2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

リムパーザ®錠

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

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
本概括評価内での取り決め 4
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　緒言 5
2.7.1.1.2　分析法 5
2.7.1.1.2.1　ヒト生体試料中のオラパリブ濃度定量法 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4　付録 10
2.7.1.4.1　ヒト生体試料分析法の要約表 10

表目次

表 1　ヒト生体試料中のオラパリブ濃度測定法 6
表 2　各臨床試験で使用した分析法の一覧 7
表 3　各臨床試験における QC 試料の測定結果 10
表 4　ISR 結果 11

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
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised)：乳癌感受性遺伝子（遺伝子を指す場合はイタリック体で表示する）
gBRCA	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
ISR	Incurred sample reproducibility：分析法の再現性を確認する目的で実施する測定済み試料の残余分の再測定
MS/MS	Tandem mass spectrometry：タンデム型質量分析
NC	Not calculated：算出せず
QC	Quality control：品質管理

本概括評価内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムを通じて、試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0819C00003 試験は、本概要を通じて OlympiAD 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は末尾 2 桁の数字（例：試験 XX）を用いる。

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

化合物名

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

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）のモジュール間の相互参照

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

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

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1　　緒言

オラパリブの生物薬剤学的特性は、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能・効果とする承認申請（以下、初回申請）時に提出した *in vitro* 溶出試験、進行固形癌患者を対象にした種々の第 I 相試験及び *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第 III 相試験（D0816C00002 試験［SOLO2 試験］）において評価されている。

オラパリブの効能・効果に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」を追加するために実施した製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）では、有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験として、g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした第 III 相試験（D0819C00003 試験［OlympiAD 試験］）の成績を新たに提出する。また、オラパリブの体内動態に及ぼす人種の影響について、考察を拡充する目的で中国人固形癌患者を対象にした第 I 相試験（D081BC00002 試験）の成績を提出する。さらに、肝機能障害の影響を検討した薬物動態試験（D0816C00005 試験［試験 05］）の成績について、初回申請後の審査期間中に得られた中等度肝機能障害患者の成績を追加して提出する。上記試験で使用した製剤は、初回申請時に提出した第 I 相試験及び第 III 相試験で使用した緑色のフィルムコーティング錠（100 mg 錠及び 150 mg 錠）と同一の処方である。なお、市販用の 100 mg 錠は黄色フィルムコーティング錠であるが、臨床試験で使用した緑色フィルムコーティングの 100 mg 錠との相違は少量の着色剤（黒酸化鉄）の含有の有無という軽微なものであり、*in vitro* 溶出プロファイルは同様であった。本邦の「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 3）（MHLW 2012）に則り、両剤は生物学的に同等とみなせると判定される（初回申請時の既提出資料［eCTD 290426001］第 3 部 P.2.2.1 項参照）。

したがって、本申請で新たに提出する生物薬剤学的試験成績はないが、本臨床概要には OlympiAD 試験及び D081BC00002 試験で用いた生体試料分析法について記載する。

2.7.1.1.2　　分析法

2.7.1.1.2.1　　ヒト生体試料中のオラパリブ濃度定量法

ヒトから得られた種々の生体試料中のオラパリブ濃度を測定する目的で、アストラゼネカ社が委託し、英国 [redacted] 社（英国 [redacted]）にて分析法を確立した。さらにヒト血漿中オラパリブ濃度測定法を中国 [redacted] 社（中国[redacted]）に技術移管し、クロスバリデーションを実施した。ヒト生体試料分析法の概略を表 1に示す。

表 1　　ヒト生体試料中のオラパリブ濃度測定法

方法	実施施設	試料	定量下限 (ng/mL)	検量線範囲 (ng/mL)	バリデーション試験 ［第 5 部の記載箇所］
HB-05-033	英国 [redacted] 社	血漿	0.500	0.500～500	D2281KPV012 (2229/059)＜既提出＞
OLAHPP[a]	中国 [redacted] 社	血漿	0.500	0.500～500	8286-750 ［第 5 部 3.1.4.2 項］
HB-08-069	英国 [redacted] 社	血漿	20.0	20.0～20,000	D2281KPV030 (0088/531)[b]＜既提出＞
OLBHPP[a]	中国 [redacted] 社	血漿	20.0	20.0～20,000	8286-749 ［第 5 部 3.1.4.1 項］
HB-13-046[c]	英国 [redacted] 社	血漿及び緩衝液の混合試料[d]	5.00	5.00～5000	8286720＜既提出＞

a　中国 [redacted] 社に技術移管し、確立した測定法。クロスバリデーションの結果、OLAHPP 法は HB-05-033 法と、OLBHPP 法は HB-08-069 法と同等である。
b　試験 D2281KPV030（0088/531）の報告書に HB-06-065 法と [redacted]100509-1 法のクロスバリデーション結果も併せて記載。
c　非結合形オラパリブの血漿中濃度測定法
d　血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（Dulbecco’s phosphate buffered saline）を 1:1 の容積比で混合した試料

個々の生体試料分析法及びそのバリデーション結果について以下に記載する。各臨床試験で用いた生体試料分析法の概要は表 2に示す。各臨床試験で採取された実試料測定時に分析単位毎に品質管理（QC）用試料も同時に測定することで分析法の精度を保証した。QC 試料の測定値は、各臨床試験の治験総括報告書の関連する付録に含めた。これらの QC 試料の測定結果の概略を表 3に示す。また、測定済み試料の残余分の再測定（incurred sample reproducibility［ISR］）を行った場合は、結果を各試験の治験総括報告書に補遺として含めた。その概略を表 4に示す。

表 2　　各臨床試験で使用した分析法の一覧

臨床試験	被験物質	試料	分析法	バリデーション試験
D081BC00002	オラパリブ	血漿	OLAHPP	8286-750
試験	オラパリブ	血漿	OLBHPP	8286-749
OlympiAD 試験	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281KPV012 (2229/059)＜既提出＞
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281KPV030 (0088/531)＜既提出＞
	オラパリブ	血漿	OLAHPP	8286-750
	オラパリブ	血漿	OLBHPP	8286-749
試験 05	オラパリブ	血漿	HB-05-033	D2281 KPV012 (2229/059)＜既提出＞
	オラパリブ	血漿	HB-08-069	D2281 KPV030 (0088/531)＜既提出＞
	オラパリブ	血漿（非結合形）[a]	HB-13-046	8286720＜既提出＞

a　　平衡透析後の試料

ヒト血漿（抗凝固剤：ヘパリンリチウム）中のオラパリブ濃度測定法

HB-05-033 法

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

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

OLAHPP 法

HB-05-033 法（試験 D2281KPV012［2229/059］）を英国 [redacted] 社から中国 [redacted] 社に技術移管し、当該測定施設においてパーシャルバリデーション（試験 8286-750）及び HB-05-033 法とのクロスバリデーション（試験 8291307［第 5 部 3.1.4.3 項］）を実施した。当該測定施設における血漿中オラパリブ濃度測定法を OLAHPP 法と命名した。

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

パーシャルバリデーション（試験 8286-750）の結果、クロマトグラムにおいてオラパリブの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 0.500 ng/mL であり、500 ng/mL まで定量可能であった。分析単位内の真度は 97.3%～117.8%、精度は 2.6%～5.7%であった。

クロスバリデーション（試験 8291307）において、中国 [redacted] 社で確立した OLAHPP 法と英国 [redacted] 社で確立した HB-05-033 法とは同等の分析性能を有すことが示された。

HB-08-069 法

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

OLBHPP 法

HB-08-069 法（試験 D2281KPV030［0088/531］）を英国 [redacted] 社から中国 [redacted] 社に技術移管し、当該測定施設においてパーシャルバリデーション及び HB-08-069 法とのクロスバリデーションを実施した（試験 8286-749）。当該測定施設における血漿中オラパリブ濃度測定法を OLBHPP 法と命名した。

中国 [redacted] 社にてパーシャルバリデーション（試験 8286-749）を実施した結果、クロマトグラムにおいてオラパリブの保持時間付近に内因性血漿成分による夾雑ピークは認められなかった。本定量法の定量下限は 0.500 ng/mL であり、検量線の上限は 500 ng/mL であった。分析単位内の真度は 93.6%～102.7%、精度は 2.3%～4.8%であった。

クロスバリデーション（試験 8291307）において、中国 [redacted] 社で確立した OLBHPP 法と英国 [redacted] 社で確立した HB-08-069 法とは同等の分析性能を有すことが示された。

ヒト血漿及び緩衝液の混合試料中のオラパリブ濃度測定法

HB-13-046 法

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

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

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請において新たに提出する生物薬剤学試験成績はない。

2.7.1.2.1　　個々の試験結果の要約

本項には個々の試験結果について、その要約を薬物動態の結果を中心に記載する。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項に記載すべき新たな成績は得られていない。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1　　ヒト生体試料分析法の要約表

各臨床試験で使用したヒト生体試料分析法の一覧を表 2に示す。QC 試料の測定結果を表 3に示す。また、測定済み試料の残余分の再測定（incurred sample reproducibility［ISR］）の結果を表 4に示す。

表 3　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

臨床試験	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
D081BC00002 試験	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	6	91.3	6.1
			20.0	6	99.5	3.6
			350	6	105.7	2.7
		血漿(高濃度範囲)	60.0	40	105.5	7.9
			800	40	102.4	6.8
			14,000	40	99.3	4.6
OlympiAD 試験	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	2	104.0	NC
			20.0	2	99.5	NC
			350	2	101.7	NC
		血漿(高濃度範囲) (HB-08-069)	60.0	8	95.2	4.0
			800	8	98.9	2.2
			14,000	8	98.6	1.6
			100,000	2	102.0	NC
		血漿(高濃度範囲) (OLBHPP)	60.0	4	116.0	1.4
			800	4	104.6	1.3
			14,000	4	100	3.7

表 3　　各臨床試験における QC 試料の測定結果

臨床試験	測定対象	試料	QC 試料の規定濃度（ng/mL）	n	真度（%）	精度（%）
試験 05	オラパリブ	血漿(低濃度範囲)	1.50	12	94.7	9.6
			20.0	12	98.0	4.7
			350	12	98.9	5.5
		血漿(高濃度範囲)	60.0	18	100.7	7.7
			800	18	104.0	7.6
			14,000	18	102.1	5.0
		血漿及び緩衝液の混合試料 [a]	15.0	10	96.7	7.9
			200	10	101.0	3.3
			3,500	10	100.3	2.8
			50,000	4	102.6	1.9

a　血漿及びダルベッコリン酸緩衝生理食塩水を 1:1 の容積比で混合した試料
NC　n<3 であるため算出せず。

表 4　　ISR 結果

臨床試験	分析対象	試料	試料数	測定結果が許容基準を満たした試料の割合（%）
D081BC00002 試験	オラパリブ	血漿	123	97.5
OlympiAD 試験	オラパリブ	血漿(高濃度範囲) (HB-08-069)	24	100
		血漿(高濃度範囲) (OLBHPP)	24	100
試験 05	オラパリブ	血漿(高濃度範囲)	36	97.2
		血漿(低濃度範囲)	10	100
		血漿（非結合形）[a]	24	95.8

注　分析法の再現性を確認する目的で、測定済み試料の残余分の再測定（incurred sample reproducibility［ISR］）した。
a　平衡透析後の試料

2.7.2　臨床薬理試験

リムパーザ®錠

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

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要内における取り決め 6
本概要で引用した試験一覧 7
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 オラパリブの臨床薬理試験の目的及び範囲 9
2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概観 9
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観 9
2.7.2.1.3.1 臨床薬物動態 9
2.7.2.1.3.2 薬力学 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 本概要における試験一覧 11
2.7.2.2.2 個々の臨床試験の概略 17
2.7.2.2.2.1 試験 24（D0810C00024 試験） 17
2.7.2.2.2.2 試験 04（D0816C00004 試験） 18
2.7.2.2.2.3 試験 05（D0816C00005 試験） 19
2.7.2.2.2.4 試験 06（D0816C00006 試験） 20
2.7.2.2.2.5 試験 07（D0816C00007 試験） 20
2.7.2.2.2.6 試験 08（D0816C00008 試験） 21
2.7.2.2.2.7 試験 01（D081BC00001 試験） 22
2.7.2.2.2.8 D081BC00002 試験 23
2.7.2.2.2.9 D081CC00001 試験 24
2.7.2.2.3 母集団解析 25
2.7.2.2.3.1 Olaparib-MS-02 25
2.7.2.2.3.2 Olaparib-MS-03 26
2.7.2.2.3.3 Olaparib-MS-05 27
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1 患者におけるオラパリブの体内動態 29
2.7.2.3.1.1 単回投与後の薬物動態 29
2.7.2.3.1.2 反復投与後の薬物動態 31
2.7.2.3.2 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 36
2.7.2.3.2.1 人種 36
2.7.2.3.2.2 肝機能障害 36
2.7.2.3.3 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 37
2.7.2.3.4 オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係 37

2.7.2.3.4.1　曝露量－有効性の関係 37
2.7.2.3.4.2　曝露量－安全性の関係 38
2.7.2.4　付録 40
2.7.2.4.1　薬物動態パラメータ要約 40

表目次

表 1　本概要に引用した試験一覧 7
表 2　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧 11
表 3　本概要にデータを引用した母集団薬物動態解析の一覧 16
表 4　欧米人、中国人及び日本人固形癌患者にオラパリブを錠剤で 25 mg～300 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ 30
表 5　欧米人患者、中国人患者及び日本人患者にオラパリブを錠剤で 100～300 mg 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータ 33
表 6　肝機能正常患者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者における薬物動態パラメータ及びその幾何最小二乗平均値の比 37
表 7　欧米人患者に錠剤 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、05、06 及び 08 の併合解析） 40
表 8　欧米人患者に錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、07 及び D081CC00001 試験の併合解析） 40
表 9　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の用量別要約統計量（Olaparib-MS-02） 41
表 10　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の要約統計量（Olaparib-MS-03） 41
表 11　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の要約統計量（Olaparib-MS-05） 41

図目次

図 1　単回投与後の個体毎の薬物動態パラメータ （上段：300 mg 単回投与後の C_{max}、下段：300 mg に用量補正した AUC） 31
図 2　反復投与後の個体毎の薬物動態パラメータ （上段：300 mg 反復投与後の $C_{ss,max}$、下段：300 mg に用量補正した AUC_{ss}） 34
図 3　錠剤を用いた第 I 相試験、SOLO2 試験及び OlympiAD 試験における個体毎の $C_{ss,min}$ 35
図 4　オラパリブの AUC_{ss} とヘモグロビン値の関係の予測 38

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity： 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
$AUC_{(0\text{-}12)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours： 投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
bd	Twice daily：1 日 2 回
C_{av}	Average concentration during a dosing interval at steady state：平均血漿中濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent plasma clearance：経口クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration：トラフ血漿中濃度
$C_{ss,max}$	Maximum observed plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	Minimum observed plasma concentration at steady state：定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome oxidase P450：シトクロム P450
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
E_{max}	Maximal fold induction：最大誘導作用
GCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
NCA	Non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
od	Once daily：1 日 1 回
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase enzyme：ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ酵素
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells：末梢血単核球
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic：薬物動態－薬力学
QTc	QT interval corrected for heart rate：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia correction：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
$t_{½}$	Half life：消失半減期
TCP	Temporal Change Parameter：AUC_{ss} を単回投与後の AUC で除した値
tds	Three times daily：1 日 3 回
t_{max}	Time to reach maximum observed concentration following drug administration：最高血漿中濃度到達時間

略語及び専門用語	用語の説明
$t_{ss,max}$	Time to reach maximum observed concentration following drug administration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after single dose：分布容積

本概要内における取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムを通じて、試験の D で始まる試験名（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0819C00003 試験は、本概要を通じて OlympiAD 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は末尾 2 桁の数字（例：試験 XX）を用いる。

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

化合物名

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

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）のモジュール間の相互参照

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

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

本概要で引用した試験一覧

表 1　　本概要に引用した試験一覧

試験番号	試験の表題	第 5 部の記載箇所
***In vitro* 又は *ex vivo* 試験**		
なし		
臨床試験		
D0810C00024* （試験 24、カプセル剤及び錠剤）＜既提出＞	A Phase I, randomised, 2 period cross over study to determine the comparative bioavailability of two different oral formulations of AZD2281 in cancer patients with advanced solid tumours	第 5 部 3.1.2.1 項
D0816C00004 （試験 04）＜既提出＞	A randomised, open-label, three-part, Phase I study to determine the effect of food on the pharmacokinetics of olaparib and to provide data on the effect of olaparib on QT interval following oral dosing of a tablet formulation in patients with advanced solid tumours	第 5 部 3.1.1.1 項
D0816C00005 （試験 05）＜既提出＞	An Open-label, Non-randomised, Multicentre, Comparative, Phase I Study to determine the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Olaparib Following a Single Oral 300 mg Dose to Patients with Advanced Solid Tumours and Normal Hepatic Function or Mild or Moderate Hepatic Impairment	第 5 部 3.3.3.1 項
D0816C00006 （試験 06）＜既提出＞	An Open-label, Non-randomised, Multicentre, Comparative, Phase I Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Olaparib Following a Single Oral 300 mg Dose to Patients with Advanced Solid Tumours and Normal Renal Function or Renal Impairment	第 5 部 3.3.3.2 項
D0816C00007 （試験 07）＜既提出＞	A non-randomised, open-label, sequential, three-part Phase I study to assess the effect of itraconazole (a CYP3A4 inhibitor) on the pharmacokinetics of olaparib following oral dosing of a tablet formulation, and to provide data on the effect of olaparib on QT interval following oral dosing of a tablet formulation to patients with advanced solid tumours	第 5 部 3.3.4.1 項
D0816C00008 （試験 08）＜既提出＞	A non-randomised, open-label, sequential, multicentre, two-part Phase I study to assess the effect of rifampicin, a CYP inducer, on the pharmacokinetics of olaparib following oral dosing of a tablet formulation in patients with advanced solid tumours	第 5 部 3.3.4.2 項
D081BC00001 （試験 01、日本人、錠剤）＜既提出＞	A Phase I, open label study to assess the safety and tolerability of doses of olaparib tablet in Japanese patients with advanced solid malignancies.	第 5 部 3.3.2.1 項

試験番号	試験の表題	第 5 部の記載箇所
D081BC00002 （中国人、錠剤）	A Phase I, open label, two part study to determine the pharmacokinetics of olaparib 300 mg bd administered as monotherapy and olaparib 100 mg bd as monotherapy and in combination with paclitaxel (100 mg bd olaparib plus weekly 80 mg/m^2 paclitaxel), in Chinese patients with advanced solid tumours	第 5 部 3.3.2.3 項
D081CC00001 ＜既提出＞	An open-label, non-randomised, parallel group, multicentre, Phase I study to assess the safety and the effect of olaparib at steady state on the pharmacokinetics of the anti-hormonal agents anastrozole, letrozole and tamoxifen at steady state, and the effect of the anti-hormonal agents on olaparib, following administration in patients with advanced solid cancer	第 5 部 3.3.2.2 項
母集団薬物動態解析及び併合解析		
錠剤投与試験の母集団解析 (Olaparib-MS-02) ＜既提出＞	Population pharmacokinetic (PK) and exposure – adverse event response analysis for Phase 1 olaparib studies following dosing of olaparib tablet formulation to cancer patients (D0816C00004, D0816C00007, D0816C00008, D0810C00024, D081BC00001)	第 5 部 3.3.5.1 項
SOLO2 試験の母集団解析 (Olaparib-MS-03) ＜既提出＞	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of olaparib tablet formulation in patients: SOLO2 study (D0816C00002)	第 5 部 3.3.5.2 項
OlympiAD 試験の母集団解析 (Olaparib-MS-05)	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of olaparib tablet formulation in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline *BRCA1/2* mutations (D0819C00003)	第 5 部 3.3.5.3 項

* 本概要にはオラパリブ錠を投与した患者のデータのみを記載した。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 オラパリブの臨床薬理試験の目的及び範囲

ヒトにおけるオラパリブの基本的な薬物動態学的特性は、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能・効果とする承認申請（以下、初回申請）時に提出した *in vitro* 試験、進行固形癌患者を対象にした種々の第 I 相試験及び *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第 III 相試験（D0816C00002 試験［SOLO2 試験］）において評価されている。オラパリブの効能・効果に「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」を追加するために実施した製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）では、g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象とした第 III 相試験（D0819C00003 試験［OlympiAD 試験］）の成績を中心に記載する。OlympiAD 試験では、上記乳癌患者を対象に母集団薬物動態解析を実施し、オラパリブの体内動態に影響を及ぼす共変量を検討するとともに、曝露量と安全性・有効性の評価項目の関連性を評価した（Olaparib-MS-05）。また、OlympiAD 試験では中国人乳癌患者の組み入れ例数が多いことを考慮し、中国人進行固形癌患者を対象にした第 I 相試験（D081BC00002）の成績を追加し、体内動態における人種の影響について考察を拡充した。さらに、肝機能障害の影響を検討した薬物動態試験（D0816C00005 試験［試験 05］）の成績について、初回申請後の審査期間中に得られた中等度肝機能障害患者の成績を追加して提出する。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概観

オラパリブの血漿蛋白結合率、代謝物、代謝酵素、CYP／トランスポーターを介した薬物相互作用を検討した *in vitro* 試験は既提出であり、本申請で新たに提出する *in vitro* 試験の成績はない。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観

オラパリブの体内動態及び薬力学を評価した臨床薬理試験の多くは既提出である。本申請では OlympiAD 試験及び D081BC00002 試験を新たに提出する。また、体内動態における人種の影響を評価する目的で既提出の試験（日本人患者を対象とした D081BC00001 試験［試験 01］並びに欧米人患者を対象とした D0816C00004 試験［試験 04］、D0816C00005 試験［試験 05］、D0816C00006 試験［試験 06］、D0816C00007 試験［試験 07］、D0816C00008 試験［試験 08］、D0810C00024 試験［試験 24］及び D081CC00001 試験）も本申請のデータパッケージに含める。表 2に本項に記載した試験一覧を試験の種類、用量、剤形及び投与例数と共に示す。個々の試験結果の要約は2.7.2.2項に記載する。なお、試験 05 について、中等度肝機能障害患者を含めた試験成績を記載する。

2.7.2.1.3.1 臨床薬物動態

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

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

日本人患者における錠剤投与後の薬物動態は試験 01 で検討した。200 mg 及び 300 mg 単回投与後、また 200 mg 1 日 2 回及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の薬物動態を評価した。

また、中国人患者に錠剤を単回及び反復投与したときの薬物動態を D081BC00002 試験（100 mg 及び 300 mg 1 日 2 回）で検討した。

また、固形癌患者を対象とした試験 24、SOLO2 試験及び OlympiAD 試験では少数回の採血時点で採取した血漿中濃度データがあり、母集団薬物動態解析（それぞれ Olaparib-MS-02［錠剤を投与した複数の第 I 相試験成績の併合解析］、Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-05）により薬物動態パラメータを算出した。

2.7.2.1.3.2 薬力学

OlympiAD 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-05）で、本申請の適応集団である *BRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌患者を対象にオラパリブの曝露量と有効性（無増悪生存期間［PFS］、全生存期間［OS］及び無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間［PFS2］）、並びにオラパリブの曝露量と主な有害事象との関係を評価した（2.7.2.3.4.1項及び2.7.2.3.4.2項参照）。なお、SOLO2 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）では、*BRCA* 遺伝子変異を有する PSR 卵巣癌患者を対象にオラパリブの曝露量と有効性（PFS、OS 及び PFS2）、並びにオラパリブの曝露量と主な有害事象との関係が評価されている（2.7.2.3.4.1項及び2.7.2.3.4.2項参照）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本概要で引用した薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び PK/PD 解析に関する臨床試験の一覧を表 2に、母集団薬物動態解析の一覧を表 3に示す。

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

2.7.2.2.1 本概要における試験一覧

表 2 本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0810C00024（試験 24、錠剤及びカプセル剤）＜既提出＞	第 I 相試験 オラパリブ錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価する多施設共同、無作為化、2 期クロスオーバー試験 継続投与で錠剤の用量漸増（MTD 判定）及び拡大フェーズ（錠剤の有効性及び忍容性をカプセル剤と比較）	**薬物動態フェーズ（PKP）、クロスオーバー** - 錠剤 25 mg（25 mg 錠×1）、カプセル剤 50 mg - 錠剤 50 mg（25 mg 錠×2）、カプセル剤 100 mg - 錠剤 250 mg（100 mg 錠×2＋25 mg 錠×2）、カプセル剤 400 mg **継続投与フェーズ（CPS）** カプセル剤 400 mg bd **継続投与拡大フェーズ（CSEP）、並行** グループ 1：錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×2）、カプセル剤 400 mg bd グループ 2：8 日目まで錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×2）、その後 15 日目までカプセル剤 400 mg bd 8 日目までカプセル剤 400 mg bd、その後 15 日目まで錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×2） **CSEP の用量漸増フェーズ、並行** グループ 3：錠剤 250 mg bd（100 mg 錠×2＋25 mg 錠×2） グループ 4：錠剤 300 mg bd（100 mg 錠×3） グループ 5：錠剤 350 mg bd（100 mg 錠×3＋25 mg 錠×2） グループ 5.1：錠剤 400 mg bd（100 mg 錠×4） グループ 5.2：錠剤 450 mg bd（100 mg 錠×4＋25 mg 錠×2） **CSEP の有効性拡大フェーズ、並行** グループ 6：錠剤 300 mg bd（200 mg 錠×1＋100 mg 錠×1）、カプセル剤 400 mg bd、錠剤 400 mg bd（200 mg 錠×2） グループ 7：実施せず **CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ、並行** グループ 8：錠剤 200 mg tds（200 mg 錠×1）、錠剤 250mg tds（200 mg 錠×1＋25 mg 錠×2）、錠剤 400 mg bd（200 mg 錠×2）、錠剤 400 mg od（200 mg 錠×2）	進行固形癌患者 197 例 錠剤投与例数は以下の通り： **PKP**：18 例 **CSEP**：33 例 **CSEP の用量漸増フェーズ**：31 例 **CSEP の有効性拡大フェーズ**：53 例 **CSEP の錠剤無作為割付けフェーズ**：62 例	2.7.2.2.2.1項

表 2　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0816C00004 （試験 04） ＜既提出＞	第 I 相試験 錠剤投与時の食事の影響及び QT 間隔への影響試験： **パート A**（単回投与後の食事及び QT 間隔への影響評価）、**パート B**（反復投与後 QT 間隔への影響）、**パート C**（継続投与で安全性評価）	**パート A（クロスオーバー）**：錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）の単回投与を 2 回（空腹時及び高脂肪食摂取後） **パート B**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）5 日間反復投与。5 日目の朝は空腹時投与（投与前 10 時間以上、投与後 4 時間絶食） **パート C**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）	進行固形癌患者 60 例 **パート A**：60 例 **パート B**：56 例 **パート C**：55 例	2.7.2.2.2.2項
D0816C00005 （試験 05） ＜既提出＞	第 I 相試験 肝機能障害患者における薬物動態試験： **パート A**（肝機能障害の影響評価）、**パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A**：錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）反復投与	進行固形癌患者 31 例 肝機能正常：13 例 軽度肝機能障害：10 例 中等度肝機能障害：8 例	2.7.2.2.2.3項

表 2　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0816C00006 （試験 06） ＜既提出＞	第 I 相試験 腎機能障害患者における薬物動態試験： **パート A**（腎機能障害の影響評価）、**パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A**：錠剤 300 mg（150 mg 錠×2）単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd（150 mg 錠×2）反復投与	進行固形癌患者 44 例 腎機能正常：15 例 軽度腎機能障害：15 例 中等度腎機能障害：14 例	2.7.2.2.2.4項
D0816C00007 （試験 07） ＜既提出＞	第 I 相試験 CYP3A4 阻害剤との相互作用及び QT 間隔への影響試験： **パート A**（イトラコナゾール併用の影響及び単回投与後の QT 間隔への影響）、**パート B**（反復投与後の QT 間隔への影響）、**パート C**（継続投与で安全性評価）	**パート A：**投与 1 日目及び 9 日目にオラパリブ 100 mg（錠剤、100 mg 錠×1）単回投与（10 時間絶食後）；投与 5 日目～11 日目にイトラコナゾール（錠剤）200 mg od 反復投与（投与 9 日目はオラパリブ併用で空腹時投与、他は食後投与） **パート B：**オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）5 日間反復投与し、投与 5 日目の朝は空腹時投与（投与前 10 時間以上、投与後 4 時間絶食） **パート C：**オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）	進行固形癌患者 59 例 **パート A**：59 例 **パート B**：53 例 **パート C**：54 例	2.7.2.2.2.5項

表 2　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D0816C00008 （試験 08） ＜既提出＞	第 I 相試験 CYP 誘導剤との相互作用試験： **パート A**（リファンピシン併用の影響）、**パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A：**オラパリブ 300 mg（錠剤、150 mg 錠×2）単回投与（一夜絶食後）、リファンピシン 600 mg od（カプセル剤、150 mg カプセル×2）13 日間反復投与（一夜絶食後） **パート B：**オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）	進行固形癌患者 22 例 **パート A**：22 例 **パート B**：19 例	2.7.2.2.2.6項
D081BC00001 （試験 01） ＜既提出＞	第 I 相試験 日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブ錠の用量漸増試験	**単回投与**：錠剤 200 mg（100 mg 錠×1）及び 300 mg（100 mg 錠×1+200 mg 錠×1） **反復投与**：錠剤 200 mg bd（100 mg 錠×1）及び 300 mg bd（100 mg 錠×1+200 mg 錠×1）	進行固形癌患者 23 例 薬物動態解析対象 11 例	2.7.2.2.2.7項
D081BC00002	第 I 相試験 中国人進行固形癌患者を対象としたオラパリブ錠の単独療法及びパクリタキセルとの併用療法での薬物動態試験	**コホート 1：** • オラパリブ 300 mg（錠剤、150 mg 錠×2）単回投与（パート A） • オラパリブ 300 mg bd（錠剤、150 mg 錠×2）（パート A 及び B） **コホート 2：** • オラパリブ 100 mg（錠剤、100 mg 錠×1）単回投与（パート A） • オラパリブ 100 mg bd（錠剤、100 mg 錠×1）（パート A） • パクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回）との併用にてオラパリブ 100 mg bd（錠剤、100 mg 錠×1）（パート A 及び B）	進行固形癌患者 36 例 コホート 1：20 例 コホート 2：16 例	2.7.2.2.2.8項

