を含むレジメンに対する客観的奏効の層別因子は、両群間でほぼ均衡がとれていたが、直近の白金製剤を含むレジメンに対し CR が認められていた患者の割合はプラセボ群（48.8%）と比較してオラパリブ群（41.9%）でわずかに低かった（表 161）。

表 160 人口統計学的及びその他の基準値の特性：FAS（D0810C00019 試験）

	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 129 例	合計 265 例
年齢（歳）			
例数	136	129	265
平均値（SD）	58.9 (10.95)	58.5 (9.89)	58.7 (10.43)
中央値（範囲）	58.0 (21～89)	59.0 (33～84)	59.0 (21～89)
年齢区分（歳）、例数（%）			
<50	30 (22.1)	20 (15.5)	50 (18.9)
≥50～<65	61 (44.9)	74 (57.4)	135 (50.9)
≥65	45 (33.1)	35 (27.1)	80 (30.2)
人種、例数（%）			
白人	130 (95.6)	126 (97.7)	256 (96.6)
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
アジア人	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.5)
その他	2 (1.5)	0	2 (0.8)
民族、例数（%）			
非ユダヤ系血統	115 (84.6)	112 (86.8)	227 (85.7)
ユダヤ系血統 [a]	21 (15.4)	17 (13.2)	38 (14.3)
アシュケナージ系ユダヤ人	17 (12.5)	12 (9.3)	29 (10.9)
セファルディ（スペイン系ユダヤ人）	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.8)
ミズラヒーム	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
その他	0	3 (2.3)	3 (1.1)
不明	1 (0.7)	0	1 (0.4)

a　前回のデータカットオフ日（2010 年 6 月 30 日）時点でユダヤ系血統に分類されなかった 1 例が、今回アシュケナージ系ユダヤ人に分類された。

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
SD：標準偏差
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

表 161　ベースライン時における患者特性の要約：FAS（D0810C00019 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 129 例	合計 265 例
ECOG PS			
（0）日常生活が制限なく行える	110 (80.9)	95 (73.6)	205 (77.4)
（1）激しい活動は制限される	23 (16.9)	30 (23.3)	53 (20.0)
（2）日中の 50%以上はベッド外で過ごす	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (1.1)
不明	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.5)
原発腫瘍部位			
卵巣	119 (87.5)	109 (84.5)	228 (86.0)
卵管	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (2.3)
原発性腹膜	14 (10.3)	16 (12.4)	30 (11.3)
その他	0	1[d] (0.8)	1[d] (0.4)
腫瘍悪性度			
高分化（G1）	0	0	0
中分化（G2）	36 (26.5)	34 (26.4)	70 (26.4)
低分化（G3）	97 (71.3)	89 (69.0)	186 (70.2)
未分化（G4）	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
評価不能（GX）	1 (0.7)	2 (1.6)	3 (1.1)
FIGO 病期分類[a]			
Stage IB	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Stage IC	3 (2.2)	3 (2.3)	6 (2.3)
Stage II	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Stage IIA	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)
Stage IIB	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
Stage IIC	5 (3.7)	6 (4.7)	11 (4.2)
Stage III	10 (7.4)	7 (5.4)	17 (6.4)
Stage IIIA	4 (2.9)	3 (2.3)	7 (2.6)
Stage IIIB	8 (5.9)	12 (9.3)	20 (7.5)
Stage IIIC	81 (59.6)	76 (58.9)	157 (59.2)
Stage IV	17 (12.5)	17 (13.2)	34 (12.8)
不明	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (1.5)
白金製剤感受性[b]			
>6～≤12 カ月	53 (39.0)	54 (41.9)	107 (40.4)

表 161 ベースライン時における患者特性の要約：FAS（D0810C00019 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 129 例	合計 265 例
>12 カ月	83 (61.0)	75 (58.1)	158 (59.6)
客観的奏効[c]			
CR	57 (41.9)	63 (48.8)	120 (45.3)
PR	79 (58.1)	66 (51.2)	145 (54.7)

a FIGO 病期分類のステージはベースライン時ではなく診断時に定義された。
b 白金製剤感受性=白金製剤投与完了後から進行発現までの期間。注：最後から 2 番目の白金製剤感受性（直近に完了した白金製剤ではない）。白金製剤感受性を確認できなかった 4 例については、CRF に記載されたカテゴリーを解析の共変量（最後から 2 番目の治療での進行までの期間）に用いた。
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。
d 1 例（被験者番号 [redacted]）は「その他：卵管采」に分類した。
FIGO：世界産婦人科学会
データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書 表 13 から引用

2.7.6.2.15.2.2.2 *BRCA* 変異陽性患者

BRCA 変異陽性患者集団の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 162に、ベースライン時における患者特性の要約を表 163に示す。

人口統計学的及びその他の基準値の特性は、概ね全患者集団と一致していた。年齢、人種及び民族に関しては両群間で均衡がとれていた。患者の大部分（96%）が白人で、平均年齢は 57 歳（範囲 33～89 歳）であった。アシュケナージ系ユダヤ人は約 16%であり、それ以外のユダヤ人は約 4%であった。

BRCA 変異陽性患者集団の年齢区分は全患者集団に比べて若かった（以下 *BRCA* 変異陽性患者 vs FAS の順で、50 歳未満 25.7% vs 18.9%、65 歳以上 20.6% vs 30.2%）（表 162及び表 160参照）。この結果は、g*BRCA* 変異を有する遺伝性卵巣癌の特性と一致するものであった。

表 162 *BRCA* 変異陽性患者の人口統計学的及びその他の基準値の特性（D0810C00019 試験）

	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例	合計 136 例
年齢（歳）			
例数	74	62	136
平均値（SD）	57.6 (10.37)	55.5 (10.53)	56.7 (10.45)
中央値（範囲）	57.5 (38～89)	55.0 (33～84)	56.0 (33～89)
年齢区分（歳）、例数（%）			

表 162　*BRCA* 変異陽性患者の人口統計学的及びその他の基準値の特性（D0810C00019 試験）

	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例	合計 136 例
<50	19 (25.7)	16 (25.8)	35 (25.7)
≥50～<65	38 (51.4)	35 (56.5)	73 (53.7)
≥65	17 (23.0)	11 (17.7)	28 (20.6)
人種、例数（%）			
白人	70 (94.6)	61 (98.4)	131 (96.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (2.7)	0	2 (1.5)
アジア人	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
その他	1 (1.4)	0	1 (0.7)
民族、例数（%）			
非ユダヤ系血統	60 (81.1)	48 (77.4)	108 (79.4)
ユダヤ系血統	14 (18.9)	14 (22.6)	28 (20.6)
アシュケナージ系ユダヤ人	12 (16.2)	10 (16.1)	22 (16.2)
セファルディ（スペイン系ユダヤ人）	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
ミズラヒーム	1 (1.4)	0	1 (0.7)
その他	0	3 (4.8)	3 (2.2)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
SD：標準偏差
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 51 から引用

患者の大部分（88%）が卵巣に原発腫瘍部位を有し、登録時の腫瘍悪性度は低分化（G3）（74%）であった。診断時における FIGO 病期分類は、過半数（59%）の患者が Stage IIIC であった。また、ECOG PS 1 の例数で両群間にわずかな偏り（オラパリブ群 15%、プラセボ群 24%）がみられた。前回の白金製剤を含む化学療法の奏効に関しては、プラセボ群に比べてオラパリブ群で CR を認めた患者の割合が低く、PR はその逆であった（共変量はベースライン時の病変の有無で定めた。病変あり：PR、なし：CR）（表 163）。

表 163　ベースライン時における患者特性の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

	例数（%）		
	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例	合計 136 例
ECOG PS			
（0）日常生活が制限なく行える	62 (83.8)	45 (72.6)	107 (78.7)
（1）激しい活動は制限される	11 (14.9)	15 (24.2)	26 (19.1)
（2）日中の 50%以上はベッド外で過ごす	0	1 (1.6)	1 (0.7)
不明	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
原発腫瘍部位			
卵巣	65 (87.8)	54 (87.1)	119 (87.5)
卵管	1 (1.4)	2 (3.2)	3 (2.2)
原発性腹膜	8 (10.8)	6 (9.7)	14 (10.3)
腫瘍悪性度			
中分化（G2）	17 (23.0)	15 (24.2)	32 (23.5)
低分化（G3）	55 (74.3)	46 (74.2)	101 (74.3)
未分化（G4）	1 (1.4)	0	1 (0.7)
評価不能（GX）	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
FIGO 病期分類			
Stage IB	0	1 (1.6)	1 (0.7)
Stage IC	3 (4.1)	2 (3.2)	5 (3.7)
Stage II	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Stage IIB	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Stage IIC	1 (1.4)	3 (4.8)	4 (2.9)
Stage III	2 (2.7)	6 (9.7)	8 (5.9)
Stage IIIA	3 (4.1)	2 (3.2)	5 (3.7)
Stage IIIB	4 (5.4)	5 (8.1)	9 (6.6)
Stage IIIC	46 (62.2)	34 (54.8)	80 (58.8)
Stage IV	11 (14.9)	7 (11.3)	18 (13.2)
不明	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
白金製剤感受性 [a]			
>6～≤12 カ月	28 (37.8)	26 (41.9)	54 (39.7)
>12 カ月	46 (62.2)	36 (58.1)	82 (60.3)
客観的奏効 [b]			
CR	36 (48.6)	34 (54.8)	70 (51.5)
PR	38 (51.4)	28 (45.2)	66 (48.5)

a　白金製剤感受性=白金製剤投与完了後から進行発現までの期間。注：最後から 2 番目の白金製剤感受性（直近に完了した白金製剤ではない）

b　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

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 52 から引用

g*BRCA* 変異陽性患者の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は、*BRCA* 変異陽性患者と概ね類似していた。g*BRCA* 変異陽性患者の大部分（94.8%）が白人で、平均年齢は 55.5 歳（範囲 33～89 歳）であった。非ユダヤ系血統は 77.1%で、アシュケナージ系ユダヤ人は 19.8%であった。年齢区分は 50 歳未満 28.1%、65 歳以上 16.7%であった。原発腫瘍部位は卵巣が 87.5%、登録時の腫瘍悪性度は低分化（G3）が 72.9%であった。診断時における FIGO 病期分類は、過半数（58.3%）の患者が Stage IIIC であった。ECOG PS 1 の患者数の投与群間の偏りは、*BRCA* 変異陽性患者（オラパリブ群 14.9%、プラセボ群 24.2%）と比較し g*BRCA* 変異陽性患者（オラパリブ群 9%、プラセボ群 23%）でより顕著にみられた。g*BRCA* 変異陽性患者では、層別因子とした白金製剤による前治療に対する奏効（共変量はベースライン時の病変の有無で定めた。病変あり：PR、なし：CR）は両群間で均衡がとれていた。本試験登録前の最後から 2 番目の白金製剤による治療完了日（白金製剤の最終投与日）から病勢進行を認めるまでの期間が 12 カ月超の患者の割合はプラセボ群よりオラパリブ群でわずかに高く、6～12 カ月以下の割合は逆にプラセボ群で高かった。

Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者の大部分（92.3%）が白人で、平均年齢は 55.5 歳（範囲 33～89 歳）であった。非ユダヤ系血統は 92.3%で、アシュケナージ系ユダヤ人は 6.2%であった。年齢区分は 50 歳未満 26.2%、65 歳以上 18.5%であった。原発腫瘍部位は卵巣が 84.6%、登録時の腫瘍悪性度は低分化（G3）が 72.3%であった。診断時における FIGO 病期分類は過半数（60.0%）の患者が Stage IIIC であった。また、ECOG PS 1 の患者数で投与群間にわずかな偏り（オラパリブ群 13.2%、プラセボ群 25.9%）がみられた。

2.7.6.2.15.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.15.2.3.1　全患者を対象とした有効性の結果

2.7.6.2.15.2.3.1.1　主要評価項目

進行状況

一次 PFS 解析（2010 年 6 月 30 日）時点で、256 例中 153 例に病勢進行イベントが認められた。このうち RECIST ガイドラインに基づく進行を認めない死亡がオラパリブ群の 1 例で認められたが、その他のすべてのイベントは RECIST ガイドラインに基づく進行であった。これらのイベント数はサンプルサイズの要件を満たし、設計された差異を検出するのに十分な検出力を与えるものであった。

主要解析

PFS

PFS の主要解析の要約を表 164に示す。

PFS 解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点で、プラセボ群に対しオラパリブ群において PFS の統計学的に有意な延長が認められた。HR は 0.35（95% CI：0.25～0.49、p<0.00001）であり、試験期間を通してオラパリブ群がプラセボ群に比較し、病勢の進行又は死亡のリスクを 65%軽減することを示した。PFS の中央値はプラセボ群 4.8 カ月に対しオラパリブ群 8.4 カ月（3.6 カ月の延長）を示した。

表 164　PFS の主要解析の要約：FAS（D0810C00019 試験）

	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 129 例
イベント数（%）	60 (44.1)	93 (72.1)
PFS の中央値（月）[a]	8.4	4.8
中央値に対する 80% CI	8.0, 10.8	4.2, 5.3
中央値に対する 95% CI	7.4, 11.5	4.0, 5.5
治療効果		
HR	0.35	
80% CI	0.28, 0.44	
95% CI	0.25, 0.49	
両側 p 値	<0.00001	

a　Kaplan-Meier 法を用いて算出
治療（オラパリブ vs プラセボ）、病勢進行までの期間（>6～12 カ月及び>12 カ月、登録前の最後から 2 番目の白金製剤治療による）、客観的奏効（登録前の最終白金製剤治療における CR 又は PR）及びユダヤ人血統（ユダヤ系又は非ユダヤ系）を要因として、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を実施
HR<1 はオラパリブの方が優れていることを示す。
データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 21 から引用

オラパリブ群及びプラセボ群に対する PFS の Kaplan-Meier プロットを図 37に示す。

投与 3 カ月後（最初に予定されていたスキャン）よりオラパリブ群とプラセボ群の Kaplan-Meier プロットに乖離が認められた。比例ハザード性を否定する根拠はなかった。

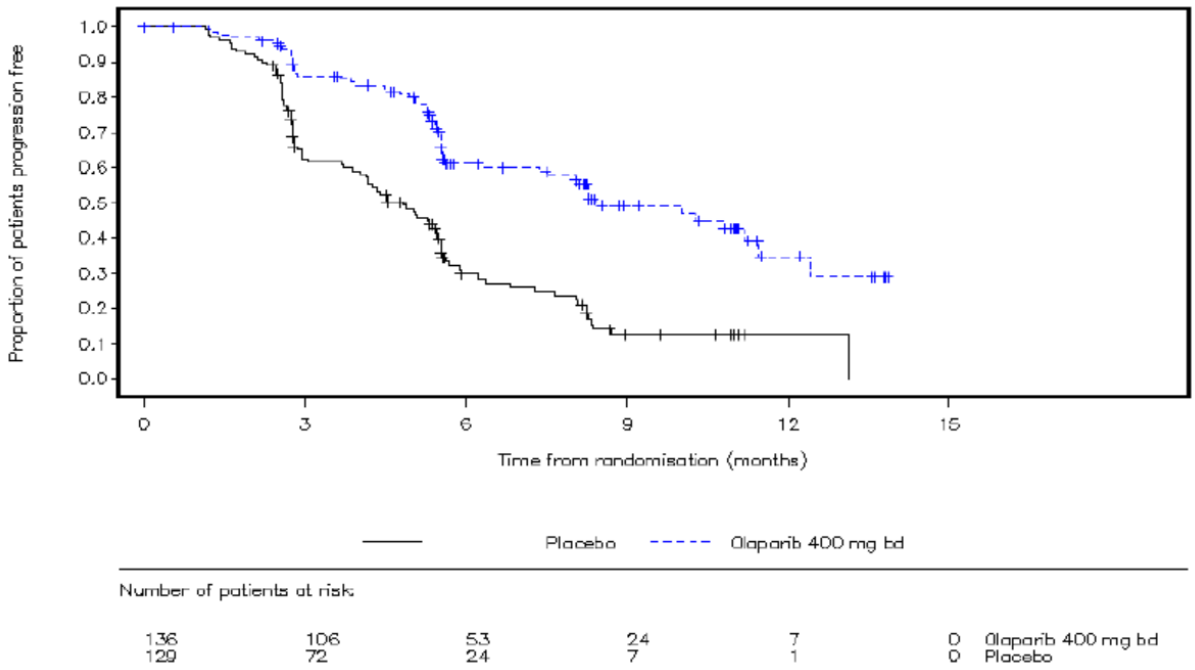


図 37　　PFS の Kaplan-Meier プロット：FAS（D0810C00019 試験）

データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　Errata List 図 11.2.1.1.1 から引用

感度分析

主要評価項目の PFS の補助的解析及び感度分析の結果を表 165に示した。

PFS の層別 log-rank 検定の結果（HR：0.37、95% CI：0.26～0.51、p<0.00001）は主要解析の結果を支持するものであった。

評価-時間バイアス及び脱落バイアスに対する感度分析の結果は、主要解析と一致するものであった。脱落バイアスは、打切りまでの期間の Kaplan-Meier プロット（主要 PFS 解析の打切りをイベントとして解析する）からも支持された。Kaplan-Meier プロットがプラセボ群とオラパリブ群で重なり同じパターンをとっていることから、両群間が異なる証拠はみられなかった。評価-時間バイアスの解析は、最後の評価可能な RECIST 評価を行った時点から進行を認めるまでの期間の中央値（オラパリブ群の中央値 11.64 週〔範囲 3.0～16.1 週〕とプラセボ群の中央値 11.14 週〔範囲 4.0～18.3 週〕が同じであった）により支持された。

PFS データ（データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日）の再解析は、基の PFS データベースロック以降 2 例の追加スキャンと 1 箇所の訂正を含めて実施された。この解析結果は、基の PFS 解析と同じ HR であった。修正されたデータは *BRCA* 変異陽性患者の PFS 解析に使用された。

BRCA 変異状態（CRF の血液及び腫瘍データ）の不均衡の調整及び *BRCA* 変異状態の不均衡と ECOG 調整後の結果は、主要 PFS 解析の結果と一貫性があった。

盲検下独立中央評価による PFS の補助的解析の結果、HR は 0.39（95% CI：0.28～0.56、p<0.00001）であった。治験担当医師による判定と盲検下独立中央評価は、イベント数にわずかに差異がみられたが、PFS の主要解析の結果は極めて類似していた。

表 165　PFS の補助的解析及び感度分析の結果：FAS（D0810C00019 試験）

解析	投与群：イベント数/例数（%）	HR	80% CI	95% CI
主要解析	オラパリブ群：60/136 (44.1) プラセボ群：93/129 (72.1)	0.35	0.28, 0.44	0.25, 0.49
補助的解析： 層別 log-rank 検定	オラパリブ群：60/136 (44.1) プラセボ群：93/129 (72.1)	0.37	0.29, 0.46	0.26, 0.51
感度分析： 評価-時間バイアス	オラパリブ群：60/136 (44.1) プラセボ群：93/129 (72.1)	0.39	0.32, 0.49	0.28, 0.55
感度分析： 脱落バイアス	オラパリブ群：60/136 (44.1) プラセボ群：92/129 (71.3)	0.36	0.29, 0.44	0.25, 0.50
追加スキャンデータ及びデータ訂正で更新済み [a]	オラパリブ群：60/136 (44.1) プラセボ群：94/129 (72.9)	0.35	0.28, 0.43	0.25, 0.49
感度分析： 独立中央評価	オラパリブ群：54/133 (40.6) プラセボ群：81/127 (63.8)	0.39	0.31, 0.49	0.28, 0.56

データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
a　表 11.2.8.b は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で主要解析に追加データを加えたものであるが、データカットオフ日は 2010 年 6 月 30 日のままとした。
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

サブグループ解析

PFS のサブグループ解析のフォレストプロットを図 38に示す。

PFS のイベントが少なくとも 20 件のサブグループで解析とプロットを実施した。民族がユダヤ系のサブグループについてはイベントが 20 件に満たなかったため解析を行わなかった。

患者の 96%で g*BRCA* 及び/又は t*BRCA* 変異状態が判明した時点で実施した PFS の包括的交互作用の検定は有意でなかった（p=0.142）。しかしながら、投与と *BRCA* 変異状態との相互作用を検討した解析では、投与と *BRCA* 変異状態に有意な（p=0.025）量的相互作用があることが判明した。

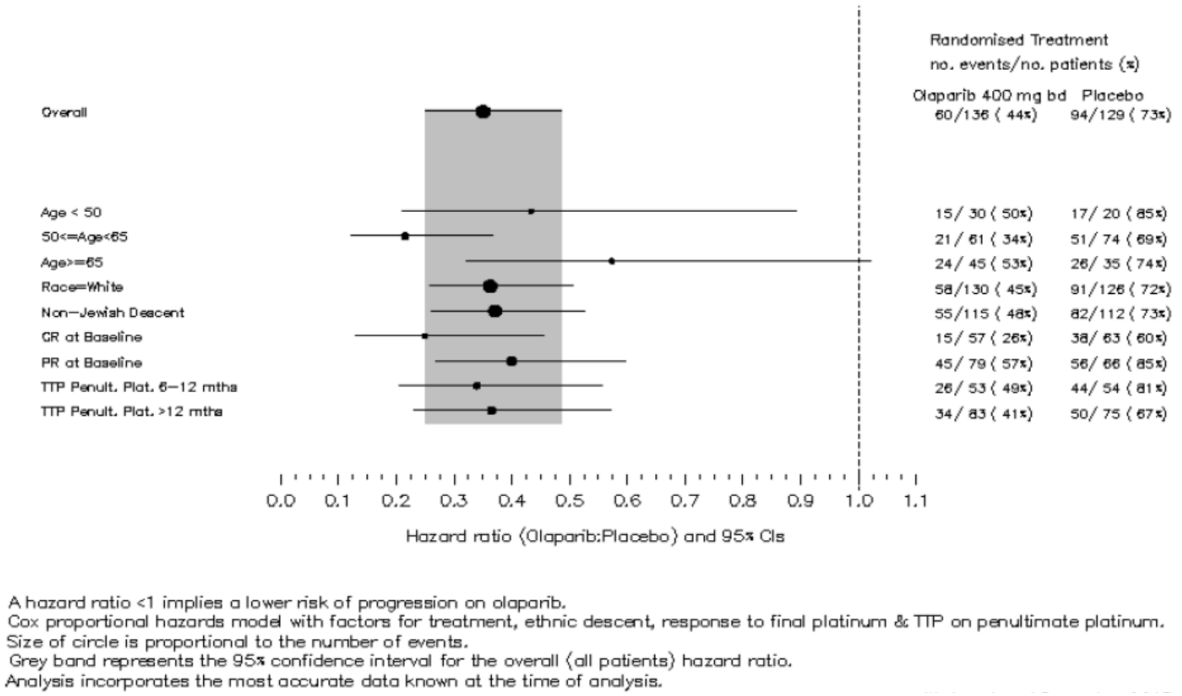


図 38　　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット：FAS（D0810C00019 試験）

D0810C00019 試験の治験総括報告書　Errata List 図 11.2.1.3 から引用

探索的解析

TDT 及び TFST

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点における TDT 及び TFST の探索的解析の結果を表 166に示す。

TDT 及び TFST の探索的解析の結果は、主要評価項目である PFS 解析の結果との一貫性がみられた。TDT の HR は 0.39（95% CI：0.30～0.51、p<0.00001）及び TFST の HR は 0.39（95% CI：0.30～0.52、p<0.00001）と、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意な改善がみられた。TDT の中央値はオラパリブ群 8.6 カ月、プラセボ群 4.6 カ月であった。TFST の中央値はオラパリブ群 13.3 カ月、プラセボ群 6.7 カ月であった。

表 166 探索的解析：TDT 及び TFST：FAS（D0810C00019 試験）

解析	投与群：イベント数/例数（%）	HR	80% CI	95% CI
主要解析 PFS[a] （DCO：2010 年 6 月 30 日）	オラパリブ群：60/136 (44.1) プラセボ群：94/129 (72.9)	0.35	0.28, 0.43	0.25, 0.49
探索的解析： オラパリブ/プラセボ投与中止までの期間（DCO：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	オラパリブ群：122/136 (89.7) プラセボ群：127/128 (99.2)	0.39	0.33, 0.46	0.30, 0.51
探索的解析： 1 回目の後治療又は死亡までの期間（DCO：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）	オラパリブ群：106/136 (77.9) プラセボ群：124/128 (96.9)	0.39	0.33, 0.47	0.30, 0.52

DCO：データカットオフ日
a 追加スキャンデータ及びデータ訂正で更新済み
D0810C00019 試験の治験総括報告書 表 23 及び治験総括報告書補遺 3 表 11.2.4.1 及び表 11.2.6.1 から作成

TSST

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点における TSST の探索的解析の結果を表 167に示す。

TSST の探索的解析の結果は、2 回目の進行までの期間と近似していた。プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意な TSST の遅延が認められた（HR：0.53、95% CI：0.40～0.69、p=0.00001）。TSST の中央値はオラパリブ群 19.1 カ月、プラセボ群 14.8 カ月であった。

表 167 探索的解析：TSST：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

解析	投与群：イベント数/例数（%）	HR	80% CI	95% CI
探索的解析： TSST（PFS2 の代用） （DCO：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	オラパリブ群：104/136 (76.5) プラセボ群 119/128 (93.0)	0.53	0.44, 0.63	0.40, 0.69

DCO：データカットオフ日
D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3 表 11.2.7.1 から引用

2.7.6.2.15.2.3.1.2 副次的評価項目

全患者における主な副次的評価項目の要約を表 168に示す。

表 168 主な副次的評価項目の要約（D0810C00019 試験）

評価項目（集団）	オラパリブ 400 mg bd 群	プラセボ群
OS（イベント発現割合 79%）		
例数	136	129
死亡数（%）	98 (72.1)	112 (86.8)

表 168　主な副次的評価項目の要約（D0810C00019 試験）

評価項目（集団）	オラパリブ 400 mg bd 群	プラセボ群
OS の中央値（月）[a]	29.8	27.8
治療効果、HR（95% CI）[b]	0.73 (0.55, 0.95)	
両側 p 値	0.02138	
ORR（奏効評価可能集団）[c]		
例数	57	48
奏効例数（%）	7 (12.3)	2 (4.2)
治療効果、OR（95% CI）	3.36 (0.75, 23.72)	
両側 p 値	0.11687	
DCR（FAS）[d]		
例数	136	129
病勢コントロール例数（%）	73 (53.7)	33 (25.6)
24 週時の腫瘍サイズ変化率（奏効評価可能集団）[e]		
例数	57	48
解析例数	56	47
未調整平均値	8.0	34.1
最小二乗平均値	-0.8	26.4
治療効果、最小二乗平均値の差（95% CI）	-27.1 (-51.9, -2.4)	
両側 p 値	0.03185	
TOI 改善率（TOI 評価可能集団）		
例数	115	111
改善例数（%）	23 (20.0)	20 (18.0)
治療効果、OR（95% CI）	1.14 (0.58, 2.24)	
両側 p 値	0.69902	
悪化までの TOI 期間（TOI 評価可能集団）		
例数	115	111
イベント数（%）	64 (55.7)	56 (50.5)
悪化までの中央値（月）（95% CI）[a]	3.8 (2.8, 7.4)	4.6 (3.7, 7.4)
治療効果、HR（95% CI）[b]	1.08 (0.75, 1.55)	
両側 p 値	0.68126	

a　Kaplan-Meier 法を用いて算出
b　治療、民族、白金製剤感受性及び白金製剤最終投与に対する奏効を要因として、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を実施
c　治療、民族、白金製剤感受性及び白金製剤最終投与に対する奏効を要因として、ロジスティック回帰を用いて解析を実施。OR>1 はオラパリブを支持
d　少なくとも 1 回は CR 又は PR を確認した患者の割合、若しくは進行の兆候が発現する前 23 週間以上（24 週±1 週）SD 又は無病状態（NED）を示した患者の割合とした。
e　治療、民族、白金製剤感受性、白金製剤最終投与に対する奏効及びベースライン時の標的病変サイズの和を占める共変量を要因として、共変量解析を用いて解析を実施

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（OS）及び 2010 年 6 月 30 日（OS 以外）
D0810C00019 試験の治験総括報告書 Synopsis　表 S3、治験総括報告書 Errata List　表 11.2.1.13.4、治験総括報告書補遺 3　表 11.2.2.1 及び表 11.2.2.2 から作成

全生存期間（OS）

OS の最終解析はイベント発現割合 79%（210/265 例死亡）の時点で実施した。FAS における HR は 0.73、95% CI は 0.55～0.95 であった。OS の中央値は両群で同程度であった（オラパリブ群 29.8 カ月、プラセボ群 27.8 カ月）（表 168）。OS の Kaplan-Meier プロットを図 39に示す。

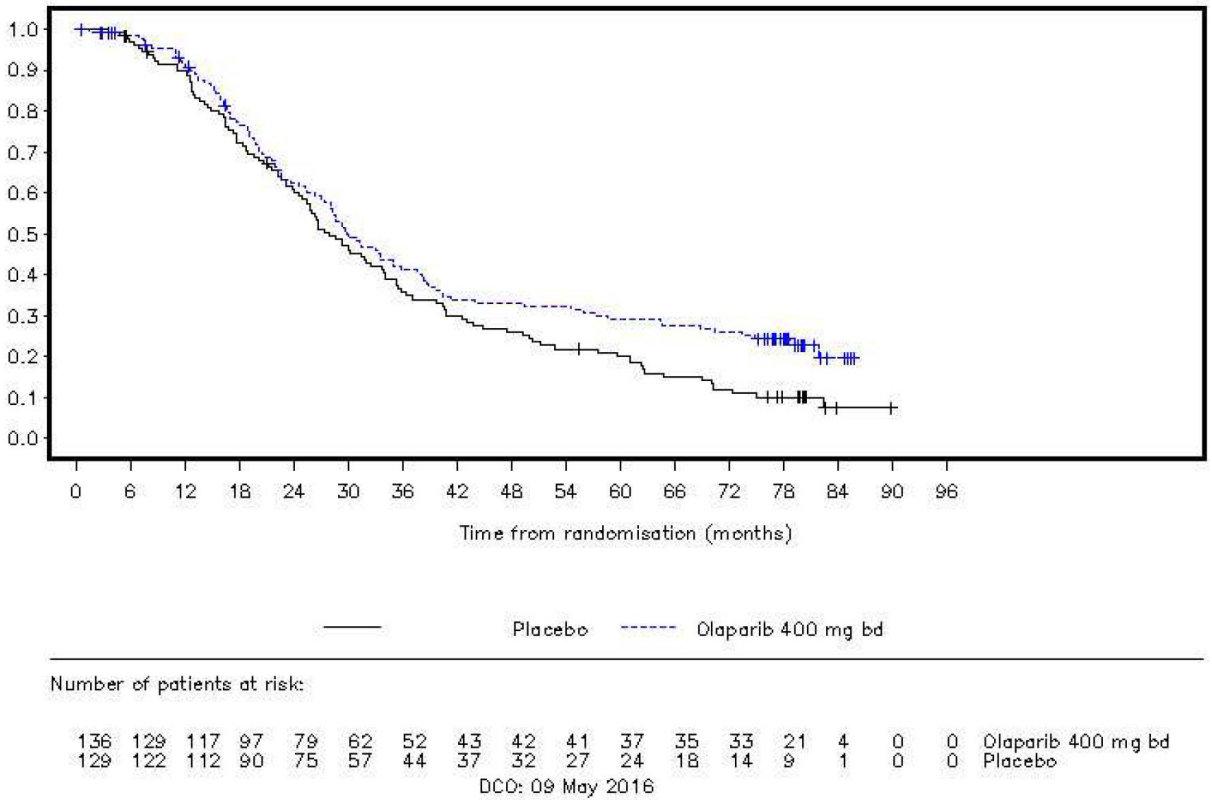


図 39　　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット：FAS（D0810C00019 試験）

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3　図 2 から引用

後治療

無作為割り付けされた治験薬の投与中止後は、高頻度に後治療が実施された。試験計画では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が、患者は他の臨床試験へ参加することによって後治療として PARP 阻害剤の投与を受けることが可能であった。試験継続中の患者への後治療及び PARP 阻害剤の使用については、治験担当医師が記録した。

オラパリブ群（FAS）において、後治療適格例（即時に試験中止〔死亡を含む〕することなく治験薬投与を中止した場合と定義）であった 130 例中 91 例（70.0%）が 1 レジメン以上の後治療を受け、22 例（16.9%）は 5 レジメン以上の後治療を受けていた。PARP 阻害剤の投与を受けた患者はいなかった。

プラセボ群（FAS）における後治療適格例 126 例中 111 例（88.1%）が 1 レジメン以上の後治療を受け、24 例（19.0%）は 5 レジメン以上の後治療を受けていた。17 例（13.5%）で PARP 阻害剤の投与が確認された。

プラセボ群の患者で PARP 阻害剤の投与へ移行した患者の割合は、FAS と比較して、*BRCA* 変異陽性のサブグループで高かった（14/61 例、23.0%）。g*BRCA* 変異陽性のサブグループでは 42 例中 13 例（31.0%）、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性のサブグループでは 27 例中 6 例（22.2%）であった。

客観的奏効率（最良総合効果及び病勢コントロール率含む）

既に化学療法を受けた患者集団では、CR を認めた患者はいなかったが、主要評価項目（PFS）の解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点で、合計 9 例の患者において PR が認められた（オラパリブ群 7/136 例〔5.1%〕、プラセボ群 2/129 例〔1.6%〕）。すべての奏効は無作為化治療期間でみられた。なお、オラパリブ群の患者 9 例が未確定 PR であった。

投与 24 週目の時点で DCR（確定 CR+確定 PR+NED）はオラパリブ群 136 例中 73 例（53.7%）及びプラセボ群 129 例中 33 例（25.6%）であった（表 168）。

両投与群の奏効例（確定例）は少なく（オラパリブ群 7/57 例〔12.3%〕、プラセボ群 2/48 例〔4.2%〕）、投与群間で ORR の統計学的有意差は認められなかった（OR：3.36、p=0.11687）（表 168）。

奏効期間（DOR）

PFS 解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点で、DOR の中央値はオラパリブ群で 5.6 カ月であったが、プラセボ群では中央値は算出できなかった。奏効までの期間の中央値はオラパリブ群 3.1 カ月、プラセボ群 4.1 カ月であったが、結論を引き出すには奏効例が不十分であった（オラパリブ群 7 例、プラセボ群 2 例）。

腫瘍サイズ

腫瘍サイズはベースライン時に測定可能病変を有する患者（オラパリブ群 57 例、プラセボ群 48 例）で評価した（表 168）。

投与 12 週目時点では、プラセボ群（47 例、最小二乗平均値 21.2%）と比較しオラパリブ群（56 例、最小二乗平均値 0.7%）で腫瘍サイズ増殖率の平均値は数値的に低かったが、5%の有意水準においては統計学的に有意な差は認められなかった（最小二乗平均値の差-20.5、95% CI：-44.8～3.8、p=0.09751）。

投与 24 週目時点では、プラセボ群（47 例、最小二乗平均値 26.4%）と比較してオラパリブ群（56 例、最小二乗平均値-0.8%）において、腫瘍サイズ増殖率の平均値が統計学的に有意に低かった（最小二乗平均値の差-27.1、95% CI：-51.9～-2.4、p=0.03185）。

CA-125 反応

試験開始時の CA-125 値は、ほとんどの患者で ULN の 2 倍より低かった（オラパリブ群 128 例、プラセボ群 120 例）。PFS 解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点における CA-125 値のベースラインからの最良変化率は、オラパリブ群で 16.67%の減少を示したのに対し、プラセボ群では変化はみられなかった。

CA-125 の進行又は RECIST ガイドラインに基づく進行のどちらか早い方が認められるまでの時間について解析した結果、プラセボ群と比較しオラパリブ群で有意な延長が認められた。HR は 0.35（95% CI：0.25～0.47、p<0.00001）であり、PFS の結果と一致していた。CA-125 又は RECIST に基づく進行の早い方の時間の中央値はオラパリブ群 8.3 カ月、プラセボ群 3.7 カ月であり、オラパリブ群で 4.6 カ月長かった。

2.7.6.2.15.2.3.1.3 健康関連の生活の質（HRQoL）

全試験期間通して TOI、FOSI 及び FACT-O の遵守率は両投与群とも平均 70%であった。

PFS 解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点で、TOI スコアの最良変化に基づく改善例の割合は両群で類似していた（オラパリブ群 20.0%、プラセボ群 18.0%）。両群間の改善例の割合に統計学的な有意差はなかった（OR：1.14、95% CI：0.58～2.24、p=0.69902）（表 168）。

TOI スコアによる悪化例及び不変例の割合も、改善例の割合と同様、両群間で統計学的な有意差はなかった。

TOI スコアによる悪化までの期間の中央値は、オラパリブ群 3.8 カ月、プラセボ群 4.6 カ月とオラパリブ群の方が数値的に短かったが、両群間に統計学的な有意差はなかった（表 168）。

FOSI 及び総 FACT-O 解析においては、改善又は悪化を認めた患者の割合、及び悪化までの期間について両群間に統計学的な有意差はなかった。

2.7.6.2.15.2.3.2 *BRCA* 変異陽性患者

2.7.6.2.15.2.3.2.1 有効性の主要解析項目

主要解析

PFS

BRCA 変異陽性患者における PFS の主要解析の要約を表 169に示す。

BRCA 変異陽性患者において、PFS 解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点で、136 例中 72 例（オラパリブ群 26 例、プラセボ群 46 例）に病勢進行イベントが認められ、このイベント数から PFS 解析のための比較的十分なデータが得られると考えられた。*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者でオラパリブ群はプラセボ群と比較し臨床的に意義があり、かつ統計学的有意な PFS のベネフィット（HR：0.18、95% CI：0.10～0.31、p<0.00001）を示した。これは病勢進行又は死亡リスクを 82%減少することに相当する。PFS の中央値はプラセボ群 4.3 カ月と比較してオラパリブ群 11.2 カ月であった。プラセボ群と比較してオラパリブ投与患者で臨床的に意義のある 6.9 カ月の PFS 中央値の改善が示された。

BRCA 変異陽性患者における PFS ベネフィットは、全患者集団及び *BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者集団（HR：0.54、95% CI：0.34～0.85、p=0.00745）と比較して大きかった。

オラパリブ投与と *BRCA* 変異状態との間には、統計学的に有意（p=0.030）な交互作用があることが確認された。

表 169　PFS の主要解析の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例
イベント数（%）	26 (35.1)	46 (74.2)
PFS の中央値（月）[a]	11.2	4.3
治療効果		
HR	0.18	
80% CI	0.13, 0.26	
95% CI	0.10, 0.31	
両側 p 値	<0.00001	

a　Kaplan-Meier 法を用いて算出
治療（オラパリブ vs プラセボ）、病勢進行までの期間（>6～12 カ月及び>12 カ月、登録前の最後から 2 番目の白金製剤治療による）、客観的奏効（登録前の最終白金製剤治療における CR 又は PR）及びユダヤ人血統（ユダヤ系又は非ユダヤ系）を要因として、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を実施
HR<1 はオラパリブの方が優れていることを示す。
データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書 Errata List　表 11.2.1.1.c 及び治験総括報告書　表 54 から引用

g*BRCA* 変異陽性患者の PFS の結果は、*BRCA* 変異陽性患者でみられた結果と一致するものであった（HR：0.17、95% CI：0.09～0.31、p<0.00001、PFS 中央値 11.2 カ月 vs 4.1 カ月）。

BRCA 変異陽性患者に対する PFS の Kaplan-Meier プロットを図 40に示す。オラパリブが優れていることを示す Kapaln-Meier 曲線の両群間の乖離がみられ、この乖離は 3 カ月の時点（最初の腫瘍評価）で観測された。比例ハザード性を否定する根拠はなかった。

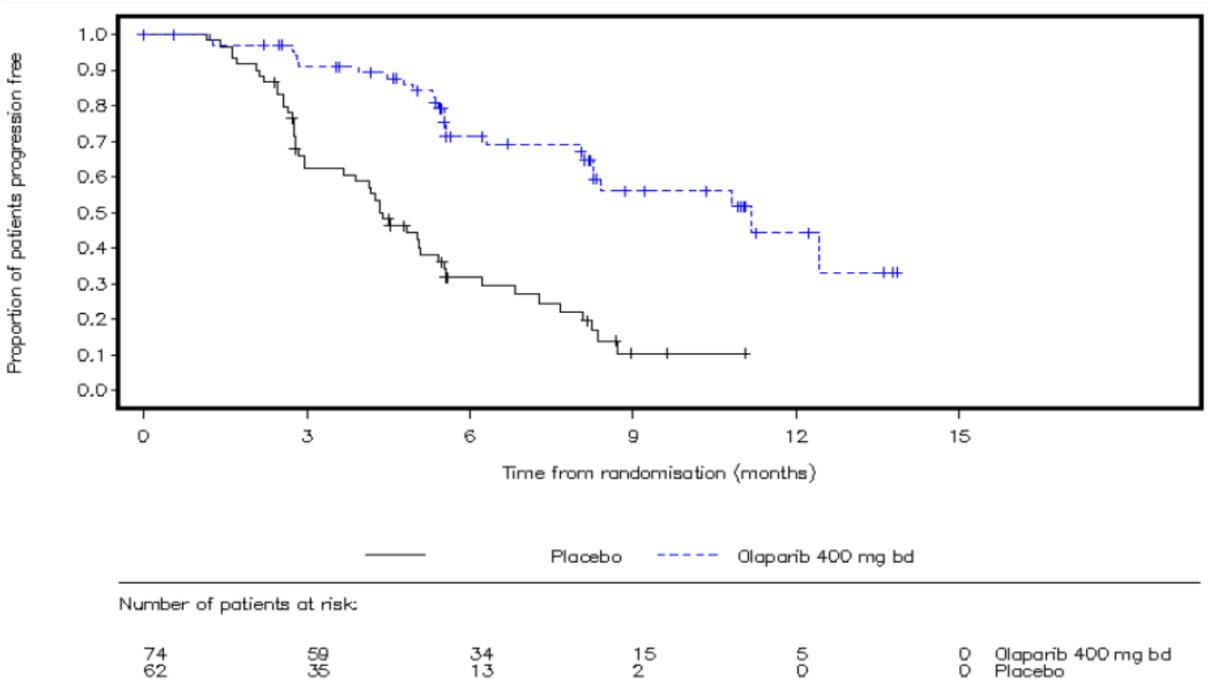
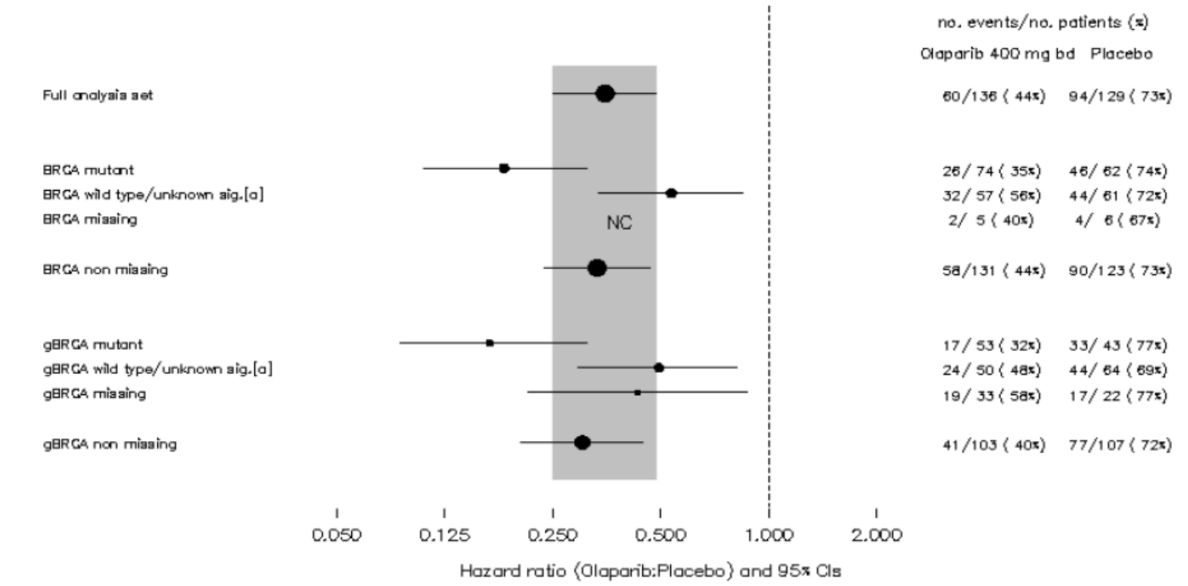


図 40　　PFS の Kaplan-Meier プロット：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　Errata List 図 11.2.1.2.1.c から引用

BRCA 欠損腫瘍における PARP 阻害に関する生物学的根拠と一致して、*BRCA* 変異陽性患者における PFS の結果（HR：0.18、95% CI：0.10～0.31、p<0.00001）は、より小さなサブグループである g*BRCA* 変異陽性患者における結果（HR：0.17、95% CI：0.09～0.31、p<0.00001）（図 41参照）と一致していた。*BRCA* 変異陽性のサブグループ両群（*BRCA* 変異陽性患者集団及び g*BRCA* 変異陽性患者集団）では、全患者集団又は *BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者集団（PFS HR：0.54、95% CI：0.34～0.85、p=0.00745）と比較して、より大きな PFS のベネフィットを示すことが確認された。



NC – Not calculated. A hazard ratio of <1 favours olaparib. Dot size is proportional to the number of events in the group.
[a] BRCA wild type or BRCA mutation of unknown significance.
Analysis incorporates the most accurate data known at the time of analysis.