表 2　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	用量、剤形	投与例数、診断疾患名	結果要約の記載項
D081CC00001 ＜既提出＞	第 I 相試験 内分泌療法剤との相互作用試験： **パート A**（内分泌療法剤併用の影響）、 **パート B**（継続投与で安全性評価）	**パート A**： 投与期間 1（全コホート） オラパリブ（錠剤）300 mg bd 5 日間投与し、4 日間休薬 投与期間 2 **コホート 1**：タモキシフェン 60 mg od（負荷用量）4 日間投与し、その後 20 mg od（維持用量）13 日間投与 **コホート 2**：アナストロゾール 1 mg od 10 日間投与 **コホート 3**：レトロゾール 2.5 mg od 29 日間投与 投与期間 3（投与期間 2 から継続） **コホート 1**：オラパリブ 300 mg bd とタモキシフェン 20 mg od を 5 日間併用投与 **コホート 2**：オラパリブ 300 mg bd とアナストロゾール 1 mg od を 5 日間併用投与 **コホート 3**：オラパリブ 300 mg bd とレトロゾール 2.5 mg od を 5 日間併用投与 **パート B：**オラパリブ（錠剤）300 mg bd 反復投与	進行固形癌患者 79 例 タモキシフェン：30 例 アナストロゾール：23 例 レトロゾール：26 例	2.7.2.2.2.9項

od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与、tds：1 日 3 回

表 3　　本概要にデータを引用した母集団薬物動態解析の一覧

解析番号	概要	解析に用いた試験番号	用量、剤形	例数	解析結果の要約を記載した項
錠剤を投与した第Ⅰ相試験成績を併合した母集団解析 (Olaparib-MS-02) ＜既提出＞	オラパリブ錠を投与した患者における母集団薬物動態解析及び曝露量－有害事象発現の解析	試験 04（空腹時投与のみ）	**パート A**：錠剤 300 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	60	2.7.2.2.3.1項
		試験 07	**パート A**：錠剤 100 mg 単回投与 **パート B**：錠剤 300 mg bd	59	
		試験 08	**パート A**：錠剤 300 mg 単回投与	22	
		試験 24	**単回投与**：錠剤 200、250、300、350、400 及び 450 mg **反復投与**：錠剤 400 mg od 200、250、300、350、400 及び 450 mg bd 200 及び 250 mg tds	144	
		試験 01（日本人患者対象）	**単回投与**：錠剤 200 及び 300 mg **反復投与**：錠剤 200 mg bd 及び 300 mg bd	11	
				合計 296	
SOLO2 試験における母集団解析 (Olaparib-MS-03) ＜既提出＞	SOLO2 試験におけるオラパリブ錠投与後の母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析	SOLO2 試験	錠剤 300 mg bd プラセボ錠	195 99	2.7.2.2.3.2項
OlympiAD 試験における母集団解析 (Olaparib-MS-05)	OlympiAD 試験におけるオラパリブ錠投与後の母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析	OlympiAD 試験	錠剤 300 mg bd 医師が選択した化学療法	205 91	2.7.2.2.3.3項

od：1 日 1 回投与、bd：1 日 2 回投与、tds：1 日 3 回

2.7.2.2.2　個々の臨床試験の概略

本項には本申請で新たに提出する中国人患者を対象とした D081BC00002 試験に加え、既提出の欧米人患者を対象とした試験 04、試験 05、試験 06、試験 07、試験 08、試験 24 及び D081CC00001 試験並びに日本人患者を対象とした試験 01 の概略を記載する。また、今回新たに提出する OlympiAD 試験における母集団解析（Olaparib-MS-05）に加え、既提出である錠剤を投与した第 I 相試験成績を併合した母集団解析（Olaparib-MS-02）及び SOLO2 試験における母集団解析（Olaparib-MS-03）の概略を記載する。なお、試験 05 はパート B も既に完了しており、最終報告書を初回申請の審査期間中に提出した。本臨床概要には、初回申請後の審査期間中に得られた中等度肝機能障害患者の成績を含め、最終の試験成績を記載する。

2.7.2.2.2.1　試験 24（D0810C00024 試験）

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

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

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

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

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

薬物動態の結果：

PKP：錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ

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

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

CSEP：錠剤及びカプセル剤の定常状態の曝露量比較

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

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

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

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

2.7.2.2.2.2　試験 04（D0816C00004 試験）

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.2.2.2.3 試験 05（D0816C00005 試験）

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

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

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

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

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

患者：パート A に計 31 例（肝機能正常 13 例、軽度肝機能障害 10 例、中等度肝機能障害 8 例）が組み入れられ、オラパリブが単回投与された。全患者がパート A を完了し、パート B に移行した。被験者の内訳は男性が 17 例（54.8%）、女性が 14 例（45.2%）であった。年齢は 41～78 歳であり、原発腫瘍部位は肝臓が最も多く、次いで卵巣、結腸及び乳房が多かった。ECOG PS はいずれの患者も 1 以下であった。

薬物動態の結果：軽度肝機能障害患者におけるオラパリブ（錠剤、300 mg）単回投与後の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常患者に比べ、それぞれ 13%（幾何最小二乗平均値の比：1.13、90% CI：0.82～1.56）及び 15%（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：0.72～1.83）高い値を示した。

中等度肝機能障害患者におけるオラパリブ（錠剤、300 mg）単回投与後の C_{max} は肝機能正常患者に比べ 13%低い値（幾何最小二乗平均値の比：0.87、90% CI：0.63～1.22）を示し、AUC は肝機能正常患者に比べ 8%高い値（幾何最小二乗平均値の比：1.08、90% CI：0.66～1.74）を示した。

結論：オラパリブの曝露量に対する軽度及び中等度肝機能障害による影響は僅か（15%以下）であり、臨床的な影響はなく、用量調整の必要はないと考えられた。

2.7.2.2.2.4　試験 06（D0816C00006 試験）

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

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

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

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

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

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

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

2.7.2.2.2.5　試験 07（D0816C00007 試験）

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

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

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

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

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

薬物動態及び薬力学の結果：オラパリブ（100 mg、錠剤）の t_{max} は、空腹時に単独単回投与したときに約 1 時間であり、イトラコナゾール併用でわずかに遅延した（中央値：1.5 時間）。オラパリブの C_{max} 及び AUC は、イトラコナゾール併用でそれぞれ 1.42 倍（90% CI：1.33～1.52）及び 2.70 倍（90% CI：2.44～2.97）に有意に増加した。オラパリブの CL/F 及び V_z/F はイトラコナゾール併用で減少したが、$t_{½}$（算術平均値：15 時間）に変化はなかった。イトラコナゾール（200 mg）1 日 1 回 5 日間反復投与後のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの曝露量は、同じ用法・用量で実施した過去の相互作用試験における曝露量と同程度であった。パート B のオラパリブ 300 mg 1 日 2 回反復投与後の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss}）は、食事の影響試験（試験 04、パート B）の錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後（空腹時）の定常状態における曝露量と同程度であった。QTcF のベースライン値からの変化量の最大値（算術平均値〔SD〕）は、パート A のオラパリブ単独投与期及びイトラコナゾール併用投与期でそれぞれ 2.3 ms（SD 7.31 ms）及び 2.8 ms（SD 7.20 ms）、パート B で 3.1 ms（SD 8.90 ms）であった。QTcF 間隔が 500 ms を超えた患者はいなかった。ベースラインからの変化量が 30 ms を超えた患者は、パート A のオラパリブ単独投与期に 1 例で増加、2 例で減少、イトラコナゾール併用投与期に 1 例で減少、増加した患者なしであった。パート B ではベースラインからの変化量が 30 ms を超えて増加した患者はなく、減少した患者は 3 例であった。本試験ではオラパリブの単回及び反復投与後に臨床的に意味のある QTc 間隔への影響は認められなかった。

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

2.7.2.2.2.6　試験 08（D0816C00008 試験）

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

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

主な副次的目的：オラパリブ錠経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。

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

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

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

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

2.7.2.2.2.7　試験 01（D081BC00001 試験）

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

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

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

治験デザイン：多施設共同、非盲検、第 I 相試験。用量漸増パートとしてコホート 1（200 mg 単回投与後、1 日休薬し、200 mg 1 日 2 回 28 日間反復投与）及びコホート 2（300 mg 単回投与後、1 日休薬し、300 mg 1 日 2 回 28 日間反復投与）を実施した。コホート 2 の用量の忍容性が確認された後、拡大パート（コホート 3、300 mg 1 日 2 回）を開始した。全ての患者は最終カットオフ後であっても中止基準に合致するまでオラパリブの投与を継続できることとした。

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

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

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

2.7.2.2.2.8 D081BC00002 試験

中国人進行固形癌患者を対象にオラパリブ 300 mg 1 日 2 回の単独投与、オラパリブ 100 mg 1 日 2 回の単独投与及びオラパリブとパクリタキセルの併用投与（オラパリブ 100 mg 1 日 2 回+パクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回）の薬物動態を評価するための 2 つのパートからなる非盲検第 I 相試験

主要目的：中国人患者にオラパリブを 300 mg 及び 100 mg の用量で単回投与並びに 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価するとともに、パクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回投与）との併用によりオラパリブを 100 mg の用量で 1 日 2 回投与したときの定常状態における薬物動態を評価する。

副次的目的：進行固形癌患者にオラパリブを単独投与（300 mg 1 日 2 回）したとき及びパクリタキセルと併用投与（オラパリブ 100 mg 1 日 2 回とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回の併用）したときの安全性と忍容性を検討する。

100 mg 1 日 2 回投与により血漿中オラパリブ濃度が定常状態に到達した条件で、パクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回投与）との併用がオラパリブ（100 mg 1 日 2 回）の曝露量に及ぼす影響を探索的に評価する。

治験デザイン：2 つのコホートから成り、各コホートがそれぞれパート A（薬物動態の検討）及びパート B（継続投与）の 2 つのパートで構成される非盲検第 I 相試験。

コホート 1 のパート A ではオラパリブを 300 mg の用量で単回投与し、休薬期間をおいた後、1 日 2 回 8 日間反復投与した。パート A において、単回投与時及び反復投与 8 日目の血漿中濃度を評価した。パート B ではオラパリブを 300 mg の用量で 1 日 2 回 28 日間反復投与した。パート B では安全性に関する追加データを収集した。

コホート 2 のパート A ではオラパリブを 100 mg の用量で単回投与し、休薬期間をおいた後、100 mg の用量で 1 日 2 回 8 日間反復投与した。反復投与 9 日目よりパクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回投与）と 28 日間併用投与した（パクリタキセル併用は反復投与 9、16 及び 23 日目）。パート A の単回投与時、反復投与 8 日目及びパクリタキセル併用投与時（反復投与 9 日目）の血漿中濃度を評価した。パート B ではパクリタキセル（80 mg/m^2 を 28 日間サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与）と併用して、オラパリブを 100 mg の用量で 1 日 2 回反復投与した。パート B では安全性に関する追加データを収集した。

患者：パート A には 36 例が組み入れられ、全例が治験薬の投与を受けた。内訳はコホート 1 が 20 例、コホート 2 が 16 例であった。性別は女性が大半（28 例、77.8%）を占めた。年齢の中央値は 48.0 歳（範囲 32～67 歳）であり、過半数が 50 歳未満であった。ECOG PS は大部分の患者（25 例、69.4%）が 0（日常生活が制限なく行える）であった。全般的な患者の疾患の分類としては転移性及び局所の進行癌患者であり、原発腫瘍部位は乳房、卵巣、胃が多く、転移部位はリンパ節、呼吸器系、肝、骨及び運動器官が多かった。本試験での患者集団は適応の患者集団を代表とするものであると考えられた。

薬物動態解析対象集団の例数はコホート 1 及び 2 でそれぞれ 16 例及び 15 例であり、安全性解析対象集団からコホート 1 で 4 例、コホート 2 で 1 例を除外した。主な除外理由は胃切除術の既往であった。

薬物動態の結果：オラパリブ単剤を単回及び反復投与したとき、オラパリブの吸収はいずれの用量（100 mg 及び 300 mg）でも速やかであり、t_{max}（中央値）は 1.5～2 時間であった。単回投与時の終末相における $t_{½}$は約 7 時間であった。単回投与及び定常状態の曝露量は 2 用量ともに中程度から大きな個体間変動を示した。100 mg 及び 300 mg の用量比 3 に対し、単回投与時の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）の増加比はそれぞれ 2.9 及び 2.3 であり、反復投与時の AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$（幾何平均値）の増加比はそれぞれ 2.6、2.2 及び 2.5 であった。C_{max} 及び $C_{ss,max}$ の増加比が用量比を下回ったのは、300 mg の用量で用いた 150 mg 錠よりも 100 mg の用量で用いた 100 mg 錠の方がオラパリブの溶出が

速やかであること（Olaparib-MS-02 参照）に起因するものと考えられた。反復投与時の AUC_{ss} を単回投与時の AUC で除して算出した TCP（算術平均値）は 100 mg 及び 300 mg でそれぞれ 1.35 及び 1.25 であり、オラパリブの曝露量は反復投与によりやや増加することが示唆された。この所見は、*in vitro* 試験、生理学的薬物速度論に基づくモデル解析、臨床薬理試験（試験 04 及び D081CC00001 試験）において、オラパリブが CYP3A に対して弱い誘導作用を示したことと合致していた。

パクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回）との併用により、オラパリブ（100 mg 1 日 2 回）の AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ は単独投与に比べ統計学的に有意に低下した（幾何最小二乗平均値の比［併用投与／単独投与］はそれぞれ 0.744［90% CI：0.682～0.811］、0.808［90% CI：0.664～0.983］及び 0.606［90% CI：0.534～0.687］）。

結論：中国人固形癌患者にオラパリブを単剤で 300 mg 1 日 2 回投与したとき及びパクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回）との併用で 100 mg 1 日 2 回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.2.2.2.9　D081CC00001 試験

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

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

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

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

薬物動態の結果

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

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

0.95（90% CI：0.91～0.99）であった。タモキシフェンの $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の併用／単独の比はそれぞれ 1.13（90% CI：1.06～1.22）及び 1.16（90% CI：1.11～1.21）であり、タモキシフェンの曝露量はわずかな影響を受けた。

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

2.7.2.2.3 母集団解析

錠剤を投与した臨床試験成績を用いて、以下に示す 4 件の母集団解析を実施した。

1. 錠剤を投与した複数の第 I 相試験における薬物動態及び安全性データを併合した解析（Olaparib-MS-02）
2. SOLO2 試験の薬物動態、有効性及び安全性データを用いた PK/PD モデル解析（Olaparib-MS-03）
3. 試験 04 及び試験 07 のオラパリブ曝露量と QTc 間隔の関連性について評価した解析（Olaparib-MS-04）
4. OlympiAD 試験の薬物動態、有効性及び安全性データを用いた PK/PD モデル解析（Olaparib-MS-05）

Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-04 の成績は初回申請時に提出した。本申請では、OlympiAD 試験の成績を用いて新たに実施した母集団薬物動態解析の結果を中心に記載する。オラパリブの体内動態に対する人種の影響について、2.7.2.3.2.1項で Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-05 の結果を踏まえて総合的な考察を行うことから、本項には Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03 の結果も記載する。

2.7.2.2.3.1 Olaparib-MS-02

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

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

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

結果：錠剤の薬物動態モデルとして、投与薬物が 0 次速度によりデポジットコンパートメントに移行し、その後 1 次速度で循環系に到達する吸収過程の線形 2-コンパートメントモデルを選択した。時間依存的な薬物動態を記述するため、単回投与と反復投与（定常状態）でオラパリブの消失に異なるクリアランス（CL）を用いた。単回及び反復投与後の CL/F の母集団平均値はそれぞれ 6.19 L/h 及び 5.04 L/h と推定された。中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）の母集団平均値はそれぞれ 4.4 L 及び 23.6 L と推定された。CL/F 及び分布容積に対する個体間変動は 45～73%であり、中程度から大きな変動を示した。最終モデルでオラパリブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量を探索した結果、錠剤含量がオラパリブの吸収速度定数の有意な共変量

と認められ、吸収速度定数は 150 mg 錠に比べ 100 mg 錠で 74%増加した。肝又は腎機能の指標（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アルブミン、ビリルビン及び CrCL）はオラパリブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかったが、解析対象の肝機能障害患者数は少なく（施設基準値上限 2.5 倍超の AST 又は ALT：0.68%、ビリルビン 2 mg/dL 超：0%、アルブミン 3.5 g/dL 未満：16.2%）、また中等度又は重度の腎機能障害患者（CrCL：29～50 mL/min）は解析対象の 5%のみであった。

最終モデルから解析データセットの個々の患者におけるオラパリブの薬物動態パラメータ及び曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）の経験的ベイズ推定値を求めた。これら推定値の要約統計量を表 9に示す。

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

2.7.2.2.3.2　Olaparib-MS-03

目的：本解析の目的は、1）Olaparib-MS-02 で構築したオラパリブの母集団薬物動態モデルを用いて SOLO2 試験データを評価し、必要に応じ SOLO2 試験におけるオラパリブの母集団薬物動態モデルを再構築すること、2）解析に用いた患者の薬物動態パラメータのベイズ推定値を個別に推定すること、3）オラパリブの曝露量と有効性及び安全性パラメータの関連性を探索し、可能ならモデル構築することであった。

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

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

最終モデルを用いてオラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における患者の個体毎の曝露量を推定し、その要約統計量を表 10に示した。AUC_{ss} の幾何平均値は Olaparib-MS-02 では 59.7 μg·h/mL であったが、本解析では 40.7 μg·h/mL と推定され、SOLO2 試験における曝露量は錠剤投与の第 I 相試験に比べて約 30%低いことが示唆された。しかしながら、AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の範囲は Olaparib-MS-02 と同程度であり、SOLO2 試験の患者の 5%のみが Olaparib-MS-02 で推定した曝露量最小値より低い値を示した（Olaparib-MS-03 報告書の図 A.23.2、A.23.3 及び A.23.4 参照）。

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

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

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

オラパリブの曝露量とヘモグロビン値の関係について、次の手順でモデル構築した。まず、SOLO2 試験のプラセボ群のデータに対するモデルを構築し、次に Olaparib-MS-02 で構築したモデルをオラパリブの曝露量とヘモグロビン値の低下との関連性について当てはめた。プラセボ投与群のデータから時間経過に従いヘモグロビン値の上昇が示唆されたため、E_{max} モデルを用いて数式化した。オラパリブの曝露量（評価時点までの投与履歴に応じた AUC 平均値）とヘモグロビン値の関係は、ヘモグロビンの合成をオラパリブが阻害する間接反応モデルで適切に記述できた。投与 1 日目と 6 カ月目の曝露量－反応曲線を予測した。300 mg 1 日 2 回投与時の AUC（中央値）で、投与 1 日目のヘモグロビン値は投与前値の 11.6 g/dL（ヘモグロビン値の実測平均値）から 10.3 g/dL（95% CI：9.98～10.6 g/dL）に低下し、AUC が 2 倍となった場合、8.93 g/dL（95% CI：8.33～9.52 g/dL）に低下すると予測された。これは Olaparib-MS-02 の予測結果とほぼ同じであった。

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

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

2.7.2.2.3.3　Olaparib-MS-05

目的：本解析の目的は、OlympiAD 試験成績を用いて、1）転移性乳癌患者におけるオラパリブの血漿中濃度推移を記述可能な母集団薬物動態モデルを再構築するとともに、薬物動態パラメータに対する共変量の影響を探索すること、2）解析に用いた患者の個体毎の薬物動態パラメータを推定すること、

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

方法：OlympiAD 試験では 302 例が無作為割付けされ、296 例がオラパリブ投与又は医師が選択した化学療法を受けた。296 例の内訳はオラパリブ投与群が 205 例、医師が選択した化学療法群（以下、化学療法群）が 91 例であった。オラパリブ投与群のうち、41 例から薬物動態評価用の血液サンプルをサイクル 2 の 1 日目に採取した。採血時点は投与前、投与後 0～0.5 時間、0.5～1.5 時間、3～6 時間及び 6～12 時間の 5 点であった。最終的にオラパリブ投与群の 36 例から得られた 174 点の血漿中濃度データを解析に用いた。36 例中 7 例で、投与期間中に用量の減量（300 mg 1 日 2 回投与から、250 mg 1 日 2 回投与、200 mg 1 日 2 回投与又は 150 mg 1 日 2 回投与へ減量）が生じた。

Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03 で構築した母集団薬物動態モデルに基づきモデルを検討し、必要に応じてモデルを改良した。ステップワイズ法で共変量の探索を行った。最終モデルを用いて、患者毎に薬物動態パラメータ及び定常状態における曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）を予測し、曝露量－反応解析に用いた。安全性に関する曝露量－反応解析には、有害事象発現日におけるオラパリブの平均曝露量（オラパリブを 2 回投与したときの平均 AUC、C_{max} の最大値及び C_{min} の最小値［それぞれ ${}_{d}AUC$、${}_{d}C_{max}$ 及び ${}_{d}C_{min}$］）を用いた。また、薬剤の投与開始日から有効性又は安全性に関するイベントの発生日までの平均血漿中濃度に投与間隔（12 時間）を乗じて平均 AUC（${}_{ac}AUC$）を算出し、有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析に用いた。なお、休薬及び減量が生じなければ ${}_{ac}AUC$ と定常状態における投与間隔での AUC（AUC_{ss}）は同程度の値を示すが、休薬又は減量が生じた場合には ${}_{ac}AUC$ と AUC_{ss} との間に乖離が生じる。

曝露量と有効性及び安全性との関連は視覚的に評価し、必要に応じてモデル構築を行った。

結果：OlympiAD 試験で得られた血漿中濃度データは Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03 で構築した母集団薬物動態モデル（投与薬物が 0 次速度によりデポジットコンパートメントに移行し、その後 1 次速度で循環系に到達する吸収過程の線形 2-コンパートメントモデル）で良好に記述された。体重、年齢、人種、錠剤含量、肝機能及び腎機能検査値、疾病状態並びに治療ラインに関して共変量探索を行ったが、いずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。本母集団薬物動態解析で予測された転移性乳癌患者の AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$（幾何平均値）は Olaparib-MS-03 により卵巣癌患者で予測された値と同程度であった。

曝露量と有効性（PFS、OS 及び PFS2）の関連性は、三分位点で区切った曝露量（${}_{ac}AUC$）区分毎に Kaplan-Meier 曲線を描き評価した。その結果、異なる曝露量区分で有効性に明かな差異は認められず、モデルを用いた検討は行わなかった。

曝露量（${}_{d}AUC$、${}_{d}C_{max}$、${}_{d}C_{min}$ 及び ${}_{ac}AUC$）と貧血、疲労及びヘモグロビン値との関連性を探索するために視覚的に評価した結果、ヘモグロビン値と ${}_{ac}AUC$ との間に弱い関連性が認められた。ヘモグロビン値と ${}_{ac}AUC$ との関係は間接反応モデルで良好に記述することができた。休薬及び減量が生じなれば ${}_{ac}AUC$ と定常状態における投与間隔での AUC_{ss} は同程度の値を示すことから、AUC_{ss} を変数として上記のモデルによりヘモグロビン値を予測したところ、ヘモグロビン値はオラパリブの AUC_{ss} 増加に伴い低下するものの、OlympiAD 試験で予測された AUC_{ss} の範囲ではヘモグロビン値の低下の程度は僅かであることが示された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、個々の試験結果及び複数の試験結果の併合解析を含め、全試験を通しての結果の比較について考察する。本項で引用した個々の試験の方法及び結果の詳細は、2.7.2.2項に記載した。ヒトにおけるオラパリブの基本的な薬物動態学的特性は、初回申請時に提出した種々の第 I 相試験及び *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 SOLO2 試験の成績に基づき評価されている。本申請で新たに提出する OlympiAD 試験における母集団薬物動態解析結果及び中国人進行固形癌患者を対象にした D081BC00002 試験における薬物動態解析（ノンコンパートメント解析）の結果を追加し、体内動態における人種の影響について総合的に考察した。結果を本項に記載する。

2.7.2.3.1 患者におけるオラパリブの体内動態

本項では、オラパリブを固形癌患者、*BRCA* 遺伝子変異を有する PSR 卵巣癌患者及び *BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌患者にオラパリブを錠剤として単回及び反復投与したときの体内動態の概括を記載する。

2.7.2.3.1.1 単回投与後の薬物動態

錠剤を単回投与後の薬物動態は、欧米人患者（試験 04、05、06、07、08 及び 24）、中国人患者（D081BC00002 試験）並びに日本人患者（試験 01）で検討した。各試験で算出された薬物動態パラメータ（NCA 法）を表 4に、曝露量個体値の分布を図 1に示す。比較のため、単独療法、空腹時投与、腎機能及び肝機能正常患者のデータのみ用いた。

欧米人患者に 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法）を併合解析した結果（表 7）、C_{max} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ 7.28 µg/mL 及び 46.6 µg·h/mL であった。C_{max} 及び AUC の個体間変動は中程度又は大きく、C_{max} 及び AUC の GCV%はそれぞれ 34.3%及び 58.9%であった。

表 4　　欧米人、中国人及び日本人固形癌患者にオラパリブを錠剤で 25 mg～300 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

		試験 24、PKP			試験 04	試験 05	試験 06	試験 07	試験 08	D081BC00002 試験（中国人）		試験 01（日本人）	
	要約統計量	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	250 mg (N=6)	300 mg (N=56)	300 mg (N=13)	300 mg (N=14)	100 mg (N=57)	300 mg (N=22)	100 mg (N=15)	300 mg (N=16)	200 mg (N=4)	300 mg (N=7)
C_{max}	例数	6	6	6	55	13	13	56	22	15	16	4	7
(μg/mL)	幾何平均	1.17	2.22	8.81	7.004	7.320	7.227	2.992	8.052	2.972	6.875	6.697	7.743
	(GCV)	(48)	(36)	(23)	(35.0)	(47.6)	(31.0)	(48.2)	(24.3)	(41.8)	(39.70)	(95.69)	(34.76)
t_{max}	例数	6	6	6	55	13	12	56	22	15	16	4	7
(h)	中央値	1.0	0.5	1.25	1.50	1.53	1.99	1.03	1.49	1.95	1.50	2.00	1.98
	(範囲)	(0.5~ 3.0)	(0.5~ 2.0)	(1.0~ 4.0)	(0.50~ 5.85)	(0.93~ 6)	(1.07~ 3.03)	(0.48~ 8.25)	(0.57~ 3.05)	(0.98~ 4.00)	(0.5~ 4.00)	(1.00~ 3.00)	(1.00~ 3.00)
AUC	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	15	16	3	7
(μg·h/mL)	幾何平均	5.15	8.34	63.0	42.98	52.33	43.70	14.78	55.20	12.75	36.53	61.97	46.21
	(GCV)	(69)	(42)	(37)	(55.2)	(65.6)	(50.1)	(75.4)	(67.4)	(76.70)	(59.86)	(473.4)	(64.64)
$t_{½}$	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	15	16	3	7
(h)	算術平均	7.27	7.47	6.17	12.20	20.34	24.26	15.01	13.02	7.165	6.519	13.24	9.430
	(SD)	(0.79)	(1.02)	(0.88)	(5.307)	(12.54)	(9.749)	(8.234)	(4.161)	(2.542)	(1.346)	(4.929)	(2.862)
CL/F	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	15	16	3	7
(L/h)	算術平均	5.65	6.42	4.19	7.947	6.612	7.598	8.162	6.357	9.217	8.107	6.376	7.400
	(SD)	(3.29)	(2.60)	(1.64)	(4.226)	(3.237)	(3.649)	(4.610)	(3.470)	(4.531)	(6.689)	(5.998)	(3.681)
V_z/F	例数	6	6	6	54	13	12	53	21	15	16	3	7
(L)	算術平均	59.3	69.2	36.2	146.2	166.4	283.4	191.8	112.1	88.32	74.78	93.96	91.87
	(SD)	(36.3)	(31.2)	(10.7)	(142.1)	(91.71)	(177.9)	(172.4)	(59.84)	(44.04)	(75.41)	(75.52)	(37.30)

各治験総括報告書の次表から引用：表 69（試験 24）、表 14（試験 04）、表 14（試験 05）、表 13（試験 06）、表 13（試験 07）、表 11（試験 08）、表 11（D081BC00002 試験）、表 14（試験 01）

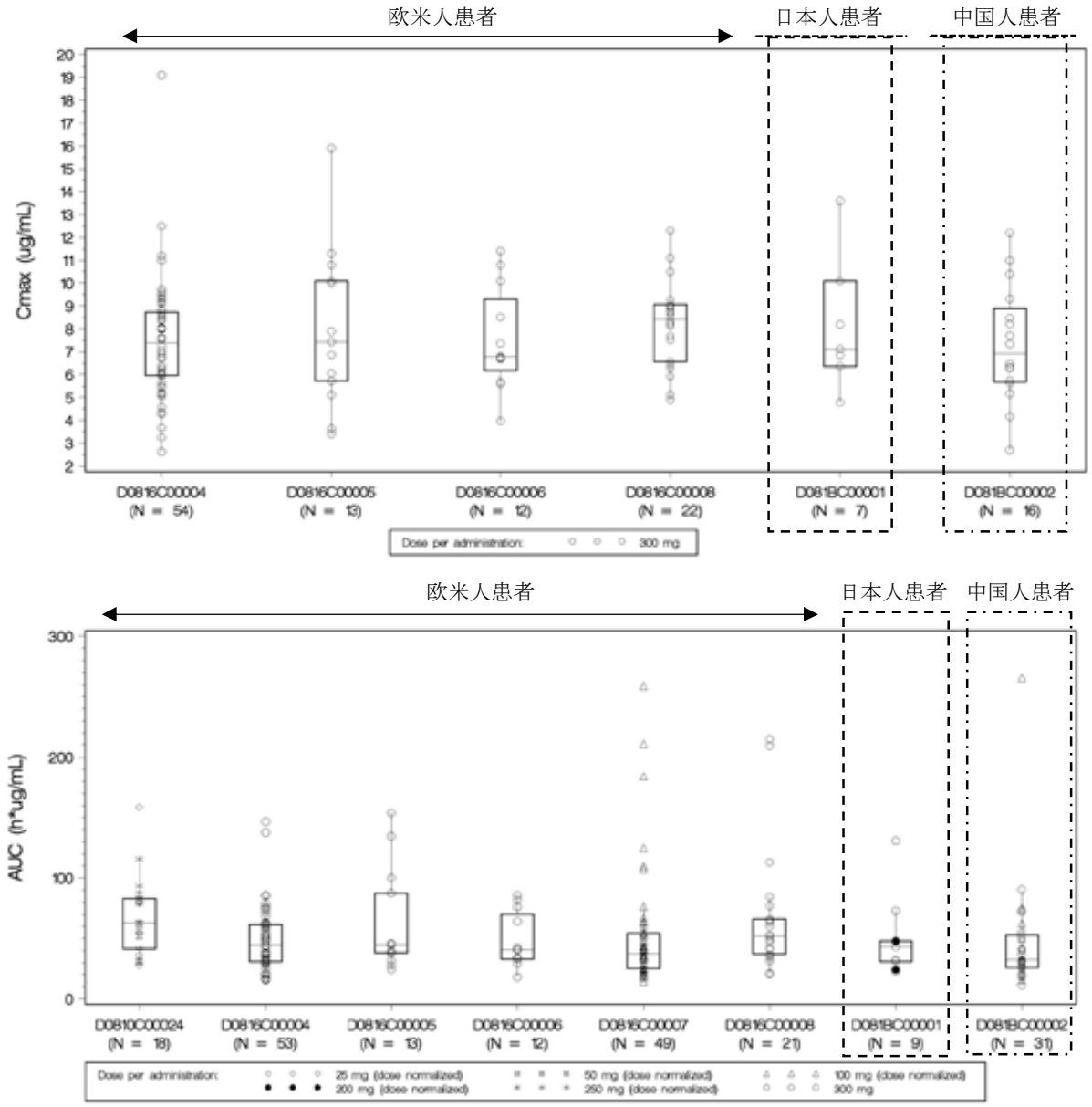


図 1　　単回投与後の個体毎の薬物動態パラメータ
（上段：300 mg 単回投与後の C_{max}、下段：300 mg に用量補正した AUC）

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.2 項）の図 2.7.2.2.1 及び図 2.7.2.2.2 から引用

2.7.2.3.1.2　反復投与後の薬物動態

錠剤を反復投与後の薬物動態は、欧米人患者（試験 04、試験 07 及び D081CC00001 試験）、中国人患者（D081BC00002 試験）並びに日本人患者（試験 01）で検討した。各試験で算出された薬物動態パラメータ（NCA 法）を表 5に、曝露量個体値の分布を図 2に示す。

欧米人患者に錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（NCA 法）を併合解析した結果（表 8）、オラパリブは速やかに吸収され（$t_{ss,max}$ 中央値 1.5 時間）、錠剤 300 mg 1 日 2 回投与後の $C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値はそれぞれ 9.13 µg/mL、57.9 µg·h/mL 及び 1.76 µg/mL であった。$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の個体間変動は中程度又は大きく、$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の GCV%はそれぞれ 36%、49%及び 104%であった。

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

図 3には錠剤を用いた第 I 相試験、SOLO2 試験及び OlympiAD 試験における個体毎の $C_{ss,min}$ 値を示す。$C_{ss,min}$ の個体値は SOLO2 試験、OlympiAD 試験及びその他第 I 相試験とで概ね同程度の分布範囲を示した。

表 5　　欧米人患者、中国人患者及び日本人患者にオラパリブを錠剤で 100～300 mg 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

		試験 04	試験 07	D081CC00001 試験	D081BC00002 試験（中国人）		試験 01（日本人）	
	要約統計量	300 mg (N=56)	300 mg (N=57)	300 mg (N=76)	100 mg (N=15)	300 mg (N=16)	200 mg (N=4)	300 mg (N=7)
$C_{ss,max}$	例数	49	45	71	15	15	3	6
(μg/mL)	幾何平均	9.173	8.443	9.646	3.752	8.268	7.668	8.434
	(GCV)	(34.3)	(37.3)	(35.6)	(40.99)	(35.02)	(46.93)	(35.05)
$C_{ss,min}$	例数	49	45	71	15	15	3	6
(μg/mL)	幾何平均	1.759	1.611	1.881	0.3162	0.7996	0.607	1.290
	(GCV)	(97.7)	(109.5)	(105.0)	(129.4)	(117.8)	(157.0)	(157.6)
$t_{ss,max}$	例数	49	45		15	15	3	6
(h)	中央値	1.50	1.50	NC	2.00	1.50	1.50	3.00
	(範囲)	(0.5~6.03)	(1.00~8.02)		(0.97~4.02)	(0.97~3.00)	(1.00~3.00)	(1.50~3.93)
AUC_{ss}	例数	49	42	69	15	15	3	6
(μg·h/mL)	幾何平均	58.32	55.45	59.915	16.73	43.95	36.5	52.34
	(GCV)	(44.5)	(52.6)	(49.22)	(61.38)	(48.43)	(71.94)	(68.17)
CL_{ss}/F	例数	49	42		15	15		
(L/h)	算術平均	5.605	6.069	NC	6.745	7.512	NC	NC
	(SD)	(2.345)	(2.930)		(2.923)	(3.418)		
R_{AUC}	例数	48			15	15	3	6
	算術平均	1.802	NC	NC	1.565	1.436	1.930	1.834
	(SD)	(0.6133)			(0.2984)	(0.2081)	(0.7335)	(0.7935)
R_{Cmax}	例数	49					3	6
	算術平均	1.400	NC	NC	NC	NC	1.770	1.225
	(SD)	(0.3573)					(0.8898)	(0.2885)
TCP	例数	47			15	15	2	6
	算術平均	1.534	NC	NC	1.349	1.253	1.430	1.290
	(SD)	(0.5911)			(0.3349)	(0.2150)	(0.490)	(0.5171)

各治験総括報告書の次表から引用：表 16（試験 04）、表 17（試験 07）、表 12（D081BC00002 試験）、表 15（試験 01）
D081CC00001 試験については「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.2 項）の表 2.7.2.4.1 から引用　　NC：算出せず

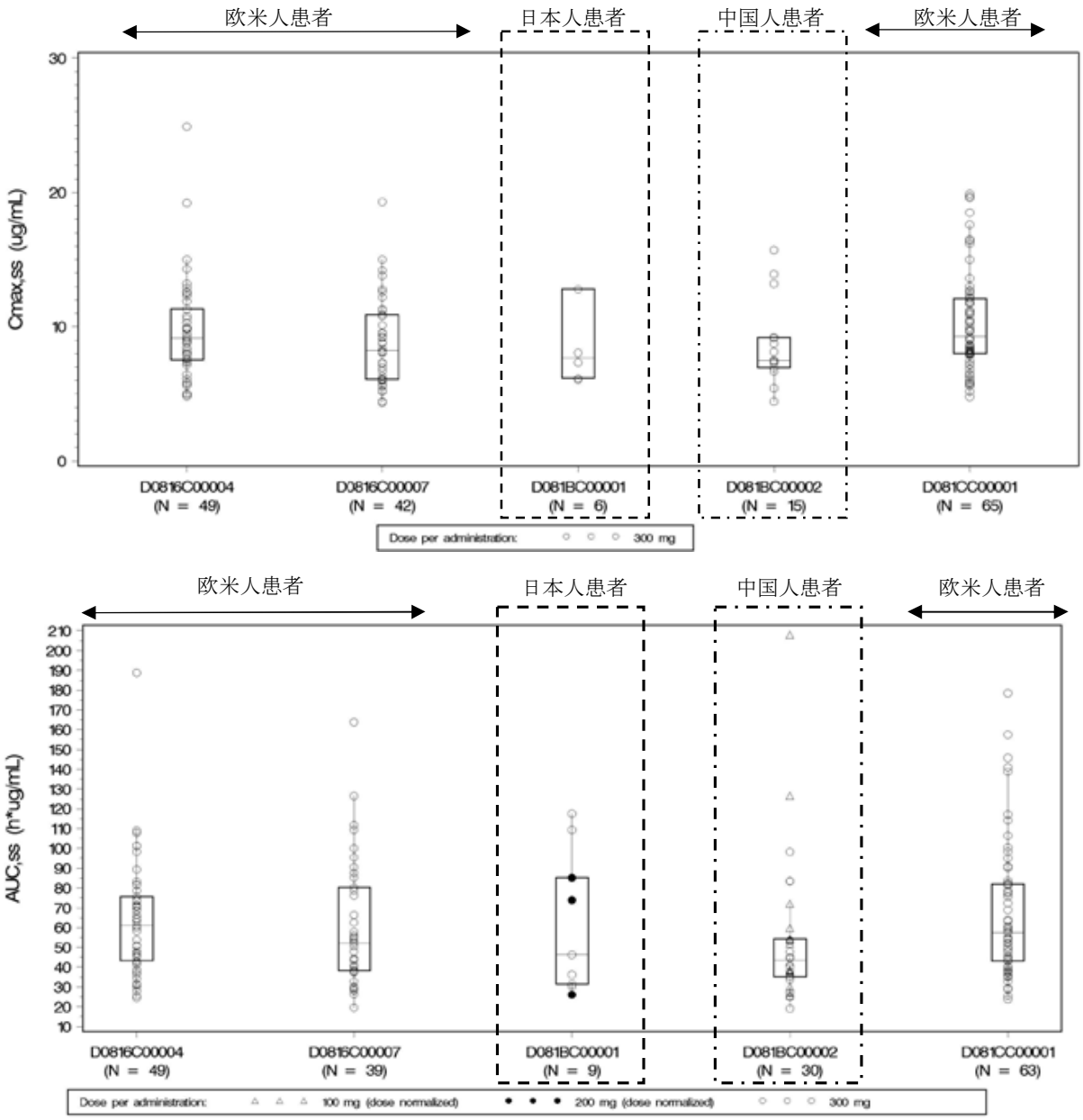


図 2　　反復投与後の個体毎の薬物動態パラメータ
（上段：300 mg 反復投与後の $C_{ss,max}$、下段：300 mg に用量補正した AUC_{ss}）

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.2 項）の図 2.7.2.2.4 及び図 2.7.2.2.5 から引用

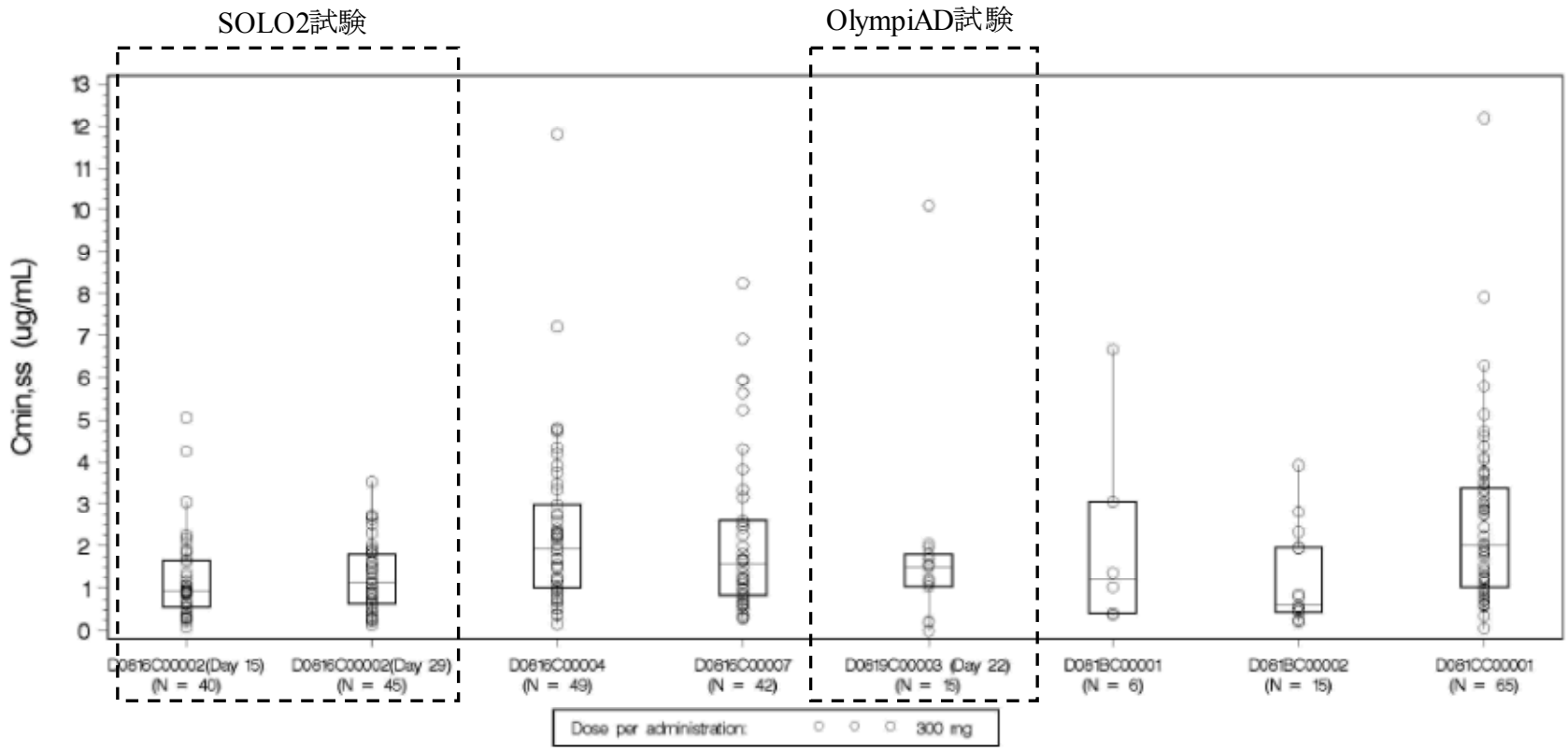


図 3　　錠剤を用いた第 I 相試験、SOLO2 試験及び OlympiAD 試験における個体毎の $C_{ss,min}$

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.2 項）の図 2.7.2.2.3 から引用

2.7.2.3.2　オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

初回申請時には、種々の第 I 相試験及び *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 SOLO2 試験の成績に基づきオラパリブの体内動態に及ぼす人種の影響について考察した。本申請では、OlympiAD 試験における母集団薬物動態解析結果及び中国人進行固形癌患者を対象にした D081BC00002 試験における薬物動態解析（ノンコンパートメント解析）の結果を追加し、考察を拡充した。また、肝機能障害がオラパリブの体内動態に及ぼす影響について、試験 05 において初回申請後の審査期間中に得られた中等度肝機能障害患者の成績を含めて以下に記載する。

2.7.2.3.2.1　人種

各試験における曝露量の個体値の分布を図 1、図 2及び図 3に示した。日本人患者及び中国人患者における曝露量（それぞれ試験 01 及び D081BC00002 試験）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にあった。また、日本人患者における 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F、表 4参照）及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の薬物動態パラメータ（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び CL_{ss}/F、表 5参照）は同量を投与した欧米人患者における値と同程度であった。なお、中国人患者に 300 mg 1 日 2 回反復投与したときの曝露量（$C_{ss,max}$、AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$）の幾何平均値は同量を投与した欧米人患者及び日本人患者における値よりも僅かに低かったものの（表 5参照）、上述のように中国人患者の個体値は欧米人患者の範囲内に含まれていた。

母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03 及び Olaparib-MS-05）では解析対象は主に白人であったが（Olaparib-MS-02：白人 89.9% vs 中国人 0.0% vs 日本人 7.8%、Olaparib-MS-03：白人 86.2% vs 中国人 0.0% vs 日本人 8.5%、Olaparib-MS-05：白人 50.0% vs 中国人 33.3% vs 日本人 11.1%）、人種は有意な共変量ではなかった。

2.7.2.3.2.2　肝機能障害

ヒトのマスバランス試験（初回申請時に提出済み）でオラパリブは主に代謝により消失することが示されたことから、オラパリブの体内動態への肝機能障害の影響を検討する臨床試験（試験 05）を実施した。

肝機能正常患者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の結果を表 6に要約した。

軽度又は中等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。軽度肝機能障害患者におけるオラパリブ（錠剤、300 mg）単回投与後の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常患者に比べ、それぞれ 13%及び 15%高い値を示した。中等度肝機能障害患者においては、単回投与後の C_{max} は肝機能正常患者に比べ 13%低い値を示し、AUC は肝機能正常患者に比べ 8%高い値を示した。また、CL/F の幾何最小二乗平均値は肝機能正常患者で 5.73 L/h、軽度肝機能障害患者で 4.98 L/h、中等度肝機能障害患者で 5.33 L/h であり、肝機能障害の重症度に依らず同程度であった（表 8参照）。

オラパリブの曝露量に対する軽度及び中等度肝機能障害による影響は僅か（15%以下）であり、臨床的な影響はなく、軽度及び中等度肝機能障害患者においてオラパリブの用量調節は必要ないと考えられた。

表 6　肝機能正常患者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者における薬物動態パラメータ及びその幾何最小二乗平均値の比

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）	
	肝機能正常患者（13 例）	軽度肝機能障害患者（9 例）	中等度肝機能障害患者（8 例）	軽度肝機能障害／肝機能正常	中等度肝機能障害／肝機能正常
C_{max} (μg/mL)	7.32 (5.95~9.00)	8.25 (6.43~10.58)	6.40 (4.92~8.34)	1.13 (0.82~1.56)	0.87 (0.63~1.22)
AUC (μg·h/mL)	52.33 (38.88~70.43)	60.25 (42.17~86.10)	56.29 (38.55~82.20)	1.15 (0.72~1.83)	1.08 (0.66~1.74)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	51.82 (38.69~69.40)	59.64 (41.99~84.73)	55.97 (38.57~81.22)	1.15 (0.73~1.82)	1.08 (0.67~1.73)
CL/F (L/h)	5.73 (4.26~7.72)	4.98 (3.48~7.11)	5.33 (3.65~7.78)	0.87 (0.55~1.38)	0.93 (0.57~1.50)

D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版の表 16 から引用

2.7.2.3.3　オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

本申請で新たに追加するデータはない。

2.7.2.3.4　オラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係

初回申請時に提出した SOLO2 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）において、*BRCA* 遺伝子変異を有する PSR 卵巣癌患者を対象としてオラパリブの曝露量－有効性の関係を評価した。

また、初回申請時に提出した複数の第 I 相試験成績を併合した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02）及び SOLO2 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）では、オラパリブの曝露量－有害事象の関係が評価されている。また、試験 04 及び試験 07 の成績を用いて、オラパリブの QT 間隔への影響が評価されている（Olaparib-MS-04 及び QT statistical report）。

本申請では、OlympiAD 試験成績を用いて母集団薬物動態解析を実施し、*BRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌患者を対象としてオラパリブの曝露量－有効性／安全性の関係を評価した。ただし、当該母集団薬物動態解析の結果を解釈するに際し、解析対象集団の例数が 36 例と限られていることに留意する必要がある。

2.7.2.3.4.1　曝露量－有効性の関係

OlympiAD 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-05）において、オラパリブの曝露量と有効性との関係について評価した。PFS、OS 及び PFS2 と曝露量との間に関連性は認められなかっ

た。なお、SOLO2 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-03）においても PFS、OS 及び PFS2 と曝露量との間に関連性は認められなかった。

2.7.2.3.4.2　曝露量－安全性の関係

OlympiAD 試験の母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-05）において、オラパリブの曝露量と安全性との関係について評価した。

ヘモグロビン値の経時的変化とオラパリブの曝露量との関係を探索的に解析した。薬剤の投与開始日からヘモグロビンの測定日までの平均血漿中濃度に投与間隔（12 時間）を乗じて算出した $_{ac}$AUC とヘモグロビン値との間に関連性が認められ、$_{ac}$AUC が 0～50 μg·h/mL の範囲で増加したとき、ヘモグロビン値は僅かに低下する傾向が認められた。そこで、ヘモグロビン値と $_{ac}$AUC との関係を Olaparib-MS-02 解析及び Olaparib-MS-03 解析と同様に間接反応モデルを用いて解析した。休薬及び減量が生じなれば $_{ac}$AUC と定常状態における投与間隔での AUC_{ss} は同程度の値を示すことから、AUC_{ss} を変数として上記のモデルによりヘモグロビン値を予測したところ、オラパリブの AUC_{ss} が OlympiAD 試験で予測された AUC_{ss} の 95% CI 上限（100 μg·h/mL）まで増加しても、ヘモグロビン値の低下の程度は僅かであった。

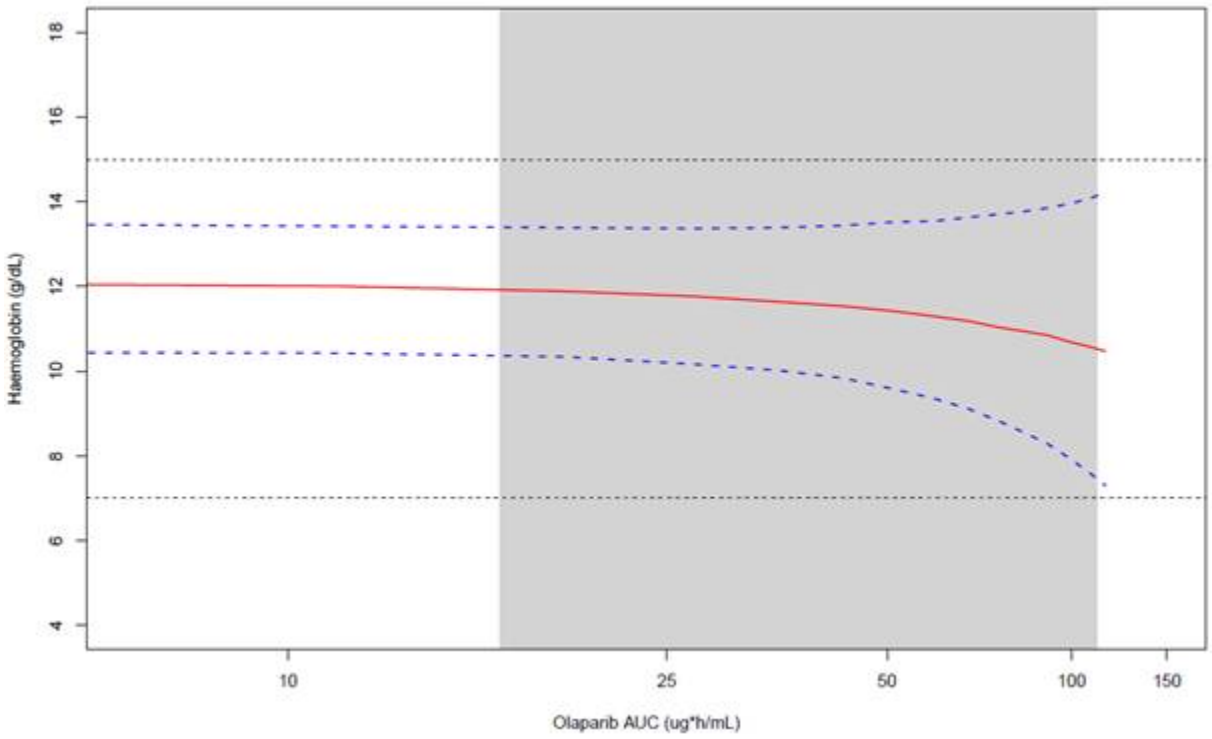


図 4　　オラパリブの AUC_{ss} とヘモグロビン値の関係の予測

網掛け部は OlympiAD 試験で予測された AUC_{ss} の 95% CI（x 軸）を示す。
Olaparib-MS-05 報告書の図 13 から引用

貧血又は疲労発現とオラパリブの曝露量との関係を視覚的に評価したところ、明らかな傾向は認められなかった（それぞれ Olaparib-MS-05 報告書の図 7 及び図 8 参照）。

2.7.2.4 付録

2.7.2.4.1 薬物動態パラメータ要約

表 7 欧米人患者に錠剤 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、05、06 及び 08 の併合解析）

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

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.2 項）の表 2.7.2.1.1 から引用

表 8 欧米人患者に錠剤 300 mg 1 日 2 回反復投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（NCA 法：試験 04、07 及び D081CC00001 試験の併合解析）

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

「臨床薬理試験」に関する追加解析結果（第 5 部 3.5.3.2 項）の表 2.7.2.1.2 から引用

表 9　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の用量別要約統計量（Olaparib-MS-02）

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

Olaparib-MS-02 報告書の表 2 から引用

表 10　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の要約統計量（Olaparib-MS-03）

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

Olaparib-MS-03 報告書の表 7 から引用

表 11　母集団薬物動態の最終モデルから得られた個々の患者における曝露量の要約統計量（Olaparib-MS-05）

	パラメータ	幾何平均値	GCV (%)	最小値	最大値
300 mg	AUC_{ss} (μg·h/mL)	41.2	42.0	17.6	140
(N=36)	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	6.41	40.9	2.16	17.7
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	1.17	87.0	0.11	8.00

Olaparib-MS-05 報告書の表 4 から引用

2.7.3　臨床的有効性

リムパーザ®錠

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

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要内での取り決め 7
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 背景 9
2.7.3.1.2 オラパリブの臨床開発プログラムの概要 11
2.7.3.1.3 重要な試験デザインの特徴及び方法の概要 11
2.7.3.1.3.1 対象患者集団の選択 13
2.7.3.1.3.2 無作為化及び盲検化 13
2.7.3.1.3.3 有効性データの併合解析 13
2.7.3.1.3.4 対照薬の選択 13
2.7.3.1.3.5 投与期間 14
2.7.3.1.3.6 オラパリブの用量 14
2.7.3.1.3.7 有効性の評価項目 14
2.7.3.1.3.7.1 PFS に関する方法論的／統計学的検討事項 14
2.7.3.1.3.7.2 有効性の副次評価項目（OS、PFS2、ORR） 16
2.7.3.1.3.7.3 OlympiAD 試験における統計学的検定手順及び多重性の調整 17
2.7.3.1.3.7.4 その他の有効性評価項目 17
2.7.3.1.3.7.5 健康関連 QoL（HRQoL） 17
2.7.3.1.3.8 有効性の裏付けとなる試験のデザインの重要な特徴 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1 評価資料として提出する臨床試験の一覧表 23
2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.3.1 OlympiAD 試験（転移性乳癌の主要第 III 相試験） 33
2.7.3.3.1.1 試験デザイン 33
2.7.3.3.1.2 主要目的 34
2.7.3.3.1.3 主な副次的目的 34
2.7.3.3.1.4 主な選択基準／除外基準 36
2.7.3.3.1.4.1 主な選択基準 36
2.7.3.3.1.4.2 主な除外基準 37
2.7.3.3.1.5 解析方法 37
2.7.3.3.1.6 感度分析 37
2.7.3.3.1.7 *BRCA* 変異の有無 38
2.7.3.3.1.8 患者の内訳 39
2.7.3.3.1.9 人口統計学的特性及びその他の基準値特性 42
2.7.3.3.1.10 治験実施計画書からの逸脱 45

2.7.3.3.1.11　全般的な曝露状況 45
2.7.3.3.1.12　有効性の結果 45
2.7.3.3.1.12.1　無増悪生存期間（PFS） 47
2.7.3.3.1.12.2　二次進行（又は死亡）までの期間（PFS2） 52
2.7.3.3.1.12.3　全生存期間（OS） 53
2.7.3.3.1.12.4　最初の後治療（又は死亡）までの期間 54
2.7.3.3.1.12.5　2 番目の後治療（又は死亡）までの期間 55
2.7.3.3.1.12.6　後治療 56
2.7.3.3.1.12.7　客観的奏効率（最良総合効果を含む）及び奏効期間 57
2.7.3.3.1.12.8　健康関連 QoL 及び治療満足度 57
2.7.3.3.2　部分集団における結果の比較検討 59
2.7.3.3.2.1　OlympiAD 試験のサブグループ解析 59
2.7.3.3.2.2　新たな *BRCA* 変異を有する患者のデータ 65
2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討 65
2.7.3.3.3.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びその他の基準値特性 65
2.7.3.3.3.2　治験実施計画からの逸脱 66
2.7.3.3.3.3　全般的な曝露状況 66
2.7.3.3.3.4　オラパリブの臨床開発プログラムを通しての有効性の要約 67
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 72
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 74

表目次

表 1　OlympiAD 試験の主な試験デザインの特徴 12
表 2　オラパリブの有効性試験の主な組入れ基準 19
表 3　オラパリブの臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験 23
表 4　OlympiAD 試験：実施医療機関と Myriad の検査による生殖細胞系列の *BRCA* 変異状態（最大解析対象集団） 38
表 5　OlympiAD 試験：患者の内訳 41
表 6　OlympiAD 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値特性（最大解析対象集団及び Myriad CDx g*BRCAm* サブグループ） 42
表 7　OlympiAD 試験：有効性評価項目の結果（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日） 46
表 8　OlympiAD 試験：PFS の感度分析（最大解析対象集団） 50
表 9　OlympiAD 試験：FAS における PARP 阻害薬による後治療の要約（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日） 57
表 10　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性患者における PFS（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日） 61
表 11　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性乳癌患者サブグループにおける探索的有効性結果の要約 62

表 12　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性乳癌患者サブグループにおける探索的有効性結果の要約（eCRF データに基づく）.....63
表 13　OlympiAD 試験：主な有効性評価項目の結果の要約.....65
表 14　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の有効性を裏付ける試験.....68
表 15　OlympiAD 試験（錠剤）：オラパリブの時期別平均 1 日投与量.....73

図目次

図 1　多重検定の手順.....16
図 2　試験のフローチャート.....35
図 3　OlympiAD 試験：重要な有効性の結果の概略図（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）.....47
図 4　OlympiAD 試験：PFS の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）.....48
図 5　OlympiAD 試験：PFS の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）.....49
図 6　OlympiAD 試験：PFS2 の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）.....52
図 7　OlympiAD 試験：PFS2 の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）.....53
図 8　OlympiAD 試験：OS の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）.....54
図 9　OlympiAD 試験：OS の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）.....54
図 10　OlympiAD 試験：TFST の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）.....55
図 11　OlympiAD 試験：TSST の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）.....56
図 12　OlympiAD 試験：全般的 QoL のベースラインからの変化量の調整平均及び 95%信頼区間（最大解析対象集団）.....58
図 13　OlympiAD 試験：全般的 QoL 低下までの期間の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）.....59
図 14　無増悪生存期間（BICR 評価）のサブグループ別フォレストプロット（最大解析対象集団）.....60
図 15　試験 20：乳癌患者における標的病変サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（最大解析対象集団）.....72

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
bd	Twice daily：1 日 2 回
BGI g*BRCA* 検査	中国の BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）において実施する *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の解析
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
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
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised)：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
BRCAm	g*BRCA* or s*BRCA* mutated：g*BRCA* 遺伝子変異陽性又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性（本文中では「*BRCA* 変異陽性」と略して表記）
*BRCA*wt/VUS	g*BRCA* and s*BRCA* wild type/variant of uncertain significance：g*BRCA* 及び s*BRCA* 野生型／意義不明の変異
CDx	Companion diagnostic：コンパニオン診断薬
CI	Confidence interval：信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments：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法
CR	Complete response：完全奏効
CRF	Case report form：症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DCO	Data cut-off：データカットオフ
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DoR	Duration of response：奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EORTC QLQ C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 item module
ER	Estrogen receptor：エストロゲン受容体
FAS	Full Analysis Set：最大解析対象集団