図 41　PFS のサブグループ解析のフォレストプロット：*BRCA* 変異状態別（FAS）（D0810C00019 試験）

データカットオフ日：2010 年 6 月 30 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　Errata List 図 11.2.1.1.c から引用

盲検下独立中央評価に基づく PFS

治験担当医師の判定に基づく *BRCA* 変異陽性患者における PFS ベネフィットは、独立中央評価においても確認された（HR：0.22、95% CI：0.12～0.40、p<0.00001。中央値：未到達 vs 4.8 カ月）。

探索的解析

TDT 及び TFST

BRCA 変異陽性患者の TDT 及び TFST の探索的解析は、OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点のデータに基づいて実施した。TDT 及び TFST のいずれの解析においても、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的有意な延長がみられた（TDT〔HR：0.36、95% CI：0.25～0.52、p<0.00001〕、TFST〔HR：0.33、95% CI：0.22～0.49、p<0.00001〕）。TDT の中央値はオラパリブ群 11.0 カ月、プラセボ群 4.6 カ月であった。TFST の中央値はオラパリブ群 15.6 カ月、プラセボ群 6.2 カ月であった。

TSST

TSST の探索的解析は、*BRCA* 変異陽性患者の OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点のデータに基づいて実施した。プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的有意な改善がみられた（HR：0.43、95% CI：0.29～0.64、p=0.00003）。TSST の中央値はオラパリブ群 21.4 カ月、プラセボ群 15.3 カ月であった。

g*BRCA* 変異陽性患者における TSST 解析の結果（HR：0.44、95% CI：0.28～0.71、p=0.00086）は *BRCA* 変異陽性患者の結果と一致していた。

2.7.6.2.15.2.3.2.2　副次的評価項目

BRCA 変異陽性患者における主な副次的評価項目の要約を表 170に示す。

表 170　主な副次的評価項目の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

評価項目（集団）	オラパリブ 400 mg bd 群	プラセボ群
BRCA 変異陽性患者における OS（イベント発現割合 73%）		
例数	74	62
死亡数（%）	49 (66.2)	50 (80.6)
OS の中央値（月）[a]	34.9	30.2
治療効果、HR（95% CI）[b]	0.62 (0.42, 0.93)	
両側 p 値 [e]	0.02140	
TOI 改善率（TOI 評価可能集団）		
例数	64	53
改善例数（%）[c]	16 (25.0)	10 (18.9)
治療効果、OR（95% CI）	1.37 (0.56, 3.46)	
両側 p 値	0.49155	
悪化までの TOI 期間（TOI 評価可能集団）		
例数	64	53
イベント数（%）	33 (51.6)	29 (54.7)
悪化までの中央値（月）（95% CI）[a]	5.7	3.7
治療効果、HR（95% CI）[b]	0.80 (0.48, 1.34)	
両側 p 値	0.39521	

a　Kaplan-Meier 法を用いて算出
b　治療、民族、白金製剤感受性及び白金製剤最終投与に対する奏効を要因として、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を実施。HR<1 はオラパリブの方が優れていることを示す。
c　データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（OS）及び 2010 年 6 月 30 日（OS 以外）
D0810C00019 試験の治験総括報告書 Synopsis　表 S5、及び治験総括報告書補遺 3　表 11.2.2.1 から作成

全生存期間（OS）

OS の最終解析は *BRCA* 変異陽性患者のイベント発現割合 73%（99/136 例死亡）の時点で実施した。

OS のサブグループ解析のフォレストプロットを図 42に示す。

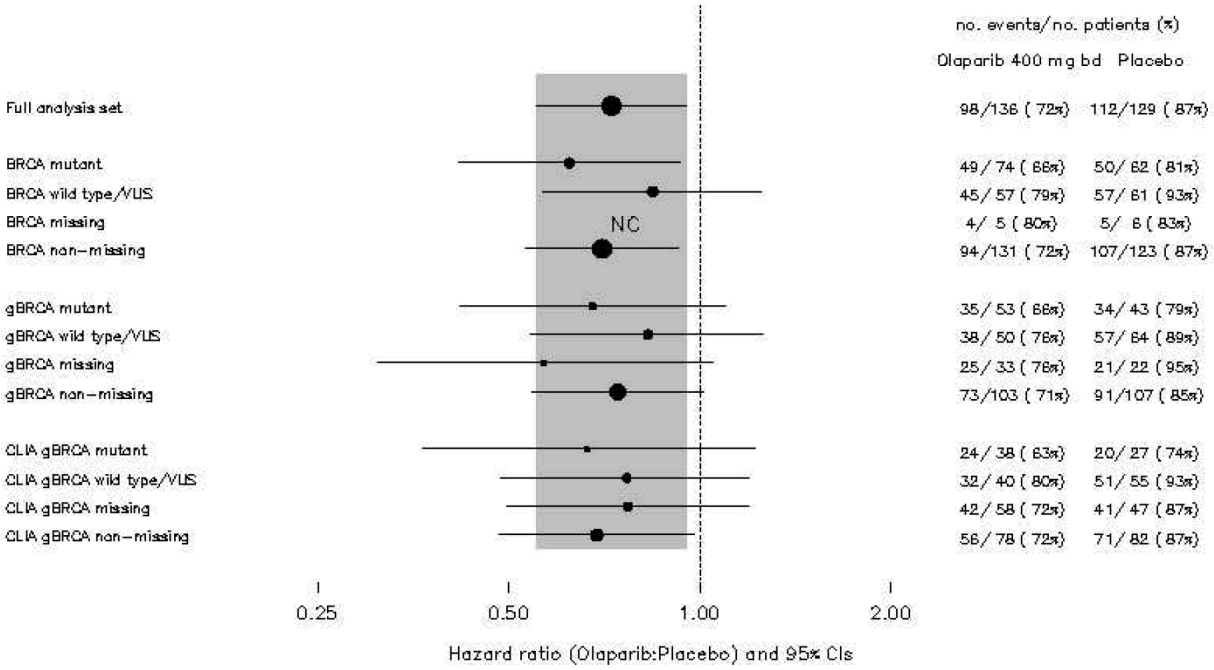


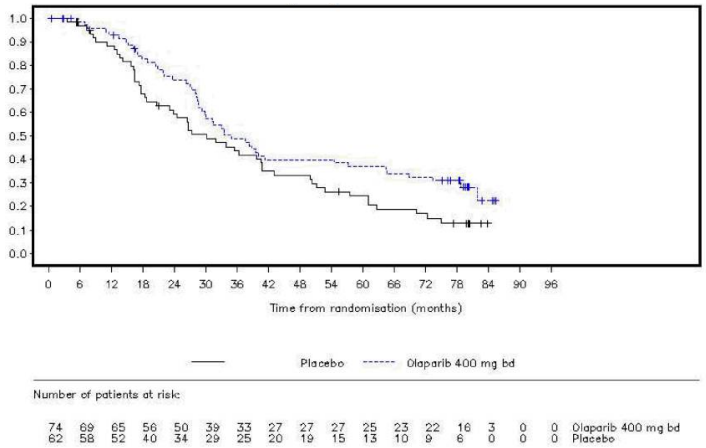
図 42　　OS のサブグループ解析のフォレストプロット：FAS（D0810C00019 試験）

HR<1 はオラパリブの方が優れていることを示す。
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3　図 1 から引用

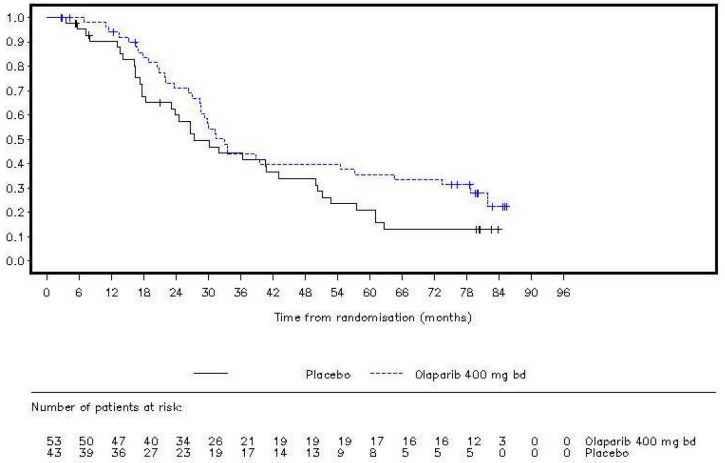
観測された点推定値は *BRCA* 変異陽性サブグループ間で一貫性があった（図 42）。*BRCA* 変異陽性患者のプラセボ群に対するオラパリブ群の HR は 0.62（95% CI：0.42～0.93）、g*BRCA* 変異陽性患者の HR は 0.68（95% CI：0.42～1.10）、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者の HR は 0.66（95% CI：0.37～1.22）であった。

BRCA 変異陽性サブグループの OS の Kaplan-Meier プロットを図 43に示す。

BRCA 変異陽性サブグループ



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

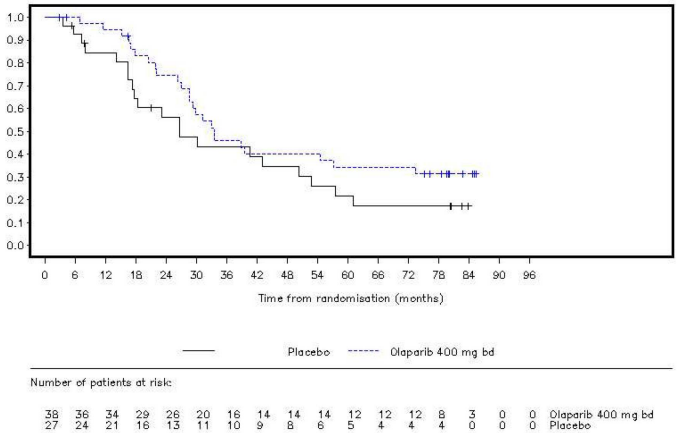


図 43　　*BRCA* 変異陽性サブグループの OS の Kaplan-Meier プロット（D0810C00019 試験）

データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3　図 3 から引用

BRCA 野生型/意義不明の変異のサブグループにおける OS は、*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者では HR 0.84（95% CI：0.57～1.25、p=0.39749）、g*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者では HR 0.83（95% CI：0.54～1.26、p=0.38278）、Myriad CLIA g*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者では HR 0.77（95% CI：0.49～1.20、p=0.24396）であった。

2.7.6.2.15.2.3.2.3 健康関連の生活の質（HRQoL）

PFS 解析のデータカットオフ（2010 年 6 月 30 日）時点で、*BRCA* 変異陽性患者において TOI スコアの改善例の割合は、オラパリブ群がプラセボ群より数値的に勝っていたが、統計学的に有意ではなかった（表 170）。

TOI スコアによる悪化までの期間は、オラパリブ群がプラセボ群より数値的に長かったが、統計学的な有意差はなかった。悪化までの期間の中央値は、オラパリブ群 5.7 カ月、プラセボ群 3.7 カ月であった（表 170）。*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者では、投与群間に統計学的な有意差はなかったが、HR は 1.63 と数値的に劣っていた。

FOSI 及び総 FACT-O 解析においては、改善例又は悪化例の割合、及び悪化までの期間について両群間に統計学的な有意差はなかった。

2.7.6.2.15.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.15.2.4.1 全患者

2.7.6.2.15.2.4.1.1 曝露状況

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における総投与期間の中央値は、オラパリブ群 263.5 日（約 9 カ月）、プラセボ群 141.0 日（約 5 カ月）であった。平均 1 日投与量はオラパリブ群 681.6 mg（範囲 164.4～800.0 mg）、プラセボ群 784.2 mg（範囲 400.0～800.0 mg）であった。投与遵守状況の平均値はプラセボ群（96.6%）と比較してオラパリブ群（84.4%）の方が低かった。

実投与期間の中央値はオラパリブ群 258.5 日（約 8 カ月）、プラセボ群 138.5 日（約 4 カ月）であった。

総投与期間及び実投与期間の中央値は、両群ともに OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）においても変わらなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点におけるオラパリブ又はプラセボの休薬及び減量の要約を表 171に示す。

治験薬の用量変更例はオラパリブ群 71 例（52.2%）、プラセボ群 40 例（31.3%）であった。このうち有害事象による用量変更はオラパリブ群 53 例（39.0%）、プラセボ群 13 例（10.2%）であった。

治験薬休薬例はオラパリブ群 49 例（36.0%）、プラセボ群 21 例（16.4%）であった。このうち有害事象による休薬はオラパリブ群 41 例（30.1%）、プラセボ群 11 例（8.6%）であった。

治験薬減量例はオラパリブ群 57 例（41.9%）、プラセボ群 28 例（21.9%）であった。このうち有害事象による減量はオラパリブ群 31 例（22.8%）、プラセボ群 5 例（3.9%）であった。

表 171　休薬及び減量の要約：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

	例数（%）	
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 128 例
計画どおりの開始用量を投与された		
Yes	133 (97.8)	121 (94.5)
No	3 (2.2)	7 (5.5)
休薬例	49 (36.0)	21 (16.4)
有害事象による [a]	41 (30.1)	11 (8.6)
その他の理由 [a]	15 (11.0)	10 (7.8)
減量例	57 (41.9)	28 (21.9)
有害事象による [b]	31 (22.8)	5 (3.9)
その他の理由 [b]	35 (25.7)	23 (18.0)
理由不明 [b]	3 (2.2)	0
用量変更例 [c]	71 (52.2)	40 (31.3)
有害事象による [d]	53 (39.0)	13 (10.2)
その他の理由 [d]	42 (30.9)	27 (21.1)
理由不明 [d]	1 (0.7)	0
休薬及び減量例	35 (25.7)	9 (7.0)

注：本表は有害事象による休薬及び減量の例数は治験薬投与に関するデータを用いているため、有害事象への処置に関するデータを用いた 2.1.2.4.1.3 項の有害事象による休薬例数及び減量例数と一致しない。
a　休薬理由は各分類で 1 回集計されるが、複数回休薬した患者に対しては相互除外されていない。
b　減量理由は各分類で 1 回集計されるが、複数回減量した患者に対しては相互除外されていない。
c　休薬又は減量いずれかの例数
d　用量変更理由は各分類で 1 回集計されるが、複数回変更した患者に対しては相互除外されていない。
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

2.7.6.2.15.2.4.1.2　有害事象

有害事象の分類

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における有害事象の分類別発現例数を表 172に示す。

患者の大部分（251/264 例、95.1%）において、1 件以上の有害事象が認められた。有害事象による治験薬投与中止例は 9 例（オラパリブ群 7 例〔5.1%〕、プラセボ群 2 例〔1.6%〕）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、プラセボ群（21.9%）に比べてオラパリブ群（40.4%）で発現率が高かった。死亡に至った有害事象はオラパリブ群の 2 例で投与期間中又は中止後 30 日の追跡調査期間に認められた。重篤な有害事象は合計 36 例（オラパリブ群 25 例〔18.4%〕、プラセボ群 11 例〔8.6%〕）に認められた。

表 172　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]	
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 128 例
有害事象発現例数	132 (97.1)	119 (93.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	121 (89.0)	93 (72.7)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	55 (40.4)	28 (21.9)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	34 (25.0)	11 (8.6)
死亡に至った有害事象	2 (1.5)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	1 (0.7)	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	25 (18.4)[c]	11 (8.6)[d]
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	8 (5.9)	1 (0.8)
投与中止に至った有害事象	7 (5.1)	2 (1.6)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	6 (4.4)	2 (1.6)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による評価
c　オラパリブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）はサイクル 2～3 間で誤ってプラセボ投与を受けた結果、約 2 週間オラパリブ投与を中断した。また、患者がプラセボ投与を受けていた可能性のあるサイクル 2～3 間でグレード 3 の重篤な有害事象（失神）を発現した（投与 48 日目）。本事象はオラパリブ群の安全性解析対象集団で集計された。
d　プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）はサイクル 2～3 間に誤って 2 ボトルのオラパリブ投与を受け、投与 62 日目にグレード 3 の重篤な有害事象（胃炎）を発現した。本事象はプラセボ群の安全性解析対象集団で集計された。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 39 から引用

最終 OS 解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）時点において、オラパリブ群 132 例（97.1%）、プラセボ群 119 例（93.0%）に有害事象が認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象はオラパリブ群 59 例（43.4%）、プラセボ群 28 例（21.9%）、重篤な有害事象はオラパリブ群 31 例（22.8%）、プラセボ群 11 例（8.6%）、死亡に至った有害事象はオラパリブ群 2 例（1.5%）、プラセボ群では認められなかった。投与中止に至った有害事象はオラパリブ群 8 例（5.9%）、プラセボ群 2 例（1.6%）に認められた（D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3 表 7 参照）。

有害事象の要約　器官別大分類/基本語

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における主な有害事象（いずれかの群で発現率が10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計を表 173に示す。

有害事象発現例数は、オラパリブ群 132 例（97.1%）、プラセボ群 119 例（93.0%）であった。最も多く認められた有害事象は、悪心（オラパリブ群 70.6%、プラセボ群 35.9%、以下同順）、疲労（52.2%、39.1%）、嘔吐（33.8%、14.1%）及び貧血（21.3%、5.5%）であった。これらの有害事象はいずれもプラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5%超高かった事象である。プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5%超高かったその他の有害事象（オラパリブ群で発現率が 10%以上）は、便秘（20.6%、10.9%）、食欲減退（20.6%、13.3%）、頭痛（20.6%、12.5%）、上腹部痛（17.6%、7.8%）、咳嗽（17.6%、10.2%）、消化不良（17.6%、8.6%）、背部痛（16.2%、10.9%）、味覚異常（16.2%、6.3%）、浮動性めまい（13.2%、7.0%）、呼吸困難（11.8%、6.3%）及び上気道感染（11.8%、6.3%）であった。その他、発現率が 10%未満であったが、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5～10%高かった有害事象は、筋痙縮（9.6%、3.9%）、発熱（9.6%、3.1%）、末梢性ニューロパチー（8.8%、2.3%）及び口内炎（8.8%、3.1%）であった。

一方、オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現率が 5%超高かった有害事象は、ほてり（3.7%、11.7%）であった。

表 173　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）	
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 [b] 128 例
有害事象発現例数 [a]	132 (97.1)	119 (93.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	29 (21.3)	7 (5.5)
胃腸障害		
悪心	96 (70.6)	46 (35.9)
嘔吐	46 (33.8)	18 (14.1)
下痢	37 (27.2)	31 (24.2)
腹痛	34 (25.0)	34 (26.6)
便秘	28 (20.6)	14 (10.9)
消化不良	24 (17.6)	11 (8.6)
上腹部痛	24 (17.6)	10 (7.8)
腹部膨満	17 (12.5)	11 (8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	71 (52.2)	50 (39.1)
無力症	19 (14.0)	12 (9.4)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	20 (14.7)	14 (10.9)
上気道感染	16 (11.8)	8 (6.3)
代謝および栄養障害		

表 173　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）	
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 [b] 128 例
食欲減退	28 (20.6)	17 (13.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	23 (16.9)	18 (14.1)
背部痛	22 (16.2)	14 (10.9)
神経系障害		
頭痛	28 (20.6)	16 (12.5)
味覚異常	22 (16.2)	8 (6.3)
浮動性めまい	18 (13.2)	9 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	24 (17.6)	13 (10.2)
呼吸困難	16 (11.8)	8 (6.3)
血管障害		
ほてり	5 (3.7)	15 (11.7)

a　同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
b　プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）はサイクル 2～3 間で約 2 週間オラパリブ 400 mg bd 相当の投与を受けた。投与 35～72 日目の間に発現した複数の有害事象は、食欲不振、呼吸困難及び胸痛（CTCAE グレード 2、非重篤、投与 35 日目に発現）、疲労（グレード 3、投与 56 日目に発現）、悪心、嘔吐及び便秘（いずれもグレード 2、投与 62 日目に発現）、上腹部痛（グレード 3、投与 62 日目に発現）、胃炎（グレード 3、重篤、投与 62 日目に発現）、リンパ節症（グレード 1、オラパリブ投与を受けていた可能性がある間）であった。食欲不振、便秘及び上腹部痛を除くすべての事象が回復した。これらの事象はプラセボ群の安全性解析対象集団で集計されたが、オラパリブに起因する可能性は否定できなかった。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.1
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 40 から引用

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）時点において、オラパリブ群で最も多く認められた有害事象（発現例数 30 例以上）は、悪心（96 例、70.6%）、疲労（73 例、53.7%）、嘔吐（48 例、35.3%）、下痢（37 例、27.2%）、腹痛（35 例、25.7%）及び便秘（30 例、22.1%）であった。プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、貧血（オラパリブ群〔29 例、21.3%〕、プラセボ群〔7 例、5.5%〕〔以下同順〕）、便秘（〔30 例、22.1%〕、〔14 例、10.9%〕）、味覚異常（〔22 例、16.2%〕、〔8 例、6.3%〕）、消化不良（〔27 例、19.9%〕、〔11 例、8.6%〕）、疲労（〔73 例、53.7%〕、〔50 例、39.1%〕）、悪心（〔96 例、70.6%〕、〔46 例、35.9%〕）及び嘔吐（〔48 例、35.3%〕、〔18 例、14.1%〕）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、プラセボ群（72.7%）と比較してオラパリブ群（89.0%）で高

頻度に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、両投与群で最も多く認められた事象は、悪心及び疲労であった（悪心：オラパリブ群 63.2%、プラセボ群 27.3%、疲労：オラパリブ群 43.4%、プラセボ群 27.3%）。

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、オラパリブ群 122 例（89.7%）、プラセボ群 93 例（72.7%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計の要約を表 174に示す。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現率は、プラセボ群（21.9%）と比較してオラパリブ群（40.4%）で高かった。最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、オラパリブ群では疲労（10 例、7.4%）及び貧血（7 例、5.1%）、プラセボ群では腹痛及び疲労（各 4 例、3.1%）であった。CTCAE グレード 3 以上の貧血はオラパリブ群で 7 例（5.1%）、プラセボ群で 1 例（0.8%）に認められた。CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン減少はオラパリブ群で 2 例（1.5%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。ほとんどの患者はオラパリブの一時的な減量や休薬及び輸血によって管理された。血液及び関連製剤の処置を受けた患者の割合はオラパリブ群の方がプラセボ群より高かった（オラパリブ群 15 例 11.0%、プラセボ群 1 例 0.8%）。

表 174　主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%） オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	 プラセボ群 128 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数 [a]	55 (40.4)	28 (21.9)
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (5.1)	1 (0.8)
好中球減少症	5 (3.7)	1 (0.8)
白血球減少症	3 (2.2)	0
胃腸障害		
腹痛	3 (2.2)	4 (3.1)
下痢	3 (2.2)	3 (2.3)
嘔吐	3 (2.2)	1 (0.8)
悪心	3 (2.2)	0
小腸閉塞	2 (1.5)	3 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	10 (7.4)	4 (3.1)[b]
感染症および寄生虫症		
肺炎	2 (1.5)	0
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	0

表 174　主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%） オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	 プラセボ群 128 例
ヘモグロビン減少	2 (1.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6)
代謝および栄養障害		
低ナトリウム血症	0	2 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	2 (1.5)	0

a　CTCAE グレード 3 以上の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各基本語に対し 1 回のみ集計した。
b　プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）はサイクル 2～3 間で約 2 週間オラパリブ 400 mg bd 相当の投与を受けた。オラパリブ投与を受けていた可能性がある投与 35～72 日目の間に発現した複数の有害事象のうち、CTCAE グレード 3 以上の有害事象は疲労（グレード 3、非重篤、投与 56 日目に発現）、上腹部痛（グレード 3、非重篤、投与 62 日目に発現）及び胃炎（グレード 3、重篤、投与 62 日目に発現）であった。上腹部痛を除くすべての事象が回復した。これらの事象はプラセボ群の安全性解析対象集団で集計されたが、オラパリブに起因する可能性は否定できなかった。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.1
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点における CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現率は、プラセボ群 28 例（21.9%）と比較してオラパリブ群 59 例（43.4%）で高かった。オラパリブ群で最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、疲労（11 例）、貧血（8 例）、好中球減少症（5 例）及び背部痛（4 例）であった。プラセボ群では 5 例以上に認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象はなかった。

2.7.6.2.15.2.4.1.3　死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

投与期間中及び 30 日の追跡調査期間中あるいは追跡調査期間後（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に死亡した患者の要約を表 175に示す。

治験薬投与例 264 例中 154 例が試験期間中に死亡した（オラパリブ群 77 例〔56.6%〕、プラセボ群 77 例〔60.2%〕）。治験担当医師の判定では、両投与群の患者の大部分が原疾患である卵巣癌の進行により死亡した（オラパリブ群 50.0%、プラセボ群 55.5%）。

表 175　死亡例の要約：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

	例数（%）[a]	
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 128 例
死亡例合計	77 (56.6)	77 (60.2)
原疾患に関連した死亡	68 (50.0)	71 (55.5)
有害事象による死亡	1 (0.7)	0
原疾患及び有害事象の発現による死亡	2 (1.5)	0
その他の死亡 [a]	6 (4.4)	6 (4.7)

a　初期の分類で記録されなかった死亡例
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 42 から引用

死因が有害事象のみであった死亡例はオラパリブ群の 1 例のみであった。当該患者はオラパリブ中止後 30 日の追跡調査期間中に出血性卒中（オラパリブとの因果関係あり）で死亡した。この患者の g*BRCA* 変異及び t*BRCA* 変異はいずれも陽性であった。

原疾患及び有害事象の発現によりオラパリブ群の 2 例が死亡した。うち 1 例（t*BRCA* 変異陽性、生殖細胞状況不明）は追跡調査期間以降の投与 1062 日目（投与中止後 48 日）に卵巣癌進行により死亡した。この患者は胆汁うっ滞性黄疸の有害事象も発現しており、治験担当医師はこれを死亡の二次的要因と判断したが、オラパリブとの因果関係は否定した。もう 1 例（g*BRCA* 野生型）は追跡調査期間以降の投与 430 日目（投与中止後 117 日）に卵巣癌進行により死亡した。この患者は MDS（オラパリブとの因果関係あり）も発現しており、治験担当医師はこれを死亡の二次的要因と判断した。

各群 6 例の患者が「その他」の理由で死亡した。これらの死亡は治験薬投与中止後 30 日の追跡調査期間外に報告されたもので、試験期間中の原疾患によるものとしては報告されなかった。オラパリブ群では、死因の「その他」は安楽死、敗血症性ショック、脳血管障害、脳出血及び死因不明（2 例）であり、すべて追跡調査期間以降に発現し、オラパリブ投与中止後何カ月も経過しており、後治療としての抗癌剤投与を受けた後であった。

プラセボ群では、死因の「その他」は急性腎不全、肺塞栓症、心肺不全、敗血症性ショック及び死因不明（2 例）であり、すべて追跡調査期間以降に発現し、6 例中 5 例が後治療としての抗癌剤投与を受けていた。

死亡例の一覧については D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.2.1.b を、有害事象による死亡例一覧については表 11.3.3.2.2.b を参照のこと。

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）時点において、264 例中 209 例（79.2%）が死亡した。その内訳はオラパリブ群では 136 例中 98 例（72.1%）、プラセボ群では 128 例中 111 例（86.7%）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日のデータカットオフから当該最終データカットオフまでの期間における死亡例の発生状況は以下のとおりである。

- 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（OS の中間解析時）以降、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までに新たに 48 例（オラパリブ群 17 例、プラセボ群 31 例）が死亡した。全例が 30 日間の追跡調査期間以降の死亡であった。死亡理由はオラパリブ群

では 17 例中 14 例が病勢進行、1 例が心不全、2 例は死因不明であった。プラセボ群では 31 例中 29 例が病勢進行、2 例が死因不明であった。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点以降 OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）時点までに新たに 7 例（オラパリブ群 4 例、プラセボ群 3 例）が死亡した。全例が 30 日間の追跡調査期間以降の死亡であった。死亡理由はオラパリブ群では 4 例中 3 例が病勢進行、1 例が AML であった。プラセボ群では 3 例中 2 例が病勢進行、1 例が肺炎であった。

重篤な有害事象（死亡を含む）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別集計を表 176に示す。

重篤な有害事象はオラパリブ群 25 例（18.4%）35 件、プラセボ群 11 例（8.6%）17 件認められた。両群合計で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は小腸閉塞（オラパリブ群 2 例、プラセボ群 3 例）、貧血（オラパリブ群 3 例）、呼吸困難（オラパリブ群 2 例）、胃炎（プラセボ群 2 例）、腸閉塞（各群 1 例）、肺炎（各群 1 例）及び尿路感染（各群 1 例）であった。

表 176　重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%） オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	 プラセボ群 128 例
重篤な有害事象発現例数[a]	25 (18.4)	11 (8.6)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (2.2)[b]	0
汎血球減少症	1 (0.7)[c]	0
血小板減少症	1 (0.7)[d]	0
心臓障害		
心血管不全	1 (0.7)	0
胃腸障害		
小腸閉塞	2 (1.5)	3 (2.3)[e]
腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.8)
便秘	1 (0.7)	0
下痢	1 (0.7)	0
腹腔内出血	1 (0.7)	0
メレナ	1 (0.7)	0
嘔吐	1 (0.7)	0
胃炎	0	2 (1.6)[f]
腹痛	0	1 (0.8)[g]
胃排出不全	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
ヘルニア痛	1 (0.7)	0
発熱	1 (0.7)	0
肝胆道系障害		

表 176 重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%） オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	 プラセボ群 128 例
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.7)	0
免疫系障害		
ヨウ素アレルギー	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症		
肺炎	1 (0.7)	1 (0.8)
尿路感染	1 (0.7)	1 (0.8)
虫垂炎	1 (0.7)	0
肝膿瘍	1 (0.7)	0
上気道感染	1 (0.7)	0
眼内炎	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症		
大腿骨骨折	1 (0.7)	0
処置後血腫	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害		
脱水	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害		
骨粗鬆症	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
乳房の上皮内癌	1 (0.7)	0
膀胱癌	0	1 (0.8)
神経系障害		
出血性卒中	1 (0.7)[d]	0
失神	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	2 (1.5)	0
咳嗽	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	0
血管障害		
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)

a 重篤な有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各器官別大分類/基本語に対し 1 回のみ集計した。
b オラパリブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象として貧血 2 件を発現した。
c オラパリブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象として汎血球減少症（のちに MDS と確認）を発現した。
d オラパリブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象として血小板減少症及び出血性卒中を発現した。

e　プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象として小腸閉塞 2 件を発現した。
f　プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）はサイクル 2～3 間で約 2 週間オラパリブ 400 mg bd 相当の投与を受けた。オラパリブ投与を受けていた可能性がある投与 35～72 日目の間に重篤な有害事象としてグレード 3 の胃炎（投与 62 日目）を発現した。
g　プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象として腹痛 2 件を発現した。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.1
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）時点において、重篤な有害事象は、オラパリブ群 136 例中 31 例（22.8%）、プラセボ群 128 例中 11 例（8.6%）に認められた（安全性解析対象集団）。いずれかの投与群で 4 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフから当該最終データカットオフまでの期間における重篤な有害事象の発生状況は以下のとおりである。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（OS の中間解析時）以降、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までにオラパリブ群で新たに 5 例の重篤な有害事象が認められた。発現した重篤な有害事象は大腿骨骨折（投与 2012 日目）、錯乱状態（投与 1981 日目）、口腔内扁平上皮癌（投与 2066 日目）、気管支拡張症（投与 1549 日目）及び乳頭様甲状腺癌（投与 2147 日目）であった。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点以降、OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）時点までにオラパリブ群で新たに 1 例の重篤な有害事象が認められた。発現した重篤な有害事象は腹部嵌頓ヘルニア（投与 2293 日目）であった。

重篤な有害事象の一覧については D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3 添付資料 1 の表 11.3.4.2.2.1、重篤な有害事象の叙述については D0810C00019 試験の治験総括報告書第 [redacted] 版の 11.4.2 項、治験総括報告書補遺 2 添付資料 1 及び治験総括報告書補遺 3 添付資料 1 の 11.4 項を参照のこと。

治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日のデータカットオフ時点における投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計を表 177に示す。

有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は 9 例（オラパリブ群 7 例〔5.1%〕、プラセボ群 2 例〔1.6%〕）であった。このうちオラパリブ群における投与中止例の 3 例は、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された。CTCAE 別では、グレード 5 の胆汁うっ滞性黄疸（死亡の二次的要因）、グレード 4 の小腸閉塞、グレード 5 の出血性卒中（死亡に至る有害事象）が認められた。それ以外に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。上述した重篤な有害事象以外では、治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象が CTCAE グレード 2 であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分が投与中止後に回復した。最も多く認められた有害事象のうち悪心、嘔吐、疲労及び下痢のほとんどは治験薬の投与中止には至らなかった。

表 177　投与中止に至った有害事象の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）	
	オラパリブ 400 mg bd 群 136 例	プラセボ群 128 例
投与中止に至った有害事象発現例数 [a,b]	7 (5.1)	2 (1.6)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	1 (0.7)	0
心臓障害		
動悸	1 (0.7)	0
胃腸障害		
悪心	1 (0.7)	1 (0.8)
小腸閉塞	1 (0.7) [c]	0
肝胆道系障害		
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症		
帯状疱疹	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	1 (0.7)	0
神経系障害		
出血性卒中	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害		
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.8)

a　投与中止に至った有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各器官別大分類/基本語に対し 1 回のみ集計した。
b　治験薬の投与中止
c　オラパリブ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は追跡調査期間に重篤な有害事象として小腸閉塞を発現したが、有害事象（悪心）のためオラパリブ投与は 3 日目に中止していた。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.1
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 44 から引用

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（OS の中間解析時）以降、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日のデータカットオフ時点までにオラパリブ群で新たに 3 例の投与中止に至った有害事象が認められた。発現した有害事象は汎血球減少症（投与 1729 日目）、口腔内扁平上皮癌（投与 2066 日目）及び気管支拡張症（投与 1549 日目）であった。プラセボ群では新たに投与中止に至った有害事象は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点以降、OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点までに投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

有害事象によるオラパリブの休薬例は 47 例（34.6%）、減量例は 28 例（20.6%）であった。最も多く認められたオラパリブの休薬に至った有害事象は嘔吐（11 例、8.1%）、悪心（7 例、5.1%）及び疲労（6 例、4.4%）であり、最も多く認められたオラパリブの減量に至った有害事象は悪心及び疲労（各 5 例、3.7%）、貧血及び嘔吐（各 4 例、2.9%）並びにヘモグロビン減少（2 例、1.5%）であった。有害事象によるプラセボの休薬例は 12 例（9.4%）、減量例は 3 例（2.3%）であった。最も多く認められたプラセボの休薬に至った有害事象は腹痛、疲労及び小腸閉塞であり、2 例以上に発現したプラセボの減量に至った有害事象はなかった。

その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.15.2.4.1.4 臨床検査値

血液学的検査

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日のデータカットオフ時点において、オラパリブ群では、ベースライン時と比較しヘモグロビン値（中央値）が経時的にわずかに低下する傾向がみられ、投与期間を通して正常値の下限以下であった。プラセボ群では、化学療法に関連する貧血の回復を反映したものと思われるヘモグロビン値（中央値）の経時的な上昇傾向がみられた。

MCV 値について、ベースライン時は正常であったものの投与期間中の最大値が ULN を超える増加が、オラパリブ群の 30.9%、プラセボ群の 6.3%の患者に認められた。投与 113 日目付近からオラパリブ群で MCV 値の増加がみられた。臨床的意義は不明であるが、MCV 値の増加はオラパリブの投与と関連することがわかっている。

リンパ球数（中央値）について、オラパリブ群でベースライン時と比較し経時的にわずかに減少する傾向がみられた。プラセボ群でみられたわずかな増加傾向は以前の化学療法からの回復を示していると思われる。

血液学的検査項目の CTCAE グレードの最悪値は、両群ともにほとんどの患者でグレード 0、1 又は 2 であったが、グレード 2 に至った患者の割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。CTCAE グレードの最悪値が 3 又は 4 であった患者の割合は低く、プラセボ群と比較してオラパリブ群の方が高かった（ヘモグロビン値：オラパリブ群 6.6% vs プラセボ群 0.8%、リンパ球数（すべてグレード 3）：同 7.4% vs 3.1%、好中球数：同 4.4% vs 2.3%、血小板数：同 2.9% vs 0%）。

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、ヘモグロビン、リンパ球、好中球及び血小板の CTCAE グレードの最悪値は両群ともにほとんどの患者で 2 以下であった。しかしながら、CTCAE グレードの最悪値が 3 又は 4 であった患者の割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群の方が高かった（ヘモグロビン値：オラパリブ群 8% vs プラセボ群 1%、リンパ球数：同 10% vs 3%、好中球数：同 7% vs 2%、血小板数：同 4% vs 0%）。

血液生化学検査

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点において、オラパリブ群で投与 8 日目にベースライン時に比べて平均値及び中央値の血清クレアチニンのわずかな上昇（ベースライン時：71 µmol/L、投与 8 日目：85 µmol/L）が認められた。オラパリブ群における血清クレアチニンの中央値は、その後も経時的に一貫して上昇していたが、最終投与日から 30 日後の追跡調査時にベースライン時のレベルに戻った。プラセボ群ではこのような血清クレアチニンの上昇はみられなかった。

血液生化学検査において、経時的な中央値の変化及びベースラインからの変化を解析したところ、オラパリブ又はプラセボ投与による臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点（OS の中間解析時）以降、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までに血液生化学検査において新たな臨床的に意味のある異常は認められなかった。また、Hy's law の定義に該当する事象も認められなかった。

2.7.6.2.15.2.4.1.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

オラパリブ群又はプラセボ群において、バイタルサイン又は身体所見及び安全性に関する予期しない変化、及び新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.15.2.4.2 *BRCA* 変異陽性患者

2.7.6.2.15.2.4.2.1 曝露状況

BRCA 変異陽性患者において 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における治験薬の総投与期間の中央値はプラセボ群 139.5 日（約 4.6 カ月）に対してオラパリブ群 337.0 日（約 11 カ月）が長かったが、これは全患者集団でのオラパリブ群の総投与期間（263.5 日）と比較しても、オラパリブ群における治療期間が長くなっていることを示した。プラセボ群の総投与期間中央値は *BRCA* 変異陽性患者と全患者集団（141 日）で同様であった。

全患者集団と同様、*BRCA* 変異陽性患者においても治験薬を減量又は休薬した患者の割合は、プラセボ群（32.3%）と比較してオラパリブ群（52.7%）で高かった。

2.7.6.2.15.2.4.2.2 有害事象

有害事象の分類

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における有害事象の分類別発現例数を表 178に示す。

BRCA 変異陽性患者集団では、有害事象はオラパリブ群 72 例（97.3%）、プラセボ群 58 例（93.5%）に認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象はオラパリブ群 28 例（37.8%）、プラセボ群 11 例（17.7%）（以下同順）、重篤な有害事象は 16 例（21.6%）、6 例（9.7%）、投与中止に至った有害事象は 6 例（8.1%）、0 例で、いずれもオラパリブ群に多く認められた。死亡に至った有害事象はオラパリブ群 2 例に認められ、うち 1 例は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

BRCA 変異陽性患者集団での有害事象発現率は全患者集団と同様であった。*BRCA* 変異陽性患者のオラパリブ群における投与中止に至った有害事象発現率（6 例、8.1%）は、全患者集団のオラパリブ群（7 例、5.1%）と比較して高かった。

表 178　有害事象の分類別発現例数：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]	
	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例
有害事象発現例数	72 (97.3)	58 (93.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	67 (90.5)	45 (72.6)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	28 (37.8)	11 (17.7)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	16 (21.6)	5 (8.1)
死亡に至った有害事象	2 (2.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	1 (1.4)	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	16 (21.6)	6 (9.7)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	5 (6.8)	1 (1.6)
投与中止に至った有害事象	6 (8.1)	0
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	5 (6.8)	0

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による評価
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 72 から引用

最終 OS 解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、オラパリブ群 72 例（97.3%）、プラセボ群 58 例（93.5%）に有害事象が認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象はオラパリブ群 31 例（41.9%）、プラセボ群 11 例（17.7%）、重篤な有害事象はオラパリブ群 19 例（25.7%）、プラセボ群 6 例（9.7%）、死亡に至った有害事象はオラパリブ群 2 例（2.7%）、プラセボ群では認められなかった。投与中止に至った有害事象はオラパリブ群 6 例（8.1%）、プラセボ群では認められなかった（D0810C00019 試験の治験総括報告書補遺 3　表 7 参照）。

有害事象の要約　器官別大分類/基本語

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点における *BRCA* 変異陽性患者で発現した主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計を表 179に示す。

最も多く認められた有害事象は、悪心（オラパリブ群 73.0%、プラセボ群 32.3%、以下同順）、疲労（54.1%、37.1%）、嘔吐（36.5%、8.1%）、下痢（29.7%、19.4%）、貧血（25.7%、4.8%）であった。これらの有害事象はいずれもプラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5%超高かった事象である。

プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5%超高かったその他の主な有害事象（発現率 10%以上）は、上腹部痛（オラパリブ群 18.9%、プラセボ群 6.5%、以下同順）、便秘（18.9%、

11.3%）、食欲減退（18.9%、9.7%）、味覚異常（18.9%、6.5%）、消化不良（17.6%、6.5%）、浮動性めまい（14.9%、4.8%）、上気道感染（14.9%、9.7%）、鼻咽頭炎（13.5%、6.5%）、末梢性ニューロパチー（12.2%、1.6%）及び発熱（10.8%、1.6%)であった。その他、発現率は 10%未満であったが、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、筋肉痛（6.8%、1.6%）であった。

全患者集団と異なり、*BRCA* 変異陽性患者集団の下痢と鼻咽頭炎は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現率が 5%以上高かった。オラパリブ群で認められた下痢の発現率は、*BRCA* 変異陽性患者集団と全患者集団で類似していた（*BRCA* 変異陽性患者集団 29.7%、全患者集団 27.2%、以下同順）が、プラセボ群では *BRCA* 変異陽性患者集団の方が全患者集団より低く（19.4%、24.2%）、*BRCA* 変異陽性患者集団の下痢の発現率について投与群間の差が広がった。鼻咽頭炎においてもプラセボ群での発現率は *BRCA* 変異陽性患者集団の方が全患者集団より低く（6.5%、10.9%）、オラパリブ群での発現率は *BRCA* 変異陽性患者集団と全患者集団で類似（14.7%、13.5%）しており、下痢と同様に *BRCA* 変異陽性患者集団の鼻咽頭炎の発現率について投与群間の差が広がっている。

表 179　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%） オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	 プラセボ群 62 例
有害事象発現例数 [a]	72 (97.3)	58 (93.5)
血液およびリンパ系障害		
貧血	19 (25.7)	3 (4.8)
胃腸障害		
悪心	54 (73.0)	20 (32.3)
嘔吐	27 (36.5)	5 (8.1)
下痢	22 (29.7)	12 (19.4)
腹痛	17 (23.0)	18 (29.0)
便秘	14 (18.9)	7 (11.3)
上腹部痛	14 (18.9)	4 (6.5)
消化不良	13 (17.6)	4 (6.5)
腹部膨満	9 (12.2)	6 (9.7)
下腹部痛	3 (4.1)	7 (11.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	40 (54.1)	23 (37.1)
無力症	12 (16.2)	8 (12.9)
発熱	8 (10.8)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	10 (13.5)	4 (6.5)
尿路感染	8 (10.8)	4 (6.5)
上気道感染	11 (14.9)	6 (9.7)
代謝および栄養障害		

表 179　主な有害事象（発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%） オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	 プラセボ群 62 例
食欲減退	14 (18.9)	6 (9.7)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	14 (18.9)	9 (14.5)
関節痛	11 (14.9)	10 (16.1)
神経系障害		
味覚異常	14 (18.9)	4 (6.5)
頭痛	13 (17.6)	10 (16.1)
浮動性めまい	11 (14.9)	3 (4.8)
末梢性ニューロパチー	9 (12.2)	1 (1.6)
精神障害		
うつ病	8 (10.8)	6 (9.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	11 (14.9)	7 (11.3)
血管障害		
ほてり	5 (6.8)	11 (17.7)

a　同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.1
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 73 から引用

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、*BRCA* 変異陽性患者のオラパリブ群で最も多く認められた有害事象は、悪心（54 例、73.0%）、疲労（42 例、56.8%）、嘔吐（28 例、37.8%）、下痢（22 例、29.7%）、貧血（19 例、25.7%）及び腹痛（18 例、24.3%）であった。g*BRCA* 変異陽性患者において最も多く認められた有害事象は、悪心（40 例、75.5%）、疲労（29 例、54.7%）、嘔吐（18 例、34.0%）、下痢（15 例、28.3%）、背部痛（14 例、26.4%）及び食欲減退（14 例、26.4%）であった。Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者において最も多く認められた有害事象は、悪心（28 例、73.7%）、疲労（17 例、44.7%）、腹痛（13 例、34.2%）、下痢（12 例、31.6%）、嘔吐（12 例、31.6%）及び食欲減退（11 例、28.9%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

BRCA 変異陽性患者では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、プラセボ群（72.6%）と比較してオラパリブ群（90.5%）でより高頻度に認められた。治験薬との因果関係が否定できないとみなされた有害事象のうち、両投与群で最も高頻度に発現した事象は悪心及び疲労（悪心：オラパリブ群 64.9%、プラセボ群 24.2%、疲労：オラパリブ群 44.6%、プラセボ群 27.4%）であり、これは全患者集団の結果と一致した。

OS 最終解析のデータカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点において、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、オラパリブ群 67 例（90.5%）、プラセボ群 45 例（72.6%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象