略語及び専門用語	用語の説明
FTIM	First time in man：ヒトへの初めての投与
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*
g*BRCAm*	Germline *BRCA* mutated：g*BRCA* 変異陽性
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連の生活の質
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 CLIA BRACAnalysis®）
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
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
MTP	Multiple testing procedure：多重検定手順
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5’diphosphoribose polymerase：ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	Time from start of randomisation to second progression or death：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間
PgR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PR	Partial response：部分奏効
QoL	Quality of life：生活の質
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
SD	Stable disease 又は Standard deviation：安定又は標準偏差
t*BRCA*	Tumour *BRCA* (mutations detected in the tumour)
TFST	Time to first subsequent therapy (defined as time from randomisation to start of first subsequent therapy or death [ie, following discontinuation of randomised treatment])：最初の後治療又は死亡までの期間（無作為割付けから最初の後治療の開始又は死亡〔すなわち無作為割付けした治療の中止〕までの期間）
TSST	Time to second subsequent therapy (defined as time from randomisation to the start of second subsequent therapy or death)：2 番目の後治療又は死亡までの期間（無作為割付けから 2 番目の後治療の開始又は死亡までの期間）
VUS	Variants of unknown significance：意義不明の変異
vs	Versus：対
wt	Wild type：野生型

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、試験の D で始まる試験番号（D コード）を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0819C00003 試験は、本概要を通じて OlympiAD 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は末尾 2 桁が同じになる試験が複数あるといった混乱を招く可能性がなければ、最後の 2 桁の数字（例：試験 XX）を用いる（末尾 2 桁が同じになる試験が複数ある場合は完全な試験コードを用いる）。

BRCA 関連用語

本概要で「*BRCA* 変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）の配列変化の解釈及び報告の基準に関する提言（Richards et al 2008、Richards et al 2015）に従い、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 変異又は *BRCA2* 変異（生殖細胞系列又は腫瘍細胞のいずれかで検出）をいう。

- 生殖細胞系列の *BRCA* 変異に特に言及する際は、g*BRCAm* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、実施医療機関で実施した検査（症例報告書［CRF］に記録）のみに基づいて g*BRCA* 状態が判明している患者を除き、Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）に基づいて実施された Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査で g*BRCA* 変異を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA g*BRCAm* という略語を使用する。
  - g*BRCA* を有する患者のうち、Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRACAnalysis® コンパニオン診断薬（CDx）により g*BRCA* 変異を確認した患者の集団には、Myriad CDx g*BRCAm* という略語を使用する。
  - g*BRCA* 検査のうち、中国の BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）において実施した検査については BGI g*BRCA* 検査という略語を使用する。
- 腫瘍で *BRCA* 変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 変異であることを示す t*BRCAm* という略語を用いる。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 変異を有し、生殖細胞系列の *BRCA* 変異は有しないことがわかっている患者については、体細胞に *BRCA* 変異があることを示す s*BRCAm* という略語を用いる。
- 病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有する患者は、*BRCA* 変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCAm*）、血液又は腫瘍検体で検出された *BRCA* 変異陽性の状態によって、g*BRCAm*、s*BRCAm* 又は t*BRCAm* で示す。
- 意義不明の変異（VUS）については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS 又は t*BRCA* VUS）と記載する。
- *BRCA* 野生型又は *BRCA* 多型を有する患者は *BRCA* 野生型（略称 *BRCAwt*）に分類する。これには、g*BRCA* 野生型（g*BRCAwt*）又は t*BRCA* 野生型（t*BRCAwt*）及び *BRCA* 変異陰性（*BRCA* non-mutated）がある。

– 解析にあたり、*BRCA* 野生型を有する患者と意義不明の変異（VUS）を有する患者は併合する（すなわち、*BRCAwt*/VUS）。

化合物名

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

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）のモジュール間の相互参照

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

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、OlympiAD 試験の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、例えば「第 3 部 2.P.2 項「製剤開発の経緯」の「Performance *in vitro*」参照」とする。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

乳癌は生命を脅かす疾患であり、本邦において、乳癌は女性に発生する悪性腫瘍のうち、最も頻度の高いものの一つとされ、過去 10 年以上において乳癌の新規患者数は明らかに増加傾向となっている。罹患数は 2010 年に 68,071 人、2011 年に 72,472 人、2012 年に 73,997 人と報告されており（NCC 2016a）、2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「乳房の悪性新生物」の総患者数は約 208,000 人と報告されている（MHLW 2014）。また、乳癌による死亡者数は、2015 年に 13,584 人が報告されており、女性の癌による死亡原因の第 5 位であった（NCC 2016b）。一方、米国では女性の癌による死亡原因の第 2 位であり、癌全体の死亡原因でみると第 4 位である（American Cancer Society 2017）。2017 年に、255,180 例が新たに乳癌と診断され、約 41,070 人が乳癌で死亡すると推定される（American Cancer Society 2017）。欧州 40 カ国において、年齢で調整した 2012 年の罹患率は 92.8/100,000、死亡率は 23.1/100,000 であった（EUCAN 2017）。

進行乳癌に使用される化学療法

アントラサイクリン系及びタキサン系薬剤は、転移性乳癌の治療に使用されるが、早期乳癌における使用が増加したことにより、再発までに腫瘍がこれらの薬剤に耐性を示すことが多くなったため、転移性乳癌に対する治療選択肢の数はさらに限られてくる。更に、転移性乳癌の治療に上記薬剤を使用できる場合でも多くの症例で治療は成功していない。その結果、転移性乳癌患者の 5 年生存率はわずか 27%と低い水準にとどまっている（Moreno-Aspitia and Perez 2009）。*gBRCA* 変異陽性患者は化学療法に感受性を示すことを示唆するエビデンスが存在するが（Kriege et al 2009; Chappuis et al 2002）、特にトリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者や *gBRCA1* 変異陽性の転移性乳癌患者は乳癌患者集団全体に比べると、予後がさらに不良となるおそれがあり（Bachelot et al 2015; Bayraktar et al 2013; Newton et al, 2015; Lobbezoo et al 2013; Weide et al 2014）、これらの患者のアンメット・ニーズが重要視されている。

ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）陰性転移性乳癌患者では、望ましい単一の一次化学療法は存在しない。補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤の治療歴があり、かつホルモン療法の適応とならない転移性乳癌患者では、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンによる単剤療法を順次行うことが望ましい選択肢の一つである。併用化学療法は、急速な臨床的進行、生命を脅かす内臓転移、あるいは速やかな症状コントロール及び／又は疾患コントロールの必要性が認められる患者にのみ施行される（Cardoso et al 2012、NCCN 2017）。

本邦のガイドライン（日本乳癌学会 2015）では、HER2 陰性の転移・再発乳癌に対しては、ホルモン感受性があり、差し迫った生命の危険が無い場合や再発までの期間が長い症例などは内分泌療法から開始し、ホルモン感受性が無い場合、あるいは感受性があっても差し迫った生命の危険がある内臓転移の場合、再発までの期間が短い場合などは化学療法を一次治療から順に行うことが推奨される。一次治療としてはアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤又は S-1 のいずれかが推奨される（グレード B）。術前・術後治療でアントラサイクリンやタキサンが投与された場合、投与終了から 6 カ月程度が経過していない場合や投与中の転移・再発乳癌では、前治療を一次化学療法と考えて二次化学療法に準じて薬剤選択を行うことが推奨されている。

近年、トリプルネガティブ乳癌、そのうち特に *BRCA* 変異陽性患者における白金製剤（カルボプラチン、シスプラチン）の役割に対する関心が高まっている。*BRCA1* 変異陽性進行乳癌患者を対象とした小規模な単群試験において、白金製剤による顕著な有効性が認められており（Byrski et al 2012）、これらの結果は第 III 相トリプルネガティブ試験で得られたデータからも裏付けられている（Tutt et al 2014）。現在の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは、白金製剤を転移性乳癌の化学療法における選択肢の一つとしているが、望ましい治療法とはしておらず、乳癌の適応症では承認されていない。現在のところ、*gBRCA* 変異陽性の乳癌患者に適用できる分子標的治療はなく、このような患者集団に対する具体的な治療ガイドラインも存在しない。

アンメット・メディカル・ニーズ

転移性乳癌患者集団全体を対象とした第 III 相試験において、早期の治療（前治療としての化学療法が 1～3 レジメン）での標準的な単剤化学療法（エリブリン、カペシタビン、ビノレルビン）を用いて患者を治療した場合、無増悪生存期間（PFS）中央値は約 4 カ月に過ぎなかった（Kaufman et al 2015; Martín et al 2007）。現在承認されている治療薬は、転移性乳癌の早期に投与した場合、奏効率は 10%～20%で、全生存期間（OS）中央値は約 9～16 カ月であることが明らかにされている（Cortes et al 2010; Cortes et al 2011; Kaufman et al 2015; Marty et al 1992; Vahdat et al 2009）。また、複数の試験で、前治療として化学療法歴のある患者では OS の中央値が短いことも示されている（臨床概括評価 2.5 項の表 1 参照）。更に、既存の化学療法の選択肢は効果が限定的であり（Dear et al 2013）、それに加えてこれらの薬剤は毒性プロファイルも忍容性プロファイルも不良である。

このように、転移性乳癌では、許容可能な安全性／忍容性プロファイルを有し、単剤化学療法として使用することにより転帰を改善し得る薬剤に対して、明らかなアンメット・メディカル・ニーズが存在する。このことは、アカデミア研究者、患者支援団体及び業界の代表者によって発行された最近の報告によって更に裏付けられている。これらの報告では、過去 10 年間における転移性乳癌の治療薬の進歩の度合いは、ホルモン受容体陽性乳癌（例、最近の CDK4/6 阻害薬の開発など）や HER2 陽性乳癌を除くと、メラノーマや肺癌といった他の癌と比較して、低値で推移しているとされている。また、転移性乳癌患者における生活の質（QoL）も、やや低下している可能性すらある（Global Status of Advanced /Metastatic Breast Cancer, 2005-2015 Decade Report）。

オラパリブによる乳癌治療

オラパリブは経口投与可能なポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害薬であり、正常細胞ではなく、DNA 相同組み換え修復機構が破綻した癌細胞を選択的に死滅させる化合物に分類される初の薬剤である。乳癌の約 5%は *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* の変異を伴い、約 2%では *BRCA2* の変異を認める。なお、本邦では、乳癌の年間発症者約 8 万人のうち約 3～5%（2,400～4,000 人）が *BRCA* 変異を有する乳癌であるといわれている（Takei et al 2015）。

本申請資料内で考察するように、これまでに得られている臨床データ及び科学的データから、オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回投与は、g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者における有効な治療選択肢であり、ベネフィット・リスクプロファイルも良好であることが確認される。日本においては、オラパリブは *BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に対する希少疾病用医薬品としての指定を受けた。

2.7.3.1.2　　オラパリブの臨床開発プログラムの概要

本概要には、下記の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）する効能・効果及び用法・用量の裏付けとなるオラパリブの臨床試験プログラムにおける有効性データを提示する。

申請する効果・効能*：白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌

**詳細は添付文書（案）に示す。変更部分は下線部。*

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

申請する効能・効果に関する試験

本申請は、主として評価資料である OlympiAD 試験に基づいている。OlympiAD 試験は、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）と医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）を比較する無作為化、非盲検、多施設共同、第 III 相試験であり、対象は、組織診又は細胞診で転移性乳癌が確認され、かつ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）生殖細胞系列の *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異が確認されている患者である。

合計 302 例の g*BRCA* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者（297 例は Myriad BRACAnalysis CDx®検査により確認）から、申請する効能・効果を裏付ける有効性データを得た。このうち日本人患者は 24 例（23 例は Myriad BRACAnalysis CDx®検査により確認）が割り付けられ、日本人の g*BRCA* 変異陽性乳癌患者においても有効性データが得られた。

有効性の裏付けとなるデータは、進行癌を対象とした 3 つの第 II 相試験及び 2 つの第 I 相試験から得られた（第 II 相試験のうち 1 試験は g*BRCA* 変異陽性進行乳癌患者のみを対象とし［D0810C00008 試験］、他の 4 試験は乳癌患者に加えて他の固形癌患者も対象とした）。

2.7.3.1.3　　重要な試験デザインの特徴及び方法の概要

本項では、OlympiAD 試験の有効性データの解析に関連する、重要な試験デザインの特徴及び方法について考察する。OlympiAD 試験の重要な試験デザインの特徴の概要を表 1に示す。申請する効能・効果に該当する患者を組み入れた試験（参考資料）の重要な試験デザインの特徴については2.7.3.1.3.8項に記載する。一般に、本概要2.7.3.2.2項の個々の試験の記述又は完全な治験総括報告書（第 5 部 3.5.1 項参照）に記載されている試験デザイン及び方法の詳細事項は、ここには記載しない。

表 1　　OlympiAD 試験の主な試験デザインの特徴

	D0819C00003 試験 （OlympiAD 試験）
対象集団	以下に該当する、g*BRCA* 変異陽性を有する転移性乳癌患者： • 転移病変に対する化学療法歴が最大で 2 レジメンである • 単剤化学療法の対象として適切であった • 前治療において、術前／術後補助療法又は転移病変に対する治療としてアントラサイクリン系（禁忌の場合を除く）及びタキサン系薬剤の投与を受けた ER 及び／又は PgR 陽性の乳癌患者は、術前／術後補助療法又は転移病変に対する治療として 1 レジメン以上の内分泌療法を受けたが進行が認められ、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された場合のみ組入れ可とした。 本試験では HER2 陽性患者は除外した。
***BRCA* 検査**	無作為割付け前に生殖細胞系列の *BRCA* 変異を有することがわかっている患者を、その結果に基づき組入れ可とした。これらの患者からは血液サンプルを採取し、Myriad 社での中央検査によりレトロスペクティブに変異を確認した。 *BRCA* 変異の有無が不明の患者については、Myriad 社での中央検査により判定した。
オラパリブの用量	300 mg 1 日 2 回（錠剤）
対照薬	医師が選択した化学療法（標準用量のカペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン） 治験担当医師は、無作為割付け前に選択した化学療法を決定した。
無作為割付け	無作為割付けの比率は 2：1（オラパリブ：化学療法）とした。 無作為割付けにあたり、以下に基づいて層別化した： • 転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無 • ER 及び／又は PgR 陽性 vs トリプルネガティブ（ER 及び PgR 陰性） • 乳癌に対する白金製剤による前治療歴の有無
主要評価項目	改変した RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく盲検下での独立中央評価による PFS（治験担当医師による PFS 評価も行い、事前に規定していた感度分析を行った）。
有効性の副次的評価項目	OS、PFS2、ORR、健康関連 QoL（HRQoL）
地域	世界 19 カ国：ブルガリア、中国、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、イタリア、日本、メキシコ、ペルー、ポーランド、ルーマニア、ロシア、韓国、スペイン、スイス、台湾、トルコ、英国、米国

BRCA：乳癌感受性遺伝子、ER：エストロゲン受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、HRQoL：健康関連の生活の質、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：無作為割付けから二次進行までの期間、PgR：プロゲステロン受容体、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

2.7.3.1.3.1 対象患者集団の選択

OlympiAD 試験の対象として適格な患者集団は、組織診又は細胞診で転移性乳癌が確認され、かつ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）生殖細胞系列の *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子の変異が確認されている患者であった。

患者は、術前／術後補助療法又は転移病変に対する治療として、アントラサイクリン系薬剤（禁忌でない限り）及びタキサン系薬剤の投与歴があり、転移病変に対する細胞傷害性化学療法の前治療歴が 2 レジメン以下であることとした。したがって、適格な患者は、一次治療、二次治療又は三次治療としての単剤化学療法に適している患者であった。転移性乳癌に対する白金製剤による前治療歴のある患者は、白金製剤の投与中に病勢進行が認められていなければ、組入れ可とした（忍容性の理由により白金製剤の投与を受けることができなかった場合）。

トリプルネガティブ乳癌（エストロゲン受容体［ER］及びプロゲステロン受容体［PgR］陰性かつ HER2 陰性と定義される）患者は組入れ可能とし、ER 及び／又は PgR 陽性乳癌患者も HER2 陰性であれば組入れ可能とした。ER 及び／又は PgR 陽性乳癌の患者は、補助療法若しくは転移病変に対する治療として 1 種類以上の内分泌療法を受けたが進行した場合、又は内分泌療法が不適切であると判断された場合に組入れ可とした。補助療法若しくは転移病変に対する治療として内分泌療法中に進行が認められた HER2 陰性患者、及び担当医が内分泌療法は不適切であると判断した患者には、同様の医療上のニーズがある。内在する *gBRCA* 変異は腫瘍の大きな要因とみなされており、PARP 阻害に対する感受性をもたらすことから、本試験には *gBRCA* 変異陽性と判定されたトリプルネガティブ乳癌並びに ER 及び／又は PgR 陽性乳癌患者を組み入れることとした。その根拠は、このような特徴の違いはあっても、これらの患者は全て、生殖細胞系列の *BRCA* の変異状態に基づき、オラパリブの治療効果を得られることが期待されるためであった。

2.7.3.1.3.2 無作為化及び盲検化

OlympiAD 試験は実薬対照を用いた第 III 相無作為化非盲検試験（2：1 で無作為割付け）であった。対照群は、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンから医師が選択した標準用量の化学療法群とした。化学療法は投与方法及び投与時点が異なり、忍容性プロファイルも異なることから、本試験は盲検化できなかった。非盲検試験デザインであることから、主要評価項目の評価の頑健性を保証する厳格な試験方法を採用し、客観的な画像評価による PFS の主要解析は、固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）第 1.1 版に従って盲検下独立中央評価（BICR）に基づいて行うこととした。無作為割付け前に、治験担当医師は選択する化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）を明らかにする必要があった。

2.7.3.1.3.3 有効性データの併合解析

OlympiAD 試験及び有効性の裏づけとなるその他の試験から得られた有効性データは、用いた剤型（錠剤 vs カプセル剤）、並びに事前に規定した患者集団（事前に選択した全患者が g*BRCA* 変異を有する vs *BRCA* 変異の有無で選択しない）が異なるため、併合しなかった。ただし、有効性の裏づけとなる試験で得られたデータが入手可能な場合は表で併記する（2.7.3.3.3.4項）。

2.7.3.1.3.4 対照薬の選択

アントラサイクリン系及びタキサン系薬剤が無効であった転移性乳癌患者において単一の標準治療は存在しないことから、First International Consensus Guideline に従い、医師が選択した標準用

量のカペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンを対照群の化学療法として提供した（2.7.3.1.1 項参照）。これらの薬剤はいずれも、同一条件下で他剤に対する明確な優位性を示していなかった（臨床概括評価 2.5 項の表 1 参照）。転移性乳癌患者を対象としたその他の治験（登録試験）においても、医師が選択した治療薬を実薬対照とする同様の方法が用いられている（例 Cortes et al., 2011）。

2.7.3.1.3.5　投与期間

OlympiAD 試験において、患者は、客観的な画像評価による病勢進行、許容できない毒性の発現、あるいはその他いずれかの中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続した。客観的病勢進行が認められた後は、治験担当医師の判断でその後の治療を選択することとした。ただし、治療によるベネフィットが得られていると考えられ、重篤な毒性が発現しておらず、患者にベネフィットがあると考えられるより良い代替治療がない場合には、患者は割り付けられた治験薬の投与を継続することが可能であった。

2.7.3.1.3.6　オラパリブの用量

OlympiAD 試験におけるオラパリブの用量（300 mg 1 日 2 回、錠剤）は、第 I 相 D0810C00024 試験（試験 24）のデータに基づいて選択した。試験 24 は剤型比較試験であり、同試験の結果から、オラパリブの錠剤の有効性、薬物動態/薬力学、安全性及び忍容性プロファイルに関する情報が得られた。

2.7.3.1.3.7　有効性の評価項目

OlympiAD 試験で用いた有効性の評価項目は、米国食品医薬品局（FDA）の Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics（FDA Guidance 2007）の推奨事項、及び欧州医薬品庁（EMA）の Guideline on the evaluation of anticancer medicinal product in man（EMA/CHMP/205/95/Rev.4 CHMP Guidance 2012）の推奨事項に沿ったものである。

主要評価項目は PFS であり、副次評価項目には OS、二次進行又は死亡までの期間（PFS2）、客観的奏効率（ORR）及び健康関連 QoL（HRQoL）が含まれていた。PFS を評価するための病勢進行は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づいて BICR のデータを用いて評価した。更に、最初の後治療までの期間（TFST）及び 2 番目の後治療までの期間（TSST）を、それぞれ PFS 及び PFS2 を裏付けるための評価項目として解析した。

2.7.3.1.3.7.1　PFS に関する方法論的／統計学的検討事項

BICR 評価による PFS は、無作為割付け日から客観的病勢進行（RECIST ガイドラインに基づく）が最初に認められた日、又は死因を問わない死亡（病勢進行がない場合）までの期間と定義した。PFS は OlympiAD 試験の主要評価項目であった。

PFS について頑健な評価を実施可能にするため、OlympiAD 試験は PFS 測定に関連した理論的及び実際的な問題の影響を軽減するようデザインされた（Zhuang et al 2009、FDA Guidance 2007 の Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics の付録 2「PFS 解析で考慮すべき問題点」、EMA の Guideline on the evaluation of anticancer medicinal product in man の付録 1「検証的試験における PFS 又は無病生存期間［DFS］の使用に関する方法論的検討事項」）。PFS の延長は、現在の治療法と比較して、新しい治療の効果の大きさとベネ

フィット・リスク・バランスに基づく直接的な臨床的ベネフィットを示すことから、PFS は癌の臨床試験における主要評価項目として許容できるものと考えられる（FDA Guidance 2007）。同様に、EMA ガイドライン（CHMP Guidance 2012）では、PFS の延長は患者にとって有益とみなされるという理由で、癌の臨床試験における主要評価項目として PFS を受け入れ可能なものとしている。OlympiAD 試験では、以下の方法により PFS を頑健に評価した。

- **盲検下での中央判定による病勢進行の評価：**非盲検試験であることから、画像診断に基づく PFS の主要解析は、全ての患者のベースライン及び試験中の画像検査の BICR 評価に基づいて実施した。ただし、治験担当医師による評価も実施し、実施医療機関における治療決定の根拠とした。OlympiAD 試験では、治験担当医師が評価した病勢進行により治療に関する決定が下され、また BICR の評価が病勢進行の主要な判定法であったために、informative な打ち切りが生じる可能性があったことから、その影響を検討するために感度分析を実施した（下記参照）。
- **バランスのとれた PFS 評価：**治験実施計画書では、投与群間における画像評価実施のタイミングについてバランスを確保するため、標準的な腫瘍評価スケジュールを詳しく設定した。OlympiAD 試験では、RECIST ガイドライン第 1.1 版に従って腫瘍評価を実施した。ベースライン、並びに無作為割付け日を起点として 24 週目まで 6 週（±1 週）ごとに、その後は 12 週（±1 週）ごとに腫瘍評価を実施した。
- **感度分析：**OlympiAD 試験では、以下の感度分析を実施した。
  - 診断（ascertainment）バイアスの感度分析（治験担当医師の評価に基づく）を実施した。診断バイアスは、病勢進行を示す画像評価と画像検査により生じる可能性があった。これについて検討するため、BICR ではなく治験担当医師による進行の評価に基づき、同じ方法で PFS の主要解析を実施した。
  - 特に有効性に影響する可能性がある逸脱が認められた患者の割合が 10%を超えた場合に逸脱バイアスの感度分析を実施することとしたが、この基準には満たなかった。
  - 評価-時間バイアスは、画像検査を治験実施計画書の規定した時点で実施しなかった場合に生じる可能性があった。これについては、PFS を算出するために、病勢進行が認められた時点とその前の有効な RECIST 評価時点との中間点を用い、同じ方法で PFS の主要解析を行うことにより、検討した。
  - 脱落（attrition）バイアスは、腫瘍評価が 2 回以上評価不能となった直後に病勢が進行又は進行が認められない状況で死亡した患者については打ち切り時点ではなく実際の PFS イベント発生時点を考慮し、それ以外は同じ方法で PFS の主要解析を実施して検討した。更に、病勢進行又は死亡の前に次の治療を受けた患者は、次治療を受ける前の最後の評価可能な時点で打ち切りとした。脱落バイアスは、中止理由の相違によって生じる可能性があった。
  - 無作為割付け時点の病勢進行が PFS の主要解析結果に影響を及ぼすかどうかを評価するために、無作為割付け時点の病勢進行（progressive disease）で調整した解析も実施した。
  - 層別因子の判定に用いた「電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）」／「Web を使った応答による登録システム」のデータと電子症例報告書（eCRF）に収集されたデータとの相違が PFS の主要解析結果に影響を及ぼすかどうかを評価するため、層別因子の判定に eCRF データを用い、その他は同じ方法で事後に PFS の主要解析を実施した。
- OlympiAD 試験では第 1 種の過誤を片側 2.5%に強力に制御するため、主要評価項目（PFS）及び重要な副次評価項目（PFS2 及び OS）については多重検定手順（MTP）を用

いることとした。特に、PFS2 は、PFS で統計学的有意性が示された場合に限り、検定を行うこととした。また、OS については、PFS 及び PFS2 に関する帰無仮説が棄却された場合に限り、検定を行うこととした。MTP では、検定の階層において仮説が棄却されていない評価項目に対して test mass（有意水準）を再利用する（図 1参照）。



図 1　　多重検定の手順

OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：無作為割付けから二次進行（又は死亡）までの期間
OlympiAD 試験の統計解析計画書の図 3 より引用

- **無作為割付け：**OlympiAD 試験では、無作為割付けにおいて、転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無、ER 及び／又は PgR 陽性 vs ER 及び PgR 陰性、乳癌に対する白金製剤による前治療歴の有無により患者を層別化した。無作為割付けの目的は、投与群間における基準値特性の均衡を保つことであった。

2.7.3.1.3.7.2　　有効性の副次評価項目（OS、PFS2、ORR）

OS、PFS2

OS は、無作為割付け日から死因を問わない死亡日までの期間と定義する。PFS2 は、無作為割付け日から主要評価項目の PFS に用いられた病勢進行の次の病勢進行日（画像又は症状による客観的評価に基づく）又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS2 は、OS 解析に加えて、予定している対象患者集団におけるオラパリブの長期的なベネフィットについて理解を深める一助となる。複数の後治療が OS 及び PFS2 の解析に及ぼす交絡による影響、並びにその結果としてのデータ解釈の難しさは、EMA のガイドライン「Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man」においても認められているところである(CHMP Guidance 2012)。

OlympiAD 試験では、データカットオフ（DCO）時点における OS のイベント発現割合は 46%であった。患者の生存状況の追跡調査を継続し、イベント発現割合が 60%の時点で OS の最終解析を実施することとした。

追跡不能及び同意撤回による脱落例の割合は投与群間で異なるため、早期打ち切りが OS の結果にバイアスをもたらす可能性がある。しかし、早期打ち切りによるバイアスは発生しなかった。

客観的奏効

追加の有効性の副次評価項目として、ORR も評価した。ORR は、測定可能病変を有する全患者のうち、BICR により、RECIST ガイドラインに従い、客観的な最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と確定された患者の割合と定義した。

2.7.3.1.3.7.3　OlympiAD 試験における統計学的検定手順及び多重性の調整

重要なラベルクレーム（添付文書等のプロモーション情報）に関する第 1 種の過誤を 2.5%（片側）に制御するため、重要なラベルクレームを意図した主要評価項目（PFS）及び副次評価項目（PFS2、OS）については MTP を用いることとした。

特に、PFS2 は、PFS で統計学的有意性が示された場合に限り、検定を行うこととした。また、OS については、PFS 及び PFS2 に関する帰無仮説が棄却された場合に限り、検定を行うこととした。MTP では、検定の階層において仮説が棄却されていない評価項目に対して test mass（有意水準）を再利用する。

PFS2 及び OS の中間解析は PFS の主要解析時点で実施し、主要解析時点で得られた PFS 及び PFS2 の良好な結果を考慮し、死亡のイベント発現割合が約 60%に達した時点で最終的な OS について再度検定を行うこととした。多重検定にあたっては、O'Brien-Fleming 型の Lan-DeMets のα消費関数（Lan & DeMets 1983）を用いて両評価項目全体の第 1 種の過誤率を維持し、検定の多重性を制御することとした。多重性の調整の詳細は、当初の治験実施計画書に記載している。

PFS について統計学的有意性が示されたことから、157 例（52%）で認められた PFS2 イベントに基づいて PFS2 の検定を行ったところ、PFS2 について求めた片側 p 値は p=0.0017（Lan-DeMets 法に基づいて算出された閾値 0.004 を下回る値）となり、PFS2 についても統計学的有意性を宣言できるものと考えられた。なお、PFS2 のさらなる比較解析は実施しない予定である。PFS の主要解析時点で 140 例の OS イベントが認められた。この時点では OS について統計学的有意性を示すことができなかったため、OS イベント数が約 190 例に達した時点で OS の最終的な解析を実施することとした。

2.7.3.1.3.7.4　その他の有効性評価項目

OlympiAD 試験では、PFS の裏付けとして TFST を、治験薬投与中止後 30 日目の追跡調査来院時、及び以後は 8 週間ごとの生存状況追跡調査のための来院時に評価した（TFST は、無作為割付けから治験薬投与中止後の最初の後治療の開始又は死亡までの期間と定義した）。

更に PFS2 の裏付けとして、TSST も解析した（TSST は、無作為割付けから 2 番目の後治療の開始又は死亡までの期間と定義した）。

その他の有効性の副次評価項目として、治験担当医師の評価による ORR、病勢コントロール率（12 週［±1 週］後の CR＋PR＋安定［SD］）、最良総合効果、奏効期間及び効果発現までの期間を評価した。

2.7.3.1.3.7.5　健康関連 QoL（HRQoL）

患者の自己評価による HRQoL 又は症状コントロール尺度からは、PFS の改善と共に価値ある情報が得られうる（CHMP Appendix 2 to Guidance 2012、CHMP Guidance 2014）。

OlympiAD 試験では、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 item module（EORTC QLQ C30）の全般的 QoL 尺度用いて、HRQoL の変化を評価した。全般的 QoL スコアの 10 ポイント以上の変化を、臨床的に意味のある差又は最小重要差とした（Osoba et al 1998）。来院時にベースラインから 10 ポイント以上の低下が認められた場合、又は原疾患の症状の影響で来院時の HRQoL 評価への回答が困難である場合を悪化と定義した。来院時にベースラインから 10 ポイント以上の上昇が認められた場合を改善と定義し、それ以外の場合は変化なしとした。HRQoL の主要な評価では、最大解析対象集団（FAS、Intent-to-

treat［ITT］集団）、及びベースラインが評価可能でかつ少なくとも 1 回のベースライン後評価が可能な無作為割付けされた患者全例を対象に、全般的 QoL スコア（EORTC QLQ C30）のベースラインからの平均変化量を投与群間で比較することに主眼を置いた。

2.7.3.1.3.8 有効性の裏付けとなる試験のデザインの重要な特徴

有効性の裏付けとなるデータは、進行癌患者を対象とした第 II 相試験 3 試験（試験 20、試験 42 及び D0810C00008 試験）並びに第 I 相試験 2 試験（試験 24 及び試験 02）から得られている（*gBRCA* 変異陽性の進行乳癌患者を対象とした試験は第 II 相試験 1 試験［D0810C00008］のみであり、他の 4 試験は乳癌患者だけでなく他の固形癌患者も対象としていた）（表 3）。オラパリブの有効性の裏付けとなる各試験の対象集団について、本申請で予定している対象患者集団（g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者）との共通点及び相違点を以下に概説する。主な試験の組入れ基準を表 2に示す。個々の試験の選択基準及び除外基準の詳細については治験総括報告書（試験 20：第 5 部 3.5.2 項、試験 42：第 5 部 3.5.2 項、D0810C00008 試験：第 5 部 3.5.1 項、試験 24：第 5 部 3.1.2 項、試験 02：第 5 部 3.3.2 項）に記載する。

- 試験 20：組入れ時に以下のいずれかが確認されることを必要条件とした：g*BRCA* 変異陽性卵巣癌、高悪性度漿液性／未分化卵巣癌、g*BRCA* 変異陽性乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌。試験 20 の対象集団は、以下の点で本申請で予定している対象患者集団と異なる。試験対象集団に卵巣癌患者が含まれていたこと、g*BRCA* 変異陽性以外の患者が含まれていたこと。
  - 本概要では、申請する効能・効果に関連するデータとして、乳癌患者から得られたデータを示す。
- 試験 42：組入れ時に g*BRCA* 変異陽性が確認されることを必要条件とした。試験 42 の対象集団は、以下の点で本申請で予定している対象患者集団と異なる：乳癌以外の固形癌患者が含まれていたこと。
  - 本概要では、申請する効能・効果に関連するデータとして、g*BRCA* 変異陽性乳癌患者から得られたデータを示す。
- 試験 24：特定の患者群について、組入れ時に g*BRCA* 変異陽性が確認されることを必要条件とした。試験 24 の対象集団は、以下の点で本申請で予定している対象患者集団と異なる。g*BRCA* 変異陽性卵巣癌患者が含まれていたこと、g*BRCA* 変異陽性以外の患者が含まれていたこと。
  - 本概要では、申請用量に関連するデータとして、試験 24 のグループ 1 及びグループ 6 でオラパリブカプセル剤 400 mg 1 日 2 回又は錠剤 300 mg 1 日 2 回投与を受けた、g*BRCA* 変異陽性の乳癌又は卵巣癌の患者から得られたデータを示す。
- 試験 02：拡大期において、組入れ時に g*BRCA* 変異陽性癌が確認されることを必要条件とした。試験 02 の対象集団は、以下の点で本申請で予定している対象患者集団と異なる：乳癌以外の固形癌患者が含まれていたこと、g*BRCA* 変異陽性以外の患者が含まれていたこと。
  - 試験 02 はオラパリブの抗腫瘍活性の予備的評価を行う first-time-in-man（FTIM）試験であったことから、本概要では試験 02 からの全データ（すなわち全ての効能・効果に関するデータ）を示す。

表 2　　オラパリブの有効性試験の主な組入れ基準

	試験名					
	OlympiAD 試験 評価資料として提出する第 III 相 実薬対照試験	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験	試験 42 g*BRCAm* を有する進行癌を対象とした第 II 相試験	D0810C00008 試験 g*BRCAm* を有する進行乳癌を対象とした第 II 相試験	試験 24 第 I 相 剤型比較試験	試験 02 第 I 相 FTIM 試験
オラパリブの用量	錠剤 300 mg	カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	カプセル剤 400 mg 1 日 2 回及び 100 mg 1 日 2 回	種々の用量。グループ 1 ではカプセル剤 400 mg 1 日 2 回、グループ 6 ではカプセル剤 400 mg 1 日 2 回及び錠剤 300 mg 1 日 2 回	種々の用量
患者総数	302	90	298	54	197	98
乳癌患者数	302	26（このうち 10 例は g*BRCAm*）	62	27（カプセル剤 400 mg 1 日 2 回）	14	13（カプセル剤 400 mg 1 日 2 回は 1 例）
主な選択基準						
患者集団（悪性腫瘍の種類）	g*BRCAm* 転移性乳癌（トリプルネガティブ、ER/PR 陽性及び HER2 陰性）	g*BRCA* 変異陽性又は高悪性度漿液性／未分化卵巣癌及び g*BRCA* 変異陽性／トリプルネガティブ乳癌	g*BRCA* 変異陽性進行固形癌（乳癌患者はホルモン受容体の状態は問わない）	g*BRCAm* 局所進行又は転移性乳癌（ホルモン受容体の状態は問わない）	進行固形癌（乳癌患者はホルモン受容体の状態は問わない）	進行固形癌（乳癌患者はホルモン受容体の状態は問わない）

表 2　　オラパリブの有効性試験の主な組入れ基準

	試験名					
	OlympiAD 試験 評価資料として提出する第 III 相 実薬対照試験	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験	試験 42 g*BRCAm* を有する進行癌を対象とした第 II 相試験	D0810C00008 試験 g*BRCAm* を有する進行乳癌を対象とした第 II 相試験	試験 24 第 I 相 剤型比較試験	試験 02 第 I 相 FTIM 試験
対象疾患の詳細	一次治療、二次治療又は三次治療としての化学療法に適した患者。 前治療において、補助療法又は転移病変に対する治療としてアントラサイクリン系（禁忌の場合を除く）及びタキサン系薬剤の投与を受けた患者	進行又は再発疾患	標準治療に抵抗性である、又は適切かつ有効な標準治療がない	進行／転移性乳癌の前治療において 1 レジメン以上の化学療法及び／又は内分泌療法が無効であった、かつ有効な標準治療がない	標準治療に抵抗性である、又は適切かつ有効な標準治療がない	標準治療に抵抗性である、又は適切かつ有効な標準治療がない
組入れ時における病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異の確認	実施	一部の患者で実施（漿液性卵巣癌及びトリプルネガティブ乳癌も対象とした）	実施（g*BRCA*）	実施（g*BRCA*）	一部の患者集団で実施（g*BRCA*）	実施（g*BRCA*） ただし、拡大期のみ
年齢	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上
ECOG PS	0 又は 1	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2

表 2　　オラパリブの有効性試験の主な組入れ基準

	試験名					
	OlympiAD 試験 評価資料として提出する第 III 相 実薬対照試験	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験	試験 42 g*BRCAm* を有する進行癌を対象とした第 II 相試験	D0810C00008 試験 g*BRCAm* を有する進行乳癌を対象とした第 II 相試験	試験 24 第 I 相 剤型比較試験	試験 02 第 I 相 FTIM 試験
主な除外基準						
PARP 阻害薬による治療を過去に受けたことがある患者	除外	規定せず。他の治験薬の投与を受けた患者は除外。	除外	規定せず。治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者は除外。	規定せず。他の治験薬の投与を受けた患者は除外。	規定せず。他の治験薬の投与を受けた患者は除外。
組入れ前の抗癌療法	組入れ前 2 週間以内は許可せず	組入れ前 30 日以内又は半減期の 5 倍の期間以内（いずれか長い方）での使用は許可せず	組入れ前 2 週間以内は許可せず	治験薬投与開始前 28 日以内は許可せず	組入れ前 4 週間以内は許可せず	組入れ前 4 週間以内は許可せず
前治療としての白金製剤使用	白金製剤による治療中に病勢進行を認めない限り組み入れ可	規定せず	乳癌患者については規定せず	規定せず	乳癌患者について規定せず	規定せず

BRCA：乳癌感受性遺伝子、ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、FTIM：first-time-in-man、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*
第 5 部 3.5.1 項 OlympiAD 試験の治験総括報告書、第 5 部 3.5.2 項 試験 20 及び試験 42 の治験総括報告書、第 5 部 3.5.1 項 D0810C00008 試験の治験総括報告書、第 5 部 3.1.2 項 試験 24 の治験総括報告書及び第 5 部 3.3.2 項 試験 02 の治験総括報告書から引用

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

有効性データが得られたオラパリブの試験については、2.7.3.2.1項に表形式で提示し（表 3）、2.7.3.2.2項に説明的に記述する。個々の試験の詳細情報は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」並びに第 5 部 3.5.1 項、第 5 部 3.3.2 項、第 5 部 3.5.2 項及び第 5 部 3.1.2 項に添付の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.1　　評価資料として提出する臨床試験の一覧表

表 3　　オラパリブの臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験

試験の種類	試験番号、進行状況	試験の目的	試験デザイン／対照の種類	治験薬、用法・用量、投与経路	割付け例数又は登録数／投与例数（乳癌患者以外が含まれる場合は乳癌患者の数）	患者集団	試験報告書の添付場所
評価資料として提出する試験							
有効性、安全性、薬物動態	D0819C00003（ OlympiAD 試験） **進行中：PFS の主要解析完了**	オラパリブ単剤療法の有効性を、医師が選択した化学療法と PFS により比較検討する	第 III 相、非盲検、無作為化、対照比較、多施設共同	オラパリブ（錠剤 300 mg 1 日 2 回、経口投与） 医師が選択した化学療法：カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン	302/296（化学療法群の 6 例は治療を受けなかった） 日本人患者 24/23（化学療法群の 1 例は治療を受けなかった）	術前／術後補助化学療法又は転移病変に対する治療としてアントラサイクリン系（禁忌の場合を除く）及びタキサン系薬剤の投与を受けた、g*BRCA1/2* 変異を有する転移性乳癌患者	第 5 部 3.5.1 項（OS の最終解析は治験総括報告書補遺として報告）

表 3　　オラパリブの臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験

試験の種類	試験番号、進行状況	試験の目的	試験デザイン／対照の種類	治験薬、用法・用量、投与経路	割付け例数又は登録数／投与例数（乳癌患者以外が含まれる場合は乳癌患者の数）	患者集団	試験報告書の添付場所
有効性を裏付ける試験							
有効性、安全性	D0810C00020 完了	*BRCA* 変異を有する腫瘍の割合を高めた場合（enrichment）を含め、*BRCA* 変異陽性卵巣癌又は高悪性度漿液性／未分化卵巣癌、並びに *BRCA* 変異陽性乳癌又はトリプルネガティブ乳癌におけるオラパリブの ORR（RECIST ガイドラインに基づく）を検討する	第 II 相、非盲検、非無作為化、多施設共同	オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回（経口投与）	91/90 （乳癌患者 26 例、このうち 10 例は g*BRCA* 変異陽性）	g*BRCA* 変異陽性又は再発の高悪性度漿液性／未分化卵管卵巣癌、及び g*BRCA* 変異陽性又はトリプルネガティブ乳癌	第 5 部 3.5.2 項
有効性、安全性	D0810C00042 完了	*BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを経口投与したときの有効性を、腫瘍縮小効果により評価する	第 II 相、非盲検、非無作為化、非比較、多施設共同	オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回（経口投与）	317/298 （乳癌患者 62 例）	g*BRCA1* 及び／又は g*BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者	第 5 部 3.5.2 項

表 3　　オラパリブの臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験

試験の種類	試験番号、進行状況	試験の目的	試験デザイン／対照の種類	治験薬、用法・用量、投与経路	割付け例数又は登録数／投与例数（乳癌患者以外が含まれる場合は乳癌患者の数）	患者集団	試験報告書の添付場所
有効性、薬物動態、薬力学、安全性	D0810C00008 KU36 44 完了	*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行乳癌患者におけるオラパリブの有効性を、客観的奏効率に基づき評価する	第 II 相、非盲検、非比較、多施設共同	オラパリブのカプセル剤 100 mg 及び 400 mg 1 日 2 回（経口投与）	54/54 （乳癌患者 400 mg カプセル剤 1 日 2 回投与は 27 例）	*BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有する進行癌患者	第 5 部 3.5.1 項
薬物動態、薬力学、安全性、有効性	D0810C00002 KU36-92 完了	進行固形癌患者にオラパリブを経口投与したときの安全性、忍容性、DLT、PARP 阻害用量範囲及び MTD を検討する	第 I 相、ヒト初回投与、多施設共同、薬物動態及び生物学的評価 II 期：用量漸増期及び *BRCA* 変異陽性癌を対象とする拡大期	用量漸増期：オラパリブのカプセル剤 10 mg 1 日 1 回から 600 mg 1 日 2 回まで増量（経口投与） 拡大期：オラパリブカプセル剤 200 mg 1 日 2 回（経口投与）	全体：99/98 拡大期：52/52 （乳癌患者 13 例、このうち 1 例はカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与）	進行固形癌患者 拡大期のみ g*BRCA* 変異陽性患者	第 5 部 3.3.2 項

表 3　　オラパリブの臨床的有効性の全般的評価に用いた臨床試験

試験の種類	試験番号、進行状況	試験の目的	試験デザイン／対照の種類	治験薬、用法・用量、投与経路	割付け例数又は登録数／投与例数（乳癌患者以外が含まれる場合は乳癌患者の数）	患者集団	試験報告書の添付場所
薬物動態、薬力学、安全性、有効性	D0810C00024 完了	オラパリブ錠剤のバイオアベイラビリティをカプセル剤と比較する。オラパリブのカプセル剤及び錠剤の安全性及び忍容性を種々の用量で検討する	第 I 相、無作為化、2 期、クロスオーバー、多施設共同、相対バイオアベイラビリティ（錠剤 vs カプセル剤）。 次いで、錠剤の用量漸増期（MTD を決定する）及び拡大期（錠剤とカプセル剤の有効性及び忍容性を比較する）	バイオアベイラビリティ検討期：オラパリブ（単回経口投与）：カプセル剤 50、100、400 mg 錠剤 25、50、200 mg 錠剤用量漸増期及び拡大期：オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回（経口投与）、オラパリブの錠剤 200、250、300、350、400、450 mg 1 日 2 回（経口投与）	197/196 （乳癌患者 14 例）	進行固形癌患者 拡大期では g*BRCA* 変異陽性の乳癌及び卵巣癌患者を組み入れた	第 5 部 3.1.2 項

BRCA：乳癌感受性遺伝子、*BRCAm*：*BRCA* 変異陽性、DLT：用量制限毒性、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*、MTD：最大耐量、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述

臨床概要（2.7 項）に記載する臨床試験の説明的記述を含めるか否かは、オラパリブの臨床プログラムにおける各試験の重要度によって選択した。OlympiAD 試験並びに試験 20、試験 42 及び D0810C00008 試験について、本概要に説明的記述を示した。

D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）：生殖細胞系列の *BRCA1/2* 変異を有する転移性乳癌患者を対象として、オラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法の有効性と安全性を比較検討する非盲検、無作為化、対照比較、多施設共同、第 III 相試験

本試験の全詳細は第 5 部 3.5.1 項の治験総括報告書を参照。

主要目的：RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR の評価データを用いた PFS により、オラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）の有効性を検討する。

主な副次的目的：RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR の評価データを用いた OS、PFS2 及び ORR により、オラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）の有効性を比較する。EORTC QLQ C30 の全般的 QoL 尺度により、オラパリブ療法が HRQoL に及ぼす影響を評価する。現在及び将来開発される *BRCA* 変異検査（塩基配列解析及び大規模再構成解析）で特定した病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異がいずれかの *BRCA* 遺伝子に検出された患者を対象として、オラパリブの有効性を評価する。また、オラパリブの投与を受けた患者におけるオラパリブの曝露量を測定する。さらに、オラパリブ単剤療法の安全性及び忍容性を医師が選択した化学療法と比較検討する。

試験デザイン：本試験は、g*BRCA1/2* 変異を有する転移性乳癌患者を対象として、オラパリブ単剤療法と標準的治療（医師が選択したカペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）の有効性と安全性を比較評価する、非盲検、無作為化、対照比較、多施設共同、第 III 相試験であった。患者を 2：1 の比率でオラパリブ錠 300 mg の 1 日 2 回投与又は医師の選択により 3 種類の化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）のいずれかに無作為割付けした。

患者：世界 19 カ国の 206 施設で 302 例の患者を無作為割付けした。実施地域、実施国は、欧州（47%）、アジア（29%）、米国（21%）、及びその他の地域（3%）であった。患者の平均年齢は 44 歳（範囲：22～76 歳）で、65.2%が白人であり、7 例（2.3%）は男性であった。全ての患者（無作為割付け前に *BRCA* 変異の状態がわかっていた患者も含む）から血液サンプルを採取し、変異を確認した。合計で 302 例中 297 例（98.3%）の患者が Myriad CDx 検査により g*BRCA* 変異陽性と確認された（オラパリブ 300 mg 1 日 2 回群 202 例、医師が選択した化学療法群〔以下、化学療法群〕95 例）。

有効性の結果：

最大解析対象集団：PFS の主要解析において、302 例中 234 例（77.5%）に病勢進行又は死亡が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 163 例（79.5%）、化学療法群が 71 例（73.2%）であった。PFS についてオラパリブ群で統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比［HR］：0.58、95%信頼区間［CI］：0.43～0.80、PFS 中央値：7.0 カ月 vs 4.2 カ月、p=0.0009）。治験担当医師の評価に基づく PFS の解析結果から、PFS の主要解析の結果が確認された（HR：0.50、95% CI：0.36～0.68、p<0.0001）。PFS2 においてもオラパリブ群で統計学的に有意な延長が認められた（HR：0.57，95%CI：0.40～0.83、PFS2 中央値：13.2 カ月 vs 9.3 カ月、p=0.0033）。

TFST の HR は 0.34 であった（95% CI：0.24～0.47、中央値：9.4 カ月 vs 4.2 カ月、p<0.0001）。TSST の HR は 0.53 であった（95% CI：0.38～0.74、中央値：14.3 カ月 vs 10.5 カ月、p=0.0002）。

データカットオフ時点（イベント発現割合 46%）で、302 例中 140 例が死亡していた（オラパリブ群 94 例、化学療法群 46 例）。OS の HR は 0.90 であった（95% CI：0.63～1.29、中央値：19.3 vs19.6 カ月、p=0.5665）。

ORR（BICR 評価に基づく）はオラパリブ群では 59.9%（95%CI：52.0%～67.4%）となり、化学療法群（28.8%［95%CI：18.3%～41.3%］）と比較してほぼ 2 倍であった。病勢コントロール率（DCR）はオラパリブ群が 79.5%、化学療法群が 47.4%であった。

EORTC QLQ-C30 の全般的 QoL 尺度にて評価した HRQoL については、化学療法群と比較してオラパリブ群で名目上の統計学的に有意な改善が認められた。全般的 QoL スコアのベースラインからの変化量の全平均差は 7.5 点（95%CI：2.48～12.44、p=0.0035）となり、オラパリブの優位性が示された。同様に、全般的 QoL スコア悪化までの期間についても、オラパリブ群では化学療法群と比較し、名目上の統計学的に有意な延長が認められた（HR：0.44、95%CI：0.25～0.77、p=0.0043）。

Myriad CDx g*BRCAm* サブグループ：PFS の主要解析において、297 例中 231 例（77.8%）に病勢進行又は死亡が認められ、イベント発現例数はオラパリブ群が 160 例、化学療法群が 71 例であった。PFS はオラパリブ群で統計学的に有意な延長が認められた（HR=0.57、95% CI：0.40～0.78、PFS 中央値：7.4 カ月 vs 4.2 カ月、p=0.0005）。治験担当医師の評価に基づく PFS の解析結果から、PFS の主要解析の結果が確認された（HR=0.48、95% CI：0.35～0.66、p<0.0001）。PFS2 もオラパリブ群で統計学的に有意な延長が認められた（HR=0.56、95% CI：0.39～0.82、中央値：13.2 カ月 vs 9.3 カ月、p=0.0024）。

TFST の HR は 0.33 であった（95% CI：0.23～0.45、中央値：9.4 カ月 vs 4.2 カ月、p<0.0001）。TSST の HR は 0.52 であった（95% CI：0.37～0.72、中央値：14.3 カ月 vs 10.5 カ月、p=0.0001）。

データカットオフ時点（イベント発現割合 46%）で、297 例中 137 例が死亡していた（オラパリブ群 91 例、医師が選択した化学療法群 46 例）。OS の HR は 0.86 であった（95% CI：0.60～1.25、中央値：19.4 vs19.6 カ月、p=0.4348）。

安全性の結果：オラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、オラパリブ単剤療法のこれまでの試験で認められているプロファイルと同様であった。オラパリブ群において、化学療法群に比較してより高頻度に認められた事象（発現率の差 5%超）は、悪心（58.0% vs 35.2%）、貧血（39.5% vs 25.3%）、嘔吐（29.8% vs 15.4%）、疲労（28.8% vs 23.1%）及び咳嗽（17.1% vs 6.6%）であった。一方、オラパリブ群において、化学療法群と比較して発現頻度が低かった事象（発現率の差 5%超）は、好中球減少症（18.0% vs 30.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（0.5% vs 20.9%）、好中球数減少（11.2% vs 18.7%）、ALT 増加（11.2% vs 17.6%）、AST 増加（9.3% vs 16.5%）、脱毛症（2.9% vs 13.2%）、筋肉痛（3.9% vs 9.9%）、及び末梢性感覚ニューロパチー（1.0% vs 9.9%）であった。

オラパリブ群で認められた有害事象はほとんどの患者で有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象が少なくとも 1 件認められた患者の割合は、化学療法群（50.5%）と比較しオラパリブ群（36.6%）で低かった。重篤な有害事象の発現率はオラパリブ群 15.6%、化学療法群 17.6%であった。有害事象による投与中止は、オラパリブ群 4.9%、化学療法群 7.7%であった。

D0810C00020 試験：*BRCA* 変異を有する又は高悪性度漿液性／未分化の卵管卵巣癌患者及び *BRCA* 変異を有する又はトリプルネガティブ乳癌患者の治療において、奏効率及び奏効の相関マーカーを検討する AZD2281 の非盲検、非無作為化、第 II 相試験

主要目的：RECIST ガイドラインに基づく評価により ORR を検討する。

主な副次的目的：腫瘍検体の分析によりオラパリブの有効性マーカーを同定する。オラパリブを投与した患者における PFS を検討する。オラパリブの安全性及び忍容性のプロファイルを評価する。

試験デザイン：以下の乳癌及び卵巣癌からなる 4 つのコホートに患者を組み入れた。1）g*BRCA* 変異の有無が不明のトリプルネガティブ乳癌、2）g*BRCA* 変異を有する乳癌、3）g*BRCA* 変異の有無が不明の高悪性度漿液性／未分化卵管卵巣癌、4）g*BRCA* 変異を有する卵巣癌。g*BRCA* 変異の有無が不明の患者については、組入れ時に g*BRCA* 変異解析用の血液サンプルを採取した。データの要約は、組み入れたグループ別ではなく、試験データにより確認された変異の状態及び判定された腫瘍型別に行った。全患者に、病勢が進行するまで又は投与を中止することが患者にとって最善であると治験担当医師が判断するまで、オラパリブ 400 mg を 1 日 2 回投与した。

患者：試験対象集団は合計 91 例の女性患者からなり（カナダの 6 施設で登録）、このうち乳癌患者は 26 例（トリプルネガティブ乳癌 21 例［うち、5 例が g*BRCA* 変異陽性］及びその他の g*BRCA* 変異陽性乳癌 5 例）であった。乳癌患者の平均年齢は 48.2 歳（範囲：24～80 歳）であった。患者は多くの前治療を受けており、乳癌患者のうち 19 例は 3 レジメン以上の化学療法歴があった（中央値：3 レジメン、範囲：2～7 レジメン）。

有効性の結果：

乳癌：RECIST ガイドラインに基づく効果判定が可能な全ての乳癌患者における ORR は 0%であった（奏効例は 23 例中 0 例、95% CI：0%～14.3%）。乳癌患者における有効性の副次的解析で、16 週時の全体での病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は 15.4%（95% CI：6.2～33.5%）、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の中央値は 10.1%の増加、RECIST ガイドラインに基づく PFS の中央値は 54 日（95% CI：51～106 日）であった。g*BRCA* 変異陽性乳癌患者における ORR は 0%であった（奏効例は 8 例中 0 例、95%CI：0%～32.4%）。g*BRCA* 変異陽性乳癌患者における有効性の副次的解析で、16 週時の全体での病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は 40.0%（95% CI：16.8%～68.7%）、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の中央値は 35.3%の減少、RECIST ガイドラインに基づく PFS の中央値は 108.5 日（95% CI：53～168 日）であった。

卵巣癌：RECIST に基づく効果判定が可能な全ての卵巣癌患者における ORR は 28.6%であった（奏効例は 63 例中 18 例、95% CI：18.9～40.7%）。この効果判定が可能な患者群（63 例）の中で、g*BRCA* 変異を有する卵巣癌患者の ORR は g*BRCA* 変異を有しない患者よりも数値上高かった（ORR はそれぞれ 41.2%［奏効例は 17 例中 7 例、95% CI：21.6～64.0%］ vs 23.9%［奏効例は 46 例中 11 例、95% CI：13.9～37.9%］）。卵巣癌患者における有効性の副次的解析で、16 週時点の全体での病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は 48.4%（95% CI：36.6～60.4%）、奏効期間の中央値は 277 日、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の中央値は 14.2%の減少、RECIST ガイドラインに基づく PFS の中央値は 219 日（95% CI：110～273 日）であった。さらに、CA-125 反応の評価が可能な卵巣癌患者 54 例において、完全奏効は 13 例（24.1%）及び部分奏効は 4 例（7.4%）、全奏効率は 31%（95% CI：21～45%）、CA-125 のベースラインからの最良変化率の中央値は 38.5%の低下であった。全体で、卵巣癌患者 64 例中 23 例（35.9%）が RECIST

ガイドライン又は CA-125 に基づく奏効を示した。卵巣癌患者全体における RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく PFS 中央値は 108 日（95% CI：55～220 日）であった。

安全性の結果：オラパリブ 400 mg の 1 日 2 回投与の忍容性は概ね良好であった。

乳癌：乳癌患者全体の 25%以上に発現した有害事象は、悪心（61.5%）、疲労（50.0%）、嘔吐（34.6%）及び食欲減退（26.9%）であった。有害事象の大半（89.8%）は軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）で、乳癌患者 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、貧血及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少であった。有害事象により死亡した乳癌患者はなかった。重篤な有害事象は、乳癌患者 4 例（15.4%）において以下の事象が報告された：貧血、胸膜感染、脱水、呼吸困難、肺臓炎、気胸、肺塞栓症。乳癌患者 1 例（3.8%）が呼吸困難と肺臓炎によりオラパリブ投与を中止し、26 例中 4 例（15.4%）が有害事象により用量を変更した。休薬又は減量に至った有害事象は、概してオラパリブ又は原疾患に関連することが知られているものであった。

卵巣癌：卵巣癌患者全体の 25%以上に発現した有害事象は、疲労（70.3%）、悪心（65.6%）、嘔吐（39.1%）、食欲減退（35.9%）及び腹部膨満（25.0%）であった。有害事象の大半（93.0%）は軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）で、卵巣癌患者 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、腹痛、下痢、疲労及びヘモグロビン減少であった。卵巣癌患者 1 例が有害事象（慢性呼吸不全）により死亡したが、治験担当医師はこの事象について、オラパリブとの関連なしと判断した。重篤な有害事象は、卵巣癌患者 10 例（15.6%）において以下の事象が報告された：血小板減少症、左心室機能障害、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。卵巣癌患者 5 例（7.8%）が有害事象によりオラパリブ投与を中止し（腹部膨満 1 例、下痢 2 例、嘔吐 1 例及び末梢性浮腫 1 例）、64 例中 23 例（35.9%）が有害事象により用量を変更した。休薬又は減量に至った有害事象は、概してオラパリブに関連することが知られているものであった（悪心、嘔吐、下痢、疲労及び血液学的障害等）。

D0810C00042 試験：*BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者に対して、オラパリブを 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検、非無作為化、非比較、多施設共同、第 II 相試験

本試験の全詳細は第 5 部 3.5.2 項の治験総括報告書を参照。

主要目的：生殖細胞系列の *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを経口投与したときの有効性を、腫瘍縮小効果により評価する。

主な副次的目的：生殖細胞系列の *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを経口投与したときの有効性を、ORR、PFS、OS、奏効期間（DoR）及び DCR により評価する。生殖細胞系列の *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン：本試験は、単群、非盲検試験であった。オラパリブカプセル剤 400 mg の 1 日 2 回経口投与開始後、定期的に患者を来院させ、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく客観的病勢進行が確認されるまで安全性及び有効性を評価した。病勢進行が確認された患者はオラパリブの投与を中止したが、治験担当医師の判断で他の癌治療を受けることができた。

患者：6 カ国（イスラエル、米国、オーストラリア、ドイツ、スペイン、スウェーデン）の 13 施設で合計 298 例の患者（乳癌 62 例、卵巣癌 193 例、膵臓癌 23 例、前立腺癌 8 例、その他の癌 12 例）がオラパリブの投与を受けた。全 298 例が安全性解析対象集団に組み入れられた。患者は 18 歳以上で、組織診及び／又は細胞診により固形癌であることが確認され、標準治療に抵抗性の、

適切な有効／根治治療がない患者であった。患者は病的変異又は病的変異疑いの g*BRCA* 変異が確認されていることを必須とした。多くの前治療歴を有する本試験の進行癌患者集団の人口統計学的特性は、g*BRCA* 変異の種類に関係なく概ね各腫瘍型を代表するものであった。

有効性の結果：本試験で 298 例中合計 78 例（26.2%）に完全奏効又は部分奏効が認められた。奏効は全ての腫瘍型で認められ、乳癌患者では 62 例中 8 例（12.9%）、卵巣癌患者では 193 例中 60 例（31.1%）、膵臓癌患者では 23 例中 5 例（21.7%）、前立腺癌患者では 8 例中 4 例（50.0%）、その他の癌患者では 12 例中 1 例（8.3%）が奏効を示した。奏効期間の中央値は全体で 208 日であり、乳癌患者では 204 日、卵巣癌患者では 225 日、膵臓癌患者では 134 日、前立腺癌患者では 326.5 日、その他の癌患者では 165 日であった。16 週時の病勢コントロール率は全体で 298 例中 155 例（52.0%）、乳癌患者では 62 例中 23 例（37.1%）、卵巣癌患者では 193 例中 112 例（58.0%）、膵臓癌患者では 23 例中 11 例（47.8%）、前立腺癌患者では 8 例中 5 例（62.5%）、その他の癌患者では 12 例中 4 例（33.3%）であった。6 カ月時点の無増悪生存割合は、乳癌患者では 29.0%、卵巣癌患者では 54.6%、膵臓癌患者では 36.4%、前立腺癌患者では 62.5%であった。12 カ月時点の生存割合は、乳癌患者では 44.7%、卵巣癌患者では 64.4%、膵臓癌患者では 40.9%、前立腺癌患者では 50.0%であった。