20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点における主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計の要約を表 180に示す。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現率は、プラセボ群（17.7%）と比較してオラパリブ群（37.8%）で高かった。最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、オラパリブ群では疲労（5 例、6.8%）及び貧血（4 例、5.4%）、プラセボ群では腹痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例、3.2%）であった。オラパリブ群で認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（疲労及び貧血）は全患者集団の有害事象と同じであった（表 174）。

表 180　主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現、CTCAE グレード 3 以上）の器官別大分類及び基本語別集計：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）	
	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数 [a]	28 (37.8)	11 (17.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4 (5.4)	1 (1.6)
好中球減少症	3 (4.1)	1 (1.6)
白血球減少症	2 (2.7)	0
胃腸障害		
下痢	2 (2.7)	1 (1.6)
嘔吐	2 (2.7)	0
腹痛	0	2 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (6.8)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症		
肺炎	2 (2.7)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	2 (2.7)	0

a　CTCAE グレード 3 以上の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は各基本語に対し 1 回のみ集計した。初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.1
データカットオフ日：20■年 ■ 月 ■ 日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 74 から引用

OS 最終解析のデータカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点において、*BRCA* 変異陽性患者における CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現率は、全患者集団と同様プラセボ群と比較してオラ

パリブ群で高かった（オラパリブ群 31 例〔41.9%〕、プラセボ群 11 例〔17.7%〕）。オラパリブ群で 3 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は疲労（6 例）、貧血（5 例）、背部痛（3 例）及び好中球減少症（3 例）であった。プラセボ群では 3 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

g*BRCA* 変異陽性患者においても CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現率はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 19 例〔35.8%〕、プラセボ群 8 例〔18.6%〕）。オラパリブ群で 3 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血、背部痛、疲労及び好中球減少症（各 3 例）であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

同様に、Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者においても CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現率はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 13 例〔34.2%〕、プラセボ群 4 例〔14.8%〕）。オラパリブ群で 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は背部痛（3 例）、好中球減少症（3 例）、貧血及び白血球減少症（各 2 例）であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.15.2.4.2.3 死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

投与期間中及び 30 日の追跡調査期間中あるいは追跡調査期間後（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に死亡した *BRCA* 変異陽性患者の要約を表 181に示す。

治験薬の投与を受けた *BRCA* 変異陽性患者 136 例中 71 例が試験期間中に死亡した（オラパリブ群 37 例〔50.0%〕、プラセボ群 34 例〔54.8%〕）。両投与群の死亡率は全患者集団における死亡率より低かった。全患者集団と同様に、両投与群の患者の大部分（オラパリブ群 41.9%、プラセボ群 48.4%）が卵巣癌の進行による死亡であった。

死因が有害事象のみであった死亡例はオラパリブ群 1 例、死因が原疾患及び有害事象の死亡例はオラパリブ群 1 例であった。これらの死亡例については、全患者集団における死亡の項（2.7.6.2.15.2.4.1.3項）に記載した。

各群 4 例が「その他」の理由で死亡した。これらの死亡は治験薬投与中止後 30 日追跡調査期間後に報告されたもので、試験期間中の原疾患によるものとしては報告されなかった。「その他」の理由の内訳は、オラパリブ群では敗血症性ショック、脳血管障害及び死因不明（2 例）であり、プラセボ群では肺塞栓症、敗血症性ショック及び死因不明（2 例）であった。4 例すべてが追跡調査期間以降に認められ、後治療としての抗癌剤投与を受けていた。

BRCA 変異陽性患者の死亡例の一覧については D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.2.1.c を参照のこと。

表 181　死亡例の要約：*BRCA* 変異陽性患者（D0810C00019 試験）

	例数（%）	
	オラパリブ 400 mg bd 群 74 例	プラセボ群 62 例
死亡例合計	37 (50.0)	34 (54.8)
原疾患に関連した死亡	31 (41.9)	30 (48.4)
有害事象による死亡	1 (1.4)	0
原疾患及び有害事象による死亡	1 (1.4)	0
その他の死亡 [a]	4 (5.4)	4 (6.5)

a　初期の分類で記録されなかった死亡例
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
D0810C00019 試験の治験総括報告書　表 75 から引用

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、*BRCA* 変異陽性患者のオラパリブ群 49 例（66.2%）、プラセボ群 50 例（80.6%）の死亡が認められた。g*BRCA* 変異陽性患者のサブグループではオラパリブ群 35 例（66.0%）、プラセボ群 34 例（79.1%）の死亡が認められた。Myriad CLIA g*BRCA* 変異陽性患者のサブグループではオラパリブ群 24 例（63.2%）、プラセボ群 20 例（74.1%）の死亡が認められた。全患者集団と一致して、それぞれの *BRCA* 変異陽性患者集団における両投与群の死亡のほとんどが卵巣癌の進行によるものであった。

重篤な有害事象（死亡を含む）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点において、*BRCA* 変異陽性患者 22 例（16.2%）に重篤な有害事象が認められた。内訳は、オラパリブ群 16 例（21.6%）26 件、プラセボ群 6 例（9.7%）12 件であった。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

BRCA 変異陽性患者における重篤な有害事象の一覧については D0810C00019 試験の治験総括報告書の表 11.3.4.2.1.c 及び表 11.3.4.2.2.c を、重篤な有害事象の叙述については D0810C00019 試験の治験総括報告書第[redacted]版の 11.4.1.1 及び 11.4.1.2 項を参照のこと。

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、*BRCA* 変異陽性患者集団に認められた重篤な有害事象はオラパリブ群 19 例（25.7%）、プラセボ群 6 例（9.7%）であった。このうち、オラパリブ群 6 例、プラセボ群 1 例に認められた重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点において、投与中止に至った有害事象はオラパリブ群 6 例（8.1%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。オラパリブ群で 2 例以上に発現し投与中止に至った有害事象はなかった。

オラパリブ群において最も多く認められた休薬に至った有害事象は嘔吐（8 例、10.8%）、貧血（4 例、5.4%）及び悪心（4 例、5.4%）、減量に至った有害事象は疲労（4 例、5.4%）、悪心（3 例、4.1%）、貧血（2 例、2.7%）及び嘔吐（2 例、2.7%）であった。プラセボ群では休薬に至った有害事象は 5 例（8.1%）のみであり、2 例以上に発現した唯一の有害事象は腹痛（2 例、3.2%）であった。プラセボ群で減量に至った有害事象は貧血（1 例、1.6%）のみであった。

OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点において、*BRCA* 変異陽性患者集団に認められた治験薬投与中止に至った有害事象はオラパリブ群 6 例（8.1%）、プラセボ群では認められなかった。

その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.15.2.4.2.4 臨床検査値

血液学的検査

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点において、オラパリブ群ではヘモグロビン値（中央値）がベースライン時と比較して経時的にわずかに低下する傾向がみられ、投与期間を通して正常値の下限以下であった。

リンパ球数（中央値）について、オラパリブ群でベースライン時と比較して経時的にわずかな減少傾向がみられ、プラセボ群ではわずかな増加傾向がみられた。

MCV 値（中央値）について、オラパリブ群でベースライン時と比較して経時的にわずかな増加傾向がみられ、プラセボ群ではわずかな減少傾向がみられた。

オラパリブ群又はプラセボ群において血小板及び好中球を含むその他の血液学的パラメータについて、オラパリブ又はプラセボ投与によるベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

BRCA 変異陽性患者における血液学的検査項目の CTCAE グレードの変化は、全患者集団と同様であり、両集団ともにほとんどの患者において試験期間中のヘモグロビン、リンパ球、好中球及び血小板の CTCAE グレードの最悪値は、1 又は 2 であった。CTCAE グレードの最悪値が 2、3 又は 4 の患者の割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。

血液生化学検査

血液生化学検査において、経時的な中央値の変化及びベースラインからの変化を解析したところ、オラパリブ又はプラセボ投与による臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

オラパリブ群で投与 8 日目にベースライン時と比較して血清クレアチニンのわずかな上昇が認められ、試験期間を通して一貫して上昇していたが、30 日の追跡調査時にベースラインのレベルに戻った。

2.7.6.2.15.2.4.2.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

オラパリブ投与を受けた *BRCA* 変異陽性患者の拡張期又は収縮期血圧、脈拍数、体重及び体温のベースラインからの経時的変動に傾向はみられなかった。

また、身体所見において臨床的に重要な傾向はみられなかった。

2.7.6.2.15.3 結論

- 白金製剤を含む化学療法に奏効した白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者において、オラパリブ 400 mg1 日 2 回の維持療法が、プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS（治験担当医師による判定）の改善を示すことが立証され、本試験の主要目的は達成された（HR：0.35、95% CI：0.25～0.49、p<0.00001、PFS 中央値 オラパリブ

群 8.4 カ月 vs プラセボ群 4.8 カ月、以下同順）。盲検下独立中央評価による PFS の補助的解析の結果は主要解析の結果と同様であった（HR：0.39、95% CI：0.28～0.56、p<0.00001）。

– 既知の生物学的知見及びオラパリブの作用機序と一致して、プラセボに優る PFS ベネフィットは *BRCA* 変異陽性患者（生殖細胞系列及び/又は腫瘍から検出）で最も大きく（*BRCA* 変異陽性患者 PFS HR：0.18、95% CI：0.10～0.31、p<0.00001、PFS 中央値 11.2 カ月 vs 4.3 カ月）、それは g*BRCA* 変異陽性患者のみのサブグループの結果とも同様であった（g*BRCA* 変異陽性患者 PFS HR：0.17、95% CI：0.09～0.31、p<0.00001、PFS 中央値 11.2 カ月 vs 4.1 カ月）。
– *BRCA* 変異陽性患者における PFS のベネフィットは、*BRCA* 変異野生型/意義不明の変異の患者で観察されたものよりはるかに大きかった（PFS HR：0.54、95% CI：0.34～0.85、p=0.00745、PFS 中央値 7.4 カ月 vs 5.5 カ月）。

- TSST（PFS2 に近似するエンドポイント）の探索的解析において、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意な TSST の延長（全患者集団〔HR：0.53、95% CI：0.40～0.69、p=0.00001〕、*BRCA* 変異陽性患者集団〔HR：0.43、95% CI：0.29～0.64、p=0.00003〕）及び g*BRCA* 変異陽性患者集団（HR：0.44、95% CI：0.28～0.71、p=0.00086）が認められ、オラパリブを用いた維持療法によって得られる PFS 延長のベネフィットは、1 回目の後治療が行われた後も持続することが示唆された。
- イベント発現割合 79%の時点で実施した OS の最終解析では、FAS における HR は 0.73（95% CI：0.55～0.95）であった。*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者における OS の HR（0.62〔95% CI：0.42～0.93〕）は全患者集団の HR 及び *BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者の HR（0.84〔95% CI：0.57～1.25〕）より数値的に小さかった。
- 追跡調査の結果、オラパリブ群の OS はプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかったが、オラパリブの投与による生存期間に対する悪影響を示す根拠はなく、主要解析で認められた臨床的に意義のある PFS の治療ベネフィットを支持するものであった。
- 全患者集団又は *BRCA* 変異陽性患者集団のオラパリブ群とプラセボ群間に HRQoL（TOI、FACT-O 総計及び FOSI スコアによる測定）の統計学的有意差又は臨床的に意義のある差はみられなかった。また、g*BRCA* サブグループの HRQoL 解析において臨床的に意義のある差はみられなかった。
- 本試験で認められたオラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、過去のオラパリブ単剤療法試験で認められたものと一致し、単剤での維持療法におけるオラパリブ 400 mg bd 使用を支持するものである。また、*BRCA* 変異陽性患者及び g*BRCA* 変異陽性患者で認められたオラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、全患者集団で認められたものと同様であった。
- 主要解析以降 OS 最終解析のデータカットオフまで追跡を行った結果、新たな安全性のシグナルやこれまでの忍容性プロファイルと異なる所見は認められなかった。

2.7.6.2.16 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00009 試験）

2.7.6.2.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 182に示す。

表 182 試験方法の概略（D0810C00009 試験）

項目	内容
治験の課題	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣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比較多施設共同第 II 相試験
治験の目的	主要目的： ● *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣癌患者にオラパリブを経口投与したときのオラパリブの異なる 2 用量の ORR を評価する。 副次的目的： *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行卵巣癌患者にオラパリブを経口投与したときの、以下の項目を評価する。 ● 各時点における臨床的ベネフィット率（CBR）（CR、PR 及び SD の患者の割合）及び PFS の観点からオラパリブの異なる 2 用量における有効性 ● PBMC におけるオラパリブの異なる 2 用量の薬力学的プロファイル ● オラパリブの異なる 2 用量における安全性及び忍容性プロファイル ● オラパリブの異なる 2 用量の曝露量 探索的目的： ● 血清、尿及び腫瘍生検標本（試験中に得たサンプル及び保存腫瘍サンプル）中の探索的バイオマーカーを検討し、それらの治療に対する病勢進行/奏効との相関関係を評価する。 ● 腫瘍組織におけるオラパリブの薬力学的プロファイルを評価する。 ● 今後のオラパリブ活性のレトロスペクティブな薬理遺伝学的解析用 DNA 抽出のための血液サンプルを採取する。 ● EuroQoL five dimensions（EQ-5D）及び FACT-O 質問票で判断した QOL の初期評価を実施する。
治験デザイン	非盲検、非比較、多施設共同 患者を 2 つのコホート（400 mg bd 群及び 100 mg bd 群）に割り付けた。
対象	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有し、組織学的又は細胞学的に進行卵巣癌（ステージ IIIB/IIIC/IV 期）であると確認された患者
症例数	目標症例数：最大 40 例（400 mg bd 群）、最大 24 例（100 mg bd 群） 割付け例数：34 例（400 mg bd 群）、24 例（100 mg bd 群）
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル
用法・用量	オラパリブカプセルは 400 mg（50 mg×8 カプセル）又は 100 mg（50 mg×2 カプセル）を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。

表 182 試験方法の概略（D0810C00009 試験）

項目	内容
投与期間	治療期間は 1 サイクル 28 日とし、患者に明らかな臨床的ベネフィットがなくなるまで又は患者が試験を中止するまで投与した。
評価項目	主要評価項目： ORR 副次的評価項目： 有効性：CBR、腫瘍サイズ、PFS、ECOG PS 薬力学：PBMC 中の PARP 阻害（治験実施計画書の改訂第 2 版により検体採取は中止された。したがって、PARP 阻害のデータは治験総括報告書に含まれていない） 薬物動態：血漿中オラパリブ濃度（採取した検体は母集団薬物動態解析に使用されるため、薬物動態の結果は本治験総括報告書には含まれず、別途報告される） 安全性：有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン 探索的評価項目： 薬力学：血清、尿又は腫瘍組織中のバイオマーカーの測定 薬理遺伝学 医療経済評価：FACT-O、EQ-5D
解析方法	本試験は比較試験ではなく、仮説検定を用いた解析は実施しなかった。臨床的に重要な評価項目の推定値は、必要に応じて CI とともに用量別に提示した。 治験実施計画書で定義した 3 種類の解析対象集団を解析に用いた。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けた患者を含めた。ITT 解析対象集団は、*BRCA* 変異陽性で少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けた患者を含めた。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、*BRCA* 変異陽性で少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、治験実施計画書からの大きな逸脱もなく治験スケジュール及び投与計画を完了した患者を含めた。
治験実施施設	12 施設（5 カ国：米国、オーストラリア、ドイツ、スペイン、スウェーデン）
治験期間	2007 年 6 月 11 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

2.7.6.2.16.2 試験成績

2.7.6.2.16.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 183に示す。

登録例 58 例中 57 例がオラパリブ投与に割り付けられた。オラパリブ投与に割り付けられなかった 1 例（2007 年 6 月 20 日同意取得、同年 7 月 5 日スクリーニング完了）は、有害事象（病勢進行に関連した腸閉塞）により初回投与前に試験を中止（2007 年 7 月 20 日）した。当該患者は 2007 年 7 月 22 日に死亡した。

割付け例 57 例全例がオラパリブ投与を受け、うち 24 例が試験を完了（サイクル 6 終了まで）した。治験総括報告書のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 5 例（8.6%）がオラパリブの投与を継続していた（100 mg bd 群 2 例及び 400 mg bd 群 3 例）。

なお、治験実施計画書の改訂第 3 版では、100 mg bd 群の患者は用量を 100 mg bd から 400 mg bd に即時変更可能又は治験担当医師が病勢進行を認めた場合に変更可能とした。この運用に基づき 100 mg bd 群の 24 例中 6 例が 400 mg bd 群に増量した。

表 183　症例の内訳（D0810C00009 試験）

	例数（%）
登録例 [a]	58
（スクリーニング適格例のうち）治験薬非割付け例	1
治験薬投与例	57 (98.3)
投与完了例 [b]	24 (41.4)
データカットオフ時点での投与継続例 [c]	5 (8.6)

a　同意取得例
b　サイクル 6 を含む全試験スケジュール（168 日間）完了例
c　サイクル 6 を含む全試験スケジュール（168 日間）完了後、投与継続例（上記 24 例のサブセット）
D0810C00009 試験の治験総括報告書　表 5 から引用

治験薬が投与された 57 例（100 mg bd 群 24 例、400 mg bd 群 33 例）が FAS（=ITT）であり、安全性解析対象集団でもあった。PPS は、治験実施計画書からの重要な逸脱のあった 100 mg bd 群の 2 例及び 400 mg bd 群の 2 例を除いた 53 例とした。

2.7.6.2.16.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 184に示す。患者の大部分（93%）は白人で平均年齢 56 歳（範囲 35～74 歳）であった。

表 184　人口統計学的及びその他の基準値の特性：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）

人口統計学的特性	例数		
	100 mg bd 群 24 例	400 mg bd 群 33 例	合計 57 例
年齢（歳）			
平均	55.6	56.8	56.3
SD	8.02	10.49	9.47
中央値	55.5	54.0	55.0
最小値	39	35	35
最大値	69	74	74
性別、例数（%）			
女性	24 (100.0)	33 (100.0)	57 (100.0)
人種、例数（%）			
白人	22 (91.7)	31 (93.9)	53 (93.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1 (3.0)	1 (1.8)
アジア人	2 (8.3)	1 (3.0)	3 (5.3)

SD：標準偏差

D0810C00009 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

前治療の内訳は、放射線療法（15 例）、化学療法（58 例、初回投与前に中止〔死亡〕した 1 例を含む）、免疫療法（20 例）及びその他の抗癌治療（9 例）であった。その他の抗癌治療は、モノクローナル抗体、プロテインキナーゼ阻害薬及びピリミジン類似体であった。これらのデータは患者が多くの前治療を受けていたことを示しており、45 例が 3 レジメン以上の化学療法を受けていた。

組入れ基準であるベースライン時の ECOG PS は、すべての患者が 0～2 であり、そのほとんど（54/57 例、94.7%）は 0 又は 1 であった。

BRCA1 変異を有する患者は 57 例中 40 例（70.2%）、*BRCA2* 変異を有する患者は 17 例（29.8%）であった。*BRCA1* 変異を有する患者 6 例、*BRCA2* 変異を有する患者 6 例を各投与群に組み入れる予定であったが、100 mg bd 群に組み入れられた *BRCA2* 変異を有する患者は 5 例（20.8%）のみであった。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性は対象となる患者集団を代表とするものであると考えられた。

2.7.6.2.16.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.16.2.3.1　主要評価項目：客観的奏効率

オラパリブ投与を受けた 57 例（*BRCA1* 変異を有する患者 40 例及び *BRCA2* 変異を有する患者 17 例）のうち、53 例が PPS に含まれた（400 mg bd 群 31 例及び 100 mg bd 群 22 例）。PPS での ORR（確定例、RECIST ガイドラインに基づく）は 400 mg bd 群 35.5%及び 100 mg bd 群 13.6%であった（表 185）。100 mg bd 群の PR が確定した 3 例中 2 例は、治験実施計画書の改訂第 3 版に従い 400 mg bd に増量したが、最良総合効果は 100 mg bd 投与中に認められた。

ITT での ORR は 400 mg bd 群 33.3%及び 100 mg bd 群 12.5%であった。

表 185　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく）の要約：PPS（D0810C00009 試験）

	例数（%）		
	100 mg bd 22 例	400 mg bd 31 例	合計 53 例
合計	22 (100.0)	31 (100.0)	53 (100.0)
客観的奏効（CR/PR）	3 (13.6)	11 (35.5)	14 (26.4)
完全奏効（CR）	0 (0)	2 (6.5)	2 (3.8)
部分奏効（PR）	3 (13.6)	9 (29.0)	12 (22.6)
安定（SD）	7 (31.8)	11 (35.5)	18 (34.0)
進行（PD）	12 (54.5)	9 (29.0)	21 (39.6)

D0810C00009 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

客観的奏効は、400 mg bd 群の *BRCA1* 変異を有する患者 19 例中 5 例（26.3%）及び *BRCA2* 変異を有する患者 12 例中 6 例（50.0%）、100 mg bd 群の *BRCA1* 変異を有する患者 17 例中 3 例

（17.6%）に認められた。100 mg bd 群の *BRCA2* 変異を有する患者（5 例）では奏効は認めなかった。

SAP に則り、主要解析について RECIST ガイドラインのプログラミング基準で規定されているように、すべての欠測データを NE と補完した感度分析を実施した。感度分析の結果は PPS 及び ITT の主要解析の結果と一致していた。

両群で持続的な奏効が認められ、DOR（中央値）は 400 mg bd 群 290 日（範囲 126～506 日）及び 100 mg bd 群 269 日（範囲 169～288 日）であった。

DOR（中央値）は、400 mg bd 群で持続的奏効を示した *BRCA1* 変異を有する患者 5 例で 171 日、*BRCA2* 変異を有する患者 6 例で 411 日であった。

2.7.6.2.16.2.3.2 副次的評価項目

2.7.6.2.16.2.3.2.1 臨床的ベネフィット率（CBR）

CBR は、RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果が CR、PR（いずれも確定例）又は SD（安定）（8 週以上、来院許容範囲±1 週間）であった患者の割合と定義した。400 mg bd 群の 2 例が CR を示した。全体の CBR は 100 mg bd 群（45.5%、95% CI：26.9～65.3%）より 400 mg bd 群（71.0%、95% CI：53.4～83.9%）の方が高かった。

2.7.6.2.16.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化率

腫瘍サイズは、すべての標的病変の最長径の和と定義した。腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率（中央値）は、100 mg bd 群が 0%、400 mg bd 群が 29.0%の縮小であった。

腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率を図 44（400 mg bd 群）及び図 45（100 mg bd 群）にそれぞれ示す。例数は少なかったものの、*BRCA1* 変異を有する患者及び *BRCA2* 変異を有する患者の双方で抗腫瘍効果が認められた。

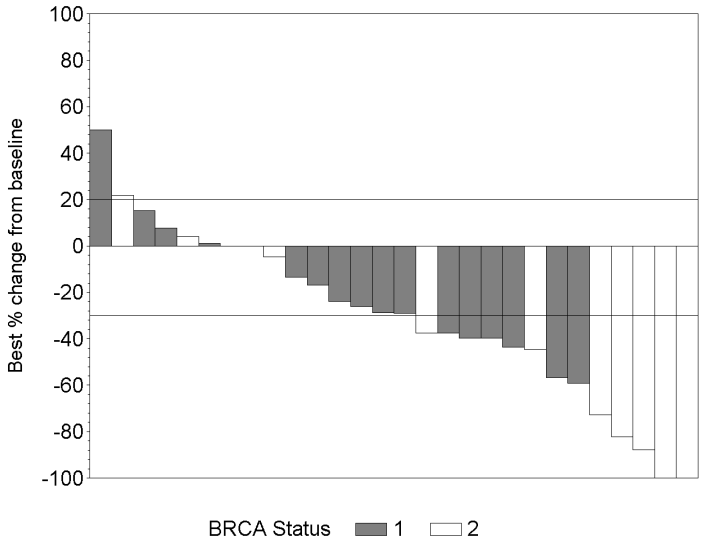


図 44　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（400 mg bd 群）：PPS（D0810C00009 試験）

ベースライン後から死亡までの間の RECIST ガイドラインによる評価が欠測していた 2 例は除外した。
D0810C00009 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

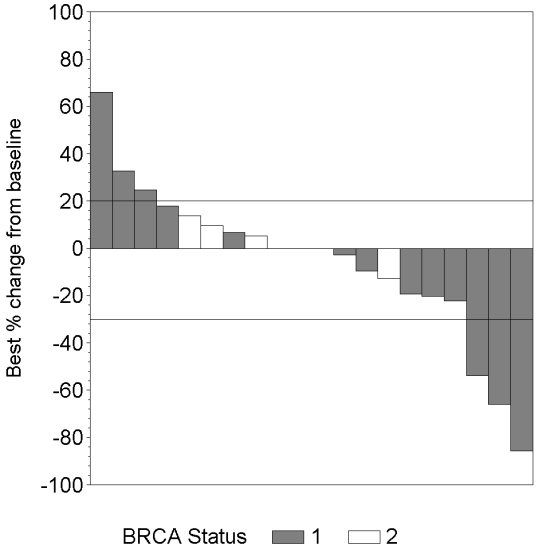


図 45　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（100 mg bd 群）：PPS（D0810C00009 試験）

ベースライン後から死亡までの間の RECIST ガイドラインによる評価が欠測していた 1 例は除外した。
D0810C00009 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.16.2.3.2.3　無増悪生存期間（PFS）

PPS の PFS（中央値）は、400 mg bd 群 226.0 日（7.4 カ月）及び 100 mg bd 群 62.5 日（2.1 カ月）であった（表 186）。

表 186　PFS（中央値）及び Kaplan-Meier 推定値：PPS（D0810C00009 試験）

	最初のイベント区分	例数（%）		
		100 mg bd 群 22 例	400 mg bd 群 31 例	合計 53 例
イベントの発現例数（%）	病勢進行	16 (72.7)	23 (74.2)	39 (73.6)
	死亡	3 (13.6)	2 (6.5)	5 (9.4)
PFS（日）　- 75 パーセンタイル (95% CI)		113.0 (67-343)	364.0 (274-NR)	338.0 (226-409)
-中央値 (95% CI)		62.5 (56-113)	226.0 (105-338)	112.0 (67-226)
- 25 パーセンタイル (95% CI)		56.0 (45-58)	64.0 (55-112)	57.0 (55-68)

NR：未到達
D0810C00009 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

2.7.6.2.16.2.3.2.4 ECOG PS のベースラインからの変化

サイクル 7 の 1 日目（サイクル 6 投与完了後）における ECOG PS のベースラインからの変化を、100 mg bd 群 22 例、400 mg bd 群 31 例で評価した。100 mg bd 群では改善が 0 例、変化なしが 5 例（71.4%）、悪化が 2 例（28.6%）であり、400 mg bd 群では改善が 2 例（13.3%）、変化なしが 12 例（80.0%）、悪化が 1 例（6.7%）であった。その他の患者は、不明であった。

2.7.6.2.16.2.3.3 探索的評価項目（FACT-O）

FACT-O 質問項目の改善期間（中央値）は、社会との関係を除くすべての項目で 400 mg bd 群の患者の方が長かった。一方、改善までの時間（中央値）は、すべての FACT-O 質問項目に関して 400 mg bd 群より 100 mg bd 群の方が短かった。

FACT-O 質問項目の悪化までの時間（中央値）に関しては、投与群間でほとんど差はなかった。

2.7.6.2.16.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.16.2.4.1 曝露状況

総投与期間（中央値）は、100 mg bd 群 85 日（範囲 12～491 日）、400 mg bd 群 231 日（範囲 34～604 日）であった。

休薬を含むオラパリブ投与日数が 6 カ月以上（184 日以上）であった患者数は、400 mg bd 群 15 例（45.5%）及び 100 mg bd 群 7 例（29.2%）であった。

全体では、有害事象による休薬又は減量を経験しなかった患者は 57 例中 41 例（71.9%）であった。それ以外の 16 例は有害事象による休薬例であり、そのうち 8 例は減量例でもあった。有害事象による休薬例は 100 mg bd 群より 400 mg bd 群で多く認められた。

2.7.6.2.16.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 187に、主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 188にそれぞれ示す。

進行癌患者で予測されるとおり、ほとんどの患者（56/57 例、98.2%）に有害事象が認められた。オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象は、全体では 49 例（86.0%）に認められた。

表 187 有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）

有害事象の分類	例数（%）		
	100 mg bd 群 24 例	400 mg bd 群 33 例	合計 57 例
有害事象発現例数	23 (95.8)	33 (100.0)	56 (98.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	19 (79.2)	30 (90.9)	49 (86.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	14 (58.3)	17 (51.5)	31 (54.4)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象	7 (29.2)	7 (21.2)	14 (24.6)
死亡に至った有害事象	1 (4.2)	1(3.0)	2 (3.5)

表 187　有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）

有害事象の分類	例数（%）		
	100 mg bd 群 24 例	400 mg bd 群 33 例	合計 57 例
治験薬との因果関係が否定できない 死亡に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (4.2)	4 (12.1)	5 (8.8)
治験薬との因果関係が否定できない 投与中止に至った有害事象	0	1(3.0)	1 (1.8)
重篤な有害事象（死亡を含む）	7 (29.2)	12 (36.4)	19 (33.3)
治験薬との因果関係が否定できない 重篤な有害事象	2 (8.3)	4 (12.1)	6 (10.5)

D0810C00009 試験の治験総括報告書　表 23 から引用

有害事象は 57 例中 56 例（98.2%）の患者に 553 件認められた。内訳は、100 mg bd 群 247 件、400 mg bd 群 306 件であった。

ほとんどの有害事象がサイクル 1 期間中（28 日/サイクル）に初発しており、長期投与後に発現した新たな有害事象は認められなかった。

全体の発現率が 25%以上であった有害事象は、悪心（36 例、63.2%）、疲労（30 例、52.6%）、下痢（19 例、33.3%）、腹痛（18 例、31.6%〔下腹部痛、上腹部痛を含む〕）及び嘔吐（17 例、29.8%）であった。

表 188　主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]		
	100 mg bd 群 24 例	400 mg bd 群 33 例	合計 57 例
有害事象発現例数	23 (95.8)	33 (100.0)	56 (98.2)
血液およびリンパ系障害			
貧血	3 (12.5)	7 (21.2)	10 (17.5)
好中球減少症	2 (8.3)	3 (9.1)	5 (8.8)
胃腸障害			
腹部不快感	1 (4.2)	3 (9.1)	4 (7.0)
腹部膨満	4 (16.7)	6 (18.2)	10 (17.5)
腹痛	4 (16.7)	9 (27.3)	13 (22.8)
下腹部痛	0	3 (9.1)	3 (5.3)
上腹部痛	3 (12.5)	3 (9.1)	6 (10.5)
便秘	6 (25.0)	4 (12.1)	10 (17.5)
下痢	7 (29.2)	12 (36.4)	19 (33.3)
消化不良	4 (16.7)	4 (12.1)	8 (14.0)
胃食道逆流性疾患	1 (4.2)	3 (9.1)	4 (7.0)
悪心	15 (62.5)	21 (63.6)	36 (63.2)
嘔吐	6 (25.0)	11 (33.3)	17 (29.8)
全身障害および投与局所様態			
疲労	13 (54.2)	17 (51.5)	30 (52.6)
末梢性浮腫	1 (4.2)	6 (18.2)	7 (12.3)
感染症および寄生虫症			
尿路感染	5 (20.8)	2 (6.1)	7 (12.3)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	1 (4.2)	4 (12.1)	5 (8.8)
臨床検査			
尿中ヘモグロビン	3 (12.5)	0	3 (5.3)
ウエスト周囲径増加	4 (16.7)	0	4 (7.0)
代謝および栄養障害			
食欲不振	1 (4.2)	3 (9.1)	4 (7.0)
低カリウム血症	2 (8.3)	4 (12.1)	6 (10.5)
低マグネシウム血症	1 (4.2)	4 (12.1)	5 (8.8)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	4 (16.7)	1 (3.0)	5 (8.8)
背部痛	4 (16.7)	2 (6.1)	6 (10.5)
筋痙縮	0	4 (12.1)	4 (7.0)
四肢痛	0	3 (9.1)	3 (5.3)
神経系障害			
浮動性めまい	2 (8.3)	3 (9.1)	5 (8.8)
頭痛	4 (16.7)	7 (21.2)	11 (19.3)

表 188　主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00009 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]		
	100 mg bd 群 24 例	400 mg bd 群 33 例	合計 57 例
末梢性ニューロパシー	4 (16.7)	1 (3.0)	5 (8.8)
精神障害			
うつ病	2 (8.3)	3 (9.1)	5 (8.8)
不眠症	1 (4.2)	4 (12.1)	5 (8.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	4 (16.7)	0	4 (7.0)
咳嗽	3 (12.5)	1 (3.0)	4 (7.0)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	5 (20.8)	5 (15.2)	10 (17.5)

a　例数を分母として割合を算出
b　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。投与期間中に発現した有害事象及び投与後 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 10.0
D0810C00009 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

悪心、嘔吐及び疲労は概ね軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であった。これらの事象は断続的かつ投与を継続しながら管理が可能であり、オラパリブの既知の有害事象であった。貧血、血小板減少症及び好中球減少症の臨床検査所見及び/又は臨床診断もオラパリブ投与に関連する既知の事象である。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全体で 49 例（86.0%）に認められた。全体で 3 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（25 例、43.9%）、疲労（20 例、35.1%）、貧血、下痢（各 8 例、14.0%）、消化不良、発疹（各 5 例、8.8%）、胃食道逆流性疾患、嘔吐（各 4 例、7.0%）及び好中球減少症、尿中ヘモグロビン（各 3 例、5.3%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は合計 31 例（54.4%）に認められ、その内訳は 100 mg bd 群 14 例 29 件、及び 400 mg bd 群 17 例 38 件であった。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現例数は、全体で 14 例（24.6%、各群 7 例）と少数であった。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象発現件数は両群でほぼ同様であった（100 mg bd 群 10 件、400 mg bd 群 12 件）。

2.7.6.2.16.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.16.2.4.3.1　死亡

オラパリブの投与例 57 例中 21 例（36.8%）が死亡した。その内訳は、100 mg bd 群 10 例（41.7%）及び 400 mg bd 群 11 例（33.3%）であり、このうち有害事象のみによる死亡と判断さ

れた症例はなかった。病勢進行及び有害事象による死亡例は 2 例（うっ血性心不全、腸穿孔）であった。

病勢進行及び有害事象により死亡した 2 例のうち、100 mg bd 群の 1 例は、オラパリブ初回投与 64 日後にうっ血性心不全及び呼吸不全が認められ投与を中止したが、68 日目に死亡した。400 mg bd 群の 1 例は、オラパリブ初回投与 323 日後に腸穿孔（基本語：腸管穿孔）が認められ投与を中止したが、325 日目に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡例の一覧については D0810C00009 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2 を、叙述については表 11.3.3.3.1 を参照のこと。

2.7.6.2.16.2.4.3.2 重篤な有害事象

投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 19 例（33.3%）に 38 件認められた。大部分（11 例 18 件）が器官別大分類「胃腸障害」に分類される事象であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、100 mg bd 群において血圧上昇、低ナトリウム血症、脳症及び精神状態変化（各 1 例）、400 mg bd 群において悪心（2 例）、好中球減少症、嘔吐及び痙攣（各 1 例）であった。

2 例以上で発現した重篤な有害事象は、悪心及び嘔吐が各 3 例、腸閉塞、大腸閉塞及び好中球減少症が各 2 例であった。悪心及び嘔吐はオラパリブ投与に関連する既知の事象であり、腸閉塞は原疾患に関連する可能性が考えられる。

重篤な有害事象の一覧については D0810C00009 試験 治験総括報告書 表 11.3.4.2 を、叙述については表 11.3.4.3.1 を参照のこと。

2.7.6.2.16.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、全体で 5 例（8.8%）のみに認められた。このうち 400 mg bd 群の 1 例（1.8%）は、オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象（CTCAE グレード 3 の好中球減少症）による中止であった。

2.7.6.2.16.2.4.4 臨床検査値

臨床検査所見はオラパリブの既知の安全性プロファイルと一致するもの、症状の進行及び原疾患によるものであり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.16.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

本試験では臨床的に重要なバイタルサインの変化及び身体所見の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.16.3 結論

- 本試験の患者は、進行性で多くの前治療を有する集団である標的集団（ステージ IIIB/IIIC 又は IV 期の進行卵巣癌）を代表するものであった。
- 両投与群で認められた ORR は、前治療として 3 レジメン以上（中央値）化学療法を受けた集団において、オラパリブが活性を有する薬剤であることを示すものである。非無作為化の本試験において、すべてのパラメータで 100 mg bd 群に比べて 400 mg bd 群でより高い活性レベルが認められた。活性は低用量でも認められ、そのうちいくつかの奏効は持続

的であるが、数値的には高用量に劣っており、これは用量反応効果と一致すると考えられた。客観的奏効は *BRCA1* と *BRCA2* の変異を有する両患者で認められた。

- オラパリブの忍容性は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として悪心、嘔吐、疲労、臨床検査所見及び/又は血液学的障害が認められたが、概ね良好であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度でオラパリブ投与を継続しながら管理可能であった。休薬及び減量に至った毒性はほとんどなく、投与中止に至った有害事象の発現は 5 例のみであった。

2.7.6.2.17 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00012 試験）

2.7.6.2.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 189に示す。

表 189 試験方法の概略（D0810C00012 試験）

項目	内容
治験の課題	白金製剤を用いた化学療法による治療に奏効がみられなかった *BRCA1* 又は *BRCA2* 関連の進行卵巣癌患者に対する 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多施設共同第 II 相試験
治験の目的	主要目的： ● *BRCA1* 又は *BRCA2* 関連の進行卵巣癌患者に対するオラパリブの異なる 2 用量の有効性をドキソルビシンの有効性と比較する。 副次的目的： ● オラパリブの異なる 2 用量の安全性及び忍容性プロファイルをドキソルビシンの安全性及び忍容性と比較する。 ● 経口投与後のオラパリブの異なる 2 用量の曝露量を決定する。 ● FACT-O 質問票により測定した QOL の予備的評価を実施する。 探索的目的： ● 今後のオラパリブ活性のレトロスペクティブな薬理遺伝学解析用 DNA 抽出のための血液サンプルを採取する。 ● 今後のレトロスペクティブな探索的バイオマーカー解析及び治療における病勢進行/奏効と治療との関連性検討のための血清及び保存腫瘍サンプルを採取する。 注：治験総括報告書では探索的目的の結果は報告されていない。
治験デザイン	非盲検、無作為化、比較、多施設共同第 II 相試験 試験デザインを図 46に示す。
対象	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有し、組織学的又は細胞学的に進行卵巣癌（ステージ IIIB/IIIC/IV 期）と確定されており、白金製剤を用いた化学療法による前治療が奏効しなかった患者
症例数	目標症例数：90 例（各群 30 例） 割付け例数：オラパリブ 200 mg bd 群：32 例、オラパリブ 400 mg bd 群：32 例、ドキソルビシン群：33 例
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤 ● 10 mL（ドキソルビシン塩酸塩 20 mg 含有）又は 25 mL（ドキソルビシン塩酸塩 50 mg 含有） ● 10 mL（ペグ化ドキソルビシン塩酸塩リポソーム 20 mg 含有）又は 25 mL（ペグ

表 189　試験方法の概略（D0810C00012 試験）

項目	内容
	化ドキソルビシン塩酸塩リポソーム 50 mg 含有）
用法・用量	オラパリブカプセルは 200 mg（4 カプセル）又は 400 mg（8 カプセル）を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。 ペグ化ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤は 50 mg/m^2（1 mg/min の速度で静脈内投与を開始し、点滴に伴う反応の発現がなければ速度を上げる）を 4 週間ごとに静脈内投与した。
投与期間	オラパリブ：臨床上のベネフィットが認められなくなるまで（画像診断上の PD 確定など）、又は他の中止基準に該当するまで、DLT を示さず忍容性がある限り規定のスケジュールを繰り返す。 ドキソルビシン：臨床上のベネフィットが認められなくなるまで（画像診断上の PD 確定など）、他の中止基準に該当するまで、又は実施医療機関における治療方針及び診療ガイドラインによるアントラサイクリンの生涯最大累積投与量に到達するまで投与する。ドキソルビシン投与例のうち、中央判定により画像診断上の PD が確定された患者はオラパリブ（400 mg bd）へのクロスオーバーを可能とした。
評価項目	主要評価項目： 主要項目：PFS 副次的項目：ORR、DCR、全奏効期間、腫瘍サイズ、CA-125 レベル、RECIST 又は CA-125 による奏効率、OS 副次的評価項目： 安全性：有害事象、バイタルサイン、心電図検査、身体所見、臨床検査、併用薬 薬物動態：血漿中オラパリブ濃度 HRQoL：FACT-O 質問票 探索的評価項目： 薬理遺伝学、バイオマーカー
解析方法	PFS の解析は、無作為割付けの層別因子を用いて、投与群（オラパリブ、対照のリポソーム化ドキソルビシン）、*BRCA* 変異（1 又は 2）、白金製剤感受性（感受性=1 又は抵抗性/不応性=2）を要因として含めた Cox の比例ハザードモデルにより実施した。治療効果はオラパリブの異なる 2 用量群を併合（併合群）し、リポソーム化ドキソルビシン（ドキソルビシン群）との比較を行った。併合した効果は調整 HR とその 80%及び 95% CI により推定した。オラパリブ併合群において得られた p 値が <0.02（片側）の場合、統計学的に有意と判定し、次にオラパリブ各用量群とドキソルビシン群とを個別に、有意水準片側 0.02 を用いて比較することとした（閉手順の方式で、最初に高用量群と比較）。オラパリブ併合群での比較において統計学的に有意でない結果が得られた場合、オラパリブ各用量群とドキソルビシン群とを個別に比較した（閉手順の方式で、最初に高用量群と比較）。対比較（閉手順の方式による）においては、得られた p 値が<0.005（片側）の場合、統計学的に有意と判定することとした。有意水準は、比較全体でタイプ I エラーが片側 2.5%を超えないように設定した。PFS の Kaplan-Meier プロットは投与群別に示した（オラパリブ併合群によるプロット及び各用量群でのプロットを提示）。 有効性の副次的評価項目では投与群別（オラパリブ併合群含む）に記述統計を示し

表 189　試験方法の概略（D0810C00012 試験）

項目	内容
	た。更に ORR はロジスティック回帰分析により解析し、オラパリブ（投与群別及び併合群）とドキソルビシン群との比較を行った。各比較に応じたオッズ比（ドキソルビシン群に対するオラパリブ群）とその 80%及び 95% CI で推定した。DOR は、奏効の認められた患者を対象に Kaplan-Meier 推定量の中央値で示した。腫瘍サイズの変化は、PFS の主解析と同様の因子を共変量とした ANCOVA により、投与群間の比較を実施した。投与群間の調整した差の平均値と 80%及び 95% CI を算出した。ウォーターフォールプロットも図示した。CA-125 については、無作為に割り付けた時点を起算日とし、50%又はそれ以上増加した時点までの期間を、PFS と同様の因子を用いた Cox の比例ハザードモデルにより投与群間の比較を実施した。「固形癌の治療効果判定のためのガイドライン」（RECIST ガイドライン）に基づく確定された奏効例及び/又は CA-125 による奏効例（病勢進行のない状態で）も表にまとめた。PFS の最終解析時に、OS の Kaplan-Meier プロットを投与群別（オラパリブ併合群含む）に示した。生存期間の最終解析では、投与群（オラパリブ併合群）及び無作為割付けの層別因子を要因とした Cox の比例ハザードモデルにより、調整 HR 及びその 80%及び 95% CI を推定した。 臨床検査値、バイタルサイン、有害事象及び重篤な有害事象は適切な方法を用いて集計した。薬物動態解析は非線形混合効果モデルを用いて実施した（薬物動態解析結果は治験総括報告書とは別に報告される。治験総括報告書にはオラパリブ血漿中濃度の患者一覧のみ提示した）。FACT-O スコアのベースラインからの変化を投与群別に要約した。患者の HRQoL のベースライン及び第 3 サイクルでのデータは投与群別（オラパリブの異なる 2 用量群、併合群及びドキソルビシン群）に記述し表に示した。データは、数値化された（標準化）スコアデータである TOI、FOSI、total FACT-O の個々の尺度（身体症状、社会との関係、精神的状態、活動状況及びその他心配な点）で構成され、FACT-O の中の 1 項目に「私は治療の副作用に悩まされている」というタイトルの質問票がある。スコアデータは平均値、中央値、SD、最小値、最大値及び患者数を投与群別に要約した。「改善」した患者割合及び「悪化」した患者割合はロジスティック回帰分析により PFS の解析と同様の因子を用いて比較した。この解析では第 3 サイクルで評価不能のスコアの患者は「悪化」した患者として扱った。QOL と RECIST ガイドラインに基づく抗腫瘍効果との関連性はクロス表により評価した。
治験実施施設	25 施設（英国他計 9 カ国）
治験期間	2008 年 7 月 30 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終 OS 解析のデータカットオフ日）

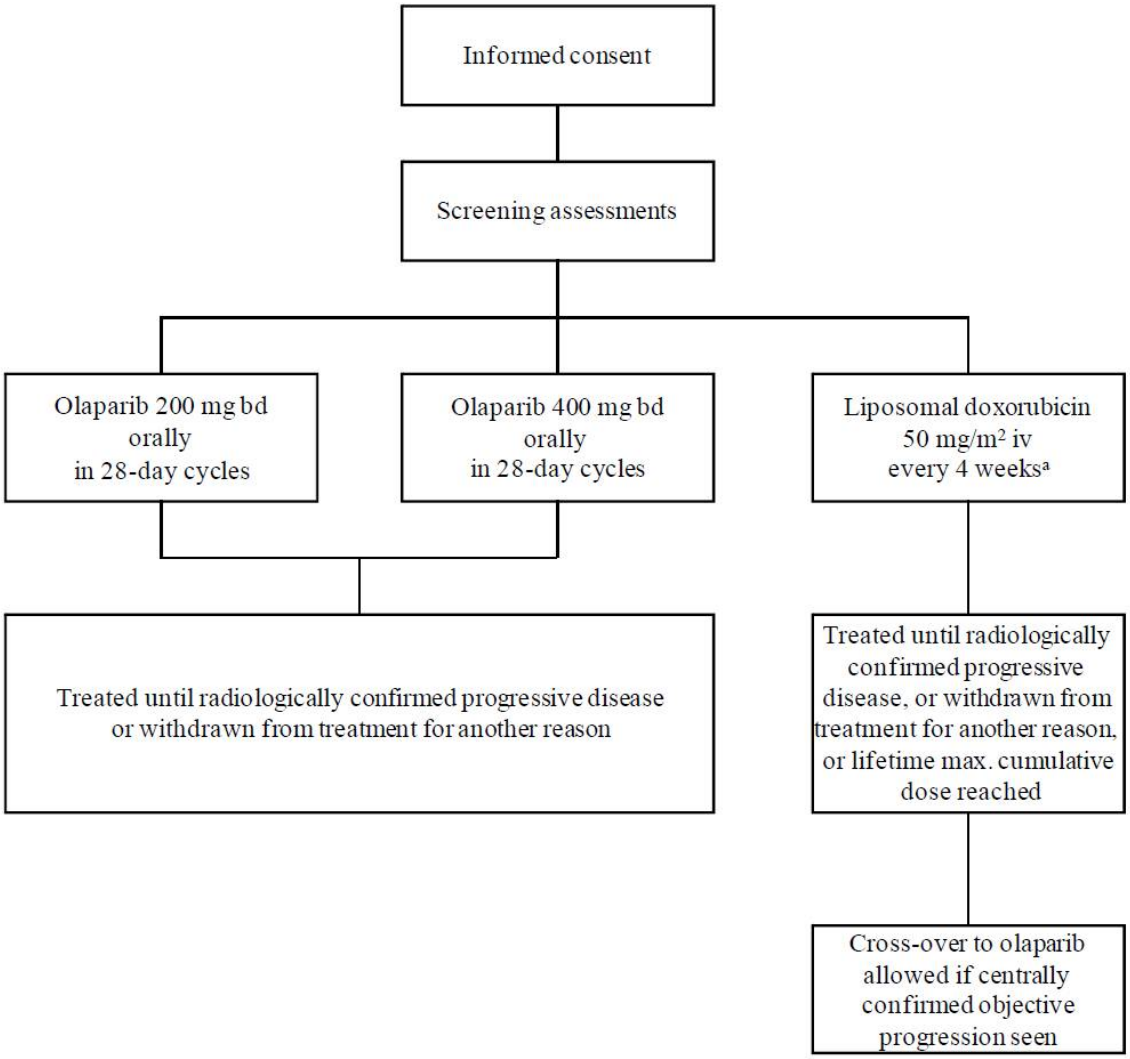


図 46　　試験デザイン（D0810C00012 試験）

a　　毒性によりその後のサイクルで変更可能
D0810C00012 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.17.2 試験成績

2.7.6.2.17.2.1　症例の内訳

PFS 解析時点（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での症例の内訳を表 190に示す。

治験薬の投与を受けた患者数は、無作為割り付けされた 97 例中、オラパリブ 200 mg bd 群及び 400 mg bd 群では全例（各群 32 例）、ドキソルビシン群では 33 例中 32 例であった。ドキソルビシン群の 1 例は、治験薬投与前に患者の意志により試験を中止し、PFS 解析ではベースライン時点で打切りとなった。PFS 解析のデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた患者数は、

オラパリブ 200 mg bd 群 10 例（31.3%）、オラパリブ 400 mg bd 群 12 例（37.5%）及びドキソルビシン群 7 例（21.9%）であった。投与中止例は、オラパリブ 200 mg bd 群 22 例（68.8%）、オラパリブ 400 mg bd 群 20 例（62.5%）及びドキソルビシン群 25 例（78.1%）であった。投与中止例のほとんど（46/67 例）が原疾患の悪化によるものであり、有害事象による投与中止は 6 例（オラパリブ 200 mg bd 群 1 例、オラパリブ 400 mg bd 群 2 例及びドキソルビシン群 3 例）であった。

表 190　PFS 解析時点での症例の内訳：全患者（D0810C00012 試験）

	例数（%）			
	オラパリブ 200 mg bd 群	オラパリブ 400 mg bd 群	ドキソルビシン群	合計
登録例[a]	-	-	-	125
無作為割付け例	32 (100.0)	32 (100.0)	33 (100.0)	97 (100.0)
投与例	32 (100.0)	32 (100.0)	32 (97.0)	96 (99.0)
データカットオフ時点での投与継続例[b]	10 (31.3)	12 (37.5)	7 (21.9)	29 (30.2)
投与中止例[b, c]	22 (68.8)	20 (62.5)	25 (78.1)	67 (69.8)
有害事象	1 (3.1)	2 (6.3)	3 (9.4)	6 (6.3)
原疾患の悪化	19 (59.4)	15 (46.9)	13 (40.6)	46 (47.9)
患者の意思	1 (3.1)	2 (6.3)	1 (3.1)	4 (4.2)
その他	0	1 (3.1)	6 (18.8)	7 (7.3)[d]
不明	1 (3.1)	0	2 (6.3)	3 (3.1)
クロスオーバー（ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤からオラパリブ移行）投与例	-	-	14 (43.8)	-
クロスオーバー投与継続例	-	-	5 (15.6)	-
クロスオーバー投与中止例	-	-	9 (28.1)	-
原疾患の悪化	-	-	5 (15.6)	-
患者の意思	-	-	4 (12.1)	-

a　同意取得例
b　投与例から割合を算出
c　CRF の中止モジュールを用いて抽出、投与中止例に相当
d　400 mg bd 群での投与中止理由「その他」の内容：臨床症状の悪化
　ドキソルビシン群での投与中止理由「その他」の内容：治験担当医師の判断、生涯累積量に到達、CT スキャンによる PD 確定、効果欠如のため通常医療に変更、ドキソルビシン 6 サイクルの治療完了（2 例）
D0810C00012 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

FAS は割り付けされた 97 例、安全性解析対象集団はドキソルビシンの投与を受けなかった 1 例を除いた 96 例とした。

2.7.6.2.17.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 191に示す。

年齢、人種及び民族に関しては、3 群間で均衡がとれていた。患者の大部分（98%）が白人で平均年齢 55 歳（範囲 35～81 歳）であった。民族は、全体の約 30%がアシュケナージ系ユダヤ人、2%がセファルディであった。

表 191　人口統計学的及びその他の基準値の特性：FAS（D0810C00012 試験）

	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	ドキソルビシン群 33 例
年齢（歳）			
例数	32	32	33
平均（SD）	57.2 (8.53)	53.8 (8.77)	54.3 (9.32)
中央値（範囲）	58.5 (45 to 77)	53.5 (35 to 76)	53.0 (43 to 81)
年齢区分（歳）、例数（%）			
<50	7 (21.9)	10 (31.3)	12 (36.4)
≥50～<65	20 (62.5)	18 (56.3)	17 (51.5)
≥65	5 (15.6)	4 (12.5)	4 (12.1)
人種、例数（%）			
白人	31 (96.9)	32 (100.0)	32 (97.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (3.1)	0	1 (3.0)
民族、例数（%）			
アフリカ系カリブ人	0	0	1 (3.0)
アシュケナージ系ユダヤ人	8 (25.0)	10 (31.3)	11 (33.3)
セファルディ	0	0	2 (6.1)
該当なし	20 (62.5)	21 (65.6)	19 (57.6)
その他	4 (12.5)	1 (3.1)	0

SD：標準偏差
D0810C00012 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

スクリーニング時の ECOG PS は、97 例中 4 例（200 mg bd 群 3 例、400 mg bd 群 1 例）のみ 2 で、その他は 1 以下であった。

本試験の患者集団は、標的集団（IIIB/IIIC/IV 期の進行卵巣癌）を代表するものであると考えられた。

2.7.6.2.17.2.3　有効性の結果

57 件の PFS イベントが発現した時点（PFS 一次解析のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、最終 OS を除く全有効性評価項目を分析した。最終 OS 解析は、OS の最終解析のためのデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の後に実施した。

2.7.6.2.17.2.3.1 主要評価項目（主要項目）：PFS

PFS 解析のデータカットオフ時点での治験担当医師判定による病勢進行状態を表 192に示す。全体で 97 例中 59 例（60.8%）の進行イベントが得られたことから、本データは PFS の解析に十分なデータであることが示された。RECIST ガイドラインによる進行のない死亡は 4 例であった。

表 192 PFS 解析時点での病勢進行状態（治験担当医師による RECIST 評価）：FAS（D0810C00012 試験）

	例数（%）			
	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	オラパリブ併合群 64 例	ドキソルビシン群 33 例
病勢進行状態 [a]				
合計	19 (59.4)	20 (62.5)	39 (60.9)	20 (60.6)
病勢進行	17 (53.1)	19 (59.4)	36 (56.3)	19 (57.6)
死亡 [b]	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (4.7)	1 (3.0)

a RECIST ガイドラインによる評価
b RECIST ガイドラインによる進行のない死亡
注：最終の RECIST 評価後 126 日以降に、ドキソルビシン群の 1 例で病勢進行が認められた。
D0810C00012 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

PFS の統計解析では、オラパリブ併合群とドキソルビシン群の間に統計学的有意差は認められなかった（HR：0.88、80% CI：0.62～1.28、p=0.6604）。オラパリブ 400 mg bd 群 vs ドキソルビシン群（HR：0.86、80% CI：0.56～1.30）の方が、200 mg bd 群 vs ドキソルビシン群（HR：0.91、80% CI：0.60～1.39）より数値的には優れていたが、いずれもドキソルビシンに対し統計学的有意差はなかった（表 193）。

表 193 PFS 解析（治験担当医師による RECIST 評価）の要約：FAS（D0810C00012 試験）

	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	オラパリブ 併合群 64 例	ドキソルビシン群 33 例
イベント数（%）	19 (59.4)	20 (62.5)	39 (60.9)	20 (60.6)
PFS 中央値（月）[a]	6.5	8.8	-	7.1
中央値に対する 80% CI	5.6, 8.0	6.3, 9.2	-	5.5, 7.8
中央値に対する 95% CI	5.5, 10.1	5.4, 9.2	-	3.7, 10.7
治療効果 [b]				
HR	0.91	0.86	0.88	-
80% CI	0.60, 1.39	0.56, 1.30	0.62, 1.28	-
95% CI	0.48, 1.74	0.45, 1.62	0.51, 1.56	-
両側 p 値 [c]	0.7794	0.6316	0.6604	-

注：治療、*BRCA* 状況及び白金製剤感受性を要因として、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を実施。HR<1 はオラパリブを支持
a Kaplan-Meier 推定値

b ドキソルビシン群に対する一対比較
c オラパリブ併合群 vs ドキソルビシン群の比較での統計学的有意水準は 4%（両側）とした。オラパリブ 200 mg bd 群及び 400 mg bd 群とドキソルビシン群との個別の比較での統計学的有意水準も閉手順を用いて 4%（両側）とした（高用量から先に比較）。
D0810C00012 試験の治験総括報告書 表 19 から引用

PFS（中央値）は本患者集団で予測されるより長く、オラパリブ 200 mg bd 群 6.5 カ月、オラパリブ 400 mg bd 群 8.8 カ月及びドキソルビシン群 7.1 カ月であったが、両オラパリブ群とドキソルビシン群間に統計学的有意差はなかった。

2.7.6.2.17.2.3.2 主要評価項目（副次的項目）

有効性の主要な副次的評価項目の要約を表 194に示す。

表 194 主要な副次的有効性評価項目の要約：FAS（D0810C00012 試験）

	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	ｵﾗﾊﾟﾘﾌﾞ併合群 64 例	ﾄﾞｷｿﾙﾋﾞｼﾝ群 33 例
ORR、奏効例数（%）[a]	8 (25.0)	10 (31.3)	18 (28.1)	6 (18.2)
DCR[b]、例数（%）	21 (65.6)	21 (65.6)	42 (65.6)	19 (57.6)
DOR の中央値（月）[c, d]	5.95	6.80	6.24	5.49
標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の中央値（範囲）、cm	-15.90 (-75.30 to 31.48)	-24.60 (-100.00 to 51.10)	-23.15 (-100.00 to 51.10)	-14.30 (-87.50 to 32.40)
RECIST ガイドラインに基づく奏効例	8 (25.0)	12 (37.5)	20 (31.3)	9 (27.3)
CA-125 に基づく奏効例	11 (34.4)	18 (56.3)	29 (45.3)	11 (33.3)
RECIST 奏効確定例及び/又は CA-125 奏効確定例 [e]	12 (37.5)	19 (59.4)	31 (48.4)	13 (39.4)
最終 OS[g]				
死亡例数（%）	9 (28.1)	11 (35.5)	20 (31.7)	13 (39.4)
治療効果 [f]				
HR	0.67	1.09	0.85	-
80% CI	0.37, 1.17	0.63, 1.85	0.54, 1.36	-
95% CI	0.27, 1.57	0.47, 2.47	0.42, 1.77	-
両側 p 値	0.3557	0.8435	0.6525	-

a 最良総合効果の CR：0 例、PR：24 例
b 確定された CR、PR 及び 4 カ月を越えて持続する SD
c 奏効例のみ
d Kaplan-Meier 推定値に基づく
e RECIST ガイドラインによる進行を認めない CA-125 奏効
f ドキソルビシン群に対する一対比較
g オラパリブ 400 mg bd 群の 1 例は白金製剤感受性の共変量レベルが不完全であったため統計解析モデルから除外した。したがって、例数を 31 例（併合群は 63 例）で算出した。
D0810C00012 試験の治験総括報告書 Synopsis 表 S3 及び治験総括報告書 Errata List 表 3 から作成

2.7.6.2.17.2.3.2.1 客観的奏効

最良総合効果

RECIST ガイドラインに基づく治験担当医師の判定による最良総合効果で、CR は 0 例、PR は 24 例（オラパリブ 200 mg bd 群：8 例 25.0%、オラパリブ 400 mg bd 群：10 例 31.3%、ドキソルビシン群：6 例 18.2%）であった。オラパリブ 400 mg bd 群において、未確定の CR 1 例、未確定の PR 1 例が認められた。ドキソルビシン群では、3 例に未確定の CR が認められた。

客観的奏効率（ORR）

ORR はオラパリブ 400 mg bd 群で最も高かった（表 194）。RECIST ガイドラインに基づく治験担当医師の判定による ORR（FAS）において、オラパリブ併合群及び 400 mg bd 群のいずれも片側 10%での統計学的有意を示したが、従来の両側 5%では統計学的有意とならなかった（オッズ比〔80% CI〕は 200 mg bd 群：1.90〔0.84～4.40〕、400 mg bd 群：2.69〔1.22～6.16〕及び併合群 2.27〔1.13～4.79〕）。

病勢コントロール率（DCR）

DCR（確定された CR、PR 及び SD >4 カ月）は各群 55%超に認められた（表 194）。

2.7.6.2.17.2.3.2.2 全奏効期間

DOR（中央値）はオラパリブ 200 mg bd 群 5.95 カ月、オラパリブ 400 mg bd 群 6.80 カ月及びドキソルビシン群 5.49 カ月と、いずれの群でも持続効果が認められた（表 194）。

2.7.6.2.17.2.3.2.3 腫瘍サイズ

標的病変の腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率（中央値）は 400 mg bd 群で最も高かったが、両オラパリブ群とドキソルビシン群間で統計学的有意差はなかった（表 194）。

新病変の認められた患者の割合は、ドキソルビシン群（45.5%）と比較し、両オラパリブ群で低かった（200 mg bd 群：28.1%、400 mg bd 群：34.4%）。最も多く認められた新病変は腹膜（全体で 16 例）、肝臓（同 9 例）及び腹水（同 8 例）であった。

2.7.6.2.17.2.3.2.4 CA-125

治験担当医師の判定による RECIST ガイドライン及び CA-125 に基づく奏効（それぞれ単独及び複合評価）を表 194に示す。RECIST ガイドライン及び CA-125 の複合評価に基づいた奏効は 400 mg bd 群で最も高かった。複合評価に基づいた奏効において、ドキソルビシン群と比較して 400 mg bd 群は片側 10%で統計学的に有意であったが、両側 5%では統計学的に有意とならなかった（p=0.0506）。

2.7.6.2.17.2.3.2.5 全生存期間（OS）

OS の統計解析（FAS）では両オラパリブ群とドキソルビシン群との間に統計学的有意差は認められなかった（HR〔80% CI〕200 mg bd 群：0.67〔0.37～1.17〕、400 mg bd 群：1.09〔0.63～1.85〕及び併合群 0.85〔0.54～1.36〕）（表 194）。最終 OS 解析時点での OS 中央値は十分な死亡イベント例数が得られなかったため、オラパリブ群では算出されなかったが、ドキソルビシン群では 18.3 カ月であった。80% CI 下限はオラパリブ 200 mg bd 群 17.1 カ月、400 mg bd 群 13.5 カ月であった。

2.7.6.2.17.2.3.3 副次的評価項目：健康関連の生活の質（HRQoL）

TOI 及び FOSI スコアによるベースラインから第 3 サイクルまでの HRQoL の改善率、又は TOI、FOSI 及び FACT-O 総合スコアによる HRQoL の悪化率について統計学的有意差は認められなかった。しかし、FACT-O 総合スコアによる HRQoL の改善率においては、ドキソルビシン群に対しオラパリブ 400 mg bd 群で統計学的に有意に優れた効果を示した（OR：7.23、80% CI〔2.00～40.71〕、p=0.0392）。また、HRQoL による抗腫瘍効果の副次的解析は、患者数が少数であるため意味のあるデータを引き出せなかった。

2.7.6.2.17.2.4 安全性の結果

PFS 解析のためのデータカットオフ以降、ドキソルビシンからの移行例を含むオラパリブ投与を受けていた患者の有害事象は収集されたが、ドキソルビシン投与を受けていた患者の情報は収集されなかった。このように PFS 解析のためのデータカットオフ以前と、それ以降の OS 解析のためのデータカットオフ時点までの情報収集状況に違いがあるため、本項では特に記載のない限り、PFS 解析のためのデータカットオフ時点の情報について以下に示す。

2.7.6.2.17.2.4.1 曝露状況

PFS 解析のためのデータカットオフ時点での総投与期間（中央値）はオラパリブ 200 mg bd 群 209.0 日、400 mg bd 群 218.0 日及びドキソルビシン群 178.0 日であった。

全体の用量強度（中央値〔実投与量合計/予定投与量合計×100〕）はオラパリブ 200 mg bd 群 99.35%（範囲 49.41～100.00%）、400 mg bd 群 93.53%（範囲 53.20～100.00%）及びドキソルビシン群 82.03%（範囲 33.08～105.25%）であった。

クロスオーバー群（ドキソルビシン群からオラパリブ 400 mg bd 投与へ移行した群）のオラパリブの総投与期間（中央値）は 114.5 日（範囲 1.0～198.0 日）、用量強度（中央値）は 82.87%（範囲 16.67～100.00%）であった。

休薬及び/又は減量を経験した患者の割合は、オラパリブ 200 mg bd 群（50.0%）又はドキソルビシン群（56.3%）と比較して、オラパリブ 400 mg bd 群（71.9%）で高かった。

2.7.6.2.17.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 195に、主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 196にそれぞれ示す。

患者の大部分（95/96 例、99.0%）において 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象による中止例は 6 例（オラパリブ 200 mg bd 群：2 例、400 mg bd 群：1 例、ドキソルビシン群：3 例〔以下同順〕）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 47 例（12 例、12 例、23 例）に認められ、その大部分が治験薬との因果関係が否定できない事象と判断された。オラパリブ 200 mg bd 群の 2 例が有害事象により試験期間中に死亡した。重篤な有害事象は 15 例（5 例、6 例、4 例）に認められ、うち 6 例（4 例、0 例、2 例）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。PFS 解析のためのデータカットオフから最終 OS 解析のためのデータカットオフまでの間に、クロスオーバー群の 24 例（PFS 解析のためのデータカットオフ以降の切替え例を含む）のうち 22 例において有害事象が認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 11 例（うち因果関係が否定できない有害事象は 9 例）、重篤な有害事象は 4 例（うち因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例）、投与中止に至った有害事象は 1 例であった。

表 195　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00012 試験）

有害事象の分類[a]	例数（%）		
	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	ドキソルビシン群 32 例
有害事象発現例数	32 (100.0)	32 (100.0)	31 (96.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	26 (81.3)	29 (90.6)	31 (96.9)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	12 (37.5)	12 (37.5)	23 (71.9)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	7 (21.9)	9 (28.1)	20 (62.5)
死亡に至った有害事象	2 (6.3)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	2 (6.3)	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	5 (15.6)	6 (18.8)	4 (12.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	4 (12.5)	0	2 (6.3)
投与中止に至った有害事象[c]	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (9.4)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (9.4)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による評価
c　表 190の投与中止に至った有害事象の発現例数は、オラパリブ 200 mg bd 群 1 例（3.1%）、オラパリブ 400 mg bd 群 2 例（6.3%）及びドキソルビシン群 3 例（9.4%）であった。表 195と表 190との相違は、CRF の異なるデータ項目で収集したことによるものであったが、投与中止に至った有害事象の総発現例数には影響しなかった。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
D0810C00012 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

全体で（3 群合計）25%以上の患者に発現した有害事象は、悪心（62 例、64.6%）、疲労（49 例、51.0%）、嘔吐（37 例、38.5%）、腹痛（32 例、33.3%）、下痢（28 例、29.2%）、便秘（26 例、27.1%）及び頭痛（24 例、25.0%）であった。群別で最も多く認められた有害事象（各群で 40%以上に発現）は、オラパリブ 200 mg bd 群では悪心（19 例、59.4%）及び疲労（13 例、40.6%）、400 mg bd 群では悪心（25 例、78.1%）、疲労（21 例、65.6%）及び嘔吐（16 例、50.0%）、ドキソルビシン群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（20 例、62.5%）、口内炎（19 例、59.4%）、悪心（18 例、56.3%）、疲労（15 例、46.9%）及び発疹（14 例、43.8%）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された高頻度に認められた有害事象は、オラパリブ 200 mg bd 群で悪心及び疲労、400 mg bd 群で悪心、疲労及び嘔吐、ドキソルビシン群で口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、悪心、疲労及び発疹であった。

大部分の有害事象は CTCAE グレード 1 又は 2 の事象であった。グレード 3 以上の有害事象が認められた患者の割合は、両オラパリブ群と比べてドキソルビシン群で高く、発現件数でも同様であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（オラパリブ 400 mg bd 群 4 例）、疲労（オラパリブ 400 mg bd 群及びドキソルビシン群各 3

例）、発疹（ドキソルビシン群 3 例）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（ドキソルビシン群 12 例）であった。

表 196　主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00012 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]		
	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	ドキソルビシン群 32 例
有害事象発現例数	32 (100.0)	32 (100.0)	31 (96.9)
血液およびリンパ系障害			
貧血	4 (12.5)	10 (31.3)	1 (3.1)
白血球減少症	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)
好中球減少症	1 (3.1)	2 (6.3)	6 (18.8)
胃腸障害			
悪心	19 (59.4)	25 (78.1)	18 (56.3)
嘔吐	11 (34.4)	16 (50.0)	10 (31.3)
下痢	6 (18.8)	12 (37.5)	10 (31.3)
腹痛	12 (37.5)	8 (25.0)	12 (37.5)
消化不良	5 (15.6)	7 (21.9)	7 (21.9)
便秘	9 (28.1)	5 (15.6)	12 (37.5)
口内乾燥	0	4 (12.5)	3 (9.4)
鼓腸	2 (6.3)	4 (12.5)	2 (6.3)
腹部膨満	3 (9.4)	3 (9.4)	5 (15.6)
口内炎	0	0	19 (59.4)
全身障害および投与局所様態			
疲労	13 (40.6)	21 (65.6)	15 (46.9)
無力症	6 (18.8)	11 (34.4)	4 (12.5)
発熱	1 (3.1)	4 (12.5)	4 (12.5)
粘膜の炎症	0	0	7 (21.9)
感染症および寄生虫症			
尿路感染	5 (15.6)	11 (34.4)	4 (12.5)
上気道感染	5 (15.6)	2 (6.3)	2 (6.3)
代謝および栄養障害			
食欲減退	4 (12.5)	5 (15.6)	8 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	2 (6.3)	4 (12.5)	5 (15.6)
神経系障害			
頭痛	7 (21.9)	9 (28.1)	8 (25.0)
浮動性めまい	2 (6.3)	7 (21.9)	3 (9.4)
味覚異常	5 (15.6)	5 (15.6)	0
精神障害			
不眠症	3 (9.4)	4 (12.5)	2 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			

表 196　主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00012 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]		
	オラパリブ 200 mg bd 群 32 例	オラパリブ 400 mg bd 群 32 例	ドキソルビシン群 32 例
咳嗽	6 (18.8)	6 (18.8)	5 (15.6)
呼吸困難	2 (6.3)	2 (6.3)	5 (15.6)
口腔咽頭痛	4 (12.5)	1 (3.1)	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	3 (9.4)	3 (9.4)	14 (43.8)
脱毛症	3 (9.4)	2 (6.3)	7 (21.9)
水疱	0	0	4 (12.5)
紅斑	0	0	6 (18.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	20 (62.5)
そう痒症	0	0	5 (15.6)
血管障害			
高血圧	0	7 (21.9)	1 (3.1)

a　同一症例が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 10.0
D0810C00012 試験の治験総括報告書　表 39 から引用

悪心、嘔吐、疲労、貧血及び好中球減少症などは、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致した。ドキソルビシン群で認められた主な有害事象には、ドキソルビシンに関連する既知の事象（口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹）が含まれていた。

2.7.6.2.17.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.17.2.4.3.1　死亡

試験期間中の死亡例は 96 例中 16 例（オラパリブ 200 mg bd 群：4 例〔12.5%〕、400 mg bd 群：7 例〔21.9%〕、ドキソルビシン群：5 例〔15.6%〕）であり、その大部分（14/16 例、87.5%）が、治験担当医師により卵巣癌の進行によるものと判断された。200 mg bd 群の 1 例が有害事象（MDS）のみにより死亡したと判断され、200 mg bd 群のもう 1 例は病勢進行と有害事象（脳血管発作）による死亡であり、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

OS 解析のデータカットオフ時点における死亡例は、96 例中 33 例（オラパリブ 200 mg bd 群：9 例〔28.1%〕、400 mg bd 群：11 例〔34.4%〕、ドキソルビシン群：13 例〔40.6%〕）であり、その大部分（29/33 例、87.9%）は、治験担当医師により卵巣癌の進行によるものと判断された。PFS 解析時点から OS 解析時点までの新たな死亡例は 17 例であった。クロスオーバー群 24 例（PFS 解析時点以降の切替え例を含む）のうち死亡例は 9 例であった（病勢進行 8 例、理由不明 1 例）。

PFS 解析時点における死亡例の一覧については D0810C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 及び表 11.3.3.2.2 を、叙述については表 11.4.1.1 を参照のこと。OS 解析のデータカットオフ時点における死亡例の一覧については D0810C00012 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1b 及び表 11.3.3.2.2b を、叙述については表 11.4.1.1b を参照のこと。

2.7.6.2.17.2.4.3.2 重篤な有害事象

試験期間中又は投与終了後 30 日以内に重篤な有害事象が 15 例に 21 件認められた（オラパリブ 200 mg bd 群：5 例〔15.6%〕8 件、400 mg bd 群：6 例〔18.8%〕7 件、ドキソルビシン群：4 例〔12.5%〕6 件）。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、腸閉塞（200 mg bd 群及び 400 mg bd 群各 1 例）、疲労（200 mg bd 群及びドキソルビシン群各 1 例）及び脳血管発作（200 mg bd 群 2 例）のみであった。これらの事象のうち、オラパリブ 200 mg bd 群の 4 例（脳血管発作、便秘、MDS、疲労が各 1 例）とドキソルビシン群の 2 例（悪心、嘔吐及び疲労が 1 例、呼吸困難が 1 例）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

死亡を含む重篤な有害事象の一覧については D0810C00012 試験の治験総括報告書の表 11.3.4.2.1、表 11.3.4.2.2 及び表 11.3.4.2.3 を、叙述については表 11.4.2.1 及び表 11.4.2.1b を参照のこと。

2.7.6.2.17.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 6 例に認められた。内訳は、オラパリブ 200 mg bd 群では脳血管発作及び好中球減少症（各 1 例）、400 mg bd 群では悪心及び嘔吐（1 例）、ドキソルビシン群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（2 例）、薬物過敏症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（1 例）であった。投与中止に至ったこれらの有害事象は、すべて治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

なお、上記 6 例以外に、本試験のデータベース固定後の重篤な有害事象として MDS 1 例が報告されている。

2.7.6.2.17.2.4.4 臨床検査値

オラパリブ 200 mg bd、400 mg bd 又はドキソルビシン投与後の血液学的検査値及び生化学検査値のベースラインからの変化量は、平均値の経時的変化及びベースラインからの変化のいずれでも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.17.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

スクリーニング時のバイタルサインは、大部分の患者が正常値であった。試験期間中の血圧（収縮期及び拡張期）、心拍数及び体重の平均値に目立った変化はなかった。概して、オラパリブ又はドキソルビシン投与後のバイタルサインでの臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中に有害事象として報告された個々のバイタルサインの変化はわずかであった。

2.7.6.2.17.3 結論

- 本試験の患者集団は、標的集団（ステージ IIIB/IIIC/IV 期の進行卵巣癌）を代表するものであった。

- g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者において、オラパリブ単剤投与はドキソルビシンと同様の抗腫瘍活性を有していた。治験担当医師判定による PFS の統計解析では、オラパリブ単剤投与（併合群）とドキソルビシン投与との間に統計学的有意差は示されなかった（HR：0.88、80% CI：0.62～1.28、p=0.6604）。
- PFS（中央値）は本患者集団で予測されるより長く、オラパリブ 200 mg bd 群 6.5 カ月、400 mg bd 群 8.8 カ月、ドキソルビシン群 7.1 カ月であったが、両オラパリブ群とドキソルビシン群間に統計学的有意差はなかった。
- 治験担当医師の判定による RECIST ガイドラインによる PFS 解析結果は、オラパリブ 400 mg bd 群 vs ドキソルビシン群（HR：0.86、80% CI：0.56～1.30）の方が、オラパリブ 200 mg bd 群 vs ドキソルビシン群（HR：0.91、80% CI：0.60～1.39）より数値的には優れていたが、いずれもドキソルビシンに対し統計学的有意差はなかった。
- HRQoL 研究の目的は、無作為化比較試験での本特定患者集団における FACT-O 質問票を用いたデータ収集の実現可能性を評価することであった。本試験から得られた所見は、実施可能性を示唆するものであったが、病勢進行が発現するまでの治療サイクルごとの観察時点を増やすことにより更に意味のあるデータを引き出せる可能性があり、縦断的解析が容易になることも示唆された。当該 HRQoL データの大部分は両剤の有効性所見を支持するものであった。
- オラパリブは概して良好な忍容性を示した。有害事象の大部分が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。本試験で観察された有害事象及び臨床検査値プロファイルは、過去のオラパリブ単剤試験（200 及び 400 mg bd）と一致するものであった。全体で最も多く認められた有害事象（3 群合計）は、悪心、疲労、嘔吐、腹痛、下痢、便秘及び頭痛であった。うち、悪心、疲労及び嘔吐は、オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象と判断されたが、これらの事象はオラパリブに関連した既知の事象であることがわかっている。口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、悪心、疲労及び発疹は、ドキソルビシンとの因果関係が否定できない最も高頻度に認められる有害事象であり、ドキソルビシンの処方情報とも一致した。胃腸毒性、疲労、無力症、貧血、尿路感染、高血圧及び浮動性めまいの増加は、オラパリブ 200 mg bd 群又はドキソルビシン群と比較して、オラパリブ 400 mg bd 群での関連がより高かった。臨床検査値、バイタルサイン又は身体所見など安全性パラメータでの予期せぬ変化、及び新たな安全性上の懸念は、オラパリブ又はドキソルビシン群のいずれにおいても認められなかった。
- オラパリブ 400 mg bd では用量変更がよくみられたが、用量強度は 90%超に維持された。ドキソルビシンの用量強度は約 80%であった。

2.7.6.2.18 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）［国際共同試験］（D0810C00041 試験）

2.7.6.2.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 197に示す。

表 197 試験方法の概略（D0810C00041 試験）

項目	内容
治験の課題	白金製剤感受性の再発漿液性卵巣癌患者を対象にオラパリブとカルボプラチン+パクリタキセルの併用時とカルボプラチン+パクリタキセルの有効性及び忍容性を比較検討する多施設共同非盲検無作為化第 II 相試験
治験の目的	主要目的： • PFS に基づき、オラパリブとカルボプラチン+パクリタキセル 2 剤併用化学療法との併用投与時と、カルボプラチン+パクリタキセル 2 剤併用化学療法の有効性を比較検討する（独立中央判定）。 副次的目的： • OS、腫瘍サイズの変化率、ORR、卵巣癌奏効率（CA-125 値に基づく奏効率〔GCIG 基準〕及び RECIST ガイドラインに基づく奏効率の併合）及び CA-125 値に基づく奏効率（GCIG 基準）に基づき、オラパリブとカルボプラチン+パクリタキセルの併用投与時とカルボプラチン+パクリタキセルの有効性を比較検討する。 • オラパリブとカルボプラチン+パクリタキセル 2 剤併用化学療法との併用投与時とカルボプラチン+パクリタキセル 2 剤併用化学療法の安全性と忍容性を比較検討する。 以下の副次的目的は国内の実施医療機関のみ追加適用された（治験実施計画書の改訂 J1〔2010 年 1 月 29 日作成〕）。 • 日本人患者におけるオラパリブとカルボプラチン+パクリタキセルの薬物相互作用について、オラパリブ単独投与時の血漿中濃度プロファイルとカルボプラチン+パクリタキセル 2 剤併用化学療法と併用したときの血漿中濃度プロファイルを比較検討する。 探索的目的： • バイオマーカー解析のために保管されていた腫瘍検体を利用してオラパリブに高い感受性を示す腫瘍を過去に遡り評価する。
治験デザイン	非盲検、無作為化、第 II 相試験 本試験はオラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群及びカルボプラチン+パクリタキセル併用群の 2 つの投与群から構成され、各投与群は併用投与期と維持投与期の 2 つのフェーズより構成されている。 試験のフローチャートを図 47に示す。
対象	組織学的又は細胞学的に、漿液性卵巣癌と診断された 18 歳以上の女性
症例数	目標症例数：約 150 例（オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群：カル

表 197　試験方法の概略（D0810C00041 試験）

項目	内容
	ボプラチン+パクリタキセル群=1：1） 割付け例数：計 162 例（オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群：81 例、カルボプラチン+パクリタキセル群：81 例）
治験薬	被験薬：オラパリブ 50 mg カプセル 併用薬：カルボプラチン+パクリタキセル
用法・用量	• オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群（O/C4/P 群） 併用投与期（オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用） オラパリブ経口投与（各サイクル〔21 日間〕の投与 1～10 日目に 200 mg bd）とカルボプラチン静脈内投与（各サイクル〔21 日間〕の投与 1 日目に AUC 4）+パクリタキセル静脈内投与（各サイクル〔21 日間〕の投与 1 日目に 175 mg/m^2）を 6 サイクル（少なくとも 4 サイクル）併用した。 維持投与期 オラパリブ 400 mg bd の単独投与を継続した（投与 1～21 日目）。 • カルボプラチン+パクリタキセル群（C6/P 群） 併用投与期（カルボプラチン+パクリタキセル併用） カルボプラチン静脈内投与（各サイクル〔21 日間〕の投与 1 日目に AUC 6）+パクリタキセル静脈内投与（各サイクル〔21 日間〕の投与 1 日目に 175 mg/m^2）を 6 サイクル併用した。 維持投与期 治験での治療は行わなかった。 なお、日本人患者のみを対象とした薬物動態評価では以下の変更を行った（図 47）。 サイクル 1 開始 3 日前にオラパリブ（200 mg を朝のみ）を単独投与した。サイクル 2 で、オラパリブ（200 mg bd）を 2 日目（夜投与）から 11 日目（朝投与）まで投与した。当該サイクル 2 の 1 日目よりカルボプラチン（AUC 4）+パクリタキセル（175 mg/m^2）を併用静脈内投与した。
投与期間	併用投与期：6 サイクル（1 サイクル 21 日、オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群では少なくとも 4 サイクル） 維持投与期： オラパリブ群：病勢進行又は他の中止基準に該当するまで投与継続可能とした。 カルボプラチン+パクリタキセル群：当該 2 剤併用化学療法終了後、維持投与期に移行したが、治験としての治療は行わなかった。病勢進行又は他の中止基準に該当するまで維持投与期として試験の評価が継続された。
評価項目	主要評価項目： PFS 副次的評価項目： 有効性 • OS、腫瘍サイズの変化率、ORR、卵巣癌奏効率（CA-125 値に基づく奏効率〔GCIG 基準〕及び RECIST ガイドラインに基づく奏効率の併合）、CA-125 値に基づく奏効率（GCIG 基準） 以下については、OS の最終解析時に探索的に実施された（治験総括報告書補遺 2 で

表 197　試験方法の概略（D0810C00041 試験）

項目	内容
	報告）。 • TFST、TSST 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン、心電図検査、身体所見 薬物動態 オラパリブ：C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$ カルボプラチン：C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC パクリタキセル：C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、AUC 曝露量比（併用投与/単独投与）：C_{max}、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$又は AUC
解析方法	有効性解析対象集団（FAS）は、ITT の原則に則り、無作為割り付けされたすべての患者を含めた。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての患者とした。薬物動態解析対象集団は、十分な薬物動態プロファイルが得られた患者とした。 主要評価項目である PFS は、FAS を対象に、RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づき、盲検下で独立して中央評価を行った。投与群間の比較は、過去に受けた白金製剤を含む治療数（1 レジメン又は 2 レジメン以上）及び前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間（6～12 カ月又は 12 カ月超）を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて行った。PFS の Kaplan-Meier プロットは投与群ごとに示した。 OS は、主要評価項目である PFS に対する解析と同様に、層別 log-rank 検定を用いて評価する計画であったが、生存症例数が少なかったため実施しなかった。OS の Kaplan-Meier プロットは投与群ごとに示した。 投与 9 週目及び 18 週目における腫瘍サイズの変化率は、標的病変の最長径の総和におけるベースラインからの変化量に基づき患者ごとに算出した。腫瘍サイズの変化に対するオラパリブの効果は、投与 9 週目及び 18 週目に ANCOVA モデルにより評価した（共変量：ベースラインの腫瘍サイズ、過去に受けた白金製剤を含む治療数〔1 レジメン又は 2 レジメン以上〕及び前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間〔6～12 カ月又は 12 カ月超〕）。 ORR、卵巣癌奏効率及び CA-125 奏効率は、ロジスティック回帰により解析した。この解析では、過去に受けた白金製剤を含む治療数（1 レジメン又は 2 レジメン以上）及び前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間（6～12 カ月又は 12 カ月超）を調整因子とした。治療効果は、調整済みオッズ比及びその片側 80%及び両側 95% CI を用いて評価した。 安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に、オラパリブの安全性評価データ及び曝露プロファイルの評価により行った。評価項目は、すべての患者から得た有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査データとした。安全性評価項目に関する正式な解析は実施しなかった。 日本人患者におけるオラパリブとカルボプラチン+パクリタキセルの薬物相互作用の評価を行った。オラパリブ単独投与時とカルボプラチン+パクリタキセル併用投与時にオラパリブ、カルボプラチン（非結合型）及びパクリタキセルの血漿中濃度を測定し、薬物動態解析を行った。薬物動態解析対象集団を対象に、C_{max} 及び AUC を評

表 197　試験方法の概略（D0810C00041 試験）

項目	内容
	価パラメータとして相互作用を評価した。
治験実施施設	43 施設（日本他計 12 カ国）
治験期間	2010 年 2 月 12 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験総括報告書補遺 2 のデータカットオフ日）

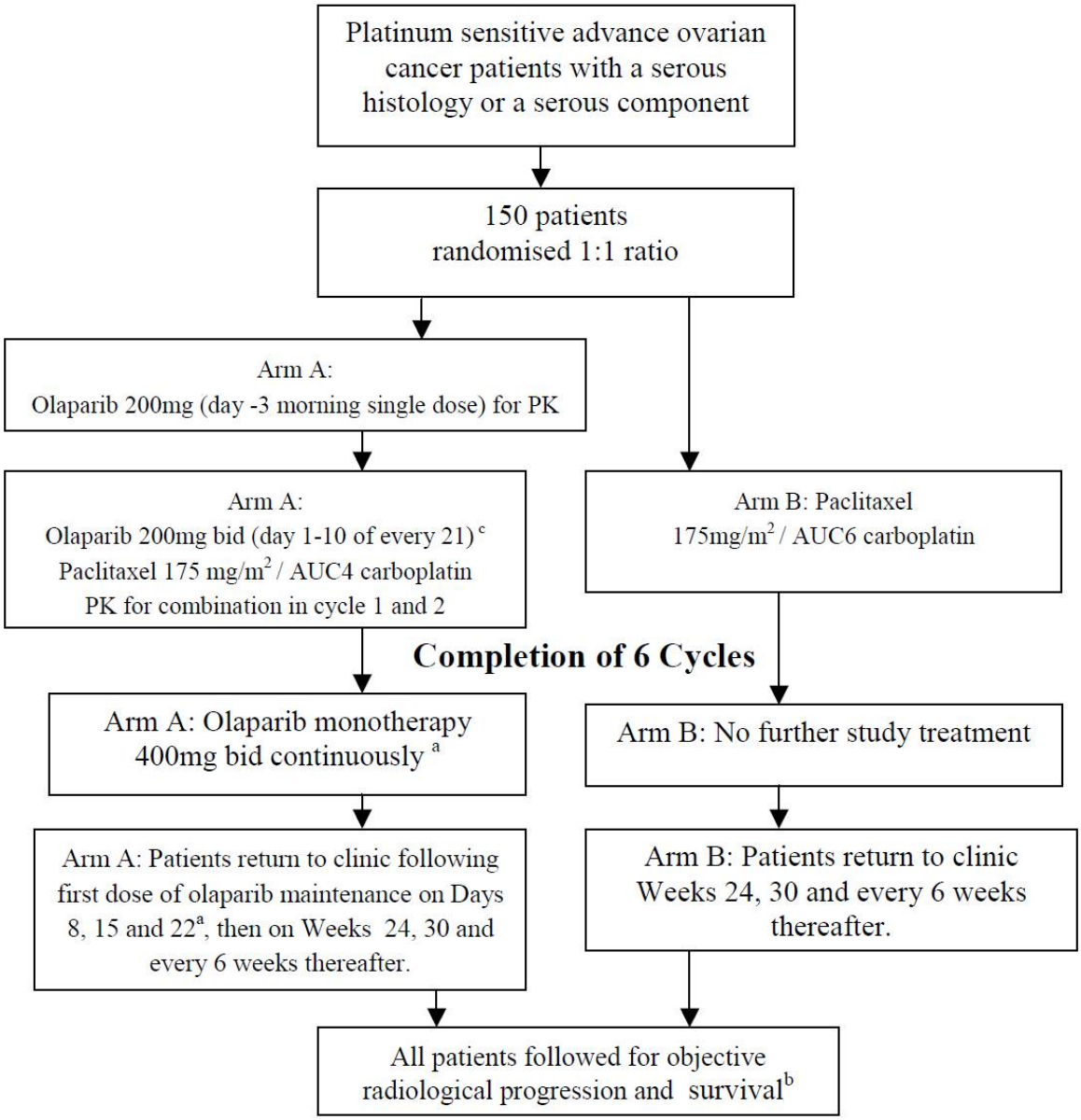


図 47　　試験のフローチャート（D0810C00041 試験）

a　サイクル 6 完了以降は（化学療法終了 21 日後）、オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群に無作為割り付けされた患者は、維持投与期でオラパリブ 400 mg bd の単独投与を継続することとした。注：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセルの併用療法の中止患者は、併用投与期で 4 サイクル以上の治験薬の投与を受け、併用投与期完了からオラパリブ維持投与開始までの間に他の抗癌治療を受けていない場合に限り、維持投与期へ移行できることとした。オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群に無作為割り付けされた化学療法 4 サイクル未完了の患者は以降に治験薬投与を受けることはなく、他の治療選択については治験担当医師の判断に委ねることとした。

b　RECIST ガイドライン（第 1.1 版）の判定基準による客観的病勢進行確認後は、PFS の最終解析まで（同意撤回や死亡となった場合を除き）、患者の生存状況評価を継続することとした。

c　サイクル 2 の投与 2 日目からオラパリブ投与

D0810C00041 試験の治験実施計画書の改訂 J2　図 1.1 から引用

2.7.6.2.18.2 試験成績

2.7.6.2.18.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 198に示す。

本試験に 173 例が登録され、このうち 162 例が無作為割り付け（各群 81 例ずつ）され、うち 156 例（オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群〔O/C4/P 群〕：81 例、カルボプラチン+パクリタキセル群〔C6/P 群〕：75 例）に治験薬が投与された。無作為割り付けされた 162 例のうち、121 例（O/C4/P 群：66 例、C6/P 群：55 例）が維持投与期に移行した。