安全性の結果：オラパリブの忍容性は全体的に良好であり、本試験で新たな安全性シグナルは検出されなかった。主な有害事象は、疲労（59.1%）、悪心（59.1%）、嘔吐（37.2%）、貧血（32.9%）、下痢（27.2%）及び腹痛（25.8%）であった。298 例中 162 例（54.4%）が CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した。主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血（17.4%）、疲労（6.4%）及び腹痛（5.7%）であった。用量変更に至った有害事象は 120 例（40.3%）で報告された。用量変更を必要とした主な有害事象は、貧血（9.7%）、嘔吐（7%）、疲労（5%）、悪心（3.7%）、血小板減少症（3%）及び腹痛（3%）であった。治験薬の永続的な投与中止に至った有害事象が少数の患者（11 例［3.7%］）で認められ、このうち 9 例（3%）は死亡に至った有害事象として報告された。Hy's Law の基準に該当する可能性のある患者は 4 例であったが、すべての症例で肝機能検査値上昇の別の原因（胆嚢を含む肝転移及び／又は肝臓における病勢進行等）が確認された。

D0810C00008 試験：*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行乳癌患者に KU-0059436 を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検、非比較、国際共同、多施設共同、第 II 相試験

本試験の詳細については第 5 部 3.5.1 項に添付の治験総括報告書を参照されたい。

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（別名 AZD2281 又は KU-0059436）を経口投与したときの有効性を、客観的奏効率に基づき評価する。

主な副次的目的：*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有効性を、様々な時点における病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）及び PFS に基づき評価する。末梢血単核球（PBMC）を用いてオラパリブの薬力学的プロファイルを検討する。*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安全性及び忍容性プロファイルを評価する。*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曝露量を検討する。

試験デザイン：本試験は、国際共同、多施設共同、概念実証、単群、第 II 相試験であった。2 つの逐次投与コホートを設け、1 サイクルを 28 日としてオラパリブカプセル剤を最初に 400 mg 1 日 2 回、以後は 100 mg を 1 日 2 回経口投与した。

患者：*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異を有する進行乳癌の女性患者 54 例を、オラパリブ 100 mg 1 日 2 回群（27 例）及びオラパリブ 400 mg 1 日 2 回群（27 例）に割り付けた。留意すべき点として、治験実施計画書改訂第 ▌版以降、100 mg 1 日 2 回群のうち 23 例は用量を 400 mg 1 日 2 回に増量していた。患者は前治療として化学療法を中央値で 3 レジメン受けていた。

有効性の結果：Per Protocol（PP）解析対象集団において、RECIST に基づく全体的な確定 ORR は 400 mg 1 日 2 回群では 26 例中 11 例（42.3%）及び 100 mg 1 日 2 回群では 24 例中 6 例（25.0%）であった。これに対応する ITT 集団のデータは、400 mg 1 日 2 回群では 27 例中 11 例（40.7%）及び 100 mg 1 日 2 回群では 27 例中 6 例（22.2%）であった。400 mg 1 日 2 回群では、*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%）で客観的奏効が認められた。100 mg 1 日 2 回群では、*BRCA1* 変異を有する患者 14 例中 3 例（21.4%）及び *BRCA2* 変異を有する患者 10 例中 3 例（30.0%）で客観的奏効が認められた。全体的な病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は、400 mg 1 日 2 回群の方が 100 mg 1 日 2 回群よりも高かった（84.6% vs 62.5%）。奏効期間の中央値は、400 mg 1 日 2 回群では 144.0 日（範囲：92～393 日）及び 100 mg 1 日 2 回群では 140.5 日（範囲：55～175 日）であった。腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率（減少）の中央値は、400 mg 1 日 2 回群では–29.4%及び 100 mg 1 日 2 回群では–10.1%であった。PFS の中央値（95% CI）は、400 mg 1 日 2 回群では 193.5（140～226）日（6.5 カ月）及び 100 mg 1 日 2 回群では 122.0（91～167）日（4.1 カ月）であった。

安全性の結果：オラパリブの忍容性は概して良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。主な有害事象は、悪心（57.4%）、疲労（66.7%）、嘔吐（29.6%）、頭痛（29.6%）及び便秘（25.9%）であった。有害事象の大半は軽度から中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、悪心、嘔吐、疲労及び胸水であった。本試験では死亡に至った有害事象はなかった。2 例以上に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）及び呼吸困難（2 例）であった。有害事象によりオラパリブ投与を中止した患者は 1 例のみ（100 mg 1 日 2 回群）で、重篤な有害事象（痙攣）によるものであった。400 mg 1 日 2 回群の 8 例及び 100 mg 1 日 2 回群の 2 例が有害事象により休薬した。400 mg 1 日 2 回群の 9 例及び 100 mg 1 日 2 回群の 1 例が有害事象により用量を減量した。注目すべきは、用量を減量した 100 mg 1 日 2 回群の 1 例が、治験実施計画書改訂第 ▌版の後に用量を 400 mg 1 日 2 回に増量していたことである。全体として、臨床検査所見は、進行した原疾患及び試験開始前からの既存症状を含めて、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。バイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

D0810C00024 試験：進行固形癌患者を対象に 2 種類の AZD2281 経口製剤の相対バイオアベイラビリティを検討する無作為化、2 期クロスオーバー、第 I 相試験

本試験の詳細については第 5 部 3.1.2 項に添付の治験総括報告書を参照されたい。

試験 24 の記述的説明については臨床薬理試験 2.7.2 項を参照。

D0810C00002 試験：進行癌を有する患者を対象にポリ ADP リボースポリメラーゼ 1（PARP 1）を標的とする低分子阻害薬 KU-0059436 の薬物動態学的及び生物学的特性を評価する第 I 相試験

本試験の詳細については第 5 部 3.3.2 項に添付の治験総括報告書を参照されたい。

主要目的：オラパリブの安全性、忍容性、用量制限毒性（DLT）、PARP 阻害用量範囲及び最大耐量（MTD）を検討する。

主な副次的目的：*BRCA* 変異を有する腫瘍の割合を高めた患者集団における薬物動態特性、薬物動態－薬力学関係の特性、抗腫瘍効果、安全性及び有効性の検討（規模拡大期）。

デザイン：非盲検、用量漸増、非無作為化、多施設共同第 I 相試験。本試験は用量漸増期（進行固形癌患者対象）及び規模拡大期（g*BRCA1* 又は g*BRCA2* 変異を有することが確認された卵巣癌、乳癌又は前立腺癌の患者を対象に用量漸増期で特定された推奨用量を投与）で構成された。オラパリブの開始用量は 10 mg 1 日 1 回とした。

患者：実施医療機関 5 施設（英国 2 施設、オランダ、ベルギー及びポーランド各 1 施設）において 98 例の患者（平均年齢：54.7 歳、女性の割合：78.6%、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status［ECOG PS］0～1 の割合：93.9%）が治験薬による治療を受けた。オラパリブの用量は 100 mg 未満 1 日 2 回（22 例）、100 mg 1 日 2 回（5 例）、200 mg 1 日 2 回（58 例）、400 mg 1 日 2 回（8 例）、及び 600 mg 1 日 2 回（5 例）であった。拡大期では 200 mg 1 日 2 回の用量を選択し、ほとんどの患者で同用量を投与した。主な腫瘍型は卵巣癌（患者の 54.1%）及び乳癌（13.3%）であった。60 例（61.2%）は *gBRCA1/2* 変異を有し、49 例は卵巣癌患者であった。

有効性の結果：予備的な臨床効果が認められた。全患者における RECIST ガイドラインに基づく ORR は 14.3%（98 例中 14 例）で、奏効例はすべて *BRCA* 変異が確認された患者又は癌の確かな家族歴を有する患者であった。SD（12 週以上持続）も 19 例で認められ、うち 14 例は *gBRCA* 変異が確認された患者であった。

安全性の結果：10 mg 1 日 1 回から 400 mg 1 日 2 回までの用量範囲におけるオラパリブの忍容性は良好であった。患者全体（98 例）を通じて報告された主な有害事象は悪心（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。ほとんどの有害事象は CTCAE グレード 1 又は 2 であった。本試験では血液学的検査又は血液生化学検査の結果からは安全性の懸念は特定されなかった。600 mg 1 日 2 回投与時に 2 件の用量制限毒性が報告された（CTCAE グレード 4 の血小板減少症及び CTCAE グレード 3 の不眠症）。したがって、MTD は 400 mg 1 日 2 回と判断された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　OlympiAD 試験（転移性乳癌の主要第 III 相試験）

2.7.3.3.1.1　試験デザイン

OlympiAD 試験は、生殖細胞系列の *BRCA1/2* 変異を有する HER2 陰性転移性乳癌患者を対象として、オラパリブと医師が選択した化学療法の有効性と安全性を比較検討する非盲検無作為化第 III 相試験であった。

患者を 2：1 の比率でオラパリブ錠 300 mg の 1 日 2 回投与又は以下の医師が選択した化学療法のいずれかに無作為割付けした。

- カペシタビン 2500 mg/m^2（2 回に分割）を、21 日を 1 サイクルとして、14 日間連続で経口投与
- ビノレルビン 30 mg/m^2 を、21 日を 1 サイクルとして、1 日目と 8 日目に静脈内投与
- エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 又はエリブリン（活性成分）1.23 mg/m^2 を、21 日を 1 サイクルとして、1 日目と 8 日目に静脈内投与

なお、日本においてカペシタビン及びビノレルビンの投与量は以下のとおりであった。

- カペシタビン 3000 mg（体表面積 1.33 m^2 未満）、3600 mg（体表面積 1.33 m^2 以上 1.57 m^2 未満）、4200 mg（体表面積 1.57 m^2 以上 1.81 m^2 未満）又は 4800 mg（体表面積 1.81 m^2 以上）（2 投与に分ける）を 1 サイクル 21 日として 14 日間連日経口投与
- ビノレルビン 25 mg/m^2 を 1 サイクル 21 日として 1 日目と 8 日目に静脈内投与

OlympiAD 試験のフローチャートを図 2に示す。無作為割付けにあたり、転移性乳癌に対する化学療法による前治療歴の有無、ER 及び／又は PgR 陽性 vs ER 及び PgR 陰性、乳癌に対する白金製剤による前治療歴の有無により患者を層別化した。

2.7.3.3.1.2 主要目的

OlympiAD 試験の主要目的は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR の評価データを用いた PFS により、オラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）の有効性を比較検討することであった。

2.7.3.3.1.3 主な副次的目的

OlympiAD 試験の主な副次的目的は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR の評価データを用いて OS、PFS2 及び ORR を評価すること、EORTC QLQ-C30 の全般的 QoL 尺度により全般的な健康関連 QoL を評価すること、並びにオラパリブの曝露量、安全性及び忍容性を評価することであった。

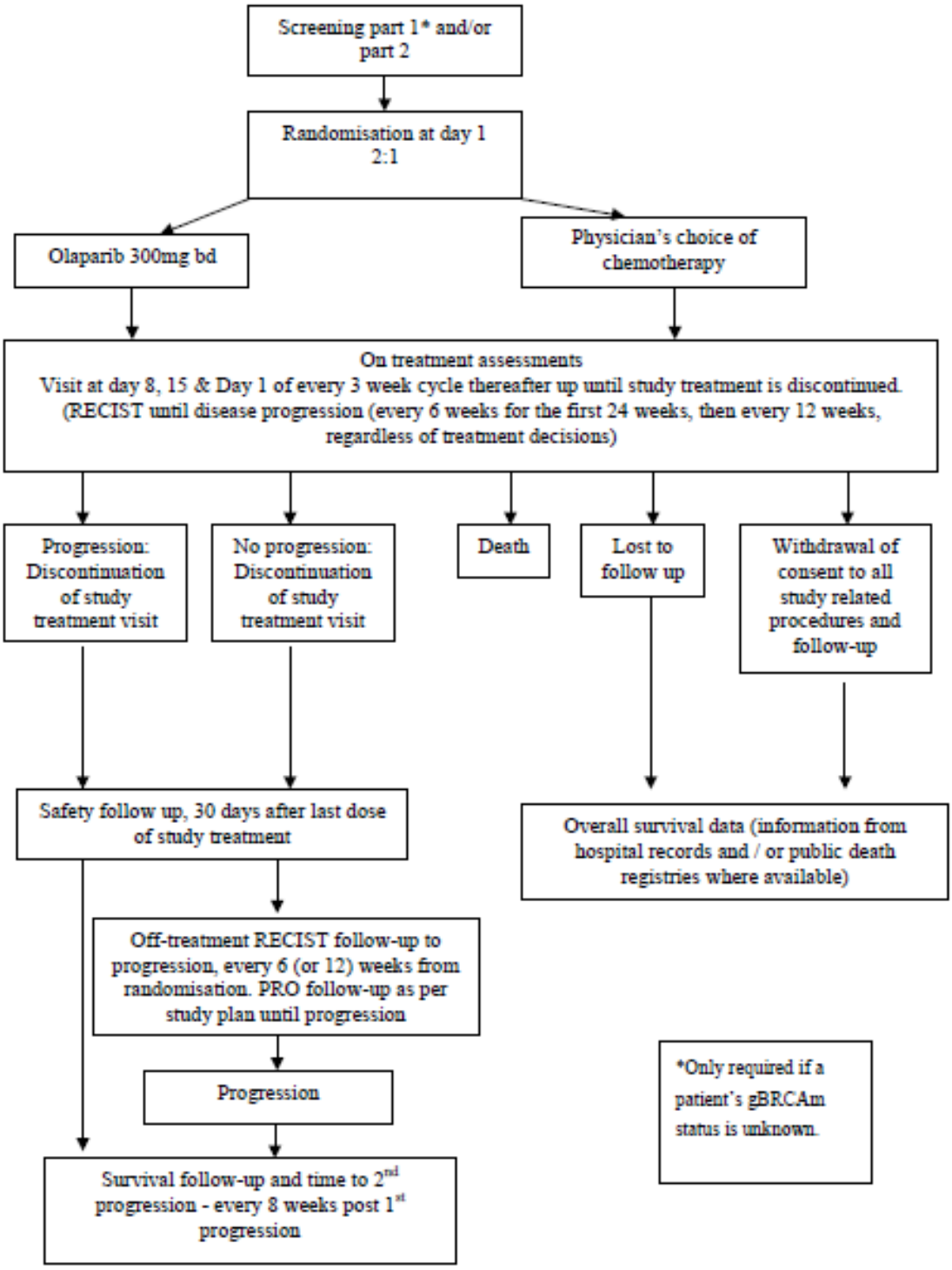


図 2　　試験のフローチャート

bd：1 日 2 回、g*BRCA*：生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子、PRO：患者の自己評価による医療効果、RECIST：Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 1 から引用

2.7.3.3.1.4　　主な選択基準／除外基準

本試験に参加する全ての患者は、術前／術後補助化学療法又は転移後の治療として、アントラサイクリン系薬剤の投与歴があり（禁忌でない限り）、タキサン系薬剤の投与を受けた転移性乳癌患者であることを要件とした。転移に対する細胞傷害性化学療法の前治療数は 2 レジメン以下とした。すなわち、適格な患者は、一次治療、二次治療又は三次治療としての単剤化学療法に適していることとした。

転移性乳癌に対する白金製剤による前治療は、白金製剤の投与中に病勢進行が認められていなければ、許容された。また、乳癌以外の癌（卵巣癌等）に対する根治目的の治療として白金製剤の投与を受けた場合は、組入れ前の 5 年以上の間に再発が認められていなければ組入れ可とし、乳癌に対する術前／術後補助化学療法として白金製剤の投与を受けた場合は、白金製剤の最終投与から無作為割付けまでに 12 カ月以上経過していれば組入れ可能とした。

2.7.3.3.1.4.1　　主な選択基準

OlympiAD 試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- 組織診又は細胞診によって転移性乳癌が確認された 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の男性又は女性。RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく正確な評価が可能な病変（測定可能病変及び／又は測定不能病変）がベースライン時に認められ、以後も繰り返し評価が可能であること。
- 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）生殖細胞系列の *BRCA1* 又は *BRCA2* の変異が確認されている患者。
- 術前／術後補助化学療法又は転移病変に対する治療として、禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤（ドキソルビシン、エピルビシン等）及びタキサン系薬剤（パクリタキセル、ドセタキセル等）の投与歴のある患者。
- 進行乳癌に対する白金製剤（単剤療法又は併用療法としてのシスプラチン又はカルボプラチン）の投与を受けた場合は、白金製剤の投与中に病勢進行が認められていなければ組入れ可能とした。また、乳癌以外の癌（卵巣癌等）に対する前治療において根治目的で白金製剤の投与を受けた場合は、組入れ前の 5 年以上の間に再発が認められていなければ組入れ可とし、乳癌に対する術前／術後補助療法として白金製剤の投与を受けた場合は、白金製剤の最終投与から無作為割付けまでに 12 カ月以上経過していれば組入れ可能とした。
- エストロゲン及び／又はプロゲステロン受容体陽性の患者は、術前／術後補助療法若しくは転移病変に対する治療として 1 種類以上の内分泌療法を受けたが進行した場合、又は担当医が内分泌療法は不適切であると判断した場合に組入れ可能とした。
- 治験薬投与開始前 28 日以内の臓器及び骨髄機能が正常であった患者。
- 無作為割付け前 21 日以内の ECOG PS が 0 又は 1 であった患者。
- 中枢神経系転移の治療歴がある患者は、治験実施計画書に規定された中枢神経系転移に関する基準を満たせば組入れ可とした。

2.7.3.3.1.4.2 主な除外基準

OlympiAD 試験の主な除外基準は以下のとおりであった。

- *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 変異が病的でないと考えられる（例えば、「臨床的意義が不確かな変異」、「意義不明の変異」、「良性と考えられる多型（favor polymorphism）」又は「良性多型（benign polymorphism）」等）。
- 転移病変に対する細胞傷害性化学療法の前治療歴が 3 レジメン以上の患者。ただし、ホルモン療法及び非ホルモン製剤による標的療法の前治療は、細胞傷害性化学療法の前治療歴としてカウントしない。
- 細胞傷害性化学療法又は非ホルモン製剤による標的療法の前治療は、無作為割付けの 22 日前までに完了していなければならない。内分泌療法は無作為割付けの 7 日前までに中止し、緩和目的の放射線治療は無作為割付けの 14 日前までに完了していなければならない。他の治験薬の投与を受けた場合は、無作為割付けの 31 日前まで又は半減期の 5 倍の期間より前（いずれか長い方）までに完了していなければならない。
- オラパリブを含む PARP 阻害薬による治療を過去に受けたことがある患者。
- HER2 陽性（免疫組織染色法による染色強度スコアが 3+又は in-situ ハイブリダーゼーション法による遺伝子増幅度が 2.0 以上）の患者。
- 過去に大手術を受けた場合は、治験薬投与開始の 15 日前までに手術の影響が消失していなければならない。
- 二次性悪性腫瘍を併発している患者。ただし、適切に治療を受けている非黒色腫皮膚癌、根治治療を受けている子宮頸部上皮内癌、非浸潤性乳管癌（DCIS）、ステージ 1、グレード 1 の子宮内膜癌、又は組入れ前 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は組入れ可。
- 脱毛症及び CTCAE グレード 2 の末梢性ニューロパチーを除き、過去の癌治療による骨髄異形成症候群／治療関連の急性骨髄性白血病又は持続的な毒性（CTCAE グレード 2 以上）が認められる患者。
- 免疫不全患者（血清学的検査によりヒト免疫不全ウイルス陽性であることがわかっている患者等）。
- 重篤なコントロールできない内科的障害、非悪性全身性疾患又は活動性のコントロールできない感染症により、高リスクと考えられる患者。
- オラパリブ又はオラパリブの賦形剤に対する過敏症を有する患者。

2.7.3.3.1.5 解析方法

PFS の解析では、層別因子で層別化した log-rank 検定を用いて p 値を求め、tie の取扱いには Breslow 法を用いた。HR 及び信頼区間（CI）は log-rank 検定から求めた。HR（オラパリブ群 vs 化学療法群）とその 95% CI 及び P 値を提示した（HR が 1 未満の場合、オラパリブが優位であることを示す）。

患者を無作為割付けしたため、人口統計学的要因は投与群間で概ね均衡がとれていた。

2.7.3.3.1.6 感度分析

PFS について以下の感度分析を実施した。

- Myriad CDx 検査で g*BRCA* 変異が確認できなかった患者を除外
- 非層別化 log-rank 検定
- 無作為割付け時点の病勢進行（progressive disease）の影響
- 更に層別化 log-rank 検定を用い、時間バイアス、脱落（attrition）バイアス、診断（ascertainment）バイアスの可能性について検討した（PFS は治験担当医師の評価に基づく）。
- 層別因子の判定に、IVRS／Web を使った応答による登録システムの代わりに eCRF データを用いた。

逸脱バイアスについては、治験実施計画書に規定された基準を満たさなかったため、感度分析を実施しなかった。

2.7.3.3.1.7 *BRCA* 変異の有無

OlympiAD 試験では、対象患者は全例、無作為割付け前に g*BRCA* 変異を有していることを必要条件とした。無作為割付け前に g*BRCA* 変異を有することが判明している患者を、その結果に基づき組入れ可とした。試験への組入れ時点で、55%（302 例中 167 例）の患者は *gBRCA* 変異の状態が事前に判明していたが、残りの患者は組入れ時に検査が行われた。*gBRCA* 変異の状態が事前に判明していた 167 例中 164 例については Myriad BRACAnalysis CDx®にてレトロスペクティブに再検査を実施して確認した。残り 3 例は Myriad BRACAnalysis CDx®による再検査を行わなかった。このうち、2 例は再検査用のサンプルを採取できず、他の 1 例は再検査が実施されなかった。g*BRCA* 変異の有無が不明の患者のうち、中国人以外の患者は Myriad 社での中央検査により判定した。中国人患者については、BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）で g*BRCA* 変異について検査した。次いで、サンプル輸出許可が得られた中国人患者を含め、無作為割付けされた全ての患者のサンプルを Myriad BRACAnalysis CDx® にて検査した。

Myriad *gBRCAm* と確定されなかった患者が 5 例存在し、うち、2 例は g*BRCA* 変異を有しないことが確認され（Mysiad CDx による検査結果：*gBRCA* VUS）、3 例は Myriad CDx による検査が実施されなかった（表 4）。Myriad g*BRCAm* が確認されなかった g*BRCA* VUS の 1 例は、スクリーニング時に Myriad CLIA 法にて g*BRCAm* が確認されていた日本人のオラパリブ群の 1 例であった。これら 5 例は Myriad CDx g*BRCAm* 集団（サブグループ）から除外した。

実施医療機関での生殖細胞検査と Myriad 社での生殖細胞検査により *BRCA* 変異の有無が判定された患者では、両検査結果の一致率は非常に高かった（167 例中 163 例［97.6%］、表 4）。

表 4 OlympiAD 試験：実施医療機関と Myriad の検査による生殖細胞系列の *BRCA* 変異状態（最大解析対象集団）

投与	実施医療機関における検査	Myriad CDx による検査			
		g*BRCAm*	g*BRCA* VUS	g*BRCAwt*	不明
オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回 (N=205)	g*BRCAm*	115 (56.1)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
	実施せず	87 (42.4)	1 (0.5)	0	0
医師が選択した化学療法 [a] (N=97)	g*BRCAm*	48 (49.5)	0	0	2 (2.1)
	実施せず	47 (48.5)	0	0	0
合計	g*BRCAm*	163 (54.0)	1 (0.3)	0	3 (1.0)

表 4　OlympiAD 試験：実施医療機関と Myriad の検査による生殖細胞系列の *BRCA* 変異状態（最大解析対象集団）

投与	実施医療機関における検査	Myriad CDx による検査			
		g*BRCAm*	g*BRCA* VUS	g*BRCAwt*	不明
(N=302)	実施せず	134 (44.4)	1 (0.3)	0	0

[a] カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、g*BRCAm*：*BRCA* 変異陽性、VUS：意義不明の変異、wt：野生型
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.9.1 から引用

変異の種類は予想されるものであり、主な種類はフレームシフト変異及びナンセンス変異であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.9.2）。

OlympiAD 試験の症例では、*tBRCA* 変異の検査は行っていない。

OlympiAD 試験で採用した *BRCA* 変異の検査及び分類方法に関する詳細な内容については、文書「オラパリブの臨床試験における *BRCA* 遺伝子診断検査」を参照のこと（第 5 部 3.5.3.1 項参照）。

2.7.3.3.1.8　患者の内訳

2016 年 12 月 9 日のデータカットオフ時点での患者の内訳を、最大解析対象集団（FAS）及び Myriad CDx g*BRCAm* サブグループについて以下に示す（表 5）。FAS の患者の組入れは世界 19 カ国（欧州［47%］、アジア［29%］、米国［21%］、及びその他の国・地域［3%］）の 206 施設で行った。組入れ率が 1 位の国は米国（21.2%）で、次いで中国（13.6%）、イタリア（7.9%）、日本（7.9%）、及び韓国（6.6%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.7）。

本試験に組み入れた全患者のうち、42 例はスクリーニングで脱落となり、無作為割付けされなかった。無作為割付けされた患者のうち、98%が治験薬の投与を受けた。オラパリブ群では治験薬の投与を受けなかった患者はいなかったが、医師が選択した化学療法群（以下、化学療法群）では 6 例が治験薬の投与を受けなかった。FAS 及び Myriad CDx g*BRCA* サブグループのいずれにおいても、治験薬の投与を中止した患者の大多数（いずれの投与群でも 70%超）は、病勢進行が中止理由であった（表 5）。有害事象による投与中止は少数であった（FAS のオラパリブ群で 4.9%、化学療法群で 6.6%）。FAS の患者のうち、データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた患者はオラパリブ群 36 例（17.6%）、化学療法群 3 例（3.3%）であった。

化学療法群において、最も高頻度に選択された化学療法剤はカペシタビン（42.3%）であり、次いでエリブリン（35.1%）及びビノレルビン（16.5%）の順であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書の表 11.1.1）。

Myrid CDx *gBRCAm* と確認された患者についてみると、患者の内訳は FAS の患者の内訳とほぼ同様であった。

本試験に組み入れた日本人患者（オラパリブ群 15 例、化学療法群 9 例）のうち、96%が治験薬投与を受けたが、化学療法群の 1 例は治験薬の投与を受けなかった。化学療法群で治験薬投与を受けた 8 例のうち、4 例がカペシタビン、4 例がエリブリンの投与を受け、ビノレルビンの投与を受けた日本人患者はなかった。データカットオフ時点で、日本人患者集団のオラパリブ群の

27%が治験薬の投与を継続していたが、化学療法群では治験薬の投与継続投与例はなかった。治験薬投与を中止した患者の大多数は、病勢進行が中止理由であった。日本人集団の化学療法群の1 例において、有害事象による投与中止が認められたが、オラパリブ群において、有害事象による投与中止はなかった。

表 5　　OlympiAD 試験：患者の内訳

	最大解析対象集団			Myriad CDx g*BRCAm*			日本人集団		
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 n (%)	医師が選択した化学療法 [a] n (%)	合計 n (%)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 n (%)	医師が選択した化学療法 [a] n (%)	合計 n (%)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 n (%)	医師が選択した化学療法 [a] n (%)	合計 n (%)
登録数 [b]			344			318			28
割付け例数 [c]	205 (100)	97 (100)	302 (100)	202 (100)	95 (100)	297 (100)	15 (100)	9 (100)	24 (100)
投与例数 [d]	205 (100)	91 (93.8)	296 (98.0)	202 (100)	91 (95.8)	293 (98.7)	15 (100)	8 (88.9)	23 (95.8)
データカットオフ時点で投与を継続中の患者 [e]	36 (17.6)	3 (3.3)	39 (13.2)	36 (17.8)	3 (3.3)	39 (13.3)	4 (26.7)	0	4 (17.4)
投与中止に至った患者 [e]	169 (82.4)	88 (96.7)	257 (86.8)	166 (82.2)	88 (96.7)	254 (86.7)	11 (73.3)	8 (100)	19 (82.6)
客観的病勢進行	149 (72.7)	68 (74.7)	217 (73.3)	146 (72.3)	68 (74.7)	214 (73.0)	10 (66.7)	7 (87.5)	17 (73.9)
有害事象	10 (4.9)	6 (6.6)	16 (5.4)	10 (5.0)	6 (6.6)	16 (5.5)	0	1 (12.5)	1 (4.3)
患者の意思	7 (3.4)	9 (9.9)	16 (5.4)	7 (3.5)	9 (9.9)	16 (5.5)	1 (6.7)	0	1 (4.3)
その他	3 (1.5)	5 (5.5)	8 (2.7)	3 (1.5)	5 (5.5)	8 (2.7)	0	0	0
データカットオフ時点で休薬していた患者	68 (33.2)	41 (42.3)	109 (36.1)	68 (33.7)	40 (42.1)	108 (36.4)	5 (33.3)	4 (44.4)	9 (37.5)
治験中止に至った患者	101 (49.3)	53 (54.6)	154 (51.0)	98 (48.5)	52 (54.7)	150 (50.5)	6 (40.0)	5 (55.6)	11 (45.8)
死亡	94 (45.9)	46 (47.4)	140 (46.4)	91 (45.0)	46 (48.4)	137 (46.1)	5 (33.3)	4 (44.4)	9 (37.5)
同意撤回	5 (2.4)	7 (7.2)	12 (4.0)	5 (2.5)	6 (6.3)	11 (3.7)	1 (6.7)	1 (11.1)	2 (8.3)
追跡不能	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
その他	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0

[a] カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
[b] 同意を取得した。
[c] 組み入れた患者のうち 42 例はスクリーニングで脱落となり、無作為割付けされなかった。
[d] 医師が選択した化学療法群に無作為割付けされた患者のうち、6 例は自由意思により同意を撤回し、治験薬の投与を受けずに試験を中止した。
[e] パーセンテージは治験薬投与を受けた患者数を分母に算出した。

g*BRCAm*：生殖細胞系列 *BRCA* 変異
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.1、表 11.1.1m、日本人集団における表 11.1.1j から引用