主要評価項目解析のためのデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 123 例（O/C4/P 群：67 例、C6/P 群：56 例）が試験を継続、PFS 追跡中又は生存しており、O/C4/P 群 67 例のうち 23 例がオラパリブの投与を継続していた。

無作為割り付けされた 162 例を FAS とし、治験薬が投与された 156 例（O/C4/P 群：81 例、C6/P 群：75 例）を安全性解析対集団に含めた。FAS より追跡調査の RECIST 評価ができなかった 10 例（いずれも C6/P 群、治験薬非投与例：6 例、試験中止例〔サイクル 1 投与後〕：4 例）を除いた 152 例を探索的解析集団に含めた。

表 198 症例の内訳（全登録患者）（D0810C00041 試験）

	例数（%）		
	O/C4/P 群	C6/P 群	合計
登録例 [a]	—	—	173
無作為割付け例 [b]	81 (100.0)	81 (100.0)	162 (100.0)
オラパリブ投与例 [b]	81 (100.0)	—	—
カルボプラチン投与例 [b]	81 (100.0)	75 (92.6)	156 (96.3)
パクリタキセル投与例 [b]	81 (100.0)	75 (92.6)	156 (96.3)
データカットオフ時のオラパリブ投与継続例 [c]	23 (28.4)	—	—
オラパリブ投与中止例	58 (71.6)	—	—
有害事象	10 (12.3)	—	—
病勢進行	34 (42.0)	—	—
患者の投与継続拒否	6 (7.4)	—	—
その他	8 (9.9)	—	—
データカットオフ時のカルボプラチン投与継続例	0	0	0
カルボプラチン投与中止例 [c]	81 (100.0)	75 (100.0)	156 (100.0)
有害事象	14 (17.3)	12 (16.0)	26 (16.7)
病勢進行	3 (3.7)	3 (4.0)	6 (3.8)
患者の投与継続拒否	1 (1.2)	4 (5.3)	5 (3.2)
化学療法の最大サイクルに到達	58 (71.6)	55 (73.3)	113 (72.4)
その他	5 (6.2)	1 (1.3)	6 (3.8)
データカットオフ時のパクリタキセル投与継続例	0	0	0
パクリタキセル投与中止例 [c]	81 (100.0)	75 (100.0)	156 (100.0)
有害事象	11 (17.3)	7 (9.3)	18 (11.5)
病勢進行	3 (3.7)	3 (4.0)	6 (3.8)

表 198　症例の内訳（全登録患者）（D0810C00041 試験）

	例数（%）		
	O/C4/P 群	C6/P 群	合計
患者の投与継続拒否	1 (1.2)	4 (5.3)	5 (3.2)
化学療法の最大サイクルに到達	58 (71.6)	56 (74.7)	114 (73.1)
その他	8 (9.9)	5 (6.7)	13 (8.3)
データカットオフ時の試験継続例 [b]	67 (82.7)	56 (69.1)	123 (75.9)
維持投与期移行例 [b]	66 (81.5)	55 (67.9)	121 (74.7)

a　同意取得例
b　無作為割付け例から割合を算出
c　投与例から割合を算出
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 11 から引用

2.7.6.2.18.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性及びベースライン時における患者特性をそれぞれ表 199及び表 200に示す。

年齢及び人種は両群で均衡がとれていた。患者の 85.8%が白人で平均年齢は 58.5 歳（範囲：27～79 歳）であった。本試験には、過去に白金製剤を含む化学療法を受けた白金製剤感受性漿液性卵巣癌患者の特性を反映した集団を組み入れるよう設定しており、割り付けられた患者の人口統計学的及びその他の基準値の特性は、対象集団を代表するものであった。ベースライン時の重要な予後因子については投与群間で均衡がとれており、有効性及び安全性解析から引き出される結論を妥当なものとした。

表 199　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0810C00041 試験）

	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 81 例	合計 162 例
年齢			
例数	81	81	162
平均値（SD）	57.9 (10.0)	59.0 (10.7)	58.5 (10.3)
中央値（範囲）	59.0 (27-78)	62.0 (31-79)	60.0 (27-79)
年齢区分（歳）、例数（%）			
<50	15 (18.5)	17 (21.0)	32 (19.8)
≥50～<65	45 (55.6)	40 (49.4)	85 (52.5)
≥65	21 (25.9)	24 (29.6)	45 (27.8)
人種、例数（%）			
白人	70 (86.4)	69 (85.2)	139 (85.8)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	2 (2.5)	2 (1.2)
アジア人	8 (9.9)	8 (9.9)	16 (9.9)

表 199　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0810C00041 試験）

	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 81 例	合計 162 例
アメリカインディアン/アラスカ先住民	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
その他	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.9)

O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
SD：標準偏差
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

表 200　ベースライン時における患者特性（FAS）（D0810C00041 試験）

	例数（%）		
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 81 例	合計 162 例
白金製剤を含む化学療法治療数			
1	58 (71.6)	53 (65.4)	111 (68.5)
>1	23 (28.4)	28 (34.6)	51 (31.5)
前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間			
>6～≤12 カ月	39 (48.1)	40 (49.4)	79 (48.8)
>12 カ月	42 (51.9)	41 (50.6)	83 (51.2)
ECOG PS			
(0) 日常生活が制限なく行える	58 (71.6)	63 (77.8)	121 (74.7)
(1) 激しい活動は制限される	21 (25.9)	15 (18.5)	36 (22.2)
(2) 日中の 50%以上はベッド外で過ごす	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.9)
判定不能	0	2 (2.5)	2 (1.2)
BRCA 変異*			
BRCA1	7 (8.6)	10 (12.3)	17 (10.5)
BRCA2	5 (6.2)	2 (2.5)	7 (4.3)
陰性	3 (3.7)	8 (9.9)	11 (6.8)
不明	66 (81.5)	61 (75.3)	127 (78.4)
原発腫瘍部位			
腹膜	3 (3.7)	1 (1.2)	4 (2.5)
卵巣	69 (85.2)	72 (88.9)	141 (87.0)
卵管	4 (4.9)	2 (2.5)	6 (3.7)
原発性腹膜	4 (4.9)	3 (3.7)	7 (4.3)
その他	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (1.9)
判定不能	0	1 (1.2)	1 (0.6)

O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
*　主要評価項目（PFS）解析時点で確認されていた *BRCA* 変異状態。最終 OS 解析時点における *BRCA* 変異状態は、2.7.6.2.18.2.3.1項の最後に記載した。
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.7.6.2.18.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.18.2.3.1　主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

本試験では、C6/P 群と比較し、O/C4/P 群において統計学的に有意な PFS（独立中央判定）の改善が認められ、主要評価項目を達成した。HR は 0.51（95% CI：0.34～0.77、p=0.0012）であり、これは、試験期間を通して O/C4/P 投与により病勢進行のリスクを 49%減少させたことに相当した（表 202）。PFS の中央値は O/C4/P 群 12.2 カ月、C6/P 群 9.6 カ月であった。投与開始約 7 カ月以降に、O/C4/P 群と C6/P 群の Kaplan-Meier 曲線に乖離がみられたことから、オラパリブによる PFS の改善が示唆された。併用投与期に PFS のイベントがみられた患者数はごく少数（O/C4/P 群：2 例、C6/P 群：3 例）であった（図 48）。進行が認められた患者は、C6/P 群（55/81 例、67.9%）と比較し、O/C4/P 群（47/81 例、58.0%）でわずかに少なかった。また、同意を撤回した患者は、O/C4/P 群（2/81 例、2.5%）と比較し、C6/P 群（12/81 例、14.8%）で多かった（表 201）。

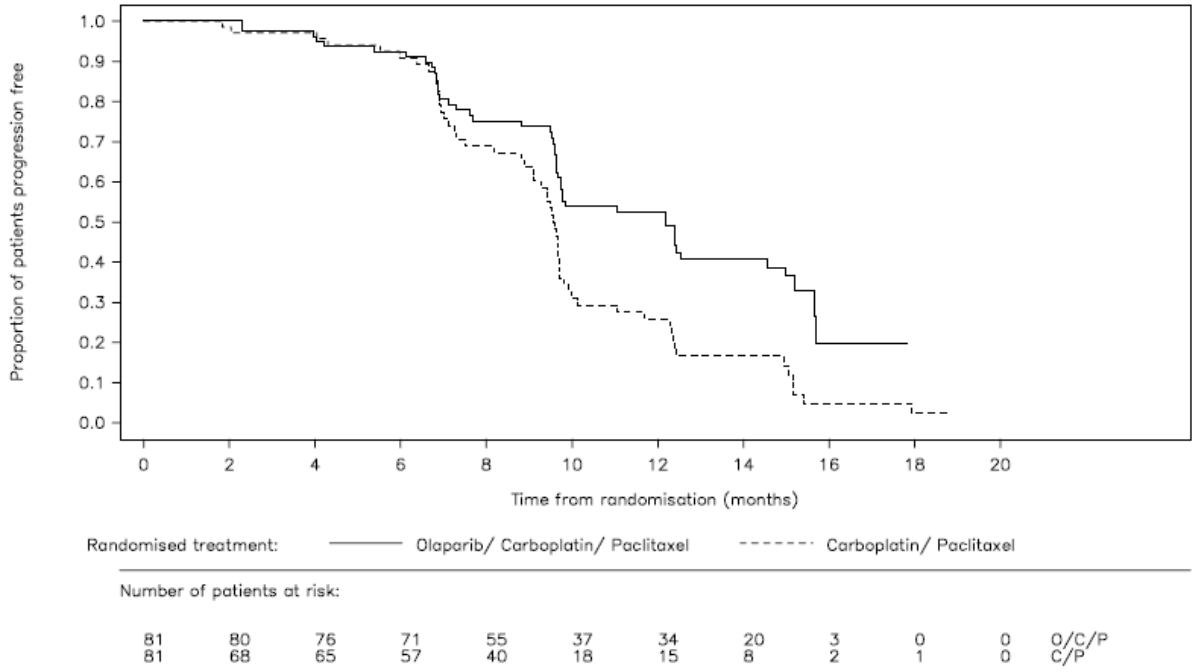


図 48　　PFS の Kaplan-Meier プロット（独立中央判定）（FAS）（D0810C00041 試験）

D0810C00041 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

表 201　PFS 評価（RECIST ガイドラインに基づく独立中央判定）時の進行状況（FAS）（D0810C00041 試験）

	例数（%）	
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 81 例
進行 [a]	47 (58.0)	55 (67.9)
非進行	34 (42.0)	26 (32.1)
RECIST による進行又は死亡による打切り例 [b]	1 (1.2)	3 (3.7)
解析時生存例	31 (38.3)	10 (12.3)
試験中止例	0	1 (1.2)
同意撤回例	2 (2.5)	12 (14.8)

a　2 つ以上の評価不能な腫瘍評価をした直後に発生したものを除く進行イベント、あるいは RECIST ガイドラインの判定基準に基づく進行を認めない死亡
b　2 つ以上の評価不能な腫瘍評価をした直後に発生した進行イベント
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

白金製剤感受性及び白金製剤の前治療の回数による PFS（独立中央判定）のサブグループ解析の結果は、PFS の主解析の結果と一致していた（表 202）。治験総括報告書における PFS の主解析時点では、*BRCA* 変異の有無別のサブグループ解析は、*BRCA* 変異状態が判明している患者数が少ないため、実施しなかった。

その後、本試験参加時に別途同意が得られていた患者において、保存されていた腫瘍組織検体を用いてレトロスペクティブに *BRCA* 変異状態の評価を行った。その結果、162 例中 107 例（66.0%）の *BRCA* 遺伝子変異状態が確認された（*BRCA* 変異陽性例：O/C4/P 群 20 例 vs C6/P 群 21 例、*BRCA* 変異陰性例：同 30 例 vs 29 例、*BRCA* 意義不明の変異：同 4 例 vs 3 例）。この結果を以って、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点における探索的 *BRCA* 変異別サブグループ解析を再実施したところ、*BRCA* 変異陽性患者においても C6/P 群と比較し、O/C4/P 群で統計学的に有意な PFS の改善が認められた。HR は 0.21（両側 95% CI：0.08～0.55、両側 p=0.0015）であり、これは、試験期間を通して O/C4/P 投与により病勢進行のリスクを 79%減少させたことに相当した。

表 202　PFS のサブグループ解析結果の要約（FAS）（D0810C00041 試験）

サブグループ	投与群	例数	イベント数（%）	治療効果				
				HR	片側 80% CI	両側 95% CI	片側 p 値	両側 p 値
全体	O/C4/P 群	81	47 (58.0)	0.51	0.61	0.34, 0.77	0.0006	0.0012
	C6/P 群	81	55 (67.9)					
前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間：>6～≤12 カ月	O/C4/P 群	39	26 (66.7)	0.63	0.80	0.36, 1.10	0.0507	0.1014
	C6/P 群	40	27 (67.5)					
前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間：>12 カ月	O/C4/P 群	42	21 (50.0)	0.40	0.52	0.22, 0.73	0.0013	0.0026
	C6/P 群	41	28 (68.3)					
過去に受けた白金製剤を含む治療数：1	O/C4/P 群	58	35 (60.3)	0.52	0.64	0.32, 0.85	0.0042	0.0085
	C6/P 群	53	38 (71.7)					
過去に受けた白金製剤を含む治療数：>1	O/C4/P 群	23	12 (52.2)	0.47	0.66	0.22, 1.02	0.0276	0.0552
	C6/P 群	28	17 (60.7)					

O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.8 から抜粋

2.7.6.2.18.2.3.2 副次的評価項目

2.7.6.2.18.2.3.2.1 全生存期間（OS）

OS の最終解析（全患者数に対する死亡例数：62%〔20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ〕）の結果、HR は 1.17（95% CI：0.79～1.73、p=0.4379）で、両群間に統計学的に有意な差は認められず、O/C4/P 群及び C6/P 群の OS の中央値（Kaplan-Meier 法より算出）は 33.8 カ月及び 37.6 カ月であった。この結果は、全患者数に対する死亡例数が 38%〔20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ〕時点の OS の中間解析結果（HR 1.37〔95% CI：0.83～2.27、p=0.2238〕、両群間で有意差なし）とも一貫性がみられた。OS の中間解析時では、イベント数が十分ではなかったため、中央値を算出することができなかった。

OS の最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点（*BRCA* 変異陽性患者数に対する死亡例数：49%）において実施した OS の探索的 *BRCA* 変異別サブグループ解析（O/C4/P 群：20 例、C6/P 群：21 例）の結果、HR は 1.28（95% CI：0.39～4.18、p=0.6861）で、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。OS の中央値は C6/P 群で 39.2 カ月であった。O/C4/P 群では OS の中央値は算出できなかった。

2.7.6.2.18.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化

投与 9 週目における O/C4/P 群及び C6/P 群の腫瘍サイズの変化率の最小二乗平均値は、それぞれ-38.4%及び-39.1%、最小二乗平均値の差は 0.7（95% CI：-10.1～11.5、p=0.8979）であった。同様に、投与 18 週目における O/C4/P 群及び C6/P 群の最小二乗平均値はそれぞれ-53.7%及び-52.5%、最小二乗平均値の差は-1.1（95% CI：-12.8～10.5、p=0.8467）であった。投与 9 週目又は投与 18 週目における腫瘍サイズの変化率に、O/C4/P 群と C6/P 群の間で統計学的に有意な差はなかった（表 203）。

表 203 投与 9 及び 18 週目における腫瘍サイズの変化率（FAS）（D0810C00041 試験）

	投与 9 週目		投与 18 週目	
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 81 例	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 81 例
例数	70[a]	67[a]	78[b]	71[b]
最小二乗平均値（SE）	-38.4 (4.0)	-39.1 (4.0)	-53.7 (4.3)	-52.5 (4.4)
群間差				
最小二乗平均値（SE）	0.7 (5.5)		-1.1 (5.9)	
95% CI	-10.1, 11.5		-12.8, 10.5	
両側 p 値	0.8979		0.8467	

a 9 週目の腫瘍評価データが欠測又は評価不能であった 25 例（O/C4/P 群：11 例、C6/P 群：14 例）を解析より除外した（欠測に一貫性なし）。更に 6 例（各群 3 例）のデータ（初期の腫瘍病変値）を線形回帰解析で補完した。

b 18 週目の腫瘍評価データが欠測又は評価不能であった 13 例（O/C4/P 群：3 例、C6/P 群：10 例）を解析より除外した（欠測に一貫性なし）。更に 37 例（進行の事前エビデンスなし：31 例〔O/C4/P 群：14 例、C6/P 群：17 例〕及び進行の事前エビデンスあり：6 例〔O/C4/P 群：2 例、C6/P 群：4 例〕）のデータ（初期の腫瘍病変値）を線形回帰解析で補完した。

ベースラインの腫瘍サイズ、過去に受けた白金製剤を含む治療数（1 レジメン又は 2 レジメン以上）及び前回の白金製剤を含む治療後から病勢進行までの期間（6～12 カ月又は 12 カ月超）を調整因子とした ANCOVA を用いて解析した。最少二乗平均値の差（<0）は O/C4/P 群を支持するものである。
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

2.7.6.2.18.2.3.2.3　客観的奏効率（ORR）、卵巣癌奏効率、CA-125 奏効率

ORR（RECIST ガイドラインに基づく独立中央判定）は、O/C4/P 群及び C6/P 群でそれぞれ 64.2%（52/81 例）及び 58.0%（47/81 例）と同程度であり、両群間に統計学的に有意な差はなかった（オッズ比 1.30、95% CI：0.68～2.51、p=0.4238）。奏効（CR 又は PR）はほとんど併用投与期に認められたが、C6/P 群の 6 例はカルボプラチン+パクリタキセル投与終了後の次の抗癌治療開始後に奏効が認められた。

卵巣癌の RECIST ガイドラインに基づく奏効率（独立中央判定）は、O/C4/P 群及び C6/P 群でそれぞれ 79.0%（64/81 例）及び 69.1%（56/81 例）と同程度であった（オッズ比 1.69〔95% CI：0.82～3.58〕、p=0.1586）。

CA-125 値に基づく奏効率は O/C4/P 群 59 例及び C6/P 群 50 例で評価した。O/C4/P 群及び C6/P 群でそれぞれ 86.4%（51/59 例）及び 74.0%（37/51 例）と同程度であった（オッズ比 2.19〔95% CI：0.81～6.24〕、p=0.1239）。

2.7.6.2.18.2.3.3　TFST 及び TSST

OS の最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点における TFST 及び TSST を探索的に解析した。全患者を対象とした結果を2.7.6.2.18.2.3.3.1項に、*BRCA* 変異陽性患者（O/C4/P 群：20 例、C6/P 群：21 例）を対象とした結果を2.7.6.2.18.2.3.3.2項に示す。

2.7.6.2.18.2.3.3.1　全患者（FAS）

C6/P 群と比較し、O/C4/P 群において統計学的に有意な TFST のリスク軽減が認められた（HR は 0.60〔95% CI：0.42～0.86〕、p=0.0053）。この結果は、治療効果の PFS への影響がデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点まで継続していたことを示唆している。

一方、TSST（無作為割付けから 2 回目の後治療開始又は死亡：PFS2 の近い値として使用）では、O/C4/P 群と C6/P 群の間には統計学的に有意な差は認めなかった（HR は 0.83〔95% CI：0.57～1.20、p=0.3162〕）。

2.7.6.2.18.2.3.3.2　*BRCA* 変異陽性患者のサブグループ

OS の最終解析のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点において、*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者のサブグループにおける TFST では O/C4/P 群に大きなベネフィットが認められた。C6/P 群に対する HR は 0.12（95% CI：0.04～0.31、p<0.0001）であり、これは FAS での解析結果（HR は 0.60〔95% CI：0.42～0.86、p=0.0053〕）及び *BRCA* 変異陰性/意義不明の変異例のサブグループにおける解析結果（HR は 0.73〔95% CI：0.43～1.27、p=0.2683〕）より優れていた。

BRCA 変異陽性卵巣癌患者のサブグループにおける TSST では、O/C4/P 群にベネフィットが認められた。C6/P 群に対する HR は 0.26（95% CI：0.11～0.59、p=0.0013）であった。この結果か

ら、本試験で認められた *BRCA* 変異陽性患者における PFS のベネフィットは、1 回目の病勢進行以降も持続することが示唆された。

2.7.6.2.18.2.4　薬物動態の結果

薬物動態解析は、6 例の日本人患者のみについて行った。オラパリブ 200 mg の単独投与時（サイクル 1 開始 3 日前）、O/C4/P 併用投与時（サイクル 1 の投与 1 日目、反復投与の初回投与時）及び C4/P 併用投与時（サイクル 2 の投与 1 日目）に採血を行った。

オラパリブ単独投与後及び O/C4/P 併用投与後のオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 49及び表 204に、C4/P 及び O/C4/P 併用投与後のカルボプラチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 50及び表 205に、C4/P 及び O/C4/P 併用投与後のパクリタキセルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 51及び表 206に示す。

オラパリブの曝露量は、C4/P 併用投与による影響をほとんど受けなかった。また、オラパリブは非結合型カルボプラチン又はパクリタキセルの曝露量に影響を及ぼさなかった。

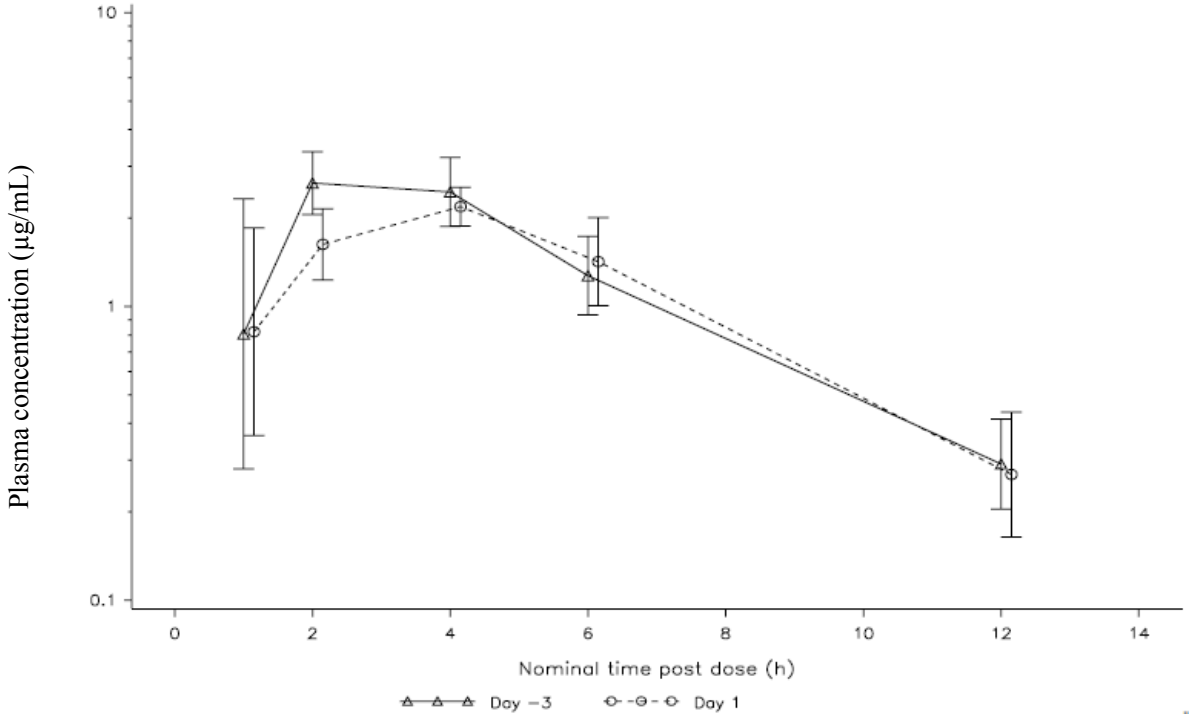


図 49　オラパリブ単独投与後及び O/C4/P 併用投与後のオラパリブの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）

幾何平均値±幾何標準偏差値（GSD）で示した。
△：オラパリブ単独投与（サイクル 1 開始 3 日前）、○：O/C4/P 併用投与（サイクル 1 の投与 1 日目）
D0810C00041 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

表 204　オラパリブ単独投与後及び O/C4/P 併用投与後のオラパリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）

パラメータ	オラパリブ単独投与（サイクル 1 開始 3 日前）6 例	O/C4/P 併用投与（サイクル 1 の投与 1 日目）6 例	処方間の比 [a]（併用/単独）6 例
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (μg·h/mL)	16.11 (18.33)	14.62 (25.77)	0.9492 (0.557 - 1.50)
C_{max} (μg/mL)	3.007 (26.34)	2.259 (16.14)	0.7811 (0.586 - 1.29)
t_{max} (h)	2.000 (1.00 - 3.98)	3.967 (1.00 - 4.00)	NA

$AUC_{(0\text{-}12)}$及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、t_{max} は中央値（範囲）で示す。
a　処方間の比 ＝O/C4/P 併用投与後の $AUC_{(0\text{-}12)}$（又は C_{max}）/オラパリブ単独投与後の $AUC_{(0\text{-}12)}$（又は C_{max}）。算術平均値（範囲）で示す。
NA：該当なし
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

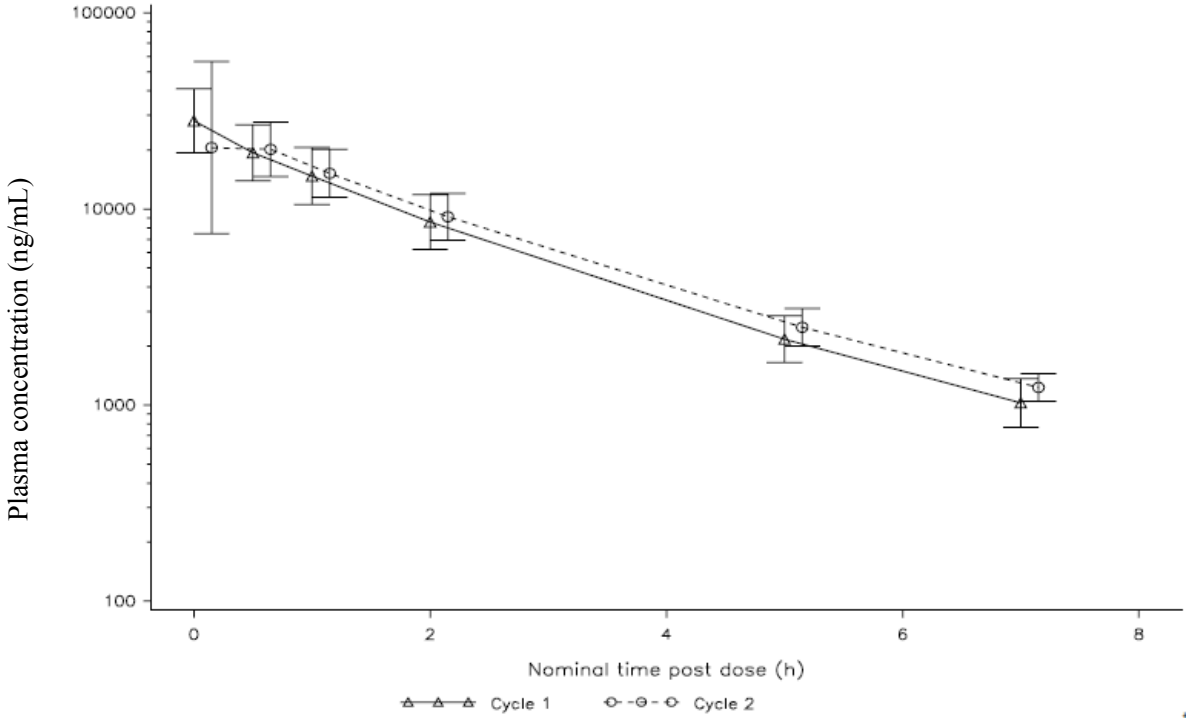


図 50　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後の非結合型カルボプラチンの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）

幾何平均値±幾何標準偏差値（GSD）で示した。
△：O/C4/P 併用投与（サイクル 1 の投与 1 日目）、○：C4/P 投与（サイクル 2 の投与 1 日目）
D0810C00041 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

表 205　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後の非結合型カルボプラチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）

パラメータ	C4/P 投与 （サイクル 2 の投与 1 日目） 6 例	O/C4/P 併用投与 （サイクル 1 の投与 1 日目） 6 例	処方間の比 [a] （併用/単独） 6 例
AUC (μg·h/mL)	4.282 (36.18)	4.272 (28.56)	1.010 (0.851 - 1.30)
C_{max} (μg/mL)	27.62 (46.21)	28.16 (38.91)	1.026 (0.931 - 1.27)
$t_{½}$ (h)	2.000 (0.6690)	1.601 (0.1408)	NA

AUC 及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、$t_{½}$は算術平均値（SD）で示す。
a　処方間の比 ＝O/C4/P 併用投与後の AUC（又は C_{max}）/カルボプラチン+パクリタキセル併用投与後の AUC（又は C_{max}）。算術平均値（範囲）で示す。
NA：該当なし
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C4/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 23 から引用

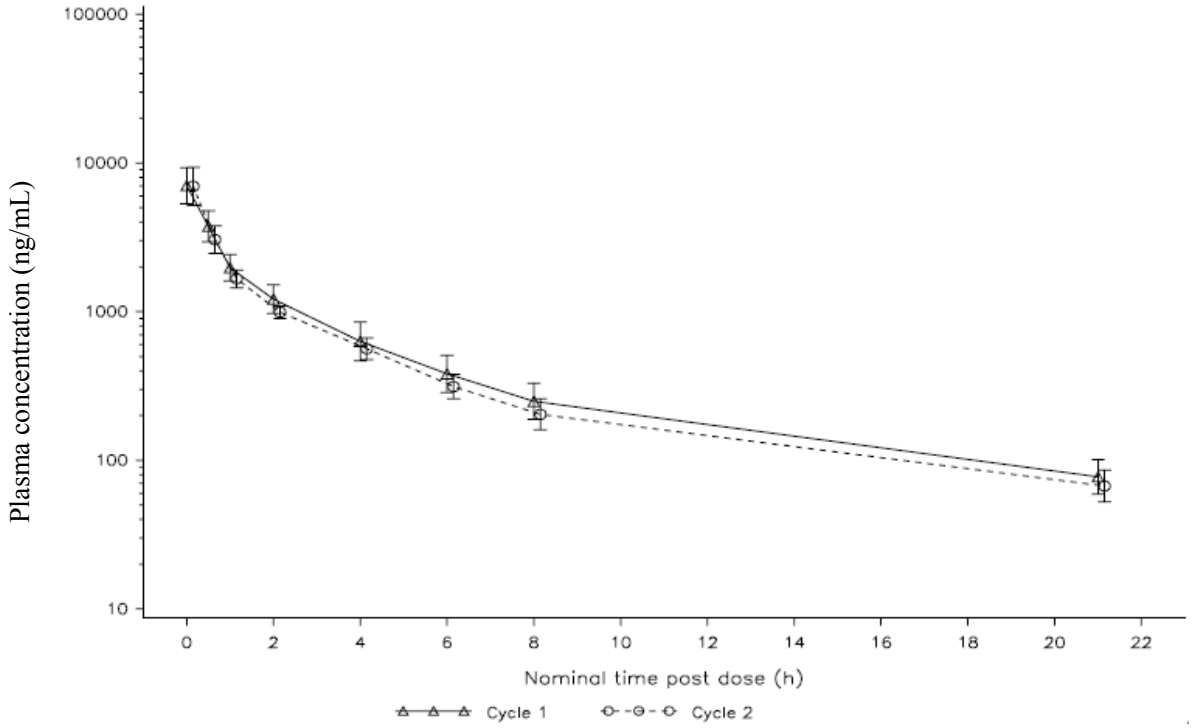


図 51　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後のパクリタキセルの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）

幾何平均値±幾何標準偏差値（GSD）で示した。
△：O/C4/P 併用投与（サイクル 1 の投与 1 日目）、○：C4/P 投与（サイクル 2 の投与 1 日目）
D0810C00041 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

表 206　C4/P 及び O/C4/P 併用投与後のパクリタキセルの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（D0810C00041 試験）

パラメータ	C4/P 投与 （サイクル 2 の投与 1 日目） 6 例	O/C4/P 併用投与 （サイクル 1 の投与 1 日目） 6 例	処方間の比 [a] （併用/単独） 6 例
AUC (μg·h/mL)	21.10 (20.49)	22.88 (25.21)	1.094 (0.937 - 1.40)
C_{max} (μg/mL)	6.962 (30.14)	7.037 (28.39)	1.024 (0.828 - 1.33)
$t_{½}$ (h)	7.234 (0.9527)	6.949 (0.7711)	NA

AUC 及び C_{max} は幾何平均値（CV%）、$t_{½}$は算術平均値（SD）で示す。
a　処方間の比 ＝O/C4/P 併用投与後の AUC（又は C_{max}）/カルボプラチン+パクリタキセル併用投与後の AUC（又は C_{max}）。算術平均値（範囲）で示す。
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C4/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

2.7.6.2.18.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.18.2.5.1　曝露状況

併用投与期のオラパリブの曝露状況は、治験実施計画書で意図していたものと一致していた。オラパリブの総投与期間（平均値）は 111.6 日（1 サイクル 21 日）、実投与期間（平均値）は 52.7 日（1 サイクル 21 日の 10 日間投与〔最長 60 日間〕）であった。カルボプラチンの総投与期間（平均値）は、併用投与期では両群で同様であった（O/C4/P 群：122.9 日、C6/P 群：115.6 日）が、カルボプラチンの AUC 投与量は両群で異なっていたことに留意しなければならない。サイクルあたりのカルボプラチン投与の AUC 投与量は、O/C4/P 群では 3.752 mg·min/mL、C6/P 群では 5.646 mg·min/mL であった。併用投与期のパクリタキセルの総投与期間（平均値）は、両群で同様であった（O/C4/P 群：122.9 日、C6/P 群：115.6 日）。

維持投与期のオラパリブの曝露状況は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点において総投与期間（平均値）234.5 日及び実投与期間（平均値）227.7 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点において総投与期間（平均値）422.5 日及び実投与期間（平均値）410.2 日であった。

2.7.6.2.18.2.5.2　有害事象

2.7.6.2.18.2.5.2.1　併用投与期

併用投与期での有害事象の分類別発現例数を表 207に、主な有害事象（併用投与期のいずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 208に示す。なお、併用投与期の結果は、主要評価項目（PFS）のための解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点のデータを記載した。

有害事象は O/C4/P 群の全例（81 例、100.0%）及び C6/P 群の大部分（73 例、97.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は、併用投与期では認められなかった。

発現した主な有害事象は、O/C4/P 群及び C6/P 群のいずれも脱毛症、悪心、疲労であった。O/C4/P 群で発現率が高かった有害事象（C6/P 群との発現率の差が 10%超）は、脱毛症（O/C4/P 群 74.1%、C6/P 群 58.7%）、悪心（69.1%、57.3%）、下痢（42.0%、26.7%）、頭痛（33.3%、9.3%）、末梢性ニューロパチー（30.9%、18.7%）、消化不良（25.9%、12.0%）であった（表 208）。発現した有害事象の大部分は、好中球減少症を除き軽度又は中等度であった（CTCAE グレード 1 又は 2 の有害事象：いずれの群も約 90%）。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、C6/P 群（57.3%、43 例 130 件）と比較し、O/C4/P 群（65.4%、53 例 148 件）でやや高かった。好中球減少症の発現率は、グレードを問わず、C6/P 群（38.7%、29 例）と比較して O/C4/P 群（48.1%、39 例）で高く、その大部分が CTCAE グレード 3 以上の有害事象であった（O/C4/P 群 42.0%〔34 例〕、C6/P 群 33.3%〔25 例〕）。

オラパリブに関連する有害事象の発現率は、O/C4/P 群で 93.8%（76 例）であった。主な有害事象は悪心（56.8%、46 例）、疲労（51.9%、42 例）、好中球減少症（39.5%、32 例）であった（オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルに関連する有害事象の発現率：悪心 48.1%、疲労 46.9%、好中球減少症 39.5%）。

表 207　有害事象の分類別発現例数：データカットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

有害事象の分類[a]	併用投与期[b]		維持投与期[c]		併用投与期+維持投与期	
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 75 例	オラパリブ 投与群 66 例	オラパリブ 非投与群 55 例	O/C4/P→オラパリブ投与群 81 例	C6/P→オラパリブ非投与群 75 例
全有害事象	81 (100.0)	73 (97.3)	64 (97.0)	41 (74.5)	81 (100.0)	73 (97.3)
オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象[d]	76 (93.8)	NA	51 (77.3)	NA	76 (93.8)	NA
カルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象[d]	81 (100.0)	71 (94.7)	14 (21.2)	13 (23.6)	81 (100.0)	71 (94.7)
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象[d, e]	73 (90.1)	NA	9 (13.6)	NA	73 (90.1)	NA
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	53 (65.4)	43 (57.3)	19 (28.8)	9 (16.4)	55 (67.9)	44 (58.7)
オラパリブとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[d]	37 (45.7)	NA	11 (16.7)	NA	40 (49.4)	NA
カルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[d]	42 (51.9)	37 (49.3)	2 (3.0)	2 (3.6)	43 (53.1)	37 (49.3)
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[d, e]	36 (44.4)	NA	2 (3.0)	NA	37 (45.7)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12 (14.8)	16 (21.3)	6 (9.1)	4 (7.3)	17 (21.0)	19 (25.3)
オラパリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象[d]	6 (7.4)	NA	2 (3.0)	NA	8 (9.9)	NA
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない重篤な有害事象[d, e]	6 (7.4)	NA	0	NA	6 (7.4)	NA
投与中止に至った有害事象	15 (18.5)	12 (16.0)	5 (7.6)	NA	19 (25.3)	12 (16.0)

表 207　有害事象の分類別発現例数：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

有害事象の分類 [a]	併用投与期 [b]		維持投与期 [c]		併用投与期+維持投与期	
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 75 例	オラパリブ 投与群 66 例	オラパリブ 非投与群 55 例	O/C4/P→オラパリブ投与群 81 例	C6/P→オラパリブ非投与群 75 例
オラパリブの投与中止に至った有害事象	5 (6.2)	NA	5 (7.6)	NA	10 (12.3)	NA
オラパリブとの因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象 [d]	4 (4.9)	NA	2 (3.0)	NA	6 (7.4)	NA

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　併用投与期の例数の分母は安全性解析対象集団とした。
c　維持投与期の例数の分母は維持投与期の安全性解析対象集団とした。
d　治験担当医師による判断
e　オラパリブとの因果関係が否定できない、かつカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象
NA：該当なし
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

表 208　主な有害事象（併用投与期のいずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	併用投与期 [b]		維持投与期 [c]	
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 75 例	オラパリブ 投与群 66 例	オラパリブ 非投与群 55 例
有害事象発現例数	81 (100.0)	73 (97.3)	64 (97.0)	41 (74.5)
血液およびリンパ系障害	50 (61.7)	34 (45.3)	17 (25.8)	11 (20.0)
好中球減少症	39 (48.1)	29 (38.7)	7 (10.6)	4 (7.3)
貧血	21 (25.9)	16 (21.3)	8 (12.1)	5 (9.1)
血小板減少症	18 (22.2)	13 (17.3)	5 (7.6)	1 (1.8)
白血球減少症	11 (13.6)	8 (10.7)	5 (7.6)	2 (3.6)
胃腸障害	74 (91.4)	58 (77.3)	55 (83.3)	22 (40.0)
悪心	56 (69.1)	43 (57.3)	33 (50.0)	3 (5.5)
下痢	34 (42.0)	20 (26.7)	10 (15.2)	4 (7.3)
便秘	24 (29.6)	24 (32.0)	7 (10.6)	0
嘔吐	21 (25.9)	18 (24.0)	19 (28.8)	4 (7.3)
消化不良	21 (25.9)	9 (12.0)	5 (7.6)	1 (1.8)
腹痛	19 (23.5)	11 (14.7)	9 (13.6)	8 (14.5)
口内炎	14 (17.3)	8 (10.7)	4 (6.1)	0
上腹部痛	12 (14.8)	5 (6.7)	8 (12.1)	4 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (85.2)	56 (74.7)	25 (37.9)	9 (16.4)
疲労	52 (64.2)	43 (57.3)	13 (19.7)	5 (9.1)
無力症	11 (13.6)	7 (9.3)	6 (9.1)	1 (1.8)
発熱	9 (11.1)	5 (6.7)	2 (3.0)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	28 (34.6)	16 (21.3)	25 (37.9)	11 (20.0)
鼻咽頭炎	5 (6.2)	3 (4.0)	11 (16.7)	3 (5.5)
免疫系障害	17 (21.0)	16 (21.3)	0	0
薬物過敏症	15 (18.5)	13 (17.3)	0	0
代謝および栄養障害	27 (33.3)	31 (41.3)	13 (19.7)	6 (10.9)
食欲減退	21 (25.9)	19 (25.3)	11 (16.7)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	54 (66.7)	45 (60.0)	21 (31.8)	11 (20.0)
筋肉痛	27 (33.3)	18 (24.0)	0	1 (1.8)
関節痛	22 (27.2)	20 (26.7)	5 (7.6)	1 (1.8)
四肢痛	13 (16.0)	11 (14.7)	2 (3.0)	3 (5.5)
背部痛	7 (8.6)	8 (10.7)	5 (7.6)	2 (3.6)
神経系障害	67 (82.7)	50 (66.7)	24 (36.4)	10 (18.2)
頭痛	27 (33.3)	7 (9.3)	8 (12.1)	1 (1.8)
末梢性ニューロパチー	25 (30.9)	14 (18.7)	1 (1.5)	4 (7.3)
味覚異常	20 (24.7)	12 (16.0)	5 (7.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	16 (19.8)	21 (28.0)	2 (3.0)	0

表 208　主な有害事象（併用投与期のいずれかの投与群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：データカットオフ日 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]			
	併用投与期 [b]		維持投与期 [c]	
	O/C4/P 群 81 例	C6/P 群 75 例	オラパリブ 投与群 66 例	オラパリブ 非投与群 55 例
浮動性めまい	13 (16.0)	6 (8.0)	6 (9.1)	2 (3.6)
錯感覚	11 (13.6)	8 (10.7)	0	2 (3.6)
精神障害	20 (24.7)	19 (25.3)	12 (18.2)	2 (3.6)
不眠症	14 (17.3)	12 (16.0)	6 (9.1)	2 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (35.8)	23 (30.7)	25 (37.9)	9 (16.4)
咳嗽	12 (14.8)	7 (9.3)	11 (16.7)	6 (10.9)
呼吸困難	11 (13.6)	5 (6.7)	4 (6.1)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	68 (84.0)	50 (66.7)	18 (27.3)	3 (5.5)
脱毛症	60 (74.1)	44 (58.7)	0	0
発疹	11 (13.6)	11 (14.7)	4 (6.1)	2 (3.6)

a　有害事象発現例数（%）：併用投与期の O/C4/P 群での有害事象を器官別大分類別に頻度の高い順に表示
b　併用投与期の例数の分母は安全性解析対象集団とした。
c　維持投与期の例数の分母は維持投与期の安全性解析対象集団とした。
有害事象（発現日）：カルボプラチン+パクリタキセル最終サイクル終了日の翌日からオラパリブ最終投与後 30 日までに発現（オラパリブ投与群）、又はカルボプラチン+パクリタキセル最終サイクル終了日の翌日から試験完了日までに発現（オラパリブ非投与群）
O/C4/P 群：オラパリブ+カルボプラチン+パクリタキセル併用群
C6/P 群：カルボプラチン+パクリタキセル群
MedDRA/J Version 13.1
D0810C00041 試験の治験総括報告書　表 33 から引用

2.7.6.2.18.2.5.2.2　維持投与期

維持投与期での有害事象の分類別発現例数を表 209に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 210に示す。なお、維持投与期の結果は、OS 最終解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点のデータを記載した。

有害事象はオラパリブ投与群の 65 例（98.5%）及びオラパリブ非投与群の 43 例（78.2%）に認められた。有害事象発現例数は、オラパリブ非投与群と比較しオラパリブ投与群で多かった。

死亡に至った有害事象は、2 例（いずれもオラパリブ投与群）に認められた。

オラパリブ投与群で発現した最も発現頻度が高かった有害事象（発現率 15%超）は、悪心（51.5%、34 例）、嘔吐（31.8%、21 例）、疲労（21.2%、14 例）、鼻咽頭炎（一般的な感冒 19.7%、13 例）、腹痛、咳嗽及び下痢（それぞれ各 18.2%、12 例）、食欲減退（16.7%、11 例）、貧血（15.2%、10 例）であった（表 210）。発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2 の有害事象）であり、グレード 3 以上の有害事象の発現はわずかであった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、オラパリブ非投与群（16.4%、9 例 130 件）と比較し、オラパリブ投与群（33.3%、22 例 148 件）で高かった。オラパリブ投与群で発現した血液関連の CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象は、貧血（6 例、9.1%）及び好中球減少症（3 例、4.5%）であった。オラパリブ投与群で 2 例に認められた MDS は、それぞれ CTCAE グレード 3 及び 5 の有害事象であった。その他の CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、いずれかの群で 1 例のみでの発現であった（オラパリブ投与群：播種性血管内凝固、白血球減少症、リンパ球減少症、腹痛、下腹部痛、便秘、悪心、腸閉塞、小腸閉塞、無力症、腹部膿瘍、尿路感染、大腿骨頚部骨折、腓骨骨折、γ グルタミルトランスペプチダーゼ増加、肝酵素上昇、血小板数減少、末梢性感覚ニューロパチー、胸水）。

オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現率は、オラパリブ投与群（O/C4/P 群）で 78.8%（52 例）であった。

表 209　有害事象の分類別発現例数（維持投与期）：データカットオフ日 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

有害事象の分類 [a]	例数（%）	
	オラパリブ投与群 66 例	オラパリブ非投与群 55 例
全有害事象	65 (98.5)	43 (78.2)
因果関係が否定できない有害事象 [b]	52 (78.8)	13 (23.6)
オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象 [b]	52 (78.8)	0
カルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象 [b]	16 (24.2)	13 (23.6)
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象 [b, c]	10 (15.2)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	22 (33.3)	9 (16.4)
因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象	14 (21.2)	2 (3.6)
オラパリブとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	14 (21.2)	0
カルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	4 (6.1)	2 (3.6)
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b, c]	4 (6.1)	0
死亡に至った有害事象	2 (3.0)	0
死亡に至った因果関係が否定できない有害事象 [b]	2 (3.0)	0
オラパリブとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象 [b]	2 (3.0)	0
カルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象 [b]	1 (1.5)	0
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象 [b, c]	1 (1.5)	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	8 (12.1)	4 (7.3)

表 209　有害事象の分類別発現例数（維持投与期）：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

有害事象の分類[a]	例数（%）	
	オラパリブ投与群 66 例	オラパリブ非投与群 55 例
因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	4 (6.1)	0
オラパリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	4 (6.1)	0
オラパリブ及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	1 (1.5)	0
オラパリブ及びカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b,c]	1 (1.5)	0
投与中止に至った有害事象	8 (12.1)	0
オラパリブの投与中止に至った有害事象	8 (12.1)	0
オラパリブとの因果関係が否定できないオラパリブの投与中止に至った有害事象[b]	5 (7.6)	0
カルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できないオラパリブの投与中止に至った有害事象[b]	2 (3.0)	0

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による判断
c　オラパリブとの因果関係が否定できない、かつカルボプラチン及び/又はパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象

有害事象（発現日）：カルボプラチン+パクリタキセル最終サイクル終了日の翌日からオラパリブ最終投与後 30 日までに発現（オラパリブ投与群）、又はカルボプラチン+パクリタキセル最終サイクル終了日の翌日から試験完了日までに発現（オラパリブ非投与群）
オラパリブ非投与群の患者は維持投与期で投与を受けなかったが、病勢進行発現まで 6 週ごとに追跡した。
D0810C00041 試験の治験総括報告書補遺 2　表 14 から引用

表 210　主な有害事象（維持投与期での発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性解析対象集団）（D0810C00041 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ投与群 66 例	オラパリブ非投与群 55 例
有害事象発現例数	65 (98.5)	43 (78.2)
血液およびリンパ系障害	19 (28.8)	11 (20.0)
貧血	10 (15.2)	5 (9.1)
好中球減少症	8 (12.1)	4 (7.3)
胃腸障害	55 (83.3)	23 (41.8)
悪心	34 (51.5)	3 (5.5)
嘔吐	21 (31.8)	4 (7.3)
下痢	12 (18.2)	4 (7.3)
腹痛	12 (18.2)	9 (16.4)
上腹部痛	8 (12.1)	4 (7.3)
便秘	8 (12.1)	0
消化不良	7 (10.6)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (39.4)	9 (16.4)
疲労	14 (21.2)	5 (9.1)
無力症	7 (10.6)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	28 (42.4)	12 (21.8)
鼻咽頭炎	13 (19.7)	3 (5.5)
代謝および栄養障害	14 (21.2)	8 (14.5)
食欲減退	11 (16.7)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	24 (36.4)	11 (20.0)
関節痛	7 (10.6)	1 (1.8)
背部痛	7 (10.6)	2 (3.6)
神経系障害	28 (42.4)	10 (18.2)
浮動性めまい	9 (13.6)	2 (3.6)
頭痛	8 (12.1)	1 (1.8)
精神障害	15 (22.7)	2 (3.6)
不眠症	8 (12.1)	2 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (39.4)	9 (16.4)
咳嗽	12 (18.2)	6 (10.9)
口腔咽頭痛	7 (10.6)	3 (5.5)

a　有害事象発現例数（%）：維持投与期のオラパリブ投与群での有害事象を器官別大分類別に頻度の高い順に表示

例数の分母は維持投与期の安全性解析対象集団とした。
有害事象（発現日）：カルボプラチン+パクリタキセル最終サイクル終了日の翌日からオラパリブ最終投与後 30 日までに発現（オラパリブ投与群）、又はカルボプラチン+パクリタキセル最終サイクル終了日の翌日から試験完了日までに発現（オラパリブ非投与群）
オラパリブ非投与群の患者は維持投与期で投与を受けなかったが、病勢進行発現まで 6 週ごとに追跡した。
MedDRA/J Version 16.1
D0810C00041 試験の治験総括報告書補遺 2　表 15 から引用

2.7.6.2.18.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.18.2.5.3.1 死亡

死亡に至った有害事象は、O/C4/P 群の維持投与期で 2 例（播種性血管内凝固及び MDS）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。C6/P 群では死亡例は認められなかった。併用投与期では死亡に至った有害事象の発現はなかった。

安全性解析対象集団 156 例中、O/C4/P 群では 81 例中 54 例（66.7%）、C6/P 群では 75 例中 42 例（56.0%）の患者が死亡した。

O/C4/P 群での死亡例 54 例のうち、47 例（58.0%）は「原疾患のみによる死亡」（卵巣癌 44 例〔一次死因 39 例、二次死因 5 例〕、卵管癌 2 例、腹膜癌 1 例）、2 例（2.5%）は「有害事象による死亡」、2 例（2.5%）は「その他の死亡」（敗血症、心筋梗塞）、3 例（3.7%）は「不明」（追跡調査期間後に発現した事象）であった。死亡時期は、追跡調査期間終了後が 46 例、併用投与期の追跡調査期間（30 日間）中が 1 例であった。

C6/P 群での死亡例 42 例のうち「原疾患のみによる死亡」が 38 例（50.7%）（卵巣癌 37 例、腹膜癌 1 例）、1 例（1.3%）は「その他の死亡」（維持投与期の安楽死）、3 例（4.0%）は「不明」であった。死亡時期は、併用投与期の追跡調査期間中が 1 例、維持投与期が 25 例、追跡調査期間終了後が 12 例であった。

なお、本試験では、9 例（O/C4/P 群 1 例、C6/P 群 8 例）の患者が試験の完了前に同意撤回又は追跡不能となったため、当該患者の生存状況は不明であった。

死亡例の一覧については D0810C00041 試験の治験総括報告書補遺 2　表 11.0.3.3.2.2 を参照のこと。

2.7.6.2.18.2.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、併用投与期では 28 例（O/C4/P 群 12 例〔14.8%〕14 件、C6/P 群 16 例〔21.3%〕20 件）の患者で認められた。併用投与期で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（O/C4/P 群 3 例〔3.7%〕、C6/P 群 1 例〔1.3%〕）、好中球減少症（O/C4/P 群 3 例〔3.7%〕、C6/P 群 1 例〔1.3%〕）、薬物過敏症（O/C4/P 群 2 例〔2.5%〕、C6/P 群 2 例〔2.7%〕）、腹痛（C6/P 群 2 例〔2.7%〕）、貧血（C6/P 群 2 例〔2.7%〕）であった。このうち、20 例（O/C4/P 群 10 例〔12.3%〕、C6/P 群 10 例〔13.3%〕）が治験薬との因果関係が否定できない事象と判断された。

重篤な有害事象は、維持投与期では 12 例（O/C4/P 群 8 例〔12.1%〕17 件、C6/P 群 4 例〔7.3%〕5 件）の患者で認められた。維持投与期で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、O/C4/P 群で発現した MDS 及び嘔吐（いずれも各 2 例、3.0%）のみであった。O/C4/P 群で発現した重篤な有害事象の内訳は、MDS 2 例、嘔吐 2 例、腹痛、腸閉塞及び小腸閉塞 1 例（同一患者、前述の嘔吐発現例）、播種性血管内凝固及び大腿骨頚部骨折 1 例（同一患者、前述の MDS 発現例）、サイトメガロウイルス感染、赤血球生成異常、腹部膿瘍、胸水各 1 例であった。このうち、4 例（6.1%）がオラパリブとの因果関係が否定できない事象と判断された。

重篤な有害事象の一覧については D0810C00041 試験の治験総括報告書補遺 2　表 11.0.3.4.2 を参照のこと。

2.7.6.2.18.2.5.3.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、併用投与期では 27 例（O/C4/P 群 15 例〔18.5%〕20 件、C6/P 群 12 例〔16.0%〕12 件）において認められた。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、O/C4/P 群では薬物過敏症（4 例、4.9%）、貧血、好中球減少症及び血小板減少症（いずれも各 2 例、2.5%）、C6/P 群では薬物過敏症（7 例、9.3%）のみであった。投与中止に至った血液関連の有害事象は、C6/P 群と比較し O/C4/P 群での発現率が高かった。

維持投与期（30 日間の追跡調査期間を含む）では、オラパリブ投与群の 8 例（12.1%）に投与中止に至った有害事象（貧血及び MDS〔各 2 例、3.0%〕、赤血球生成異常、腹水、嚥下障害、喀血〔各 1 例、1.5%〕）が認められ、悪心、嘔吐又は下痢による投与中止は認められなかった。

2.7.6.2.18.2.5.4 臨床検査値

併用投与期では、CTCAE グレード 3 又は 4 の血液関連又は血液生化学関連パラメータの変化は、好中球数を除きほとんど認められなかった。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数の変動は、O/C4/P 群及び C6/P 群のいずれでも認められた。

維持投与期では、血液関連又は血液生化学関連パラメータの臨床的に重要な変動は認められなかった。尿検査結果では、血尿及び蛋白尿の悪化はほとんど認められなかった。

2.7.6.2.18.2.5.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

併用投与期及び維持投与期のいずれでもバイタルサイン及び心電図検査パラメータの臨床的に重要な変動は認められなかった。

併用投与期では、O/C4/P 群の 1 例の患者において初回投与から 127 日後に心電図検査における上室性期外収縮が認められ、治験担当医師によって臨床的に重要な所見と判断された。当該事象は非重篤な有害事象（CTCAE グレード 1）として報告され、特に治療を必要とされず、休薬や減量等の治験薬に対する措置も実施されなかった。本事象はオラパリブ、カルボプラチン及びパクリタキセルとの因果関係が否定できない事象と判断された。当該患者は心室性期外収縮のリスク要因として知られている高血圧に加え、右片麻痺を伴う脳梗塞を合併症として有していた。

2.7.6.2.18.3 結論

本試験は問題なく実施され、得られたデータは試験の目的に従って PFS の解析を行うのに十分なイベント数を有するものであり、主要評価項目を達成した。C6/P 群に比較し O/C4/P 群において PFS の改善が認められた。この PFS の改善は白金製剤感受性や白金製剤の前治療のレジメン数による影響を受けていないと考えられた。ORR、卵巣癌奏効率及び CA-125 奏効率は両群間で類似していた。投与 9 週目及び投与 18 週目における腫瘍サイズの変化率は両群で類似していた。OS の最終解析（イベント発現割合 62%）において両群間で OS の統計学的な有意差はみられず、95% CI の幅も大きかった（0.79～1.73）。

再発漿液性卵巣癌患者における O/C4/P の用法・用量は許容可能かつ管理可能な忍容性プロファイルを有していた。オラパリブの忍容性プロファイルは過去に得られている安全性データとほぼ一貫していた。カルボプラチン AUC 4+パクリタキセルにオラパリブを併用したときの忍容性プロファイルは、カルボプラチン AUC 6+パクリタキセルの忍容性プロファイルとほぼ類似していた。

オラパリブの曝露量は、C4/P 併用投与による影響をほとんど受けなかった。また、オラパリブはカルボプラチン又はパクリタキセルの曝露量に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.19 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00020 試験）

2.7.6.2.19.1 試験方法

試験方法の概略を表 211に示す。

表 211 試験方法の概略（D0810C00020 試験）

項目	内容
治験の課題	*BRCA* 変異を有する又は再発高悪性度漿液性・未分化卵管卵巣癌及び *BRCA* 変異を有する又は ER、PgR、ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）陰性乳癌患者に対するオラパリブ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
治験の目的	主要目的： ● *BRCA* 変異を有する卵巣癌患者又は再発高悪性度漿液性・未分化卵管卵巣癌患者、及び *BRCA* 変異を有する乳癌患者又はトリプルネガティブ（ER、PgR、HER2 陰性）乳癌患者（TNBC）に対するオラパリブ単剤の RECIST ガイドラインに基づく ORR を評価する（より多くの *BRCA* 変異を有する患者を検討するための追加組入れも含む）。 副次的目的： ● 腫瘍試料の分析を通してオラパリブの有効性の指標を同定する。 ● オラパリブの投与による PFS を評価する。 ● *BRCA* 変異陽性及び陰性の再発乳癌及び卵巣癌患者におけるオラパリブ経口投与により安全性と忍容性を評価する。 探索的目的： ● 今後のレトロスペクティブな薬理遺伝学解析用 DNA 抽出のための血液サンプルを採取する。 ● 今後のレトロスペクティブな探索的バイオマーカー解析及び治療における病勢進行/奏効の関連性検討のための血清及び保存腫瘍サンプルを採取する。 探索的バイオマーカー解析から得られたデータは、治験総括報告書に記載されず、他の試験のデータと共に別に報告する予定である。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、第 II 相試験 本試験は、*BRCA* 変異を有する患者と、変異を有しない患者の両方を組み入れた。過去に実施された *BRCA* 検査で *BRCA* 変異陰性であった TNBC と漿液性卵巣癌患者は、「*BRCA* 変異不明」のグループに組み入れた。患者を次の 4 つのグループに組み入れた。 1）*BRCA* 変異不明の TNBC、2）*BRCA* 変異を有することが判明している乳癌患者、3）*BRCA* 変異不明の高悪性度漿液性・未分化卵管卵巣癌患者（HGSC）、4）*BRCA* 変異を有することが判明している卵巣癌患者 *BRCA* 変異不明のグループは Simon デザインの最適 2 段階法を用いた。第 1 段階として、*BRCA* 変異不明の TNBC グループと *BRCA* 変異不明の HGSC グループにそれ

表 211　試験方法の概略（D0810C00020 試験）

項目	内容
	ぞれ 15 例の患者を組み入れた。これら 15 例の中で 1 例以上の奏効が認められたとき、第 2 段階へ進めた（第 2 段階では更に患者を追加した）。TNBC グループでは第 2 段階で 20 例を追加することとし、HGSC グループでは第 2 段階で 40 例を追加することとした。試験のフローチャートを図 52に示す。
対象	*BRCA* 変異陽性卵巣癌又は再発高悪性度漿液性/未分化卵巣癌（原発性腹膜癌及び/又は卵管癌患者を含む） *BRCA* 変異陽性乳癌又は TNBC いずれも局所進行又は転移を有する根治手術不能な再発癌又は進行癌であること
症例数	目標症例数： 卵巣癌患者（*BRCA* 変異陽性患者：10 例、*BRCA* 変異状態不明患者：15 例+40 例※） 乳癌患者（*BRCA* 変異陽性患者：10 例、*BRCA* 変異状態不明患者：15 例+20 例※） 割付け例数： 卵巣癌患者（*BRCA* 変異陽性患者：17 例、*BRCA* 変異状態不明患者：48 例） 乳癌患者（*BRCA* 変異陽性患者：10 例、*BRCA* 変異状態不明患者：16 例） ※第 1 段階で 1 例以上に奏効がみられたとき、第 2 段階で追加する例数（図 52参照）
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル
用法・用量	オラパリブカプセルは 400 mg（50 mg×8 カプセル）を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。
投与期間	明らかに臨床的ベネフィットがないと判断されるまで、又は患者が試験を中止するまで
評価項目	主要目的：有効性 主要項目：ORR 副次的項目：DCR、DOR、腫瘍サイズ（ベースラインからの変化率）、CA-125 レベルによる奏効率（卵巣癌患者のみ）、CA-125 及び RECIST ガイドラインの複合評価による奏効（卵巣癌患者のみ）、ECOG PS 副次的目的： 有効性：PFS 薬力学：バイオマーカー 安全性：有害事象、臨床検査、身体所見、心電図検査、バイタルサイン 探索的目的： 薬力学：バイオマーカー 薬理遺伝学
解析方法	安全性及び有効性に関するすべてのデータを一覧表にまとめた。データはグラフ及び患者数、平均値、SD、中央値及び範囲のような標準的な記述統計を用いて要約した。連続変数では平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を統計量に含めた（しかし、限定はしない）。カテゴリー変数では統計量として頻度及び割合を示した。人口統計学的データ及び基準値データは患者ごとに一覧表を作成し、確定した *BRCA* 変異の状態及び腫瘍別に要約した。 RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果判定が CR 又は PR と判定されるために

表 211　　試験方法の概略（D0810C00020 試験）

項目	内容
	は、28 日以上後に確定が必要であった。信頼区間は Newcombe ら（Newcombe and Altman 2000）により推奨されている Wilson スコア法を用いて算出した。PFS の Kaplan-Meier プロットは投与群別に提示した。 「安定（SD）」を含む主要評価項目及び副次的評価項目については、試験開始 8 週後以降に少なくとも 1 度「安定（SD）」の基準に合致した評価を必要とした（RECIST 評価のスケジュールは投与開始から 8 週〔±1 週〕ごとであった。）
治験実施施設	6 施設（カナダ）
治験期間	2008 年 7 月 8 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

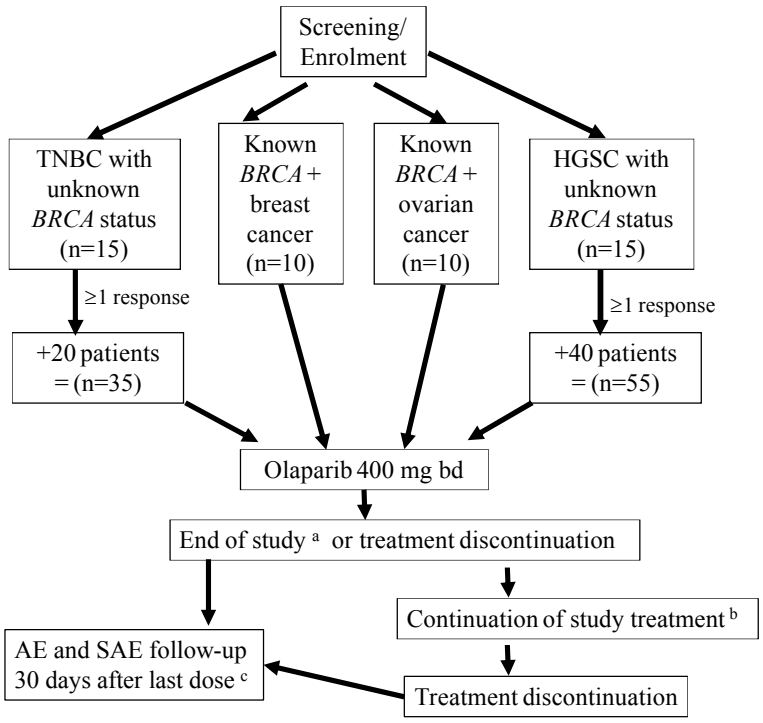


図 52　　試験のフローチャート（D0810C00020 試験）

a　オラパリブ投与を受けた全患者が投与開始から最低 6 カ月の追跡調査を受けた日又は最終解析した日のいずれか遅い日

b　患者は病勢進行の基準に合致しない又はその他の中止基準に合致せず、治験担当医師が引き続きベネフィットがあると判断した場合、データベース固定後も病勢進行が認められるまで又は他の中止基準に合致するまで、引き続きオラパリブの投与継続が可能とした。

c　投与中止後、最終投与から 30 日間新たな有害事象/重篤な有害事象について追跡調査を行った。継続しているすべての有害事象/重篤な有害事象は、治験担当医師が患者の原疾患のため消失する可能性がないと判断する、あるいは患者の追跡調査ができなくなるまで、当該事象が消失するまで追跡調査を行った。

D0810C00020 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.19.2 試験成績

2.7.6.2.19.2.1 症例の内訳

112 例が登録され、適格基準を満たした 91 例（卵巣癌 65 例、乳癌 26 例）が投与群に割り付けられた。

第 1 段階で *BRCA* 変異を有することが既に判明している卵巣癌患者群に 10 例、*BRCA* 変異不明の HGSC 患者群に 15 例が組み入れられ、*BRCA* 変異不明の HGSC 患者 15 例中 1 例以上の奏効が認められたことから Simon デザインに従い、第 2 段階として *BRCA* 変異不明の HGSC 患者 40 例が追加された。

一方、*BRCA* 変異を有することが判明している乳癌患者群に 11 例、*BRCA* 変異不明の TNBC グループに 15 例が組み入れられたが、*BRCA* 変異不明の TNBC 患者 15 例中、奏効を認めた患者がいなかったことから、Simon デザインに従った患者の追加をしなかった。

なお、*BRCA* 変異不明例として登録された患者は、*BRCA* 検査のための DNA サンプルの提供が義務付けられ、Myriad Genetics による *BRCA* 検査が実施された。確定された *BRCA* 変異状態に基づくと、卵巣癌患者 65 例の内訳は、漿液性卵巣癌が 58 例、非漿液性卵巣癌が 7 例であった。*BRCA* 変異を有する患者は、漿液性卵巣癌 58 例中 13 例及び非漿液性卵巣癌 7 例中 4 例であった。乳癌患者 26 例中 TNBC は 21 例であり、このうち 5 例が *BRCA* 変異を有していた。非 TNBC の 5 例はすべて *BRCA* 変異を有していた。

卵巣癌患者及び乳癌患者の症例の内訳を表 212及び表 213にそれぞれ示す。

卵巣癌患者 65 例中 1 例が治験薬投与前に試験を中止した。64 例にオラパリブが投与され、12 例が投与を中止した。中止理由は、病勢進行及び有害事象が各 3 例、患者の意思が 1 例、その他の理由が 5 例であった。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 13 例（20.0%）がオラパリブ投与を継続していた。

表 212 症例の内訳（卵巣癌患者）：全患者（D0810C00020 試験）

	例数（%）				
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性		合計
	非漿液性	漿液性	非漿液性	漿液性	
登録例	-	-	-	-	83
治験薬割付け例 [a]	4 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	45 (100.0)	65 (100.0)
投与例	4 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	44 (97.8)	64 (98.5)
データカットオフ時点での投与継続例 [b]	2 (50.0)	2 (15.4)	0	9 (20.0)	13 (20.0)
試験完了例 [c]	2 (50.0)	10 (76.9)	2 (66.7)	25 (55.6)	39 (60.0)
中止例	0	1 (7.7)	1 (33.3)	11 (24.4)	13 (20.0)
有害事象	0	0	0	3 (6.7)	3 (4.6)
病勢進行 [d]	0	1 (7.7)	0	2 (4.4)	3 (4.6)
患者の意思	0	0	1 (33.3)	1 (2.2)	2 (3.1)
その他	0	0	0	5 (11.1)	5 (7.7)

a 同意取得、スクリーニング適格例
b 治験実施計画書の改訂第 5 版により進行と判定された後のオラパリブ投与継続例を含む。

c　　病勢進行後の投与終了例
d　　疾患悪化による死亡例（被験者番号 [redacted]）
被験者番号 [redacted] は、CRF の投与ページに有害事象により投与中止と記載されているが、有害事象は中止日に回復したことから、中止理由を「病勢進行」とした。被験者番号 [redacted] は、中止理由に「AST 及び ALT の上昇」とあるが、これら有害事象は未報告であったため、データベースに従い「その他」―臨床的進行とした。
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

乳癌患者 26 例全例にオラパリブが投与された。1 例が有害事象により投与を中止した。データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 1 例（3.8%）がオラパリブ投与を継続していた。その他の 24 例は病勢進行による投与終了例であり、これらの症例は試験完了例と取り扱った。

表 213　症例の内訳（乳癌患者）：全患者（D0810C00020 試験）

	例数（%）			
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	合計
	非 TN	TN	TN	
登録例	-	-	-	29
治験薬割付け例 [a]	5 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	26 (100.0)
投与例	5 (100.0)	5 (100.0)	16 (100.0)	26 (100.0)
データカットオフ時点での投与継続例	1 (20.0)	0	0	1 (3.8)
試験完了例 [b]	4 (80.0)	5 (100.0)	15 (93.8)	24 (92.3)
中止例	0	0	1 (6.3)	1 (3.8)
有害事象	0	0	1 (6.3)	1 (3.8)

a　　同意取得、スクリーニング適格例
b　　病勢進行による投与終了例
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

重大な治験実施計画書からの逸脱は、少数例（卵巣癌患者グループで 7 例、乳癌患者グループで 2 例）にみられたが、試験の評価項目に影響を与えるものではないと考えられた。

オラパリブを 1 回以上投与されたすべての患者を安全性解析対象集団（卵巣癌患者グループ 64 例、乳癌患者グループ 26 例）に含めた。有効性解析対象集団はそれぞれの有効性評価項目に応じて安全性解析対象集団をもとに決定された（RECIST ガイドラインに基づく評価：卵巣癌患者グループ 63 例、乳癌患者グループ 23 例）。

2.7.6.2.19.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

卵巣癌患者及び乳癌患者の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 214及び表 215に示す。

卵巣癌患者の大部分（90.6%）が白人で、平均年齢は 59.4 歳（範囲 39～84 歳）であった。乳癌患者の大半（69.2%）が白人で、平均年齢は 48.2 歳（範囲 24～80 歳）であった。患者の前治療回数は多く、3 回以上の化学療法を受けていた患者は、卵巣癌患者では 37 例（57.8%）、乳癌患者では 19 例（73.1%）であった。ECOG PS は、卵巣癌患者の 4 例、乳癌患者の 1 例で 2 であった以外は 1 以下であった。

患者集団は、対象集団（頻回な前治療歴を有する進行卵巣癌患者及び進行乳癌患者集団）を適切に代表するものと考えられた。

表 214　人口統計学的及びその他の基準値の特性（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性		
	非漿液性 4 例	漿液性 13 例	非漿液性 3 例	漿液性 44 例	合計 64 例
年齢（歳）					
平均	60.0	53.7	60.3	61.0	59.4
SD	18.7	7.3	12.9	9.5	10.1
中央値	60.5	52.0	64.0	59.0	58.0
最小値	41	43	46	39	39
最大値	78	69	71	84	84
人種、例数（%）					
白人	4 (100.0)	10 (76.9)	2 (66.7)	42 (95.5)	58 (90.6)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0
アジア人	0	3 (23.1)	1 (33.3)	2 (4.5)	6 (9.4)

SD：標準偏差
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

表 215　人口統計学的及びその他の基準値の特性（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
年齢（歳）				
平均	49.4	44.8	48.8	48.2
SD	20.5	15.5	5.5	11.3
中央値	47.0	44.0	48.0	47.0
最小値	24	29	42	24
最大値	80	69	61	80
人種、例数（%）				
白人	5 (100.0)	3 (60.0)	10 (62.5)	18 (69.2)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	4 (25.0)	4 (15.4)
アジア人	0	2 (40.0)	2 (12.5)	4 (15.4)

SD：標準偏差
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.7.6.2.19.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.19.2.3.1 主要項目：客観的奏効率（ORR）

2.7.6.2.19.2.3.1.1 卵巣癌患者

最良総合効果の要約を表 216に示す。

RECIST ガイドラインに基づく CR 確定例はなかったが 18 例に PR が認められた。PR 例の内訳は *BRCA* 変異陽性患者 17 例中 7 例、*BRCA* 変異陰性患者 47 例中 11 例であった。*BRCA* 変異陰性患者の奏効例 11 例は、すべて漿液性卵巣癌であった。

表 216 最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく評価）の要約（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

	例数（%）				
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性		
	非漿液性 4 例	漿液性 13 例	非漿液性 3 例	漿液性 44 例	合計 64 例
客観的奏効（CR/PR）	3 (75.0)	4 (30.8)	0	11 (25.0)	18 (28.1)
完全奏効（CR）	0	0	0	0	0
部分奏効（PR）	3 (75.0)	4 (30.8)	0	11 (25.0)	18 (28.1)
安定（SD） ≥8 週間 [a]	0	6 (46.2)	1 (33.3)	17 (38.6)	24 (37.5)
進行（PD）	1 (25.0)	2 (15.4)	1 (33.3)	13 (29.5)	17 (26.6)
評価不能（NE）	0	1 (7.7)	1 (33.3)	3 (6.8)	5 (7.8)

a 安定（SD）：ベースライン RECIST 評価後の最初の RECIST 評価時点（無作為割付け後 8 週〔許容範囲 1 週間前後〕を予定）に記録した。

D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

ORR の要約を表 217に示す。

卵巣癌患者全体で ORR（確定例、RECIST ガイドラインに基づく評価）は 29%（95% CI：19～41%）であった。*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者では 41%（95% CI：22～64%）、*BRCA* 変異陰性卵巣癌患者では 24%（95% CI：14～38%）であった。

表 217 ORR の要約（卵巣癌患者）：RECIST 有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）

BRCA 変異状態	癌のタイプ	例数	奏効例数	ORR (%)	95% CI [a]
陽性	非漿液性	4	3	75.00	30.06, 95.44
陽性	漿液性	13	4	30.77	12.68, 57.63
陽性（合計）		17	7	41.18	21.61, 63.99
陰性	非漿液性	3	0	0.00	0.00, 56.15
陰性	漿液性	43[b]	11	25.58	14.93, 40.24
陰性（合計）		46	11	23.91	13.91, 37.94
総計		63[b]	18	28.57	18.90, 40.70

a CI は Wilson score 法を用いて算出した。

b 1 例にベースライン時の測定可能病変がなかったため、RECIST 有効性解析対象集団は安全性解析対象集団より 1 例少ない。
D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

漿液性卵巣癌患者（*BRCA* 変異状態不問）におけるオラパリブの有効性を評価した。組入れ時点で *BRCA* 変異不明であった HGSC 患者 54 例における ORR は 26%（95% CI：16～40%）であった。

2.7.6.2.19.2.3.1.2 乳癌患者

最良総合効果の要約を表 218に示す。

乳癌患者では奏効（RECIST ガイドラインに基づく評価での確定例）を認めた患者はいなかった。したがって、*BRCA* 変異不明の TNBC グループにおいては第 1 段階で終了した。

表 218 最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく評価）の要約（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

	例数（%）			
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
客観的奏効（CR/PR）	0	0	0	0
完全奏効（CR）	0	0	0	0
部分奏効（PR）	0	0	0	0
安定（SD）≥8 週間 [a]	4 (80.0)	3 (60.0)	3 (18.8)	10 (38.5)
進行（PD）	1 (20.0)	2 (40.0)	12 (75.0)	15 (57.7)
評価不能（NE）	0	0	1 (6.3)	1 (3.8)

a 安定（SD）：ベースライン RECIST 評価後の最初の RECIST 評価時点（無作為割付け後 8 週〔許容範囲 1 週間前後〕を予定）に記録した。
D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 28 から引用

乳癌患者における ORR（RECIST ガイドラインに基づく評価）は 0%（95% CI：0～14%）であった。

2.7.6.2.19.2.3.2 副次的項目

2.7.6.2.19.2.3.2.1 病勢コントロール率（DCR）

卵巣癌患者

16 週における DCR の要約を表 219に示す。

全体の DCR は、16 週で 48%（95% CI：37～60%）、8 週で 66%（95% CI：53～76%）であった。

組入れ時点で *BRCA* 変異不明であった HGSC グループ 54 例における DCR は、16 週で 44%（95% CI：32～58%）、8 週で 61%（95% CI：48～73%）であった。

表 219 DCR（16 週）の要約（卵巣癌患者）：有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）

BRCA 変異状態	癌のタイプ	例数	奏効例数	DCR（%）	95% CI [a]
陽性	非漿液性	4	3	75.00	30.06, 95.44
陽性	漿液性	13	7	53.85	29.14, 76.79
陰性	非漿液性	3	0	0.00	0.00, 56.15
陰性	漿液性	44	21	47.73	33.75, 62.06
合計		64	31	48.44	36.63, 60.42

DCR：病勢コントロール率（RECIST ガイドラインに基づく確定した奏効が CR、PR 又は安定（SD）であった患者の割合と定義）
a CI は Wilson score 法を用いて算出した。
D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 30 から引用

乳癌患者

16 週における DCR の要約を表 220に示す。

全体の DCR は、16 週で 15%（95% CI：6～34%）、8 週で 38%（95% CI：22～57%）であった。

表 220 DCR（16 週）の要約（乳癌患者）：有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）

BRCA 変異状態	癌のタイプ	例数	奏効例数	DCR（%）	95% CI [a]
陽性	非 TN	5	3	60.00	23.07, 88.24
陽性	TN	5	1	20.00	3.62, 62.45
陰性	TN	16	0	0.00	0.00, 19.36
合計		26	4	15.38	6.15, 33.53

DCR：病勢コントロール率（RECIST ガイドラインに基づく確定した奏効が CR、PR 又は安定（SD）であった患者の割合と定義）
a CI は Wilson score 法を用いて算出した。
D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 31 から引用

2.7.6.2.19.2.3.2.2 奏効期間（DOR）

卵巣癌患者

奏効例 18 例における DOR（中央値）は 277 日で、持続的な奏効が確認された。組入れ時点で *BRCA* 変異不明の HGSC グループ（奏効例 14 例）では 261 日であった。

乳癌患者

乳癌患者では奏効がみられなかったことから、DOR は算出できなかった。

2.7.6.2.19.2.3.2.3 腫瘍サイズ

標的病変の腫瘍サイズの最良変化率は、ベースラインからの最大の減少率（%）又は減少がみられない場合は主要解析のためのデータカットオフ前のベースラインからの最小の増加率（%）と定義した。

卵巣癌患者

卵巣癌患者全体の標的病変の腫瘍サイズの最良変化率（中央値）は 14.2%の減少であった。標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロットを図 53に示す。

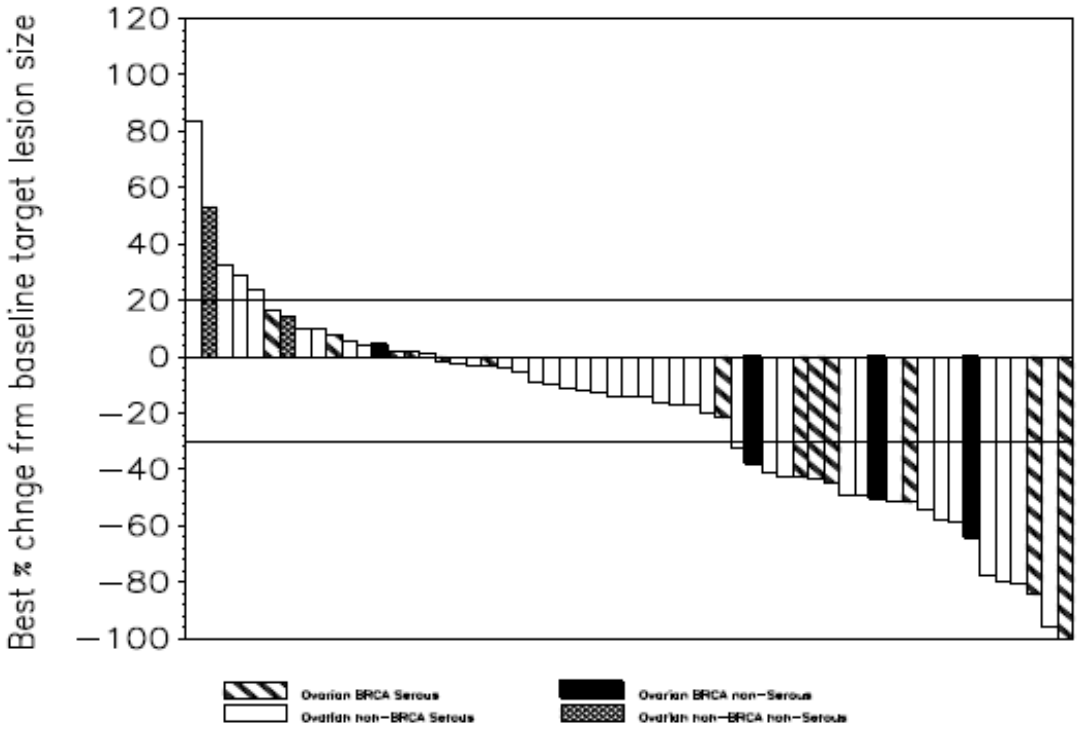


図 53　　標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（卵巣癌患者）：FAS（D0810C00020 試験）

標的病変の腫瘍サイズの最良変化はベースラインからの最大減少又は減少が認められないときは最少増加で示す。
D0810C00020 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

組入れ時点で *BRCA* 変異不明であった HGSC 患者の標的病変の腫瘍サイズの最良変化率（中央値）は 12.5%の減少であった。

乳癌患者

乳癌患者全体の標的腫瘍サイズの最良変化率（中央値）は 10.1%の増加であった。標的腫瘍サイズが減少した患者は 22 例中 7 例であった。標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロットを図 54に示す。

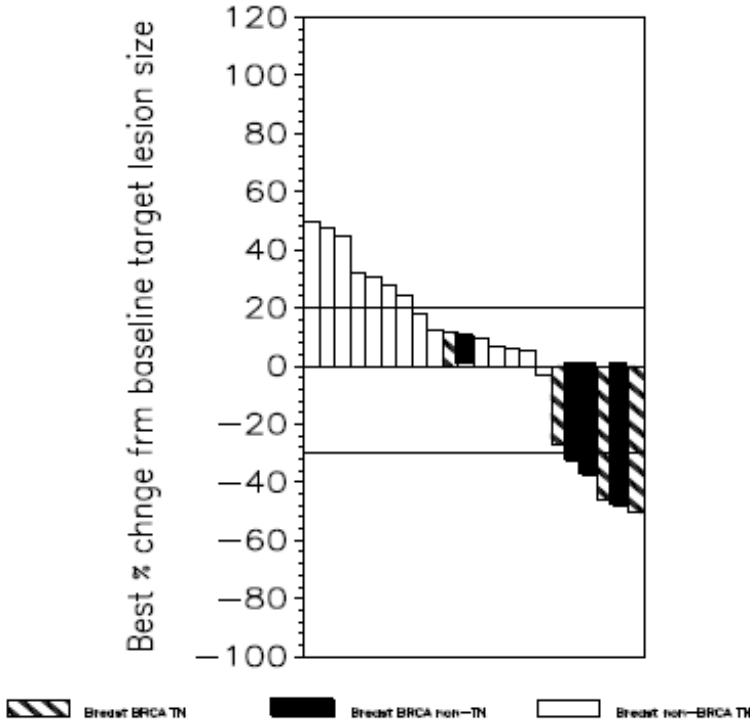


図 54　　標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（乳癌患者）：FAS（D0810C00020 試験）

標的病変の腫瘍サイズの最良変化はベースラインからの最大減少又は減少が認められないときは最少増加で示す。
D0810C00020 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

新病変

RECIST ガイドラインにおける病勢進行の定義の 1 つである新病変の出現は、卵巣癌患者で 20 例（31.3%）、乳癌患者で 12 例（46.2%）に認められた。組入れ時点で *BRCA* 変異不明であった HGSC グループでは 18 例（33.3%）に認められた。

2.7.6.2.19.2.3.2.4　　CA-125 レベル（卵巣癌患者のみ）

GCIG 基準に従い、治療前の CA-125 レベルから 50%以下に減少していた場合を奏効と判断した。更に、正常値以下まで減少していた場合を CR、正常値以下まで減少しなかった場合を不完全奏効とした。

全体では CA-125 反応が評価できた 54 例中 13 例（24.1%）が CR で、4 例（7.4%）が不完全奏効であった。奏効率は 31%（95% CI：21～45%）であった。

組入れ時点で *BRCA* 変異不明であった HGSC グループでは、45 例中 9 例（20.0%）が CR で、3 例（6.7%）が不完全奏効であった。奏効率は 27%（95% CI：16～41%）であった。

CA-125 のベースラインからの最良変化率（中央値）は 38.5%の減少であった。

2.7.6.2.19.2.3.2.5　CA-125 及び RECIST ガイドラインの複合評価による奏効（卵巣癌患者のみ）

RECIST ガイドライン及び CA-125 による複合評価による奏効（いずれかの指標で奏効、以下同様）は、全体で 64 例中 23 例（35.9%）、*BRCA* 変異不明の HGSC グループで 54 例中 18 例（33.3%）であった。

2.7.6.2.19.2.3.2.6　無増悪生存期間（PFS）

卵巣癌患者

PFS の中央値の要約を表 221に、PFS の Kaplan-Meier プロットを図 55に示す。

卵巣癌患者全体における PFS（中央値）（RECIST ガイドラインに基づく評価）は 219 日（95% CI：110～273 日）であった。RECIST ガイドライン及び CA-125 の複合評価による PFS（中央値）は 108 日（95% CI：55～220 日）であった。

表 221　PFS（RECIST ガイドラインに基づく評価）の中央値（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性		
	非漿液性 4 例	漿液性 13 例	非漿液性 3 例	漿液性 44 例	合計 64 例
イベント発現例数	3	7	2	28	40
中央値[a]	346.5	219.0	79.5	192.0	219.0
中央値に対する 95% CI	51.0, NC	106.0, NC	50.0, 109.0	110.0, 273.0	110.0, 273.0

NC：算出せず
a　Kaplan-Meier 法で算出
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

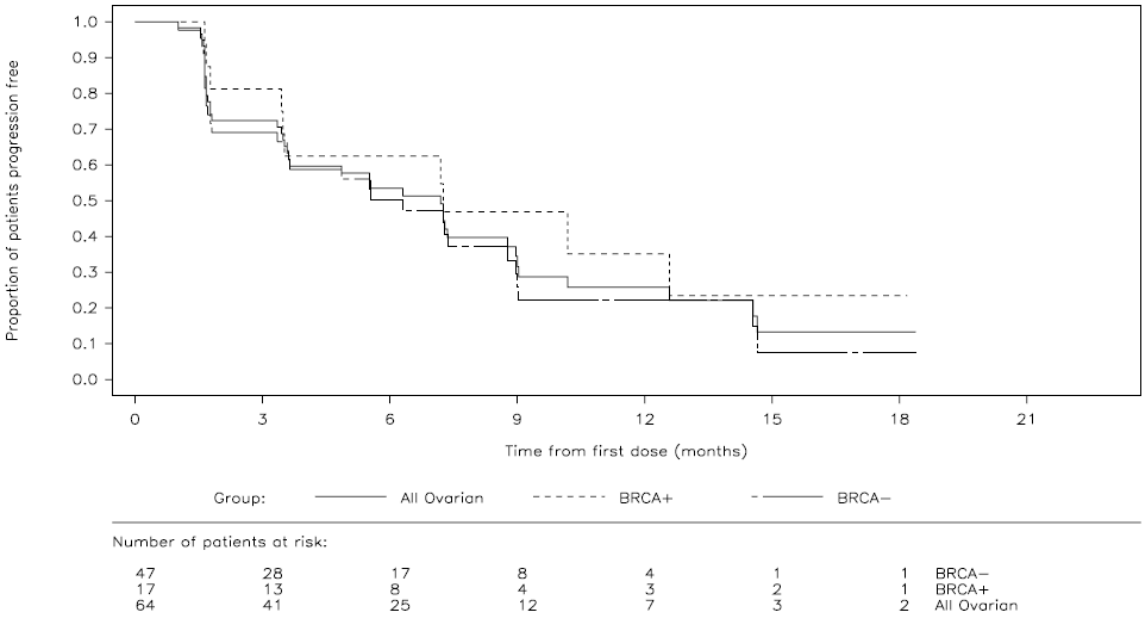


図 55　PFS の Kaplan-Meier プロット（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

D0810C00020 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

組入れ時点で *BRCA* 変異不明であった HGSC グループで RECIST ガイドラインに基づく評価による PFS（中央値）は 192 日（95% CI：109～267 日）、RECIST ガイドライン及び CA-125 の複合評価による PFS（中央値）は 110 日（95% CI：55～221 日）であった。

乳癌患者

PFS の中央値の要約を表 222に、PFS の Kaplan-Meier プロットを図 56に示す。

乳癌患者全体における PFS（中央値）は 54 日（95% CI：51～106 日）であった。

表 222　PFS（RECIST ガイドラインに基づく評価）の中央値（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
イベント発現例数	4	5	14	23
中央値 [a]	165.0	106.0	54.0	54.0
中央値に対する 95% CI	53.0, 168.0	37.0, 277.0	49.0, 54.0	51.0, 106.0

a　Kaplan-Meier 法で算出

D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

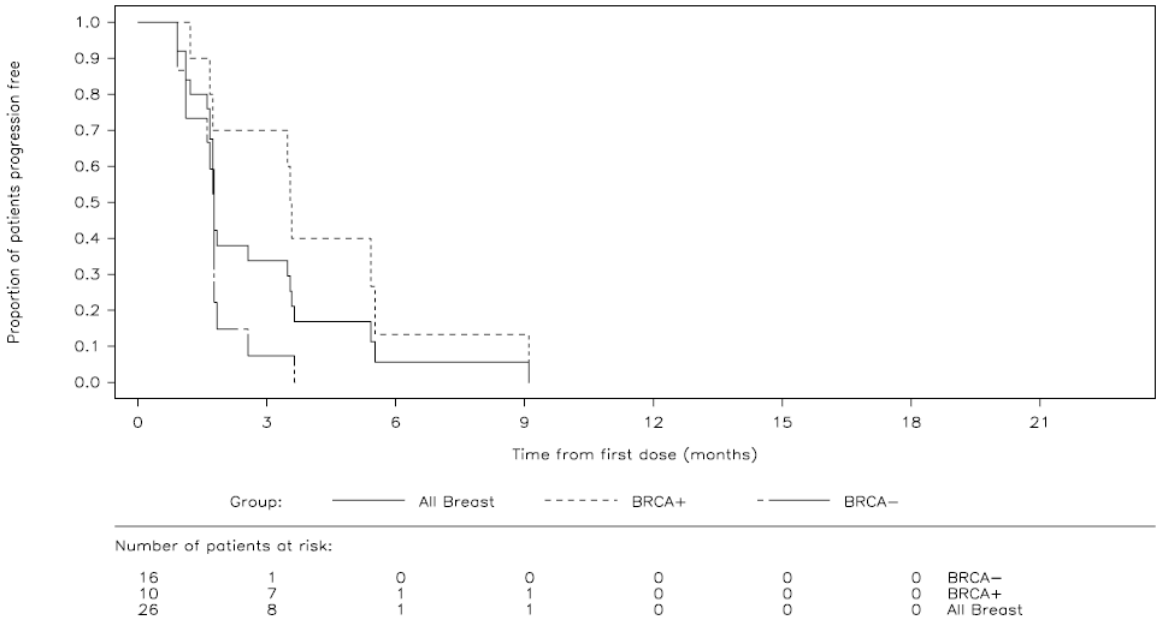


図 56　PFS の Kaplan-Meier プロット（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