2.7.3.3.1.9　人口統計学的特性及びその他の基準値特性

OlympiAD 試験の FAS では、全ての層別因子をはじめとする人口統計学的特性及びその他の基準値特性（疾患特性）は投与群間でほぼ均衡がとれていた（表 6）。患者の大多数は女性であったが、男性もオラパリブ群で 2.4%、医師が選択した化学療法群で 2.1%の割合で含まれていた。また、患者の大多数は白人であり、その他は主にアジア人であった。本試験に参加した患者集団は、申請する効能・効果（適応症）を代表するものと考えられた。

両投与群とも患者の大多数については ECOG PS が 0 であったが、ECOG PS が 0 であった患者の割合はオラパリブ群でわずかに高かった。患者は全例、治験実施計画書に規定された必要条件に合致する転移性乳癌を有していた。また、患者の大多数は低分化型の腫瘍であった。試験への組入れ時点に進行していた患者の割合は投与群間で均衡がとれていた。患者の約 50%はトリプルネガティブ乳癌であり、残り 50%は ER 及び／又は PgR 陽性の乳癌であり、投与群間でもそれらの比率は均衡がとれていた。患者の大多数は、初回診断時には転移がみられない再発性の転移性乳癌であった。

各投与群の患者は、転移性乳癌に対する前治療として中央値として 1 レジメンの化学療法を受けていた。なお、約 30%の患者は乳癌に対する化学療法歴がなかった。また、約 30%の患者は乳癌に対する前治療として白金製剤による治療を受けていた。

Myriad CDx g*BRCAm* サブグループの人口統計学的特性及びその他の基準値特性は FAS と同様であった（表 6）。

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、投与群間で概ね均衡がとれており、全体集団と一貫していた。日本人集団では、オラパリブ群に男性患者 1 例が含まれていた。また、転移性乳癌に対する前治療として化学療法を受けていた患者は、化学療法群と比較してオラパリブ群で低く、大部分の患者は白金製剤投与歴がなかった。日本人集団の 3 分の 2 以上（オラパリブ群 67%、化学療法群 78%）はトリプルネガティブ乳癌であり、この割合は全体集団よりも高かった。

表 6　OlympiAD 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値特性（最大解析対象集団及び Myriad CDx g*BRCAm* サブグループ）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCAm*		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=205)	医師が選択した化学療法 [a] (N=97)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=202)	医師が選択した化学療法 [a] (N=95)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=15)	医師が選択した化学療法 [a] (N=9)
人口統計学的特性						
年齢（歳）						
平均（SD）	45.0 (10.9)	45.9 (10.3)	45.2 (10.9)	46.0 (10.4)	44.3 (12.70)	52.1 (8.25)
中央値（範囲）	44.0 (22 – 76)	45.0 (24 – 68)	44.0 (22 – 76)	45.0 (24 – 68)	39.0 (30 – 67)	49.0 (42 – 66)
年齢層（歳）、n (%)						
<50	138 (67.3)	63 (64.9)	136 (67.3)	62 (65.3)	10 (66.7)	5 (55.6)
≥50 to <65	56 (27.3)	30 (30.9)	55 (27.2)	29 (30.5)	3 (20.0)	3 (33.3)

表 6　OlympiAD 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値特性（最大解析対象集団及び Myriad CDx g*BRCAm* サブグループ）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCAm*		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=205)	医師が選択した化学療法 [a] (N=97)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=202)	医師が選択した化学療法 [a] (N=95)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=15)	医師が選択した化学療法 [a] (N=9)
≥65	11 (5.4)	4 (4.1)	11 (5.4)	4 (4.2)	2 (13.3)	1 (11.1)
性別、n (%)						
女性	200 (97.6)	95 (97.9)	197 (97.5)	93 (97.9)	14 (93.3)	9 (100)
男性	5 (2.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	2 (2.1)	1 (6.7)	0
人種、n (%)						
白人	134 (65.4)	63 (64.9)	132 (65.3)	61 (64.2)	0	0
アジア人	66 (32.2)	28 (28.9)	65 (32.2)	28 (29.5)	15 (100)	9 (100)
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	4 (4.1)	1 (0.5)	4 (4.2)	0	0
その他	4 (2.0)	2 (2.1)	4 (2.0)	2 (2.1)	0	0
民族、n (%)						
ヒスパニック又はラテン系	11 (5.4)	6 (6.2)	11 (5.4)	6 (6.3)	0	0
ヒスパニック又はラテン系以外	194 (94.6)	91 (93.8)	191 (94.6)	89 (93.7)	15 (100)	9 (100)
疾患特性						
ECOG PS, n (%)						
(0) 通常の活動	148 (72.2)	62 (63.9)	146 (72.3)	60 (63.2)	13 (86.7)	7 (77.8)
(1) 活動に制約あり	57 (27.8)	35 (36.1)	56 (27.7)	35 (36.8)	2 (13.3)	2 (22.2)
Myriad での g*BRCA* 状態の確認						
BRCA1	114 (55.6)	50 (51.5)	114 (56.4)	50 (52.6)	10 (66.7)	5 (55.6)
BRCA2	84 (41.0)	45 (46.4)	84 (41.6)	45 (47.4)	4 (26.7)	4 (44.4)
BRCA1 及び *BRCA2*	4 (2.0)	0	4 (2.0)	0	0	0
不明 [b]	3 (1.5)	2 (2.1)	NA	NA	1 (6.7)	0
腫瘍特性						
診断時の腫瘍グレード						
高分化型 (G1)	5 (2.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	2 (2.1)	0	0
中分化型 (G2)	52 (25.4)	23 (23.7)	52 (25.7)	22 (23.2)	1 (6.7)	4 (44.4)
低分化型 (G3)	108 (52.7)	55 (56.7)	106 (52.5)	54 (56.8)	12 (80.0)	4 (44.4)
未分化型 (G4)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	0	0	0
評価不能 (GX)	27 (13.2)	15 (15.5)	26 (12.9)	15 (15.8)	1 (6.7)	1 (11.1)

表 6　OlympiAD 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値特性（最大解析対象集団及び Myriad CDx g*BRCAm* サブグループ）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCAm*		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=205)	医師が選択した化学療法 [a] (N=97)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=202)	医師が選択した化学療法 [a] (N=95)	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回 (N=15)	医師が選択した化学療法 [a] (N=9)
不明	9 (4.4)	2 (2.1)	9 (4.5)	2 (2.1)	1 (6.7)	0
無作為割付け時の乳癌進行の有無						
あり	159 (77.6)	73 (75.3)	157 (77.7)	71 (74.7)	15 (100)	8 (88.9)
初回診断時における転移病変 [c]						
あり	26 (12.7)	12 (12.4)	NC	NC	NC	NC
内分泌療法						
転移性乳癌	68 (33.2)	30 (30.9)	NC	NC	NC	NC
局所性乳癌（アジュバント／ネオアジュバント）	80 (39.0)	36 (37.1)	NC	NC	NC	NC
層別因子 (IVRS data)						
転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無 [d]、n (%)						
なし	59 (28.8)	28 (28.9)	NC	NC	11 (73.3)	3 (33.3)
あり	146 (71.2)	69 (71.1)	NC	NC	4 (26.7)	6 (66.7)
ER 及び PgR の状態 [e]、n (%)						
ER 及び／又は PgR 陽性	103 (50.2)	49 (50.5)	103 (51.0)	48 (50.5)	5 (33.3)	2 (22.2)
ER 及び PgR 陰性	102 (49.8)	48 (49.5)	99 (49.0)	47 (49.5)	10 (66.7)	7 (77.8)
乳癌に対する白金製剤使用の有無、n (%)[f]						
あり	60 (29.3)	26 (26.8)	NC	NC	1 (6.7)	0

[a] カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

[b] 不明とされた患者は Myriad CDx g*BRCA* 検査によって g*BRCA* 変異陽性が確認されなかった。実施医療機関又は Mriad CLIA 法による検査でオラパリブ群の 3 例は *BRCA1* 変異陽性と判定され、化学療法群の 1 例は *BRCA1* 変異陽性、別の 1 例は *BRCA2* 変異陽性と判定されていた。

[c] 乳癌初回診断時の転移病変

[d] なお、eCRF データにおいては、オラパリブ群の 68 例、化学療法群の 31 例は転移性乳癌に対して化学療法による前治療を受けていなかった。
[e] なお、eCRF データにおいては、オラパリブ群の 102 例、化学療法群の 47 例は ER 及び／又は PgR 陽性であった。[redacted]（非日本人）は PgR 状態の評価がなかったが、無作為割付け時に ER 陰性及び PgR 陰性サブグループに層別化された。当該症例は eCRF データの要約から除外された。
[f] eCRF から、オラパリブ群の 55 例、化学療法群の 21 例は乳癌に対して白金製剤による前治療を受けていた。
BRCA：乳癌感受性遺伝子、CDx：コンパニオン診断薬、CR：完全奏効、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、ER：エストロゲン受容体、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*、IVRS：電話を使った音声応答による登録システム、NA：該当なし、NC：算出せず、PgR：プロゲステロン受容体、PR：部分奏効、SD：標準偏差
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.4、表 11.1.4m、表 11.1.6、表 11.1.8、表 11.1.8m、表 11.1.10.2、表 11.1.10.4、表 11.1.10.4m 及び表 11.1.11、日本人集団における表 11.1.4j、表 11.1.6j 及び表 11.1.8j から引用

2.7.3.3.1.10 治験実施計画書からの逸脱

本試験において少なくとも 1 つの「重大な」逸脱（有効性の評価に影響を及ぼしうる逸脱と定義）があったと判断された患者の割合は全体で 4.0%であった。これらの逸脱例の割合は投与群間でほぼ均衡がとれていた（オラパリブ群 3.9%、化学療法群 4.1%）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.2）。OlympiAD 試験で報告された主な逸脱は、試験の全般的な結論に影響を及ぼした可能性はないと判断された。

日本人集団において、重大な逸脱例はなかった。

2.7.3.3.1.11 全般的な曝露状況

OlympiAD 試験では、総投与期間の中央値は、化学療法群（105 日［約 3.5 カ月］）よりもオラパリブ群（251 日［約 8.3 カ月］）の方が約 2.5 倍長かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.1 参照）。

有害事象によるオラパリブの減量及び有害事象による化学療法の投与延期は、それぞれオラパリブ群の患者の 25.4%及び医師が選択した化学療法群の 30.8%で報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.1 参照）。

有害事象による休薬は、オラパリブ群の患者の 35.1%及び化学療法群の 27.5%で報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.2 参照）。

両投与群とも、相対用量強度及び percentage intended dose は高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.1 参照）。

日本人集団における、総投与期間の中央値は、化学療法群（約 4.2 カ月）と比較して、オラパリブ群（約 8.3 カ月）の方が約 2 倍長く、全体集団と同様であった。オラパリブ群で休薬した患者の割合は、化学療法群で投与延期した患者の割合と比較して高く、全体集団のオラパリブ群と比較しても高かった。有害事象により休薬／投与延期した患者の割合は、両群とも同程度で、全体集団と類似していた。減量した患者の割合は両群において同程度で、有害事象による減量は両群で全体集団と類似していた。

2.7.3.3.1.12 有効性の結果

OlympiAD 試験で得られた有効性評価項目の結果の要約を表 7及び図 3に示す。

表 7　　OlympiAD 試験：有効性評価項目の結果（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCAm*		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
PFS（BICR の評価に基づく）						
イベント数：患者総数（%）	163:205 (79.5)	71:97 (73.2)	160:202 (79.2)	71:95 (74.7)	11:15 (73.3)	7:9 (77.8)
PFS の中央値（月）	7.03	4.17	7.39	4.17	5.68	4.27
HR (95% CI)	0.58 (0.43, 0.80)		0.57 (0.41, 0.78)		0.45 (0.15, 1.32)	
P 値（両側）	0.0009		0.0005		—	
PFS2						
イベント数：患者総数（%）	104:205 (50.7)	53:97 (54.6)	102:202 (50.5)	53:95 (55.8)	8:15 (53.3)	6:9 (66.7)
PFS2 の中央値（月）	13.17	9.26	13.24	9.26	13.24	9.72
HR (95% CI)	0.57 (0.40, 0.83)		0.56 (0.39, 0.82)		0.57 (0.18, 1.79)	
P 値（両側）	0.0033		0.0024		—	
OS						
イベント数：患者総数（%）	94:205 (45.9)	46:97 (47.4)	91:202 (45.0)	46:95 (48.4)	5:15 (33.3)	4:9 (44.4)
OS の中央値（月）	19.25	19.61	19.38	19.61	NC	19.61
HR (95% CI)	0.90 (0.63, 1.29)		0.86 (0.60, 1.25)		0.93 (0.23, 3.72)	
P 値（両側）	0.5665		0.4348		—	
TFST						
イベント数：患者総数（%）	154:205 (75.1)	85:97 (87.6)	151:202 (74.8)	85:95 (89.5)	NC	NC
TFST の中央値（月）	9.36	4.21	9.40	4.21	—	—
HR (95% CI)	0.34 (0.24, 0.47)		0.33 (0.23, 0.45)		—	—
P 値（両側）	<0.0001		<0.0001		—	
TSST						
イベント数：患者総数（%）	122:205 (59.5)	69:97 (71.1)	119:202 (58.9)	69:95 (72.6)	NC	NC
TSST の中央値（月）	14.26	10.51	14.26	10.51	—	—
HR (95% CI)	0.53 (0.38, 0.74)		0.52 (0.37, 0.72)		—	—
P 値（両側）	0.0002		0.0001		—	
ORR（BICR の評価に基づく）						
客観的奏効例数：測定可能病変を有する患者の総数、n（%）	100:167 (59.9)	19: 66 (28.8)	NC	NC	9:13 (69.2)	1:6 (16.7)
DoR（BICR の評価に基づく） [b]						

表 7　　OlympiAD 試験：有効性評価項目の結果（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCAm*		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
中央値（範囲〔日〕）	196 (151, 218)	216 (98, 372)	NC	NC	127 (39, 218)	372 (NC, NC)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
b　奏効期間は、CR／PR が最初に確認された時点から、病勢の進行日まで、又は進行しなかった場合若しくは 2 回以上の来院を行わなかった後に進行した場合は、最終の評価可能な RECIST 判定までの期間とした。
bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、BICR：盲検下独立中央評価、CI：信頼区間、DCO：データカットオフ、DoR：奏効期間、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*、HR：ハザード比、NC：算出せず、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行までの期間、TFST：最初の後治療までの期間、TSST：2 番目の後治療までの期間
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.2.1、表 11.2.1.2.1m、表 11.2.1.3、表 11.2.1.3m、表 11.2.3.2、表 11.2.3.2m、表 11.2.3.6、表 11.2.3.6m、表 11.2.4.2、表 11.2.4.2m、表 11.2.4.4、表 11.2.4.4m、表 11.2.5.1、表 11.2.5.1m、表 11.2.5.2、表 11.2.5.2m、表 11.2.6.1、表 11.2.6.1m、表 11.2.6.2、表 11.2.6.2m 及び表 11.2.7.3.1、日本人集団における表 11.2.1.2.1j、表 11.2.1.3j、表 11.2.3.2j、表 11.2.3.6j、表 11.2.4.2j、表 11.2.4.4j、表 11.2.7.3.1j 及び表 11.2.7.2j から引用

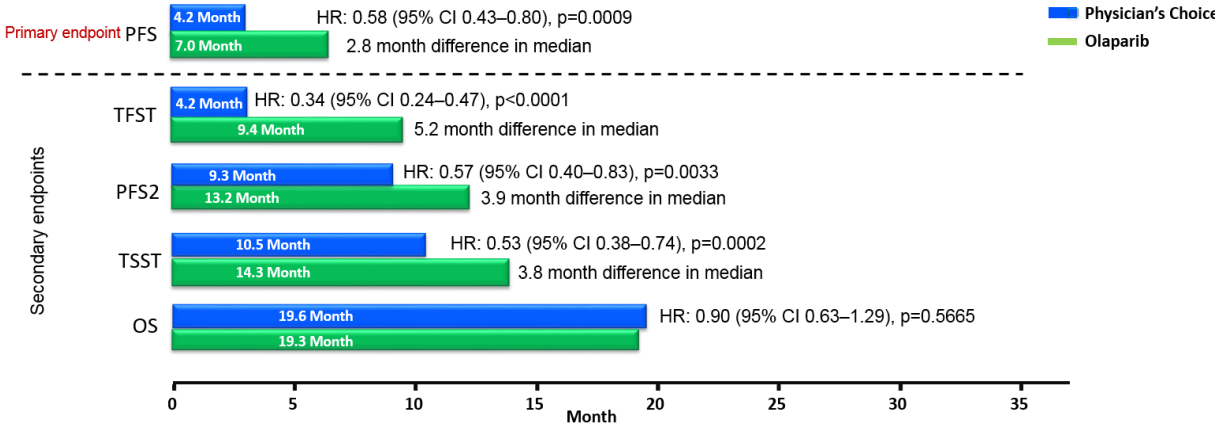


図 3　　OlympiAD 試験：重要な有効性の結果の概略図（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

CI：信頼区間、HR：ハザード比、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行までの期間、TFST：最初の後治療開始までの期間、TSST：2 番目の後治療開始までの期間
表 7より作成

2.7.3.3.1.12.1　　無増悪生存期間（PFS）

オラパリブ群では、化学療法群と比較して統計学的に有意な PFS（BICR による評価）の改善が認められた（表 7）。この PFS の延長は、効果の大きさから、臨床的に重要であり、オラパリ

ブ群では化学療法群に比較し病勢進行又は死亡のリスクが 42%減少し、PFS の中央値が 2.8 カ月延長した（PFS 中央値の相対的改善率 67%に相当）。日本人集団においても、オラパリブ群で PFS の延長が認められ、全体集団と一貫した結果が得られた（表 7）。日本人集団のベースライン特性は概ね投与群間で均衡がとれており、数値上認められた不均衡（ECOG PS、転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無、ホルモン受容体の状態、乳癌に対する白金製剤使用の有無）が結果に及ぼす影響についても検討したが、これらの不均衡による有効性の結論への影響は認められなかった。

Myriad CDx g*BRCAm* サブグループの PFS に関する結果は、FAS での結果と一貫していた（表 7）。

FAS を対象とした PFS の主要解析で得られた Kaplan-Meier プロットを図 4（全体集団）及び図 5（日本人集団）に示す。

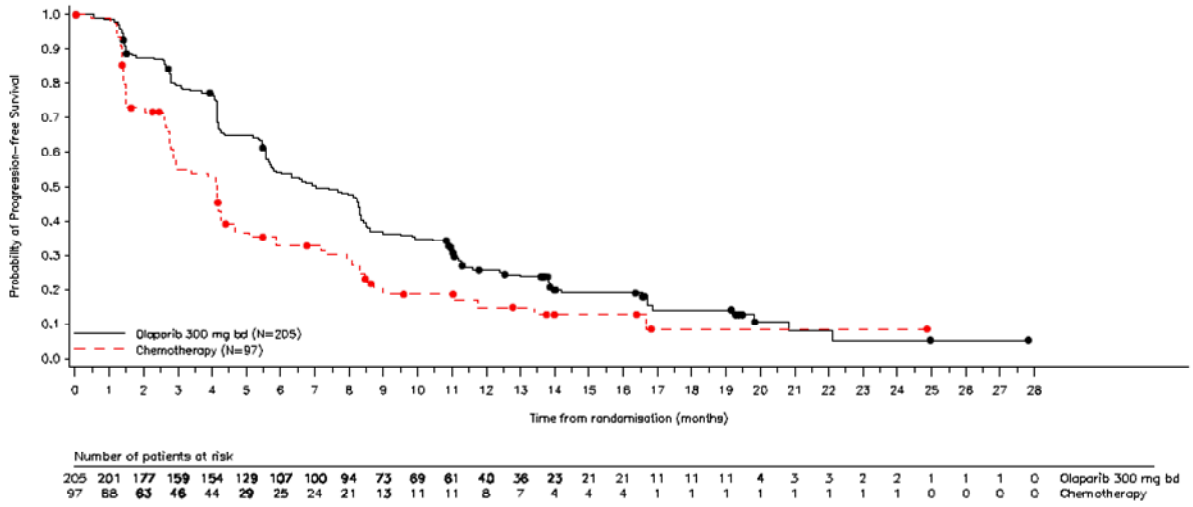


図 4　　OlympiAD 試験：PFS の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）

本解析は独立中央評価による画像評価に基づいたものである。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.1.1 から引用

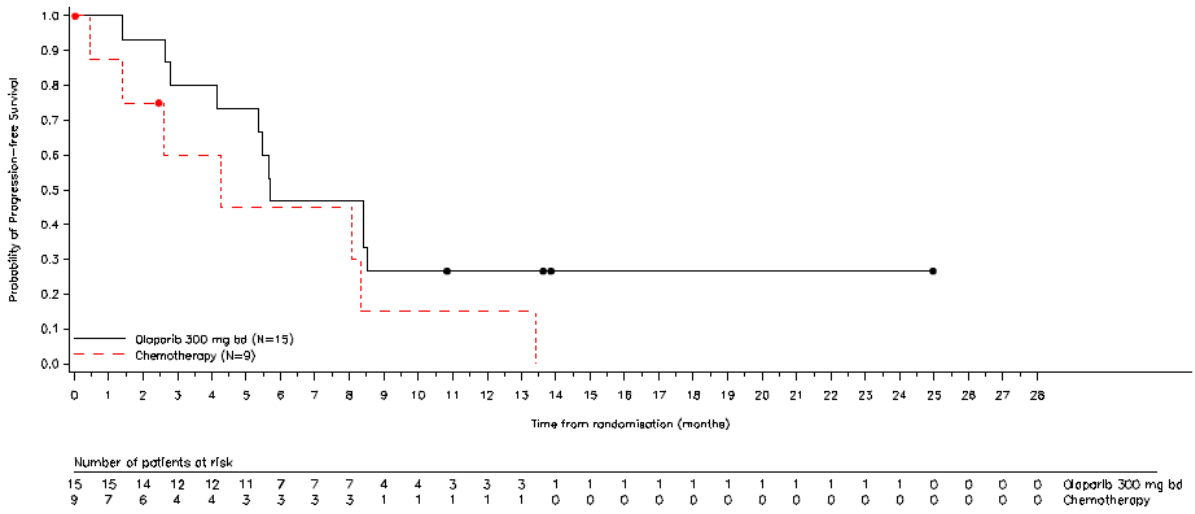


図 5　　OlympiAD 試験：PFS の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）

本解析は独立中央評価による画像評価に基づいたものである。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.1.1j から引用

感度分析（評価時間バイアス、治験担当医師による評価）も含め、PFS の全ての解析で、一貫したオラパリブ投与の良好なベネフィットが明らかになった（表 8）。IVRS データと eCRF データとの不一致を考慮した追加の事後解析を実施したところ、主要解析結果と一致する結果が示された。治験担当医師の評価に基づく PFS の中央値はオラパリブ群の 7.8 カ月に対して、化学療法群では 3.8 カ月となり、オラパリブ群で 4.0 カ月の延長が認められた（第 5 部 3.5.3.3 項、ISE、表 2.7.3.2）。

日本人集団において、治験担当医師の評価に基づく PFS 評価（HR 0.39, 95%CI 0.14-1.12）は、BICR 評価に基づく PFS の結果と一貫していた。

表 8　　OlympiAD 試験：PFS の感度分析（最大解析対象集団）

分析	投与群	N	イベント発現例数（%）	治療効果 群間比較 HR	95% CI	両側 p 値
BICR 評価による主要解析 [a, c, g]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	163 (79.5)	0.58	0.43, 0.80	0.0009
	医師が選択した化学療法 [j]	97	71 (73.2)			
層別因子を除外 [b, g]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	163 (79.5)	0.59	0.43, 0.80	0.0009
	医師が選択した化学療法 [j]	97	71 (73.2)			
治験担当医師による評価 [a, c, h]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	165 (80.5)	0.50	0.36, 0.68	<0.0001
	医師が選択した化学療法 [j]	97	80 (82.5)			
評価時間バイアス [a, c, f, g]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	163 (79.5)	0.59	0.43, 0.81	0.0012
	医師が選択した化学療法 [j]	97	71 (73.2)			
Attrition バイアス [a, c, d, g]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	154 (75.1)	0.53	0.38, 0.74	0.0002
	医師が選択した化学療法 [j]	97	66 (68.0)			
無作為割付け時点の進行（progressive disease）について調整 [c, e, g]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	163 (79.5)	0.59	0.45, 0.79	0.0004
	医師が選択した化学療法 [j]	97	71 (73.2)			
eCRF データによる層別因子を用いた解析 [c, i]	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	205	163 (79.5)	0.58	0.42, 0.79	0.0007
	医師が選択した化学療法 [j]	96	71 (74.0)			

[a] p 値は、転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無、及び ER 及び／又は PgR 陽性か ER 及び PgR 陰性かによって層別化した log-rank 検定を用いて求めた。

[b] p 値は層別化した log-rank 検定を用いて求めた。

[c] 解析時点で病勢進行又は死亡が認められなかった患者、又は 2 回以上来院せず病勢進行又は死亡に至った患者は、直近の評価可能な RECIST 判定の時点で打ち切りとした。評価可能な来院又はベースライン評価がない（ベースラインの 2 来院以内に死亡でない限り）患者の場合は Day 1 で打ち切りとした。

[d] 病勢進行又は死亡の前に後治療を受けた患者は、後治療を受ける前の直近の評価可能な RECIST 判定の時点で打ち切りとした。評価可能な来院がない場合は Day 1 で打ち切りとした。

[e] p 値は、治療、転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無、無作為割付け時点の進行（progressive disease）の有無、ER 及び／又は PgR 陽性か ER 及び PgR 陰性か、及び無作為割付け時の病勢進行の有無を因子として含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて、治療因子を除外した場合と比較することにより求めた。ハザード比はこのフルモデルから推定し、信頼区間はプロファイル尤度法を用いて算出した。

[f] PFS は病勢進行時点とひとつ前の RECIST 評価時点の中間点とした。

[g] この解析は、独立中央判定による画像評価に基づいて実施した。

[h] この解析は、治験担当医師による画像評価に基づいて実施した。

[i] p 値は、eCRF データに従って、転移性乳癌に対する化学療法の前治療歴の有無、及び ER 及び／又は PgR 陽性か ER 及び PgR 陰性かによって層別化した log-rank 検定を用いて求めた。ハザード比と信頼区間は層別化 log-rank 検定から推定した。PgR 状態が不明の [redacted] の被験者は本解析から除外した。

[j] カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。

注：無増悪生存期間は、無作為割付け日から RECIST ガイドラインに基づく病勢進行又は死亡までの期間と定義した。解析の時点で病勢が進行していなかった若しくは死亡していなかった、又は来院を 2 回以上実施せず、その後に病勢が進行又は死亡した患者は、直近の評価可能な RECIST 判定の時点で打ち切りとした。評価可能な来院又はベースライン評価がない患者については、（ベースラインの 2 回目の来院までに死亡していなければ）1 日目の時点で打ち切りとした。ハザード比及び信頼区間は log-rank 統計量から推定した。ハザード比が 1 未満の場合、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回群が優位であることを示す。この解析は、独立中央判定による画像評価に基づいて実施した（RECIST ガイドライン第 1.1 版）。
逸脱バイアスについては、解析の基準（治験実施計画書の規定による）に適合しなかったため、感度分析を実施しなかった。
bd：1 日 2 回、BICR：盲検下独立中央評価、CI：信頼区間、eCRF：電子症例報告書、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、N：投与群の患者数、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体、RECIST：Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン）
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.2.1、表 11.2.1.2.2、表 11.2.1.2.3、表 11.2.1.2.4、表 11.2.1.2.5、表 11.2.1.2.7 及び表 11.2.1.2.8 から引用

2.7.3.3.1.12.2　　二次進行（又は死亡）までの期間（PFS2）

表 7に示したように、オラパリブ群では化学療法群に比較し、PFS2 の統計学的に有意な改善が認められた。FAS における PFS2 の Kaplan-Meier プロットを図 6に示す。進行後の後治療については2.7.3.3.1.12.6項に記載するように、各群でそれらの使用に不均衡がみられた。日本人集団においても、全体集団と一貫して、PFS2 の結果からオラパリブがさらなる抗がん剤治療を必要とするまでの期間について、意義のある延長をもたらすことが示唆された（表 7、図 7）。

これらの結果は、進行後もオラパリブの臨床効果が持続することを示唆している。Myriad CDx g*BRCAm* サブグループの PFS2 に関する結果は、FAS での結果と一貫していた（表 7）。