D0810C00020 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.19.2.3.2.7　ECOG PS

卵巣癌患者

サイクル 7 の 1 日目（6 サイクル投与完了後）における ECOG PS のベースラインからの変化を 30 例で評価した。改善が 1 例（1.6%）、変化なしが 18 例（28.1%）、悪化が 11 例（17.2%）であった。

乳癌患者

サイクル 7 の 1 日目（6 サイクル投与完了後）における ECOG PS のベースラインからの変化を 4 例で評価した。全例が変化なしであった。

2.7.6.2.19.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.19.2.4.1　曝露状況

2.7.6.2.19.2.4.1.1　卵巣癌患者

全体の総投与期間（中央値）は 157 日（範囲 11～595 日）であった。実投与期間（中央値）は 154.5 日であった。6 サイクル（168 日、28 日/サイクル）のオラパリブ投与完了例は 30 例（42.6%）であった。投与量変更（休薬及び/又は減量）例は 19 例（29.7%）であった。

2.7.6.2.19.2.4.1.2 乳癌患者

全体の総投与期間（中央値）は 56 日（範囲 20～288 日）であった。実投与期間（中央値）は 56.0 日であった。6 サイクル（168 日、28 日/サイクル）のオラパリブ投与完了例は 3 例（11.5%）のみであった。投与量変更（休薬及び/又は減量）例は 8 例（30.8%）であった。

2.7.6.2.19.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.19.2.4.2.1 卵巣癌患者

有害事象の分類別発現例数を表 223に、主な有害事象（7 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 224にそれぞれ示す。

1 件以上の有害事象は 64 例全例に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 56 例（87.5%）に認められた。64 例に 641 件の有害事象が認められ、このうち 45 件（7.0%）は CTCAE グレード 3 以上の有害事象であった。

表 223 有害事象の分類別発現例数（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]				
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性		
	非漿液性 4 例	漿液性 13 例	非漿液性 3 例	漿液性 44 例	合計 64 例
有害事象発現例数	4 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	44 (100.0)	64 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	4 (100.0)	12 (92.3)	2 (66.7)	38 (86.4)	56 (87.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (50.0)	8 (61.5)	2 (66.7)	11 (25.0)	23 (35.9)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (25.0)	4 (30.8)	0	5 (11.4)	10 (15.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (2.3)	1 (1.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	4 (30.8)	0	6 (13.6)	10 (15.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象[b]	0	2 (15.4)	0	2 (4.5)	4 (6.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	5 (11.4)	5 (7.8)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	0	0	2 (4.5)	2 (3.1)

a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b 治験担当医師による判断
D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 50 から引用

全体で 25%以上の患者に発現した有害事象は、疲労（45 例、70.3%）、悪心（42 例、65.6%）、嘔吐（25 例、39.1%）、食欲減退（23 例、35.9%）及び腹部膨満（16 例、25.0%）であった。

表 224　主な有害事象（7 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]				
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性		
	非漿液性 4 例	漿液性 13 例	非漿液性 3 例	漿液性 44 例	合計 64 例
有害事象発現例数	4 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	44 (100.0)	64 (100.0)
胃腸障害					
腹部膨満	2 (50.0)	3 (23.1)	0	11 (25.0)	16 (25.0)
腹痛	0	2 (15.4)	0	11 (25.0)	13 (20.3)
下腹部痛	0	1 (7.7)	0	6 (13.6)	7 (10.9)
上腹部痛	2 (50.0)	2 (15.4)	0	5 (11.4)	9 (14.1)
便秘	1 (25.0)	5 (38.5)	0	5 (11.4)	11 (17.2)
下痢	2 (50.0)	2 (15.4)	0	11 (25.0)	15 (23.4)
消化不良	1 (25.0)	4 (30.8)	0	5 (11.4)	10 (15.6)
悪心	3 (75.0)	9 (69.2)	2 (66.7)	28 (63.6)	42 (65.6)
嘔吐	2 (50.0)	4 (30.8)	1 (33.3)	18 (40.9)	25 (39.1)
全身障害および投与局所様態					
疲労	4 (100.0)	12 (92.3)	1 (33.3)	28 (63.6)	45 (70.3)
末梢性浮腫	2 (50.0)	3 (23.1)	0	8 (18.2)	13 (20.3)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	0	0	0	7 (15.9)	7 (10.9)
代謝および栄養障害					
食欲減退	2 (50.0)	7 (53.8)	1 (33.3)	13 (29.5)	23 (35.9)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	2 (50.0)	2 (15.4)	0	6 (13.6)	10 (15.6)
背部痛	0	3 (23.1)	1 (33.3)	4 (9.1)	8 (12.5)
筋肉痛	1 (25.0)	4 (30.8)	0	2 (4.5)	7 (10.9)
神経系障害					
浮動性めまい	2 (50.0)	6 (46.2)	1 (33.3)	5 (11.4)	14 (21.9)
味覚異常	0	5 (38.5)	1 (33.3)	9 (20.5)	15 (23.4)
頭痛	3 (75.0)	2 (15.4)	0	7 (15.9)	12 (18.8)
精神障害					
不眠症	0	2 (15.4)	0	7 (15.9)	9 (14.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	2 (50.0)	5 (38.5)	0	5 (11.4)	12 (18.8)
呼吸困難	2 (50.0)	3 (23.1)	0	5 (11.4)	10 (15.6)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	0	3 (23.1)	0	6 (13.6)	9 (14.1)

a　例数を分母として割合を算出

b　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。投与期間中に発現した有害事象及び投与後 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を含めた。

MedDRA/J Version 12.0
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 52 から引用

悪心、嘔吐及び疲労は概ね軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、オラパリブの投与中止には至らなかった。これらはオラパリブ投与との関連が既知の事象である。

高頻度に認められた有害事象（腹痛、腹部膨満、便秘、下痢、消化不良、末梢性浮腫及び不眠症）は、原疾患/病勢進行、他の合併症及び併用薬によって、骨盤内の広範囲に腫瘍を伴う卵巣癌患者ではよくみられる事象である。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 56 例（87.5%）のうち、10 例以上（発現率 15%以上）に発現した事象は、疲労（40 例 62.5%）、悪心（33 例、51.6%）、嘔吐（22 例、34.4%）、食欲減退（19 例、29.7%）及び味覚異常（14 例、21.9%）であった。

1 件以上の CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 23 例（35.9%）に認められた。2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、疲労（7 例、10.9%）、ヘモグロビン減少（4 例、6.3%）、下痢（3 例、4.7%）及び腹痛（2 例、3.1%）であった。

2.7.6.2.19.2.4.2.2　乳癌患者

有害事象の分類別発現例数を表 225に、主な有害事象（3 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 226にそれぞれ示す。

1 件以上の有害事象は 26 例中 25 例（96.2%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 23 例（88.5%）に認められた。25 例に 196 件の有害事象が認められ、このうち 20 件（10.2%）は CTCAE グレード 3 以上の有害事象であった。

表 225　有害事象の分類別発現例数（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
有害事象発現例数	5 (100.0)	5 (100.0)	15 (93.8)	25 (96.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	5 (100.0)	5 (100.0)	13 (81.3)	23 (88.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (25.0)	8 (30.8)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (12.5)	5 (19.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	2 (40.0)	2 (12.5)	4 (15.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象[b]	0	2 (40.0)	2 (12.5)	4 (15.4)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (6.3)	1 (3.8)

表 225　有害事象の分類別発現例数（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	0	1 (6.3)	1 (3.8)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による判断
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 51 から引用

全体で 25%以上の患者に発現した有害事象は、悪心（16 例、61.5%）、疲労（13 例、50.0%）、嘔吐（9 例、34.6%）及び食欲減退（7 例、26.9%）であった。

表 226　主な有害事象（3 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]			
	BRCA 変異陽性		*BRCA* 変異陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
有害事象発現例数	5 (100.0)	5 (100.0)	15 (93.8)	25 (96.2)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (12.5)	5 (19.2)
胃腸障害				
腹痛	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (6.3)	4 (15.4)
便秘	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (6.3)	4 (15.4)
悪心	3 (60.0)	5 (100.0)	8 (50.0)	16 (61.5)
嘔吐	2 (40.0)	3 (60.0)	4 (25.0)	9 (34.6)
全身障害および投与局所様態				
疲労	3 (60.0)	3 (60.0)	7 (43.8)	13 (50.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (25.0)	7 (26.9)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0	0	4 (25.0)	4 (15.4)
筋肉痛	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (18.8)	5 (19.2)
神経系障害				
浮動性めまい	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (12.5)	4 (15.4)
味覚異常	2 (40.0)	2 (40.0)	0	4 (15.4)

表 226　主な有害事象（3 例以上、発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]			
	BRCA 変異 陽性		*BRCA* 変異 陰性	
	非 TN 5 例	TN 5 例	TN 16 例	合計 26 例
頭痛	3 (60.0)	0	2 (12.5)	5 (19.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	2 (40.0)	0	4 (25.0)	6 (23.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	0	0	3 (18.8)	3 (11.5)

a　例数を分母として割合を算出
b　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。投与期間中に発現した有害事象及び投与後 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 12.0
D0810C00020 試験の治験総括報告書　表 53 から引用

重度（CTCAE グレード 3）の悪心及び嘔吐が 1 例に認められ、オラパリブの休薬に至った。それ以外の軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）の事象である悪心、嘔吐及び疲労ではオラパリブ投与の中止には至らなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 23 例（88.5%）のうち、3 例以上（発現率 10%以上）に発現した事象は、悪心（15 例、57.7%）、疲労（12 例、46.2%）、嘔吐（8 例、30.8%）、呼吸困難（5 例、19.2%）、貧血、味覚異常、頭痛（各 4 例、15.4%）及び食欲減退（3 例、11.5%）であった。

1 件以上の CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 8 例（30.8%）に認められた。2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、呼吸困難（3 例、11.5%）、貧血及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少（各 2 例、7.7%）であり、貧血の有害事象が認められたうちの 1 例は CTCAE グレード 4 であった。

2.7.6.2.19.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.19.2.4.3.1　死亡

卵巣癌患者

本試験中 64 例中 3 例（4.7%）の死亡が認められた。このうち 2 例は病勢進行、1 例は有害事象（慢性呼吸不全）による死亡であった。当該有害事象の治験薬との因果関係は否定された。

死亡例の一覧については D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

乳癌患者

本試験中 26 例中 2 例（7.7%）の死亡が認められた。いずれも病勢進行による死亡であった。

死亡例の一覧については D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

2.7.6.2.19.2.4.3.2 重篤な有害事象

卵巣癌患者

全体で 64 例中 10 例（15.6%）に 10 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は血小板減少症、左室機能不全、消化器痛、吐血、ヘモグロビン減少、低血糖症、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。これらの事象のうち、血小板減少症、ヘモグロビン減少、低血糖症及び呼吸困難は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象の一覧については D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 64 を、叙述については表 11.4.2.1 を参照のこと。

乳癌患者

全体で 26 例中 4 例（15.4%）に 7 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は、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。これらの事象のうち、貧血、脱水、呼吸困難及び肺臓炎は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象の一覧については D0810C00020 試験の治験総括報告書 表 67 を、叙述については表 11.4.2.1 を参照のこと。

2.7.6.2.19.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象

卵巣癌患者

投与中止に至った有害事象は 5 例（7.8%）に認められた。投与中止に至った有害事象は、オラパリブ投与との関連が既知の嘔吐、進行卵巣癌の患者に高頻度に認められる原疾患に起因する腹部膨満、末梢性浮腫及び下痢であった。

乳癌患者

投与中止に至った有害事象は 1 例（3.8%）に認められた。発現した有害事象は呼吸困難及び肺臓炎であった。

2.7.6.2.19.2.4.4 臨床検査値

血液学的検査

オラパリブ投与による血液学的検査パラメータに臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかったが、ヘモグロビン及び赤血球の低下並びに MCV の増加の傾向が認められた。

血液生化学検査

安全性上の問題点となるような傾向や異常値は認められなかった。

尿検査

特別な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.19.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図検査に臨床的に重要な変化は認められなかった。

身体所見に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.19.3 結論

- 重大な治験実施計画書からの逸脱が複数認められたが、試験の評価項目に影響を与えるものではないと考えられた。
- 本試験に参加した患者集団は組織学的又は細胞学的に卵巣癌又は乳癌と確定された女性患者 91 例から構成されていた。卵巣癌患者 65 例中、漿液性卵巣癌が 58 例、非漿液性卵巣癌が 7 例で、このうち *BRCA* 変異を有する患者は漿液性卵巣癌患者 13 例及び非漿液性卵巣癌 4 例であった。乳癌患者 26 例中 TNBC が 21 例で、このうち 5 例が *BRCA* 変異を有していた。5 例の非 TNBC はすべて *BRCA* 変異を有していた。患者集団は、対象集団（頻回な前治療歴を有する進行卵巣癌患者及び進行乳癌患者集団）を適切に代表するものと考えられた。
- *BRCA* 変異を有さない卵巣癌患者においてオラパリブの単剤投与で臨床的な有効性が認められた。確定された *BRCA* 変異状態に基づき、*BRCA* 変異陰性卵巣癌患者の ORR は 24%であった。
- *BRCA* 変異を有する卵巣癌患者における ORR は 41%であり、予測されたとおり *BRCA* 変異を有さない卵巣癌患者における ORR より高かった。
- *BRCA* 変異状態不問の漿液性卵巣癌患者（組入れ時点で *BRCA* 変異不明の HGSC グループの患者）における ORR は 26%であった。
- 乳癌患者において、標的病変の腫瘍サイズの減少が数例にみられたが、RECIST ガイドラインに基づく確定された奏効ではなかった。
- オラパリブの忍容性は概ね良好であり、発現した主な有害事象は軽度から中等度（CTCAE グレード 2 以下）であった。多く認められた有害事象は、悪心、嘔吐、疲労、腹痛及び食欲減退であった。有害事象によりオラパリブの休薬や減量が認められたが、有害事象により投与中止に至ったのは、卵巣癌患者で 5 例（7.8%）のみ、乳癌患者で 1 例（3.8%）のみであった。
- オラパリブ投与により、血液学的検査パラメータに臨床的に重要なベースラインからの変化を認めなかったが、ヘモグロビン及び赤血球の低下並びに MCV の増加の傾向が認められた。オラパリブの投与は、貧血、好中球減少症及び血小板減少症の検査所見及び/又は臨床診断と関連している。本試験では、これらの事象が概ね軽度から中等度であることが確認できた。
- 血液生化学検査、尿検査及びバイタルサインに特異的な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.20 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00042 試験）

2.7.6.2.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 227に示す。

表 227　試験方法の概略（D0810C00042 試験）

項目	内容
治験の課題	*BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異を有することが確定し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
治験の目的	主要目的：*BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異が陽性と確認されている進行癌患者におけるオラパリブ経口投与の有効性を奏効率で評価する。 副次的目的：*BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異が陽性と確認されている進行癌患者におけるオラパリブ経口投与の有効性を ORR、PFS、OS、DOR 及び DCR で評価する。 安全性目的：*BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異が陽性と確認されている進行癌患者におけるオラパリブ経口投与の安全性と忍容性を評価する。 探索的目的：以前に決定された g*BRCA* 変異状態と、本試験での g*BRCA* 変異状態のレトロスペクティブな中央評価の比較の可能性を検討する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、非比較、多施設共同
対象	組織学的及び/又は細胞学的に悪性固形癌と確認され、標準治療が奏効しない及び適切で効果的な治療が存在しない 18 歳以上の患者。*BRCA1* 及び/又は *BRCA2* 変異を有することが確定している患者
症例数	目標症例数：300 例（乳癌及び卵巣癌 220 例、膵癌 30 例、前立腺癌 10 例、その他の癌 40 例） 割付け例数：298 例（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）
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル
用法・用量	オラパリブカプセルは 400 mg（50 mg×8 カプセル）を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。
投与期間	本試験では決められた投与期間は設定していない。客観的病勢進行（RECIST ガイドライン〔第 1.1 版〕による評価）が認められるまで、中止基準に該当せず、投与によりベネフィットがあると治験担当医師が判断する間オラパリブの投与を可能とした。
評価項目	主要評価項目： 有効性：奏効率（病勢進行が認められるまでに CR 又は PR と確定された患者の割合） 副次的評価項目： 有効性：ORR（少なくとも 1 回奏効〔CR 又は PR〕が認められ、4 週以降にこれらの奏効が確定された患者の割合）、PFS、OS、DOR、DCR

表 227 試験方法の概略（D0810C00042 試験）

項目	内容
	安全性評価項目： 有害事象、身体所見、心電図検査、臨床検査、バイタルサイン
解析方法	統計解析の詳細は SAP に示した。統計学的な要約及び解析はすべて SAS version 9.1.3 により実施した。 本試験は非盲検、単群であり、比較試験でないため検定を用いた解析は行わなかった。有効性及び安全性に関するデータは全集団（FAS）、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌及びその他の癌の部分集団で要約した。 ＜主要評価項目＞ 奏効率：FAS を用いて要約した。また、対象とした癌腫による部分集団で要約した。更に RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づくカテゴリー（CR、PR、SD、PD 及び NE）に従って分割し要約した。奏効率の 95% CI は二項分布に基づいて算出した。 ＜副次的評価項目＞ ORR：ベースライン時に測定可能病変を有する FAS の部分集団を用いて要約した。ORR は奏効率と同様の方法で要約した。 PFS 及び OS：増悪までの期間（中央値）及び治験薬投与開始後 6 カ月及び 1 年の増悪率は Kaplan-Meier 曲線より推定し、95% CI とともに示した。OS は PFS と同様の解析方法により結果を提示した。 DOR：ベースライン時に測定可能病変があり、奏効を示した患者で構成した FAS の部分集団を用いて要約した。 DCR：FAS で要約するとともに、ベースライン時に測定可能病変を有する FAS の部分集団を用いて要約した。DCR は奏効率と同様の方法で要約した。 ＜安全性評価項目＞ すべての有害事象は患者ごとの一覧表を作成し、器官別大分類、基本語及び共通用語規準（Common Terminology Criteria〔CTC〕）のグレードに従って、癌腫別に要約した。血液生化学検査、血液学的検査及びバイタルサインの測定値は決められた来院ごとに記述統計量（平均値、SD、中央値、最小値、最大値及び例数）で示した。心電図検査の結果（正常、異常）は、投与群別の患者の例数及びその割合を用いて来院ごとに要約した。
治験実施施設	13 施設（イスラエル他計 6 カ国）
治験期間	2010 年 2 月 21 日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日

2.7.6.2.20.2 試験成績

2.7.6.2.20.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 228に示す。

本試験は 317 例が登録され、データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点でのオラパリブ投与例は 298 例であった。投与例の内訳は、乳癌が 62 例、卵巣癌が 193 例、膵癌が 23 例、前立腺癌が 8 例及びその他の癌が 12 例であった。オラパリブ投与中止例は 265 例（88.9%）であり、最終的に 265 例全例が試験を中止した。最も多かった投与中止理由は「試験固有の中止基準に抵触」

（154 例、51.7%）であった。最も多かった試験中止理由は「死亡」（175 例、58.7%）であった。データカットオフ時点でのオラパリブ投与継続例は 33 例（11.1%）であった。

表 228　症例の内訳：全患者（D0810C00042 試験）

	例数（%）					
	乳癌	卵巣癌	膵癌	前立腺癌	その他	合計
登録例 [a]	-	-	-	-	-	317
オラパリブ投与例 [b]	62 (100.0)	193 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	298 (100.0)
DCO 時点での投与継続例 [b]	4 (6.5)	25 (13.0)	2 (8.7)	1 (12.5)	1 (8.3)	33 (11.1)
投与中止例	58 (93.5)	168 (87.0)	21 (91.3)	7 (87.5)	11 (91.7)	265 (88.9)
有害事象	1 (1.6)	9 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	11 (3.7)
試験固有の中止基準に抵触	36 (58.1)	93 (48.2)	14 (60.9)	5 (62.5)	6 (50.0)	154 (51.7)
患者の意思	4 (6.5)	11 (5.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.4)
主観的進行	16 (25.8)	49 (25.4)	5 (21.7)	2 (25.0)	4 (33.3)	76 (25.5)
治験実施計画書の重大な不遵守	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
その他	1 (1.6)	4 (2.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)
DCO 時点での試験継続例 [b]	4 (6.5)	25 (13.0)	2 (8.7)	1 (12.5)	1 (8.3)	33 (11.1)
試験中止例	58 (93.5)	168 (87.0)	21 (91.3)	7 (87.5)	11 (91.7)	265 (88.9)
死亡	41 (66.1)	103 (53.4)	18 (78.3)	5 (62.5)	8 (66.7)	175 (58.7)
選択基準不適格	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
同意撤回	4 (6.5)	11 (5.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.4)
追跡不能	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
その他：DCO	12 (19.4)	53 (27.5)	2 (8.7)	2 (25.0)	3 (25.0)	72 (24.2)

a　同意取得例
b　投与例から割合を算出
DCO：データカットオフ
D0810C00042 試験の治験総括報告書　表 6 から引用

オラパリブ投与例 298 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。測定可能病変を有する解析対象集団は 266 例であった。ベースライン時に測定可能病変がなかった 32 例は、測定可能病変を有する解析対象集団から除外された。

2.7.6.2.20.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 229に示す。

平均年齢は 55.3 歳（範囲 29～79 歳）で、ほとんどが白人（283 例、95.0%）で、女性（272 例、91.3%）であった。登録された患者のほとんどが乳癌及び卵巣癌であったことから女性の数が多くなることは予測されたとおりであった。

表 229　人口統計学的及びその他の基準値の特性（D0810C00042 試験）

人口統計学的特性	例数（%）					
	乳癌 62 例	卵巣癌 193 例	膵癌 23 例	前立腺癌 8 例	その他 12 例	合計 298 例
年齢（歳）						
例数	62	193	23	8	12	298
平均値	47.6	57.2	57.1	66.6	54.9	55.3
SD	9.69	9.28	7.99	9.86	12.38	10.30
中央値	48.0	57.0	58.0	71.0	56.0	56.0
最小値	29	29	43	51	36	29
最大値	73	79	73	77	74	79
年齢区分（歳）、例数（%）						
<50	33 (53.2)	40 (20.7)	6 (26.1)	0	4 (33.3)	83 (27.9)
>=50-<65	28 (45.2)	117 (60.6)	14 (60.9)	3 (37.5)	5 (41.7)	167 (56.0)
>=65	1 (1.6)	36 (18.7)	3 (13.0)	5 (62.5)	3 (25.0)	48 (16.1)
合計	62 (100.0)	193 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	298 (100.0)
性別、例数（%）						
男性	1 (1.6)	0	13 (56.5)	8 (100.0)	4 (33.3)	26 (8.7)
女性	61 (98.4)	193 (100.0)	10 (43.5)	0	8 (66.7)	272 (91.3)
合計	62 (100.0)	193 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	298 (100.0)
人種、例数（%）						
白人	60 (96.8)	183 (94.8)	21 (91.3)	8 (100.0)	11 (91.7)	283 (95.0)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1 (0.5)	1 (4.3)	0	0	2 (0.7)
アジア人	1 (1.6)	8 (4.1)	1 (4.3)	0	1 (8.3)	11 (3.7)
その他	1 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.7)
合計	62 (100.0)	193 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	298 (100.0)
体重（kg）						
例数	62	192	23	8	12	297
平均値	69.0	70.0	68.7	91.1	72.1	70.4
SD	14.79	15.22	13.93	14.88	26.82	15.92
中央値	67.0	68.0	69.0	89.0	65.0	68.0
最小値	45	37	47	74	40	37
最大値	112	130	98	111	122	130
身長（cm）						
例数	62	184	23	8	12	289
平均値	164.1	163.0	169.9	174.6	165.8	164.2
SD	5.56	6.43	10.41	7.71	10.20	7.29
中央値	164.0	163.0	170.0	176.0	164.5	164.0
最小値	149	148	150	165	153	148
最大値	177	180	183	188	191	191

SD：標準偏差

D0810C00042 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

ECOG PS の記録がなかった 1 例を除き、他の患者の ECOG PS は選択基準で規定されたとおり 2 以下であった。ECOG PS が 0（日常生活が制限なく行える）の患者は 163 例（54.7%）、ECOG PS が 1（激しい活動は制限される）の患者は 115 例（38.6%）、ECOG PS が 2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）の患者は 19 例（6.4%）であった。

大半の患者（198 例、66.4%）が *BRCA1* の変異を有していた。*BRCA1* の変異は他の癌腫と比べ、乳癌（37 例、59.7%）及び卵巣癌（148 例、76.7%）に多く認められた。一方で、*BRCA2* 変異を有する患者が多かったのは膵癌（17 例、73.9%）及び前立腺癌（7 例、87.5%）であった。乳癌では 24 例（8.1%）が TNBC であった。

本試験では卵巣癌として登録された患者が大半であったため、卵巣が原発腫瘍部位として最も多かった（178 例、59.7%）。多くの患者が転移病変を有していた（219 例、73.5%）。罹病期間（診断から治験薬の初回投与まで）が 2 年超 5 年以下であった患者は 129 例（43.3%）であった。

本試験では重大な治験実施計画書からの逸脱が 13 例（4.4%）に認められた（乳癌患者群 3 例〔4.8%〕、卵巣癌患者群 10 例〔5.2%〕）が、試験の結果に重要な影響を及ぼすものではないと考えられた。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性は、g*BRCA* 変異状態にかかわらず、対象とした各癌腫の患者集団を代表するものであると考えられた。

2.7.6.2.20.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.20.2.3.1　主要評価項目：奏効率

奏効率は、病勢進行が認められるまでに CR 又は PR と確定された患者の FAS 全例に対する割合と定義した。

全体で 78 例（26.2%、95% CI：21.27～31.55）に奏効が認められた。乳癌患者群での奏効例は 8 例（12.9%、95% CI：5.74～23.85）、卵巣癌患者群では 60 例（31.1%、95% CI：24.64～38.13）、膵癌患者群では 5 例（21.7%、95% CI：7.46～43.70）、前立腺癌患者群では 4 例（50.0%、95% CI：15.70～84.30）及びその他の癌患者群では 1 例（8.3%、95% CI：0.21～38.48）であった（表 230）。全体では PR が 71 例（23.8%）、CR が 7 例（2.3%）であり、その内訳は卵巣癌患者群 6 例（3.1%）及び膵癌患者群 1 例（4.3%）であった。副次的評価項目である ORR でも同様な結果であった。

表 230　奏効率の要約：FAS（D0810C00042 試験）

投与群	例数	奏効例数（%）	95% CI
乳癌	62	8 (12.9)	5.74, 23.85
卵巣癌	193	60 (31.1)	24.64, 38.13
膵癌	23	5 (21.7)	7.46, 43.70
前立腺癌	8	4 (50.0)	15.70, 84.30
その他	12	1 (8.3)	0.21, 38.48
合計	298	78 (26.2)	21.27, 31.55

CI は二項比率の Clopper-Pearson exact method を用いて算出した。

D0810C00042 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

2.7.6.2.20.2.3.2　副次的評価項目

2.7.6.2.20.2.3.2.1　客観的奏効率（ORR）

ORR は、少なくとも 1 回奏効（CR 又は PR）が認められ、4 週以降にこれらの奏効が確定された患者の割合と定義した（RECIST ガイドライン〔第 1.1 版〕による）。ORR は奏効率と非常に類似しているが、FAS におけるベースライン時点で測定可能病変を有する集団のみで要約した点が奏効率と異なる。

全体で 78 例（29.3%）に奏効が認められた。乳癌患者群では 8 例（13.8%）、卵巣癌患者群では 60 例（35.9%）、膵癌患者群では 5 例（21.7%）、前立腺癌患者群では 4 例（57.1%）及びその他の癌患者群では 1 例（9.1%）に奏効が認められた（表 231）。全体では PR が 71 例（26.7%）、CR が 7 例（2.6%）であり、その内訳は卵巣癌患者群で 6 例（3.6%）及び膵癌患者群で 1 例（4.3%）であった。

表 231　客観的奏効率（ORR）の要約：FAS-測定可能病変を有する集団（D0810C00042 試験）

投与群	例数	奏効例数（%）	95% CI
乳癌	58	8 (13.8)	6.15, 25.38
卵巣癌	167	60 (35.9)	28.66, 43.70
膵癌	23	5 (21.7)	7.46, 43.70
前立腺癌	7	4 (57.1)	18.41, 90.10
その他	11	1 (9.1)	0.23, 41.28
合計	266	78 (29.3)	23.92, 35.19

CI は二項比率の Clopper-Pearson exact method を用いて算出した。
D0810C00042 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.20.2.3.2.2　無増悪生存期間（PFS）

PFS は、投与中止又は病勢進行が認められる前に別の抗癌剤の投与を受けたかどうかにかかわらず、投与開始から客観的病勢進行（RECIST ガイドライン〔第 1.1 版〕による）又は死亡（死因は問わず進行が認められなかった死亡）までの期間と定義した。

データカットオフ時点で全体の進行イベントは 218 例（73.2%）に認められた。その内訳は、乳癌患者群が 49 例（79.0%）、卵巣癌患者群が 135 例（69.9%）、膵癌患者群が 20 例（87.0%）、前立腺癌患者群が 6 例（75.0%）、その他の癌患者群が 8 例（66.7%）であった。

PFS（中央値）は乳癌患者群が 3.68 カ月、卵巣癌患者群が 7.03 カ月、膵癌患者群が 4.55 カ月、前立腺癌患者群が 7.15 カ月であった（表 232）。前立腺癌患者群の PFS の結果は、例数が少ないこと及び進行イベントが少ないことから慎重に解釈しなければならない。

表 232　PFS（中央値）の要約：FAS（D0810C00042 試験）

	乳癌 62 例	卵巣癌 193 例	膵癌 23 例	前立腺癌 8 例
イベント発生例数の合計 [a]	49	135	20	6
PFS（中央値）（月）	3.68	7.03	4.55	7.15
中央値に対する 95% CI	2.69, 5.42	5.55, 7.92	1.84, 7.72	1.71, 17.45
6 カ月時点での無増悪生存割合（%）	29.0	54.6	36.4	62.5
12 カ月時点での無増悪生存割合（%）	16.9	22.8	9.1	37.5

a　投与期間の最初の 182 日の間における最終の評価可能な判定日から 118 日内に発生した進行イベント、又は 182 日以降における最終の評価可能な判定日から 174 日内に発生した進行イベントを病勢進行例として集計したため、当該期間以外に発生した病勢進行は合計から除外している。

すべての値は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

D0810C00042 試験の治験総括報告書　表 15 から抜粋

2.7.6.2.20.2.3.2.3　全生存期間（OS）

OS は、投与開始から死亡（理由不問）までの期間と定義した。

各群の死亡例数は、乳癌患者群で 41 例、卵巣癌患者群で 103 例、膵癌患者群で 18 例、前立腺癌患者群で 5 例であった。OS（中央値）は乳癌患者群が 11.01 カ月、卵巣癌患者群が 16.62 カ月、膵癌患者群が 9.81 カ月、前立腺癌患者群が 18.38 カ月であった。6 カ月における生存率は、乳癌患者群が 74.6%、卵巣癌患者群が 84.8%、膵癌患者群が 63.6%、前立腺癌患者群が 75.0%であった。1 年における生存率は、乳癌患者群が 44.7%、卵巣癌患者群が 64.4%、膵癌患者群が 40.9%、前立腺癌患者群が 50.0%であった。前立腺癌患者群の OS の結果は、例数が少ないこと及び死亡例が少ないことから慎重に解釈しなければならない。

2.7.6.2.20.2.3.2.4　奏効期間（DOR）

DOR は、最初に奏効（CR/PR）が報告された日から進行（RECIST ガイドライン〔第 1.1 版〕による）又は死亡（理由は問わず進行が認められなかった死亡）までの期間と定義した。

DOR（中央値）は全体で 208.0 日であった。癌腫別の DOR（中央値）は、乳癌患者群で 204.0 日、卵巣癌患者群で 225.0 日、膵癌患者群で 134.0 日、前立腺癌患者群で 326.5 日及びその他の癌患者群で 165.0 日であった。乳癌、膵癌、前立腺癌及びその他の癌患者群における DOR の結果は、奏効を示した例数が少ないことから、慎重に解釈しなければならない。

2.7.6.2.20.2.3.2.5　病勢コントロール率（DCR）

DCR は、少なくとも 1 回 CR 又は PR の奏効が認められた患者の割合又は投与開始以降 16 週間以上安定（SD）が継続した患者の割合と定義した。

本試験では 16 週における病勢コントロールが 155 例（52.0%）に観察された。その内訳は、乳癌患者群で 23 例（37.1%）、卵巣癌患者群で 112 例（58.0%）、膵癌患者群で 11 例（47.8%）、前立腺癌患者群で 5 例（62.5%）、その他の癌患者群で 4 例（33.3%）であった。

2.7.6.2.20.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.20.2.4.1 曝露状況

総投与期間（中央値）は全体で 166.5 日であった。癌腫別の総投与期間（中央値）は、乳癌患者群で 112.5 日、卵巣癌患者群で 170.0 日、膵癌患者群で 170.0 日、前立腺癌患者群で 223.5 日及びその他の癌患者群で 101.5 日であった。

実投与期間（中央値）は全体で 156.5 日であった。癌腫別の実投与期間（中央値）は、乳癌患者群で 103.0 日、卵巣癌患者群で 169.0 日、膵癌患者群で 167.0 日、前立腺癌患者群で 179.5 日及びその他の癌患者群で 101.5 日であった。

休薬例は全体で 119 例（39.9%）であった。その内訳は、乳癌患者群が 23 例（37.1%）、卵巣癌患者群が 83 例（43.0%）、膵癌患者群が 7 例（30.4%）、前立腺癌患者群が 4 例（50.0%）、その他の癌患者群が 2 例（16.7%）であった。

減量例は全体で 58 例（19.5%）であった。その内訳は、乳癌患者群が 10 例（16.1%）、卵巣癌患者群が 42 例（21.8%）、膵癌患者群が 2 例（8.7%）、前立腺癌患者群が 3 例（37.5%）、その他の癌患者群が 1 例（8.3%）であった。

2.7.6.2.20.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 233に、主な有害事象（発現率 10%以上）の基本語別の集計を表 234にそれぞれ示す。

本試験では 292 例（98.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。このうち 267 例（89.6%）にオラパリブとの因果関係が否定できない有害事象が認められた。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 162 例（54.4%）に認められた。このうち 92 例（30.9%）にオラパリブとの因果関係が否定できない有害事象が認められた。

有害事象により 9 例（3.0%）が死亡した。重篤な有害事象は 90 例（30.2%）に認められ、このうち 32 例（10.7%）に認められた事象はオラパリブとの因果関係が否定されなかった。

表 233 有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]					
	乳癌 62 例	卵巣癌 193 例	膵癌 23 例	前立腺癌 8 例	その他 12 例	合計 298 例
有害事象発現例数	61 (98.4)	188 (97.4)	23 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	292 (98.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	54 (87.1)	173 (89.6)	20 (87.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	267 (89.6)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	34 (54.8)	100 (51.8)	15 (65.2)	4 (50.0)	9 (75.0)	162 (54.4)
死亡に至った有害事象	2 (3.2)	6 (3.1)	0	0	0	8 (2.7)
重篤な有害事象（死亡を含む）	16 (25.8)	58 (30.1)	7 (30.4)	4 (50.0)	5 (41.7)	90 (30.2)
投与中止に至った有害事象	1 (1.6)	9 (4.7)	0	0	1 (8.3)	11 (3.7)

表 233　有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]					
	乳癌 62 例	卵巣癌 193 例	膵癌 23 例	前立腺癌 8 例	その他 12 例	合計 298 例
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	21 (33.9)	57 (29.5)	8 (34.8)	2 (25.0)	4 (33.3)	92 (30.9)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.3)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	6 (9.7)	20 (10.4)	4 (17.4)	1 (12.5)	1 (8.3)	32 (10.7)

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による評価
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
D0810C00042 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

最も多く認められた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（257 例、86.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（234 例、78.5%）であった。

最も多く認められた有害事象は疲労（176 例、59.1%）、悪心（176 例、59.1%）、嘔吐（111 例、37.2%）、貧血（98 例、32.9%）、下痢（81 例、27.2%）及び腹痛（77 例、25.8%）であった。

貧血の有害事象が認められた 98 例のうち、87 例は試験中の貧血管理のため 1 回以上の輸血又は赤血球大量輸血を実施した。このうち 31 例は貧血の既往歴を有していた。1 回以上の輸血又は赤血球大量輸血を実施した 87 例中 72 例は、オラパリブの用量変更の必要がなかった。

表 234　主な有害事象（発現率 10%以上）の基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）

基本語	例数（%）[a]					
	乳癌 62 例	卵巣癌 193 例	膵癌 23 例	前立腺癌 8 例	その他 12 例	合計 298 例
有害事象発現例数	61 (98.4)	188 (97.4)	23 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	292 (98.0)
疲労	30 (48.4)	116 (60.1)	17 (73.9)	1 (12.5)	12 (100.0)	176 (59.1)
悪心	33 (53.2)	119 (61.7)	11 (47.8)	3 (37.5)	10 (83.3)	176 (59.1)
嘔吐	21 (33.9)	75 (38.9)	9 (39.1)	0	6 (50.0)	111 (37.2)
貧血	16 (25.8)	62 (32.1)	9 (39.1)	5 (62.5)	6 (50.0)	98 (32.9)
下痢	11 (17.7)	56 (29.0)	7 (30.4)	3 (37.5)	4 (33.3)	81 (27.2)
腹痛	5 (8.1)	58 (30.1)	7 (30.4)	0	7 (58.3)	77 (25.8)
食欲減退	17 (27.4)	36 (18.7)	4 (17.4)	2 (25.0)	3 (25.0)	62 (20.8)
消化不良	9 (14.5)	38 (19.7)	2 (8.7)	0	3 (25.0)	52 (17.4)
頭痛	14 (22.6)	32 (16.6)	1 (4.3)	0	1 (8.3)	48 (16.1)

表 234 主な有害事象（発現率 10%以上）の基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）

基本語	例数（%）[a]					
	乳癌 62 例	卵巣癌 193 例	膵癌 23 例	前立腺癌 8 例	その他 12 例	合計 298 例
味覚異常	4 (6.5)	39 (20.2)	1 (4.3)	0	3 (25.0)	47 (15.8)
便秘	7 (11.3)	28 (14.5)	4 (17.4)	1 (12.5)	3 (25.0)	43 (14.4)
咳嗽	11 (17.7)	26 (13.5)	2 (8.7)	2 (25.0)	2 (16.7)	43 (14.4)
末梢性浮腫	7 (11.3)	25 (13.0)	5 (21.7)	1 (12.5)	3 (25.0)	41 (13.8)
呼吸困難	6 (9.7)	26 (13.5)	4 (17.4)	0	3 (25.0)	39 (13.1)
発熱	13 (21.0)	17 (8.8)	6 (26.1)	1 (12.5)	2 (16.7)	39 (13.1)
背部痛	6 (9.7)	26 (13.5)	2 (8.7)	1 (12.5)	2 (16.7)	37 (12.4)
浮動性めまい	6 (9.7)	23 (11.9)	3 (13.0)	2 (25.0)	0	34 (11.4)
腹部膨満	4 (6.5)	25 (13.0)	3 (13.0)	0	1 (8.3)	33 (11.1)
血小板減少症	6 (9.7)	20 (10.4)	2 (8.7)	2 (25.0)	1 (8.3)	31 (10.4)
尿路感染	4 (6.5)	23 (11.9)	1 (4.3)	1 (12.5)	2 (16.7)	31 (10.4)

a 有害事象発現例数（%）は、全投与群の頻度の高い順にソートした。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.0
D0810C00042 試験の治験総括報告書 表 21 から引用

オラパリブとの因果関係が否定できない主な有害事象は、悪心（158 例、53.0%）、疲労（144 例、48.3%）、貧血（91 例、30.5%）及び嘔吐（77 例、25.8%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象は、貧血（52 例、17.4%）、疲労（19 例、6.4%）及び腹痛（17 例、5.7%）であった。

2.7.6.2.20.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.20.2.4.3.1 死亡

本試験では 175 例（58.7%）の死亡が認められた。このうち原疾患による死亡は 165 例（55.4%）、有害事象による死亡は 9 例（3.0%）であった。8 例はオラパリブ投与中又は追跡調査中に発現した有害事象により死亡した。卵巣癌患者群の 1 例は追跡調査後に有害事象で死亡した。乳癌患者群の 1 例（敗血症）及び追跡調査後の有害事象で死亡した卵巣癌患者群の 1 例（MDS）に発現した事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

死亡の一覧については D0810C00042 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.3 を、有害事象による死亡の叙述については 11.4 項を参照のこと。

2.7.6.2.20.2.4.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 90 例（30.2%）に認められた。

最も多く認められた重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（37 例、12.4%）、「血液およびリンパ系障害」（19 例、6.4%）及び「感染症および寄生虫症」（18 例、6.0%）であった。

最も多く認められた重篤な有害事象は貧血（13 例、4.4%）及び腹痛（11 例、3.7%）であった。このうち貧血については、13 例中 12 例が治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の一覧については D0810C00042 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.3 及び表 11.3.4.4 を、叙述については 11.4 項を参照のこと。

2.7.6.2.20.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は全体で 11 例（3.7%）に認められた。内訳は、乳癌患者群で 1 例（高ビリルビン血症）、卵巣癌患者群で 9 例（腹痛 3 例、貧血、胃食道逆流性疾患及び悪心、肝酵素上昇、脳血管発作、腸閉塞、血小板減少症及び白血球減少症、嘔吐各 1 例）、その他の癌患者群で 1 例（低ナトリウム血症）であった。

2.7.6.2.20.2.4.4 臨床検査値

血液学的検査において、CTCAE グレード 3 又は 4 への変化が主にヘモグロビン値（グレード 3 への変化：37 例〔12.5%〕、グレード 4 への変化：13 例〔4.4%〕）及びリンパ球数（グレード 3 への変化：58 例〔20.1%〕、グレード 4 への変化：7 例〔2.4%〕）で認められた。

血液生化学検査において、CTCAE グレード 3 又は 4 への変化が主に γ-グルタミルトランスフェラーゼ（グレード 3 への変化：40 例〔14.2%〕、グレード 4 への変化：11 例〔3.9%〕）で認められた。4 例が Hy's law に該当する基準に一致していたが、全例が肝機能検査値の上昇に対し別の理由（胆嚢及び/又は肝臓における病勢進行を含めた肝転移等）があった。

2.7.6.2.20.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインにおいて臨床的に重要な異常値はなかった。

臨床的に重要な心電図検査の異常が 2 例（不完全右脚ブロックが 1 例、洞性頻脈、左軸偏位、肺実質病変及び中隔梗塞が 1 例）に認められた。心電図検査ではその他の異常は認められなかった。

身体所見に関連する有害事象では、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

2.7.6.2.20.3 結論

観察された奏効率より、標準治療が奏効しない g*BRCA* 変異陽性の進行癌患者において、オラパリブ 400 mg bd（カプセル剤）単独療法の抗腫瘍活性が示唆された。

- g*BRCA* 陽性が確定された進行癌患者 298 例中 78 例（26.2%）において、CR 又は PR（RECIST ガイドライン〔第 1.1 版〕による）が認められた。
- すべての癌腫において奏効が認められた。乳癌患者群では 8 例（12.9%、95% CI：5.74～23.85）、卵巣癌患者群では 60 例（31.1%、95% CI：24.64～38.13）、膵癌患者群では 5 例（21.7%、95% CI：7.46～43.70）、前立腺癌患者群では 4 例（50.0%、95% CI：15.70～84.30）及びその他の癌患者群では 1 例（8.3%、95% CI：0.21～38.48）であった。
- いずれの癌腫でもオラパリブの長期の奏効が観察された。

本試験では、安全性に関する新たな兆候は認められず、オラパリブの安全性プロファイルは他のオラパリブ単独療法試験と一致していた。

2.7.6.2.21 *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（カプセル剤）［海外試験］（D0810C00008 試験）

2.7.6.2.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 235に示す。

表 235 試験方法の概略（D0810C00008 試験）

項目	内容
治験の課題	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行乳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比較多施設共同第 II 相試験
治験の目的	主要目的： ● *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行乳癌患者にオラパリブを経口投与したときのオラパリブの ORR を評価する。 副次的目的： *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行乳癌患者にオラパリブを経口投与したときの、以下の項目を評価する。 ● 各時点における CBR（CR、PR 及び SD の患者の割合）及び PFS の観点からオラパリブの異なる 2 用量における有効性 ● PBMC におけるオラパリブの異なる 2 用量における薬力学的プロファイル ● オラパリブの異なる 2 用量における安全性及び忍容性プロファイル ● オラパリブの異なる 2 用量の曝露量 注：治験実施計画書の改訂第 2 版により、副次的評価項目の無増悪期間は PFS に変更され、PBMC における薬力学的プロファイルの評価は中止された。 探索的目的： ● 血清、尿及び腫瘍生検標本（試験中に得たサンプル及び保存腫瘍サンプル）中の探索的バイオマーカーを検討し、それらの治療に対する病勢進行/奏効との相関関係を評価する。 ● 腫瘍組織におけるオラパリブの薬力学的プロファイルを評価する。 ● 今後のオラパリブ活性のレトロスペクティブな薬理遺伝学的解析用 DNA 抽出のための血液サンプルを採取する。 ● EQ-5D 及び Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer（FACT-B）質問票で判断した QOL の初期評価を実施する。
治験デザイン	非盲検、非比較、多施設共同 患者を 2 つのコホート（400 mg bd 群及び 100 mg bd 群）に割り付けた。
対象	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有し、組織学的又は細胞学的に局所進行（根治手術及び/又は根治的放射線療法が不能）又は転移性乳癌（ステージ IIIB/IIIC 又は IV 期）であると確認された患者
症例数	目標症例数：最大 27 例（400 mg bd 群）、最大 27 例（100 mg bd 群） 割付け例数：27 例（400 mg bd 群）、27 例（100 mg bd 群）
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル

表 235 試験方法の概略（D0810C00008 試験）

項目	内容
用法・用量	オラパリブカプセルは 400 mg（50 mg×8 カプセル）又は 100 mg（50 mg×2 カプセル）を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。
投与期間	治療期間は 1 サイクル 28 日とし、患者に明らかな臨床的ベネフィットがなくなるまで又は患者が試験を中止するまで投与した。
評価項目	主要評価項目： ORR 副次的評価項目： 有効性：CBR、腫瘍サイズ、PFS、ECOG PS 薬力学：PBMC 中の PARP 阻害（治験実施計画書の改訂第 2 版により検体採取は中止された。したがって、PARP 阻害のデータは治験総括報告書に含まれていない） 安全性：有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン 薬物動態：血漿中オラパリブ濃度（採取した検体は母集団薬物動態解析に使用されるため、薬物動態の結果は本治験総括報告書には含まれず、別途報告される） 探索的評価項目： 薬力学：血清、尿又は腫瘍組織中のバイオマーカーの測定 薬理遺伝学 医療経済評価：FACT-B、EQ-5D
解析方法	本試験は比較試験ではなく、仮説検定を用いた解析は実施しなかった。臨床的に重要な評価項目の推定値は、必要に応じて CI とともに解析結果を用量別に提示した。治験実施計画書で定義した 3 種類の解析対象集団を解析に用いた。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けた患者を含めた。ITT 解析対象集団は、*BRCA* 変異陽性で少なくとも 1 回オラパリブの投与を受けた患者を含めた。PPS は、*BRCA* 変異陽性で少なくとも 1 回オラパリブの投与を受け、治験実施計画書からの大きな逸脱もなく治験スケジュール及び投与計画を完了した患者を含めた。
治験実施施設	16 施設（英国他計 6 カ国）
治験期間	2007 年 6 月 15 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

2.7.6.2.21.2 試験成績

2.7.6.2.21.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 236に示す。

オラパリブの投与例 54 例中 25 例（46.3%）が投与を中止し、29 例（53.7%）が試験を完了（サイクル 6 終了まで）した。治験総括報告書のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 8 例がオラパリブの投与を継続していた（100 mg bd 群 7 例及び 400 mg bd 群 1 例）。

400 mg bd 群への組入れは、100 mg bd 群への組入れより先に開始されたため、400 mg bd 群の方が中止例は多かったが、投与期間は長かった。

なお、治験実施計画書の改訂第 3 版では、治験担当医師が病勢進行を認めた場合又は 100 mg bd では 400 mg bd より脱落率が高いというエビデンスが得られた場合、100 mg bd 群の患者は 400 mg bd への用量変更を可能とした。この運用に基づき 100 mg bd 群の 23 例が 400 mg bd 群に増量し、うち 7 例（100 mg bd 群）はデータカットオフ時点で投与継続中であった。

表 236　症例の内訳（D0810C00008 試験）

	例数（%）
登録例 [a]	54
（スクリーニング適格例のうち）治験薬非割付け例	0
治験薬割付け例	54 (100.0)
治験薬投与例	54 (100.0)
投与完了例 [b] データカットオフ時点での投与継続例 [c]	29 (53.7) 8 (14.8)

a　同意取得済みのスクリーニング適格例
b　サイクル 6 を含む全試験スケジュール（168 日間）完了例
c　サイクル 6 を含む全試験スケジュール（168 日間）完了後、投与継続例（上記 29 例のサブセット）
D0810C00008 試験の治験総括報告書　表 5 から引用

本試験に組み入れられた 54 例（100 mg bd 群 27 例、400 mg bd 群 27 例）全例が治験薬の投与を受け、FAS（=ITT）かつ、安全性解析対象集団とした。PPS は、治験実施計画書からの重要な逸脱のあった 100 mg bd 群の 3 例と 400 mg bd 群の 1 例を除いた 50 例とした。

2.7.6.2.21.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 237に示す。患者の大部分（94.4%）は白人で平均年齢 44.7 歳（範囲 28～72 歳）であった。

表 237　人口統計学的及びその他の基準値の特性：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）

人口統計学的特性	例数		
	100 mg bd 群 27 例	400 mg bd 群 27 例	合計 54 例
年齢（歳）			
平均	44.7	44.7	44.7
SD	11.99	9.55	10.74
中央値	41.0	44.0	44.0
最小値	28	32	28
最大値	67	72	72
性別、例数（%）			
女性	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
人種、例数（%）			
白人	25 (92.6)	26 (96.3)	51 (94.4)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (3.7)	0	1 (1.9)

表 237　人口統計学的及びその他の基準値の特性：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）

人口統計学的特性	例数		
	100 mg bd 群 27 例	400 mg bd 群 27 例	合計 54 例
アジア人	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (3.7)

SD：標準偏差
D0810C00008 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

TNBC の割合は 100 mg bd 群 23 例中 16 例（69.6%）及び 400 mg bd 群 26 例中 11 例（42.3%）であった。

前治療の内訳は、放射線療法（46 例）、化学療法（53 例）、免疫療法（26 例）及びその他の抗癌治療（20 例）であった。その他の抗癌治療は、モノクローナル抗体、ビスホスホネート、プロテインキナーゼ阻害薬及びピリミジン類似体であった。これらのデータは患者が多くの前治療を受けていたことを示しており、36 例が 3 レジメン以上の化学療法を受けていた。

ベースライン時の ECOG PS はほとんど（51/54 例、94.4%）が 0 又は 1 であった。

BRCA1 変異を有する患者は 54 例中 33 例（61.1%）、*BRCA2* 変異を有する患者は 20 例（37.0%）、*BRCA1/2* 変異を有する患者は 1 例（1.9%）であった。

本試験での人口統計学的及びその他の基準値の特性は対象となる患者集団を代表とするものであると考えられた。

2.7.6.2.21.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.21.2.3.1　主要評価項目：客観的奏効率

PPS での客観的奏効例（確定例、RECIST ガイドラインに基づく）は 400 mg bd 群 26 例中 11 例（42.3%）及び 100 mg bd 群 24 例中 6 例（25.0%）であった（表 238）。100 mg bd 群の PR が確定した 6 例中 2 例は治験実施計画書の改訂第 3 版に従い 400 mg bd に増量した後での奏効であった。

ITT における客観的奏効例は 400 mg bd 群 27 例中 11 例（40.7%）及び 100 mg bd 群 27 例中 6 例（22.2%）であった。

表 238　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく）の要約：PPS（D0810C00008 試験）

	例数（%）		
	100 mg bd 24 例	400 mg bd 26 例	合計 50 例
合計	24 (100.0)	26 (100.0)	50 (100.0)
客観的奏効（CR/PR）	6 (25.0)	11 (42.3)	17 (34.0)
完全奏効（CR）	0	1 (3.8)	1 (2.0)
部分奏効（PR）	6 (25.0)	10 (38.5)	16 (32.0)

表 238　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく）の要約：PPS（D0810C00008 試験）

	例数（%）		
	100 mg bd 24 例	400 mg bd 26 例	合計 50 例
安定（SD）	11 (45.8)	11 (42.3)	22 (44.0)
進行（PD）	7 (29.2)	4 (15.4)	11 (22.0)
評価不能（NE）	0	0	0

D0810C00008 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

客観的奏効は、400 mg bd 群の *BRCA1* 変異を有する患者 18 例中 9 例（50.0%）及び *BRCA2* 変異を有する患者 8 例中 2 例（25.0%）、100 mg bd 群の *BRCA1* 変異を有する 14 例中 3 例（21.4%）及び *BRCA2* 変異を有する 10 例中 3 例（30.0%）に認められた。

SAP に則り、主要解析について RECIST ガイドラインのプログラミング基準で規定されているように、すべての欠測データを NE と補完した感度分析を実施した。本解析では、PPS での客観的奏効例（確定例、RECIST ガイドラインに基づく）は 400 mg bd 群 26 例中 12 例（46.2%）及び 100 mg bd 群 24 例中 6 例（25.0%）であった。対応する ITT データでは 400 mg bd 群 27 例中 12 例（44.4%）及び 100 mg bd 群 27 例 6 例（22.2%）であった。感度分析の結果は一次解析の結果を支持するものであった。

両群で持続的な奏効が認められ、DOR（中央値）は 400 mg bd 群 144.0 日（範囲 92～393 日）及び 100 mg bd 群 140.5 日（範囲 55～175 日）であった。

2.7.6.2.21.2.3.2　副次的評価項目

2.7.6.2.21.2.3.2.1　臨床的ベネフィット率（CBR）

CBR は、RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果が CR、PR（いずれも確定例）又は SD（安定）（8 週以上、来院許容範囲±1 週間）であった患者の割合と定義した。確定した CR は 400 mg bd 群の 1 例のみであった。CBR は 100 mg bd 群（62.5%、95% CI：42.7～78.8%）より 400 mg bd 群（84.6%、95% CI：66.5～93.9%）の方が高かった。

2.7.6.2.21.2.3.2.2　腫瘍サイズの変化率

腫瘍サイズは、すべての標的病変の最長径の和と定義した。腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率（中央値）は、400 mg bd 群が 29.43%の縮小、100 mg bd 群が 10.14%の縮小であった。

腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率を図 57（400 mg bd 群）及び図 58（100 mg bd 群）にそれぞれ示す。

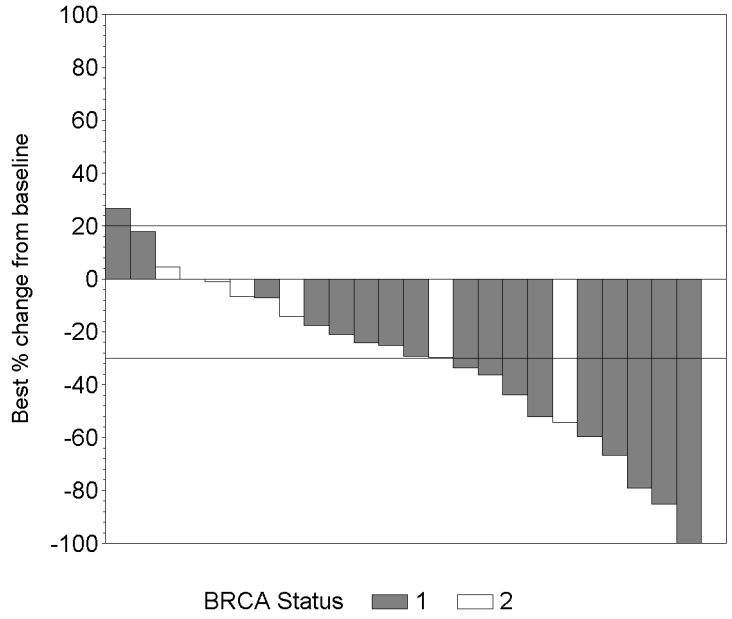


図 57　　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（400 mg bd 群）：PPS（D0810C00008 試験）

標的病変のベースライン以前の各測定時点でのデータ 2 件中 1 件が欠測していた 1 例は除外した。
D0810C00008 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

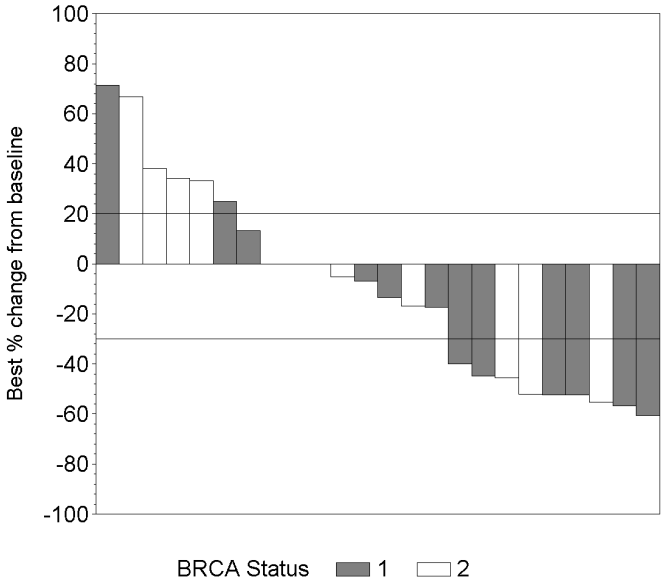


図 58　　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（100 mg bd 群）：PPS（D0810C00008 試験）

D0810C00008 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.21.2.3.2.3 無増悪生存期間（PFS）

PPS の PFS（中央値）は、400 mg bd 群 193.5 日（6.5 カ月）及び 100 mg bd 群 122.0 日（4.1 カ月）であった（表 239）。

表 239 PFS（中央値）及び Kaplan-Meier 推定値：PPS（D0810C00008 試験）

	最初のイベント区分	例数（%）		
		100 mg bd 群 24 例	400 mg bd 群 26 例	合計 50 例
イベントの発現例数（%）	病勢進行	16 (66.7)	24 (92.3)	40 (80.0)
	死亡	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)
PFS（日） - 75 パーセンタイル (95% CI)		169.0 (122-NR)	265.0 (218-381)	226.0 (173-361)
- 中央値 (95% CI)		122.0 (91-167)	193.5 (140-226)	167.0 (119-214)
- 25 パーセンタイル (95% CI)		57.5 (54-115)	115.0 (64-170)	91.0 (57-122)

NR：未到達
D0810C00008 試験の治験総括報告書 表 18 から引用

2.7.6.2.21.2.3.2.4 ECOG PS のベースラインからの変化

サイクル 7 の 1 日目（サイクル 6 投与完了後）における ECOG PS のベースラインからの変化を、100 mg bd 群 11 例、400 mg bd 群 15 例で評価した。100 mg bd 群では改善が 1 例（9.1%）、変化なしが 7 例（63.6%）、悪化が 3 例（27.3%）であり、400 mg bd 群では改善が 6 例（40.0%）、変化なしが 8 例（53.3%）、悪化が 1 例（6.7%）であった。

中止時における ECOG PS のベースラインからの変化を、100 mg bd 群 14 例、400 mg bd 群 22 例で評価した。100 mg bd 群では改善が 0 例、変化なしが 8 例（57.1%）、悪化が 6 例（42.9%）であり、400 mg bd 群では改善が 2 例（9.1%）、変化なしが 15 例（68.2%）、悪化が 5 例（22.7%）であった。

2.7.6.2.21.2.3.3 探索的評価項目（FACT-B）

奏効と QOL 改善に関して、両投与群における FACT-B 質問票の全構成要素で、CR+PR+SD は改善と関連していた。

改善期間（中央値）は、社会との関係を除くすべての FACT-B 質問項目に関して 400 mg bd 群の患者の方が長かった。一方、改善までの時間（中央値）は、活動状況を除くすべての FACT-B 質問項目に関して 400 mg bd 群より 100 mg bd 群の方が短かった。

2.7.6.2.21.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.21.2.4.1 曝露状況

総投与期間（中央値）は、100 mg bd 群 147 日（範囲 27～318 日）、400 mg bd 群 199 日（範囲 23～450 日）であった。

休薬を除いたオラパリブ投与日数が 6 カ月以上（184 日以上）であった患者数は、400 mg bd 群 14 例（51.9%）及び 100 mg bd 群 9 例（33.3%）であった。

全体では、有害事象による休薬又は減量を経験しなかった患者は 54 例中 43 例（79.6%）であった。有害事象による休薬例は、100 mg bd 群（2 例、7.4%）より 400 mg bd 群（8 例、29.6%）で多く認められた。

2.7.6.2.21.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 240に、主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 241にそれぞれ示す。

進行癌患者で予測されるとおり、すべての患者において有害事象が認められた。オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象は、全体で 44 例（81.5%）に認められた。有害事象の発現状況は、すべてのカテゴリーに対して 2 投与群間で概して同程度であった。

表 240 有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]		
	100 mg bd 群 27 例	400 mg bd 群 27 例	合計 54 例
有害事象発現例数	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	21 (77.8)	23 (85.2)	44 (81.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	9 (33.3)	11 (40.7)	20 (37.0)
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象[b]	5 (18.5)	8 (29.6)	13 (24.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない 死亡に至った有害事象[b]	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (3.7)	0	1 (1.9)
治験薬との因果関係が否定できない 投与中止に至った有害事象[b]	1 (3.7)	0	1 (1.9)
重篤な有害事象（死亡を含む）	5 (18.5)	9 (33.3)	14 (25.9)
治験薬との因果関係が否定できない 重篤な有害事象[b]	2 (7.4)	5 (18.5)	7 (13.0)

a 同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b 治験担当医師による判断
D0810C00008 試験の治験総括報告書 表 24 から引用

有害事象は 54 例に 528 件認められた。内訳は、100 mg bd 群 261 件、400 mg bd 群 267 件であった。

ほとんどの有害事象がサイクル 1 期間中（28 日/サイクル）に初発しており、長期投与後に発現した新たな有害事象は認められなかった。

全体の発現率が 25%以上であった有害事象は、疲労（36 例、66.7%）、悪心（31 例、57.4%）、頭痛、嘔吐（各 16 例、29.6%）及び便秘（14 例、25.9%）であった。

表 241　主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]		
	100 mg bd 群 27 例	400 mg bd 群 27 例	合計 54 例
有害事象発現例数	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	4 (14.8)	6 (22.2)	10 (18.5)
胃腸障害			
腹痛	2 (7.4)	5 (18.5)	7 (13.0)
便秘	8 (29.6)	6 (22.2)	14 (25.9)
下痢	4 (14.8)	8 (29.6)	12 (22.2)
消化不良	2 (7.4)	5 (18.5)	7 (13.0)
悪心	15 (55.6)	16 (59.3)	31 (57.4)
口内炎	3 (11.1)	1 (3.7)	4 (7.4)
嘔吐	6 (22.2)	10 (37.0)	16 (29.6)
全身障害および投与局所様態			
疲労	17 (63.0)	19 (70.4)	36 (66.7)
末梢性浮腫	4 (14.8)	6 (22.2)	10 (18.5)
発熱	2 (7.4)	3 (11.1)	5 (9.3)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	4 (14.8)	2 (7.4)	6 (11.1)
尿路感染	2 (7.4)	3 (11.1)	5 (9.3)
臨床検査			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (11.1)	0	3 (5.6)
体重増加	0	3 (11.1)	3 (5.6)
代謝および栄養障害			
食欲不振	5 (18.5)	3 (11.1)	8 (14.8)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	6 (22.2)	4 (14.8)	10 (18.5)
四肢痛	7 (25.9)	2 (7.4)	9 (16.7)
背部痛	6 (22.2)	1 (3.7)	7 (13.0)
筋骨格系胸痛	3 (11.1)	2 (7.4)	5 (9.3)
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）			
癌疼痛	4 (14.8)	1 (3.7)	5 (9.3)
神経系障害			
頭痛	6 (22.2)	10 (37.0)	16 (29.6)
片頭痛	1 (3.7)	3 (11.1)	4 (7.4)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (11.1)	0	3 (5.6)

表 241　主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上又は発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a,b]		
	100 mg bd 群 27 例	400 mg bd 群 27 例	合計 54 例
精神障害			
不眠症	7 (25.9)	2 (7.4)	9 (16.7)
うつ病	3 (11.1)	1 (3.7)	4 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	8 (29.6)	4 (14.8)	12 (22.2)
呼吸困難	11 (40.7)	1 (3.7)	12 (22.2)
胸水	3 (11.1)	0	3 (5.6)

a　例数を分母として割合を算出
b　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。投与期間中に発現した有害事象及び投与後 30 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 11.1
D0810C00008 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

いずれかの群で 10%超に認められた主な有害事象の一部は、進行乳癌患者で予測されるもの、又はこの患者集団に影響を及ぼすことの多い他の併発疾患と関連するもの（例えば、食欲不振、疼痛、不眠症及びうつ病）であると考えられた。その他の有害事象（例えば、胃腸障害、貧血及び疲労）は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致しており、発現率は 400 mg bd 群で数値的に高く、用量依存的な発現が示唆された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全体で 44 例（81.5%）に認められた。全体で 3 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心（26 例、48.1%）、疲労（23 例、42.6%）、嘔吐（10 例、18.5%）、食欲不振（7 例、13.0%）、貧血、便秘（各 6 例、11.1%）、下痢、頭痛（各 5 例、9.3%）及び関節痛（3 例、5.6%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は合計 20 例（37.0%）に認められた。その内訳は、100 mg bd 群 9 例 17 件（33.3%）及び 400 mg bd 群 11 例 21 件（40.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現例数は、全体で 13 例（24.1%）と少数であった。

2.7.6.2.21.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.21.2.4.3.1　死亡

オラパリブの投与例 54 例中 9 例（16.7%）が死亡した。その内訳は、100 mg bd 群 3 例（11.1%）及び 400 mg bd 群 6 例（22.2%）であり、治験担当医師によりすべて病勢進行によるものと判断された。

死亡例の一覧については D0810C00008 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

2.7.6.2.21.2.4.3.2 重篤な有害事象

全体で、14 例（25.9%）に 20 件の重篤な有害事象が認められた。その内訳は、100 mg bd 群 5 例 9 件及び 400 mg bd 群 9 例 11 件であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、100 mg bd 群における貧血及び痙攣（各 1 例）、400 mg bd 群における貧血（1 例）、悪心（3 例）、嘔吐（2 例）及びヘモグロビン減少（1 例）であった。

2 例以上で発現した重篤な有害事象は、貧血/ヘモグロビン減少（3 例）、悪心（3 例）、嘔吐（2 例）、呼吸困難（2 例）であった。貧血、悪心及び嘔吐はオラパリブ投与に関連する既知の事象であり、呼吸困難（2 例とも 100 mg bd 群）は原疾患に関連する可能性が考えられる。重篤な有害事象の一覧については D0810C00008 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2 を、叙述については表 11.3.4.3.1 を参照のこと。

2.7.6.2.21.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 1 例（100 mg bd 群）に認められ、当該事象は重篤な有害事象（痙攣）であった。

2.7.6.2.21.2.4.4 臨床検査値

臨床検査所見はオラパリブの既知の安全性プロファイルと一致するもの、症状の進行及び原疾患によるものであり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.21.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

本試験では臨床的に重要なバイタルサインの変化及び身体所見の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.21.3 結論

- 本試験の患者集団は、進行性で多くの前治療を有する集団である標的集団（ステージ IIIB/IIIC 又は IV 期〔転移性〕乳癌）を代表するものであった。
- 両投与群で認められた ORR は、前治療として 3 レジメン以上（中央値）の化学療法を受けた集団において、オラパリブが活性を有する薬剤であることを示すものである。非無作為化の本試験において、すべてのパラメータで 100 mg bd 群に比べて 400 mg bd 群でより高い活性レベルが認められた。活性は低用量でも認められ、そのうちいくつかの奏効は持続的であるが、数値的には高用量に劣っており、これは用量反応効果と一致するものと考えられた。100 mg bd 群の奏効例 6 例中 2 例が 400 mg bd へ増量後に最良総合効果が得られたことにも注意すべきである。例数は少ないものの、*BRCA1* 及び *BRCA2* の変異を有する患者間で ORR に明らかな差はなかった。
- オラパリブの忍容性は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として悪心、嘔吐、疲労、臨床検査所見及び/又は血液学的障害が認められたが、概ね良好であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度でオラパリブ投与を継続しながら管理可能であった。休薬及び減量に至った毒性はほとんどなく、投与中止に至った有害事象の発現は 1 例のみであった。

2.7.6.2.22 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（カプセル剤）［海外試験］（D9010C00008 試験）

2.7.6.2.22.1 試験方法

試験方法の概略を表 242に示す。

表 242 試験方法の概略（D9010C00008 試験）

項目	内容
治験の課題	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 阻害剤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
治験の目的	主要目的： 有効性：標準併用治療（又は治療）後に病勢進行が認められた又は奏効が認められなかった進行結腸直腸癌患者におけるオラパリブの奏効率を決定する。 ● MSI 高メチル化（MSI-H）患者（ミスマッチ修復遺伝子変異のみられた患者）では、奏効率が約 12～15%であれば更なる試験を正当化するのに十分な活性が示されたとみなす。 ● 非 MSI-H の患者（ミスマッチ修復遺伝子変異のみられなかった患者）では、奏効率が約 8～10%であれば更なる試験を正当化するのに十分な活性が示されたとみなす。 副次的目的： 安全性：治療歴を有する進行結腸直腸癌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。 有効性：PFS 及び OS について評価する。本試験の全登録患者のうち、スケジュールどおりオラパリブを投与した治療歴を有する進行結腸直腸癌患者の PFS の推定値を求めた。あわせて、ミスマッチ修復遺伝子の変異の有無により層別化した。本試験の全登録患者を基に、スケジュールどおりオラパリブを投与した治療歴を有する進行結腸直腸癌患者の OS の推定値を求めた。 探索的目的： ● 生検前に採取した保存組織中の PARP-1 レベルの、オラパリブ投与患者の奏効及び/又は毒性との関係を評価する。 ● 治療中の生検に同意した患者では、オラパリブ投与後 7～10 日目の薬物活性レベルを測定する。 ● 治療前の血液試料から決定した薬理遺伝学的パラメータのオラパリブの有効性又は毒性への影響を評価する。
治験デザイン	非盲検、多施設共同
対象	MSI の状態（MSI-H、非 MSI-H）で層別された、治療歴を有する IV 期の測定可能な播種性結腸直腸癌患者
症例数	目標症例数：54 例（MSI-H 群 15 例、非 MSI-H 群 39 例） 割付け例数：33 例（MSI-H 群 13 例、非 MSI-H 群 20 例）
治験薬	オラパリブ 50 mg カプセル

表 242　試験方法の概略（D9010C00008 試験）

項目	内容
用法・用量	オラパリブカプセルは 400 mg（50 mg×8 カプセル）を 1 日 2 回毎日ほぼ同じ時間に 28 日間（1 サイクル）投与した。吸収に対する食事の影響を考慮し、投与は食後 1 時間以上あけることとし、投与後 2 時間は食事を控えた。
投与期間	患者に病勢進行が認められるまで又は同意撤回するまで投与を継続した。
評価項目	主要評価項目： 有効性：ORR（RECIST） 副次的評価項目： 安全性：有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 有効性：PFS、OS 探索的評価項目： PARP-1 レベル（奏効及び毒性との関係）、薬物活性レベル、有効性又は毒性の薬理遺伝学的パラメータとの相関
解析方法	有効性の主要評価項目は RECIST ガイドライン（第 1.0 版）により評価した ORR とした。奏効率は、確定した最良効果が CR 又は PR となった患者の割合として算出し、奏効率の推定には Clopper-Pearson exact method を用いて 95% CI を算出した。 PFS は投与開始日を起算日として、病勢進行の最初の確認日又は死亡日（死因問わず）のいずれか早い方の日までの期間とした。最終の追跡調査時点で、生存している患者及び病勢進行に至っていない患者は、生存及び無増悪であることの最終報告があった日付で「打切り」の扱いとした。OS では投与開始日を起算日として、死因を問わず死亡した日までの期間とした。最終の追跡調査時点での生存患者は、最終生存報告があった日付で「打切り」の扱いとした。PFS 及び OS の Kaplan-Meier プロットを提示した。 試験期間中に報告された有害事象名は MedDRA Version 15.0 によって読み替え、記述統計を用いて要約した。すべての臨床検査値は測定時点ごとに、投与群別に記述統計を用いて要約した。
治験実施施設	10 施設（米国）
治験期間	2009 年 5 月 26 日～2012 年 3 月 13 日

2.7.6.2.22.2 試験成績

2.7.6.2.22.2.1　症例の内訳

症例の内訳を表 243に示す。

本試験には 33 例が登録され、全例（MSI-H 群 13 例、非 MSI-H 群 20 例）に治験薬が 1 回以上投与された。

33 例全例が試験を中止した。中止理由は、有害事象の発現が 4 例、毒性の発現が 1 例で、ほとんどの患者（27/33 例、81.8%）は病勢進行により試験を中止し、このうち 5 例は病勢進行の時点でオラパリブの投与中止に至った有害事象も発現していた。

表 243　症例の内訳（D9010C00008 試験）

	例数（%）		
	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
登録例	13	20	33
FAS	13 (100.0)	20 (100.0)	33 (100.0)
安全性解析対象集団	13 (100.0)	20 (100.0)	33 (100.0)
評価可能集団	11 (84.6)	20 (100.0)	31 (93.9)
試験完了例	0	0	0
試験中止例	13 (100.0)	20 (100.0)	33 (100.0)
投与中止理由			
有害事象	3 (23.1)	1 (5.0)	4 (12.1)
原疾患の悪化	5 (38.5)	6 (30.0)	11 (33.3)
治療効果不足	1 (7.7)	2 (10.0)	3 (9.1)
病勢進行	0	1 (5.0)	1 (3.0)
RECIST による病勢進行	0	1 (5.0)	1 (3.0)
主観的病勢進行	3 (23.1)	8 (40.0)	11 (33.3)
毒性	0	1 (5.0)	1 (3.0)
その他	1 (7.7)	0	1 (3.0)

注：割合は各群の登録例数に基づく。
注：安全性解析対象集団及び FAS は治験薬投与を受けた全患者を含めた。
注：評価可能集団は登録され治験薬投与を受けたベースライン及びベースライン後の奏効評価を有する全評価可能例を含めた。
注：治療効果不足とは、MSI-H では奏効率 12%未満、非 MSI-H では奏効率 8%未満と規定した。
D9010C00008 試験の治験総括報告書　表 7 から改変

本試験の登録例 33 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。評価可能集団は、ベースライン後の評価不能例 2 例を除いた 31 例とした。

2.7.6.2.22.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 244に示す。

性別の分布、体重、身長及び BMI（いずれも中央値）は、MSI-H 群と非 MSI-H 群の両群間で均衡がとれていた。白人患者の割合が MSI-H 群（76.9%）に比べ非 MSI-H 群（95.0%）で高かった。また、年齢（中央値）も MSI-H 群（51 歳）に比べ非 MSI-H 群（61 歳）で高かった。

表 244　人口統計学的及びその他の基準値の特性（D9010C00008 試験）

人口統計学的特性	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
性別			
例数	13	20	33
男性、例数（%）	7 (53.8)	11 (55.0)	18 (54.5)

表 244　人口統計学的及びその他の基準値の特性（D9010C00008 試験）

人口統計学的特性	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
女性、例数（%）	6 (46.2)	9 (45.0)	15 (45.5)
人種			
例数	13	20	33
白人、例数（%）	10 (76.9)	19 (95.0)	29 (87.9)
黒人/アフリカ系アメリカ人、例数（%）	1 (7.7)	0	1 (3.0)
アジア人、例数（%）	1 (7.7)	0	1 (3.0)
その他、例数（%）	1 (7.7)	1 (5.0)	2 (6.1)
スクリーニング時の年齢（歳）			
例数	13	20	33
平均値（SD）	51.77 (9.373)	61.80 (11.460)	57.85 (11.649)
中央値	51.00	61.00	57.00
最小値、最大値	39.0, 75.0	39.0, 82.0	39.0, 82.0
身長（cm）			
例数	13	20	33
平均値（SD）	171.84 (10.697)	167.94 (9.686)	169.47 (10.118)
中央値	170.20	170.20	170.20
最小値、最大値	152.4, 193.0	151.0, 181.5	151.0, 193.0
体重（kg）			
例数	13	20	33
平均値（SD）	73.58 (11.608)	75.00 (17.624)	74.44 (15.345)
中央値	73.90	74.60	73.90
最小値、最大値	54.4, 95.7	51.7, 113.9	51.7, 113.9
BMI（kg/m^2）			
例数	13	20	33
平均値（SD）	25.24 (5.445)	26.45 (5.232)	25.98 (5.266)
中央値	24.98	25.78	25.51
最小値、最大値	16.7, 35.8	19.3, 40.3	16.7, 40.3

注：割合は欠損値のない安全性解析対象集団の例数に基づく。
SD：標準偏差
D9010C00008 試験の治験総括報告書　表 8 から引用

すべての患者は治療歴を有する IV 期の結腸直腸癌患者を代表していた。腫瘍悪性度は、中分化（グレード 2）が 17 例（51.5%）であった。低分化（グレード 3）は 12 例（36.4%）であり、MSI-H 群（4/13 例、30.8%）に比べ非 MSI-H 群（8/20 例、40.0%）でわずかに多かった。すべての患者が化学療法の治療歴を有し、MSI-H 群の 3 例（23.1%）及び非 MSI-H 群の 6 例（30.0%）は放射線治療を受けていた。

2.7.6.2.22.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.22.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率

ORR の結果を表 245に示す。

CR 又は PR が認められた患者はいなかった。4 週以上の安定（SD）が 5 例（15.2%）に認められた（MSI-H 群 3 例〔23.1%〕、非 MSI-H 群 2 例〔10.0%〕）。MSI-H 群の 4 例（30.8%）は評価不能であった。いずれの群においても十分な奏効が認められなかったことから、更なる検討は行われなかった。

表 245 客観的奏効率（ORR）の要約：FAS（D9010C00008 試験）

奏効状態	ORR	例数（%）		
		MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
奏効例	合計	0	0	0
	CR/PR[a]	0	0	0
	CR/PR[b] の 95% CI	0.0, 25	0.0, 17	0.0, 11
	CR[a]	0	0	0
	CR[b] の 95% CI	0.0, 25	0.0, 17	0.0, 11
	PR[a]	0	0	0
	PR[b] の 95% CI	0.0, 25	0.0, 17	0.0, 11
非奏効例	合計	13 (100.0)	20 (100.0)	33 (100.0)
	SD >= 4 weeks	3 (23.1)	2 (10.0)	5 (15.2)
	SD	3 (23.1)	2 (10.0)	5 (15.2)
	PD	6 (46.2)	18 (90.0)	24 (72.7)
	RECIST による病勢進行	6 (46.2)	18 (90.0)	24 (72.7)
	評価不能例	4 (30.8)	0	4 (12.1)
	追跡調査時の評価不能例	2 (15.4)	0	2 (6.1)
	ベースライン値無効	2 (15.4)	0	2 (6.1)

a 確定した奏効
b Clopper-Pearson exact method による 95% CI
注：ORR のサブカテゴリーは階層的に示した。
注：割合は各群の FAS 例数に基づき算出した。
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行
D9010C00008 試験の治験総括報告書 表 12 から引用

2.7.6.2.22.2.3.2 副次的評価項目

PFS 及び OS 算出のための最終追跡調査又は電話等による調査の日付が一部欠損していたが、これらの日付は調査月の第 1 日とみなして取り扱った。

2.7.6.2.22.2.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）

PFS 解析時点において、進行が 29 例（93.5%）に認められた。MSI-H 群の 2 例（18.2%）は試験中止により評価不能であった。

RECIST による病勢進行は 28 例（90.3%）に認められた（MSI-H 群 8 例〔72.7%〕、非 MSI-H 群 20 例〔100.0%〕）。MSI-H 群の 1 例は RECIST による病勢進行が認められなかった死亡であった。

PFS（中央値）は MSI-H 群で 61.0 日（95% CI：52.0～360.0 日）、非 MSI-H 群で 55.0 日（95% CI：49.0～56.0 日）であった。

2.7.6.2.22.2.3.2.2 全生存期間（OS）

データカットオフ時点での死亡例は、MSI-H 群で 8 例（72.7%）、非 MSI-H 群で 18 例（90.0%）であった。OS（中央値）は MSI-H 群（248.0 日、95% CI：121.0～554.0 日）より非 MSI-H 群（290.5 日、95% CI：157.0～429.0 日）の方が長かった。

2.7.6.2.22.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.22.2.4.1 曝露状況

総投与期間（中央値）は、MSI-H 群で 57 日、非 MSI-H 群で 56 日であった。実投与期間の中央値は両群で類似しており、全体で 55 日（範囲 21～951 日）であった。

2.7.6.2.22.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 246に、主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 247にそれぞれ示す。

本試験で治験薬を投与されたほとんどの患者（32 例、97.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は両群で同程度であった（MSI-H 群 76.9%、非 MSI-H 群 80.0%）。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は両群で同程度であり（MSI-H 群 46.2%、非 MSI-H 群 50.0%）、これらのうちの半数以上は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。MSI-H 群で有害事象による死亡が 1 例認められた。重篤な有害事象は全体で 9 例（27.3%）に認められ、このうち 2 例（6.1%）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。投与中止に至った有害事象は 9 例（27.3%）に認められ、このうち 6 例（18.2%）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。投与中止に至った重篤な有害事象は 3 例（9.1%）に認められたが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

表 246 有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D9010C00008 試験）

有害事象の分類[a]	例数（%）		
	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
有害事象発現例数	12 (92.3)	20 (100.0)	32 (97.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	10 (76.9)	16 (80.0)	26 (78.8)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	6 (46.2)	10 (50.0)	16 (48.5)

表 246　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D9010C00008 試験）

有害事象の分類 [a]	例数（%）		
	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
治験薬との因果関係が否定できない CTCAE グレード 3 以上の有害事象 [b]	3 (23.1)	7 (35.0)	10 (30.3)
死亡に至った有害事象	1 (7.7)	0	1 (3.0)
治験薬との因果関係が否定できない 死亡に至った有害事象 [b]	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	6 (46.2)	3 (15.0)	9 (27.3)
治験薬との因果関係が否定できない 重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	1 (7.7)	1 (5.0)	2 (6.1)
投与中止に至った有害事象	4 (30.8)	5 (25.0)	9 (27.3)
治験薬との因果関係が否定できない 投与中止に至った有害事象 [b]	2 (15.4)	4 (20.0)	6 (18.2)
投与中止に至った重篤な有害事象	2 (15.4)	1 (5.0)	3 (9.1)
治験薬との因果関係が否定できない 投与中止に至った重篤な有害事象 [b]	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。同一症例で複数分類の有害事象を発現した場合、各分類で 1 例として集計した。
b　治験担当医師による評価
割合は安全性解析対象集団の各群の例数に基づく。
初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
D9010C00008 試験の治験総括報告書　表 19 から引用

全体で発現した有害事象 317 件（MSI-H 群 129 件、非 MSI-H 群 188 件）のほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった（268 件、84.5%）。CTCAE グレード 3 以上の有害事象は MSI-H 群で 33 件（25.6%）、非 MSI-H 群で 16 件（8.5%）であった。

最も多く認められた有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（31 例、93.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（19 例、57.6%）及び「血液およびリンパ系障害」（16 例、48.5%）であった。

最も多く認められた有害事象は悪心（23 例、69.7%）、嘔吐（15 例、45.5%）、貧血（13 例、39.4%）及び疲労（13 例、39.4%）で、これらはオラパリブの既知の有害事象であった。

表 247　主な有害事象（いずれかの群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D9010C00008 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
有害事象発現例数	12 (92.3)	20 (100.0)	32 (97.0)
血液およびリンパ系障害	6 (46.2)	10 (50.0)	16 (48.5)
貧血	6 (46.2)	7 (35.0)	13 (39.4)

表 247　主な有害事象（いずれかの群で発現率≥10%）の器官別大分類及び基本語別集計：安全性解析対象集団（D9010C00008 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）		
	MSI-H 群 13 例	非 MSI-H 群 20 例	合計 33 例
好中球減少症	1 (7.7)	3 (15.0)	4 (12.1)
血小板減少症	1 (7.7)	4 (20.0)	5 (15.2)
胃腸障害	12 (92.3)	19 (95.0)	31 (93.9)
腹痛	3 (23.1)	4 (20.0)	7 (21.2)
便秘	5 (38.5)	3 (15.0)	8 (24.2)
下痢	2 (15.4)	5 (25.0)	7 (21.2)
消化不良	2 (15.4)	3 (15.0)	5 (15.2)
悪心	8 (61.5)	15 (75.0)	23 (69.7)
嘔吐	6 (46.2)	9 (45.0)	15 (45.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (53.8)	12 (60.0)	19 (57.6)
疲労	5 (38.5)	8 (40.0)	13 (39.4)
末梢性浮腫	2 (15.4)	4 (20.0)	6 (18.2)
臨床検査	2 (15.4)	5 (25.0)	7 (21.2)
血中クレアチニン増加	2 (15.4)	2 (10.0)	4 (12.1)
ヘモグロビン減少	1 (7.7)	3 (15.0)	4 (12.1)
代謝および栄養障害	3 (23.1)	5 (25.0)	8 (24.2)
食欲不振	3 (23.1)	5 (25.0)	8 (24.2)
神経系障害	5 (38.5)	6 (30.0)	11 (33.3)
浮動性めまい	3 (23.1)	1 (5.0)	4 (12.1)
味覚異常	0	4 (20.0)	4 (12.1)
頭痛	2 (15.4)	4 (20.0)	6 (18.2)
精神障害	2 (15.4)	2 (10.0)	4 (12.1)
不眠症	2 (15.4)	2 (10.0)	4 (12.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	5 (25.0)	6 (18.2)
咳嗽	0	4 (20.0)	4 (12.1)
呼吸困難	1 (7.7)	3 (15.0)	4 (12.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1)	3 (15.0)	6 (18.2)
発疹	3 (23.1)	3 (15.0)	6 (18.2)

注：割合は安全性解析対象集団の各群の例数に基づく。
注：同一器官別大分類の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。
注：同一基本語の有害事象を複数回発現した場合、当該患者は 1 回のみ集計した。
注：初回投与日以降に発現した有害事象及び最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 15.0
D9010C00008 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は悪心（16 例、48.5%）及び疲労（12 例、36.4%）であった。最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（5 例、15.2%）、好中球減少症（3 例、9.1%）及び小腸閉塞（2 例、6.1%）であった。

2.7.6.2.22.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中 28 例（84.8%）の死亡が認められた。内訳は、MSI-H 群で 10 例（76.9%）及び非 MSI-H 群で 18 例（90.0%）であった。すべての死亡は病勢進行によるものであった。

死亡例の一覧については D9010C00008 試験の治験総括報告書の表 11.3.3.2.1 を参照のこと。

投与期間中及び最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に、9 例（27.3%）に 22 件の重篤な有害事象が認められた（MSI-H 群 6 例〔46.2%〕19 件、非 MSI-H 群 3 例〔15.0%〕3 件）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、小腸閉塞（MSI-H 群 2 例）、水腎症（MSI-H 群 2 例）及び深部静脈血栓症（MSI-H 群 1 例、非 MSI-H 群 1 例）であった。

報告された 22 件の重篤な有害事象のうち、2 件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった貧血及び粘膜の炎症であり、同一患者で発現した。

重篤な有害事象の一覧については D9010C00008 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.1～11.3.4.2.3 を、叙述については 11.4.2 項を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は 9 例（27.3%）に認められた。このうち 6 例（18.2%）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象によるものであった。その他 3 例（9.1%）の投与中止に至った有害事象は治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.2.22.2.4.4 臨床検査値

CTCAE グレード 3 又は 4 の血液学的検査/血液生化学検査の変化が若干認められた。貧血と血小板減少症はオラパリブの既知の有害事象である。これらのパラメータで認められた本試験での検査値の変化は、過去に報告された単独投与試験のデータと一致していた。

MCV の上昇は MSI-H 群及び非 MSI-H 群の両群で認められた（開始 3 カ月あたり）。MCV の上昇についての臨床的意義は不明である。薬物性肝障害の兆候はみられなかった。Hy’s law の基準に該当する肝パラメータを示した患者はいなかった。

2.7.6.2.22.2.4.5 バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン又は身体所見の安全性パラメータにおいて予期せぬ変化はなく、安全上の新たな懸念もなかった。

2.7.6.2.22.3 結論

- 本試験に登録されたすべての患者は、ステージが進行し、多くの前治療歴を有する進行結腸直腸癌患者であった。
- 有効性の基準は満たされなかった。奏効（CR 又は PR）が認められた患者はいなかった。
- オラパリブの忍容性は概して良好であり、報告された有害事象の多くは CTCAE グレード 1 又は 2 で、軽度又は中等度であった。
- 本試験で認められたオラパリブの忍容性プロファイルは、以前のオラパリブ単独投与で認められた結果と一致していた。
- 本試験の安全性のデータからはオラパリブの新たな安全性の問題は特定されなかった。