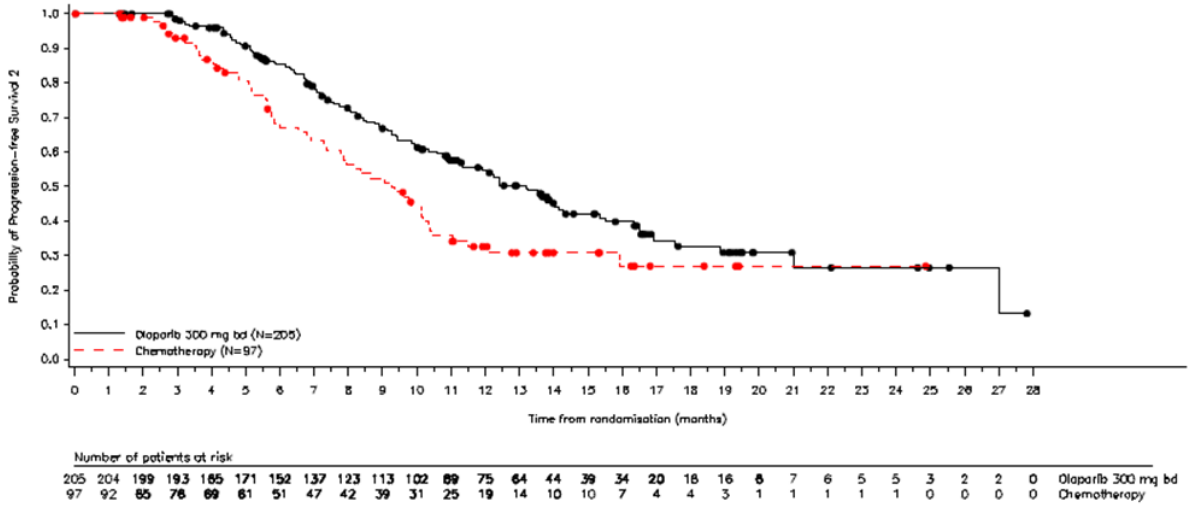


図 6　　OlympiAD 試験：PFS2 の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）

bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.3.1 から引用

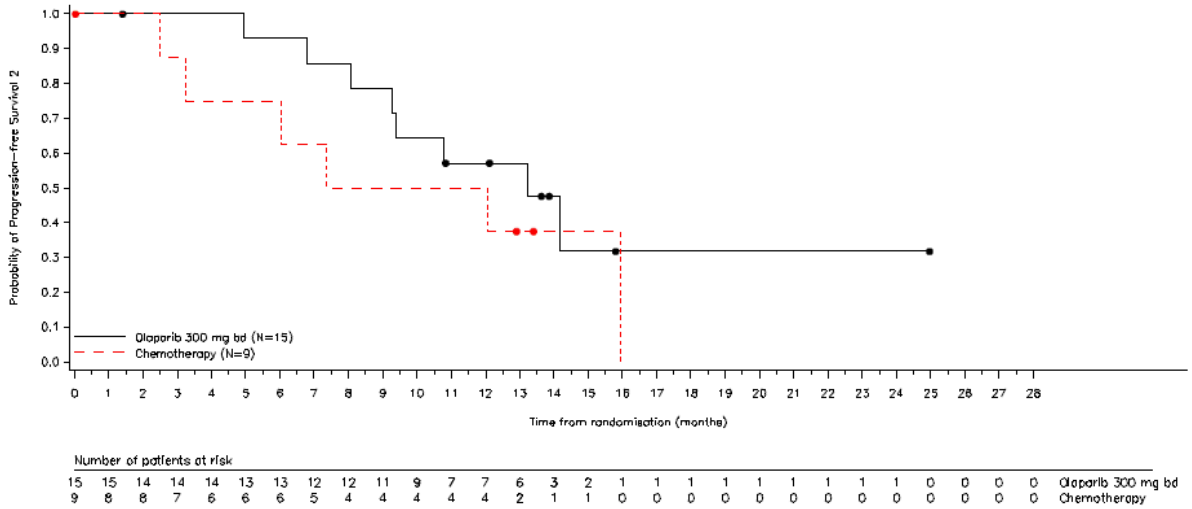


図 7　　OlympiAD 試験：PFS2 の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）

bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、日本人集団における図 11.2.3.1j から引用

2.7.3.3.1.12.3　　全生存期間（OS）

データカットオフ時点（イベント発現割合 46%）で、化学療法群と比較してオラパリブ群で OS への悪影響は示唆されず、HR は数値的にオラパリブが優位であることを示していた（HR：0.90、95%CI：0.63～1.29、p=0.5665）（表 7）。FAS における OS の Kaplan-Meier プロットを図 8に示す。OS 中央値に投与群間で差はみられなかった（それぞれ 19.3 カ月 vs 19.6 カ月）（表 7）。打ち切り例の追跡期間の中央値はオラパリブ群で 16.2 カ月、化学療法群で 16.7 カ月であり（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.4.7）、このことから、OS の中央値を適切に特定するためにはさらなる追跡調査期間が必要であることが示唆された。日本人集団でのイベント発現割合は 38%（24 例中 9 例）であり、化学療法群と比較してオラパリブ群で OS への悪影響は示唆されず、OS の結果は全体集団と一貫していた（表 7、図 9）。

進行後の後治療については2.7.3.3.1.12.6項に記載するように、各投与群で不均衡がみられた。

Myriad CDx g*BRCAm* サブグループの OS に関する結果は、FAS での結果と一貫していた（表 7）。

なお、OS の最終解析はイベント発現割合が 64%に達した時点（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で実施されたが、結果については、治験総括報告書補遺として報告した。

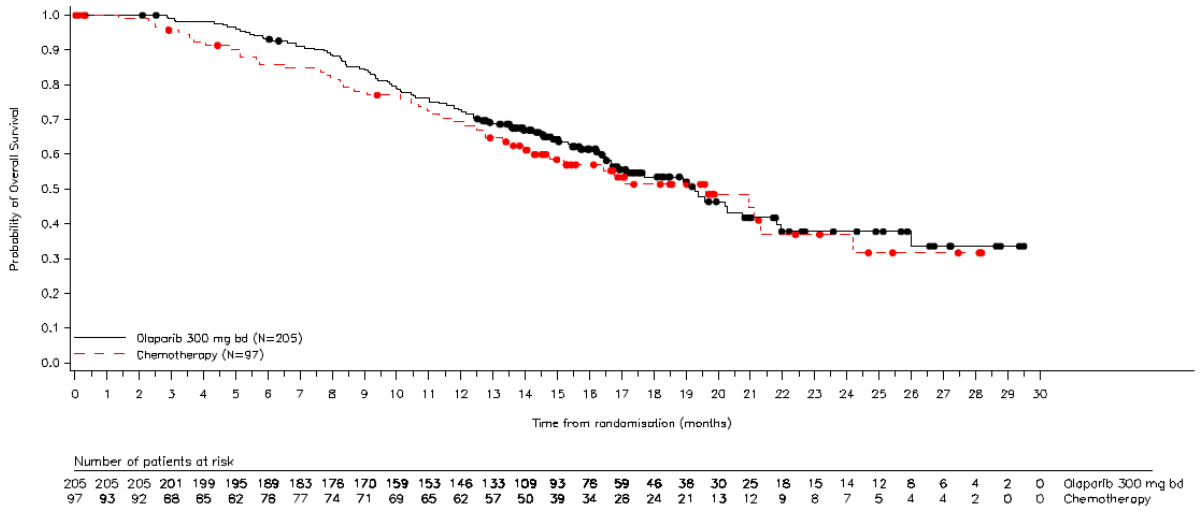


図 8　　OlympiAD 試験：OS の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）

bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.4.1 から引用

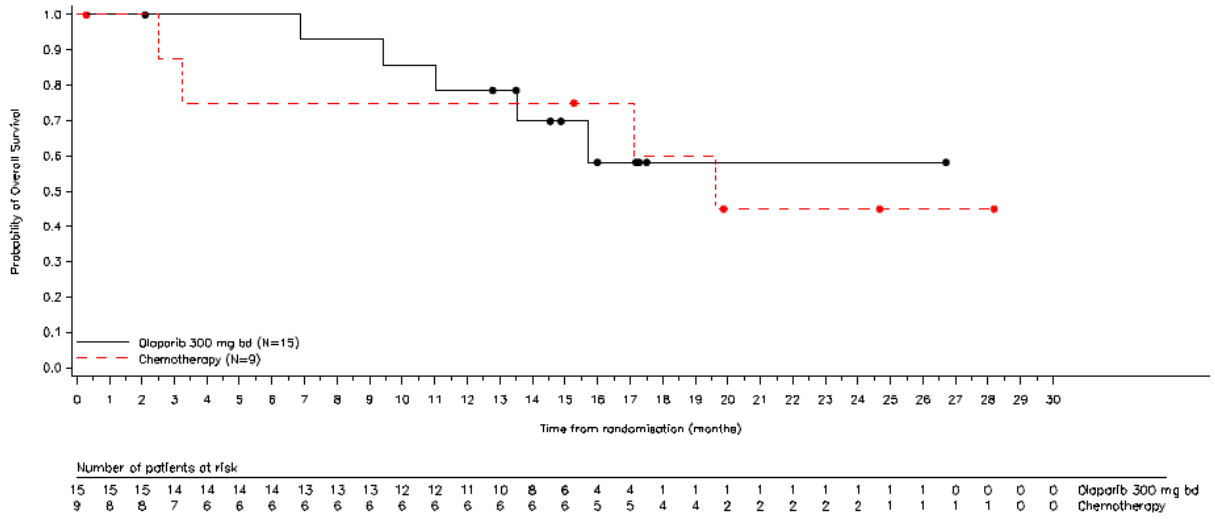


図 9　　OlympiAD 試験：OS の Kaplan-Meier プロット（日本人集団）

bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.4.1j から引用

2.7.3.3.1.12.4　　最初の後治療（又は死亡）までの期間

オラパリブ群では医師が選択した化学療法群に比較し、TFST に名目上統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある延長が認められた（表 7）。FAS における TFST の Kaplan-Meier プロットを

図 10に示す。Myriad CDx g*BRCAm* サブグループの TFST に関する結果は、FAS での結果と一貫していた。

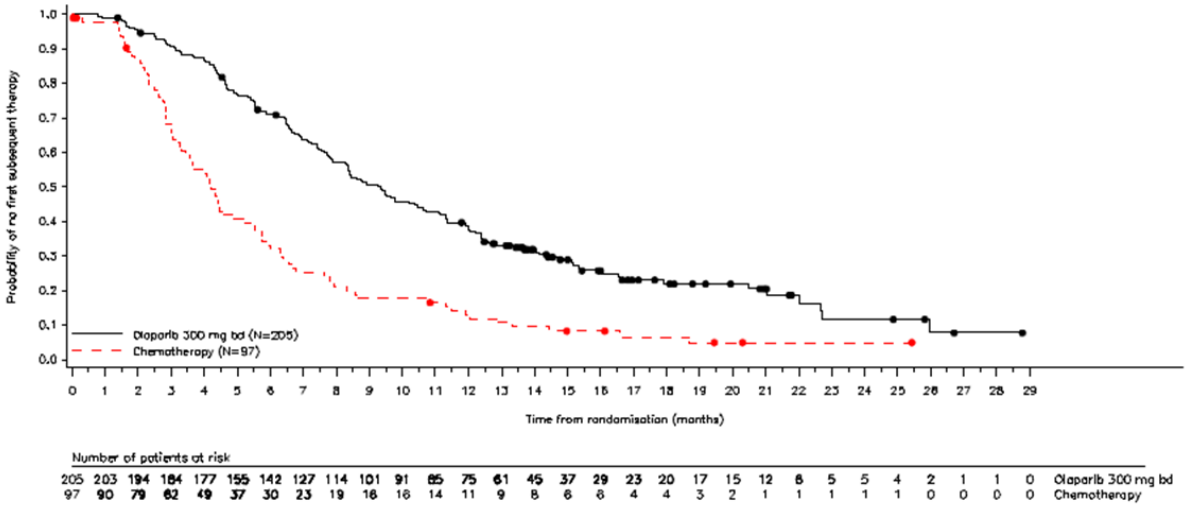


図 10　　OlympiAD 試験：TFST の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）

bd：1 日 2 回、TFST：最初の後治療（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.6 から引用

2.7.3.3.1.12.5　　2 番目の後治療（又は死亡）までの期間

表 7に示したように、オラパリブ群では化学療法群に比較し、TSST に名目上統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある延長が認められた。FAS における TSST の Kaplan-Meier プロットを図 11に示す。

これらの結果は、進行後もオラパリブの臨床効果が持続することを示唆している。Myriad CDx g*BRCAm* サブグループの TSST に関する結果は、FAS での結果と一貫していた（表 7）。

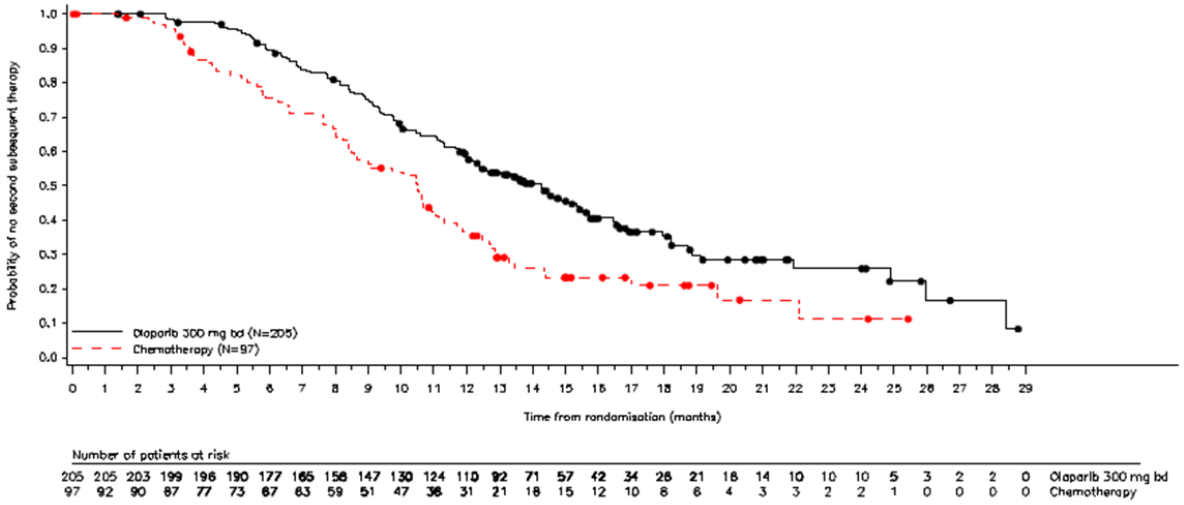


図 11　　OlympiAD 試験：TSST の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）

bd：1 日 2 回、TSST：無作為割付けから 2 番目の後治療（又は死亡）までの期間
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.7 から引用

2.7.3.3.1.12.6　　後治療

オラパリブ群では後治療として抗癌療法を受けた患者の割合が、化学療法群と比較して低かった（65.4% vs 76.3%）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.10.5 参照）。後治療として使用された抗癌療法で多く報告されたものは、白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）、カペシタビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、エリブリンなどによる治療であった。日本人集団において、後治療として抗癌療法を受けた患者割合は両群で概ね均衡が取れており、内容も全体集団と同様であった。

後治療として白金製剤による化学療法に移行した患者の割合はオラパリブ群では 29.3%（205 例中 60 例）、化学療法群では 42.3%（97 例中 41 例）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.17）。

後治療として PARP 阻害薬の投与を受けた患者は化学療法群の 8 例（8.2%）に対して、オラパリブ群では 1 例（0.5%）であった（表 9）。最初の後治療とした PARP 阻害薬の投与を受けた患者は医師が選択した化学療法群の 6 例（6.2%）に対して、オラパリブ群では認められなかった。化学療法群の患者で後治療として PARP 阻害薬の投与を受けた 8 例のうち、2 例がオラパリブの投与を受けた。また、オラパリブ群の 1 例は進行後もオラパリブによる治療を受けた。日本人集団において後治療として PARP 阻害薬の投与を受けた患者はいなかった。

なお、後治療としての化学療法の使用にみられた不均衡が交絡因子となり、PFS2 及び OS の解析においてオラパリブに不利に働いた可能性が考えられる。

表 9　OlympiAD 試験：FAS における PARP 阻害薬による後治療の要約（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

最大解析対象集団	オラパリブ 300 mg bd (N=205)	例数(%) 医師が選択した化学療法 [a] (N=97)	合計 (N=302)
PARP 阻害薬投与例数	1 (0.5)	8 (8.2)	9 (3.0)
一次治療	0	6 (6.2)	6 (2.0)
二次治療	0	2 (2.1)	2 (0.7)
三次治療	1 (0.5)	0	1 (0.3)
後治療としてオラパリブ投与を受けた例数	1 (0.5)	2 (2.1)	3 (1.0)

[a] カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
FAS：最大解析対象集団、PARP：ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.10.5、表 11.1.16 及び表 11.1.17 から引用

2.7.3.3.1.12.7　客観的奏効率（最良総合効果を含む）及び奏効期間

表 7に示したように、奏効評価可能な集団（以下、EFR 集団）における ORR（BICR の評価に基づく）はオラパリブ群では 59.9%（95%CI：52.0%～67.4%）であり、化学療法群（28.8%［95%CI：18.3%～41.3%］）と比較してほぼ 2 倍であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.7.3.1）。EFR 集団のうち、CR 例はオラパリブ群では 15 例（9.0%）であったのに対して、化学療法群では 1 例（1.5%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.7.1.1.1）。

日本人集団における ORR はオラパリブ群で 69.2%（13 例中 9 例）、化学療法群で 16.7%（6 例中 1 例）であった。

奏効期間の中央値（95%CI）（表 7）及び効果発現までの期間の中央値（オラパリブ群 47 日、医師が選択した化学療法群 45 日）はオラパリブ群及び化学療法群とも同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.7.2）。

日本人集団における、奏効期間の中央値は化学療法群（372.0 日）と比較して、オラパリブ（127.0 日）群で短かったが、化学療法群における奏効例は 1 例のみであった。また、効果発現までの期間の中央値は両投与群で同様であった。

治験担当医師の評価に基づく ORR 及び DCR は第 5 部 3.5.1 項に添付の OlympiAD 試験の治験総括報告書の 7.1.3.3 項及び 7.1.3.4 項に記載している。

2.7.3.3.1.12.8　健康関連 QoL 及び治療満足度

オラパリブ投与群では、医師が選択した化学療法群と比較して、EORTC QLQ-C30 の全般的 QoL 尺度により評価した健康関連 QoL（投与期間中に評価）に名目上の統計学的有意な改善が認められた。全般的 QoL スコアのベースラインからの変化量の全平均差は 100 点満点のスケールで 7.5 点（95%CI：2.48～12.44 点、p=0.0035）となり、オラパリブの優位性が示された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.10）。このようなオラパリブの優位性を示す

全般的 QoL スコアのベースラインからの変化量の平均差は全ての来院時を通じて認められ（図 12）、Visit 12 には同平均差の推定値が最大値（12.7 点［95%CI：5.45～19.95 点］）に達した。EORTC QLQ-C30 の 5 つの機能領域（身体面、役割面、社会面、認知面、心理面）において改善（最良総合効果として実証）が認められた患者の割合は、化学療法群（範囲：10.3%～21.6%）と比較して、オラパリブ群（範囲：17.1%～30.7%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、7.1.5.2 項）。なお、本試験は非盲検試験デザインであるため、患者の自己評価による医療効果（PRO）の結果は慎重に解釈するべきである。

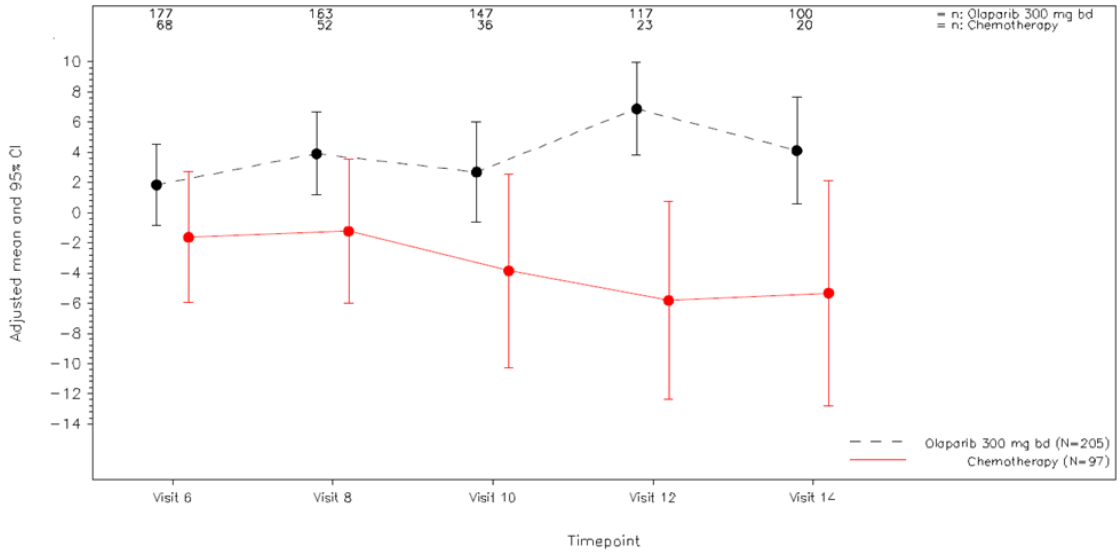


図 12　OlympiAD 試験：全般的 QoL のベースラインからの変化量の調整平均及び 95%信頼区間（最大解析対象集団）

bd：1 日 2 回、CI：信頼区間、QoL：Quality of life.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.9.1 から引用

オラパリブ群では、化学療法群と比較して、全般的 QoL スコア低下（EORTC QLQ-C30 により測定）までの期間に名目上、統計学的に有意な延長が認められた（HR：0.44、95%CI：0.25～0.77、p=0.0043）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.12.5.1）。FAS における全般的 QoL スコア低下までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 13に示す。治療開始後 6 カ月まで全般的 QoL スコア低下が認められなかった患者の割合はオラパリブ群 81.5%、化学療法群 61.2%であり、治療開始後 12 カ月まででではオラパリブ群 64.0%、化学療法群 53.5%であった（第 5 部 3.5.3.3 項、ISE 表 2.7.3.7）。

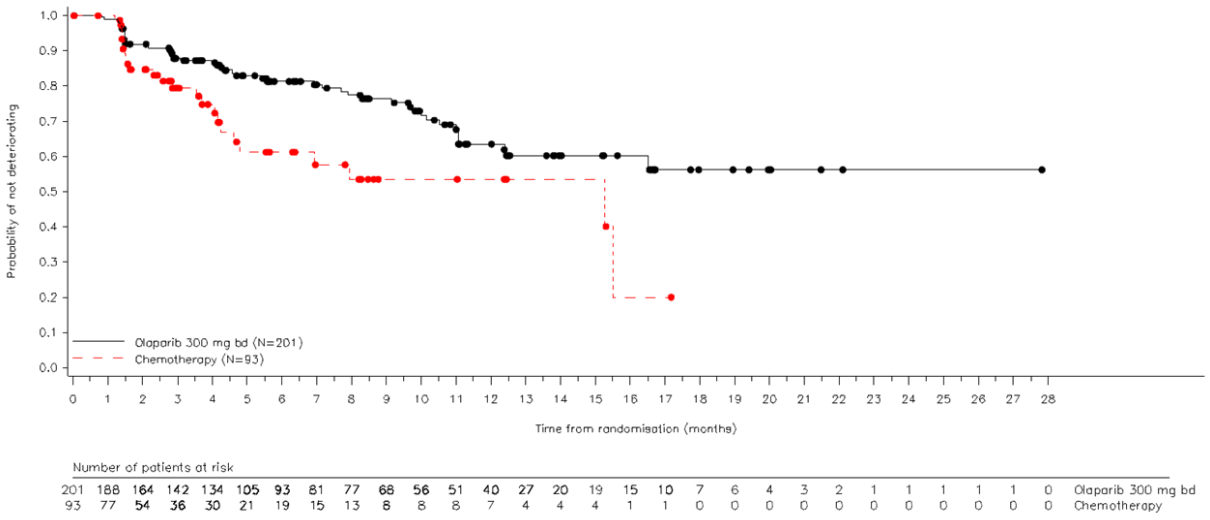


図 13　OlympiAD 試験：全般的 QoL 低下までの期間の Kaplan-Meier プロット（最大解析対象集団）

bd：1 日 2 回、QoL：生活の質
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.9.3 から引用

癌治療への満足度に関する質問票（CTSQ-16）では、次の 3 つの領域又は尺度、すなわち、治療への期待度、治療への満足度、及び副作用の影響が少ないと感じる度合いについて評価した。ほとんどの来院時を通じ、治療への期待度及び治療への満足度の平均スコアは化学療法群と比較して、オラパリブ群で高かった。同様に、副作用の影響が少ないと感じる度合いの平均スコアも、化学療法群と比較して、オラパリブ群で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、7.1.5.3 項）。

2.7.3.3.2　部分集団における結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　OlympiAD 試験のサブグループ解析

OlympiAD 試験の主要評価項目（BICR の評価に基づく PFS）について、事前に定めた 9 つのサブグループを対象とした解析を実施し、本試験で予定している投与対象の患者集団の中で、FAS 集団と異なる治療効果（ベネフィット）を示した、特定のサブグループの有無を検討した。なお、本試験には個々のサブグループにおける有効性を評価するための検定の検出力が付与されておらず、また、多重検定となるため、解析結果はこれらの点を考慮して慎重に解釈する必要がある。

事前に定めた全てのサブグループを通じ、オラパリブ群では臨床的に意義のある進行又は死亡リスクの低下（範囲：18%～61%）が認められた（図 14、第 5 部 3.5.1 項の OlympiAD 試験の治験総括報告書の表 11.2.1.6）。これらの結果は全て、主要解析結果と一貫していた。OlympiAD 試験において治療とサブグループとの交互作用が生じることを示す統計学的エビデンスはなく（包括的交互作用検定による p=0.1933）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.5）、このことから、サブグループ間における治療効果の差は全くないか、ばらつきに比べ

ればわずかであることが示唆される。したがって、全体集団と異なる治療効果を示すサブグループが統計学的に特定されたとする根拠はないと考えられる。

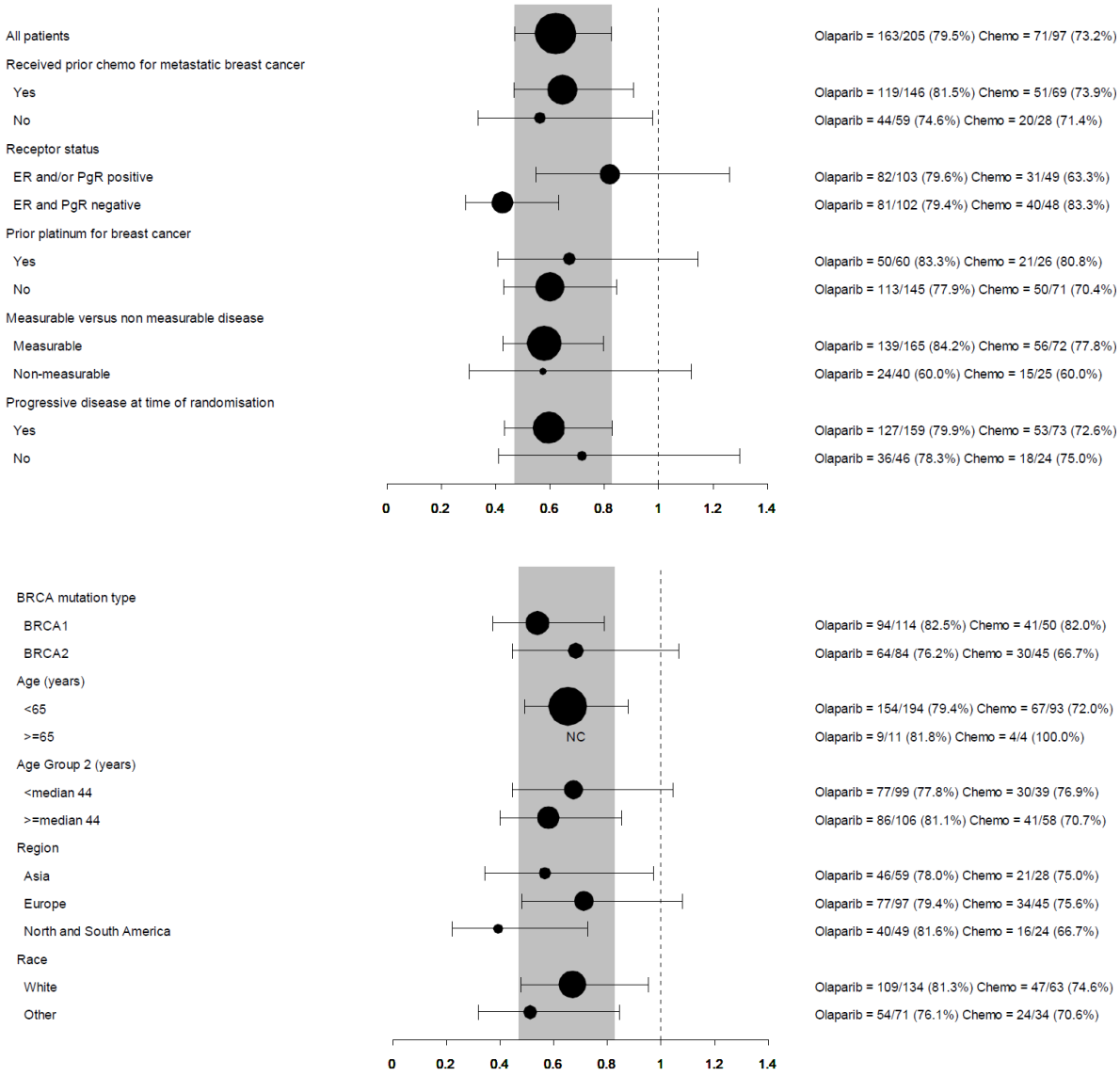


図 14　無増悪生存期間（BICR 評価）のサブグループ別フォレストプロット（最大解析対象集団）

BRCA1 及び *BRCA2* 変異陽性（両方）に分類される患者は、イベント発現例数が 20 例未満であったことから、SAP の規定に従い解析対象から除外した。
アジア（地域）のサブグループには日本人患者も含まれる。
注：ハザード比（オラパリブ 300 mg 1 日 2 回：医師が選択した化学療法）及び 95% CI。ハザード比が 1 未満の場合、オラパリブ 300 mg bd 群が優位であることを示す。各サブグループ解析は、投与期間、サブグループに関連する共変量及び治療とサブグループの交互作用を含む Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を用いて実施した。黒丸の大きさはイベントの数に比例する。灰色の部分は全体（全患者）のハザード比の 95% CI を示す。この解析は、独立中央判定による画像診断に基づく。RECIST ガイドライン第 1.1 版。

bd：1 日 2 回、BICR：盲検下独立中央評価、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、Chemo：化学療法群、CI：信頼区間、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、NC：算出せず、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体、RECIST：Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン）、SAP：統計解析計画書
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、図 11.2.2 から引用

ER 及び／又は PgR 陽性、又は ER 及び PgR 陰性サブグループ

トリプルネガティブ乳癌は ER 及び／又は PgR 陽性乳癌と比較して予後が一層不良であることが知られており、この点において表現型別サブグループはとりわけ注目されている。しかし、OlympiAD 試験では、比較的均一な患者集団とするために次の 2 つの患者選択基準を設定した。すなわち、ER 及び／又は PgR 陽性乳癌の患者については、術前／術後補助療法若しくは転移病変に対する治療として 1 種類以上の内分泌療法を受けて進行した場合、又は内分泌療法が不適切であると判断された場合に組入れ可とし、また、本試験の対象患者は全例、g*BRCA* 変異陽性とした。

これら 2 つのサブグループは治療選択肢、アンメット・メディカル・ニーズ、及び生物学的誘因（biologic driver）が類似しており、治療ベネフィットも類似していると考える。OlympiAD 試験で、ER 及び PgR 陰性サブグループの PFS について求めた HR は 0.43 で、PFS の中央値はオラパリブ群の 5.6 カ月に対して化学療法群では 2.9 カ月であったが、一方、ER 及び／又は PgR 陽性サブグループの PFS について求めた HR は 0.82 で、PFS の中央値はオラパリブ群の 8.3 カ月に対して化学療法群では 5.1 カ月であった（表 10）。これら 2 つの表現型別サブグループ（ER 及び／又は PgR 陽性と ER 及び PgR 陰性）間にみられた HR の差は他のサブグループと比較して数値的に大きかった（表 10及び図 14）が、PFS の中央値でみた延長の大きさは 2 つの表現型別サブグループ間で同程度であった（それぞれ 3.2 カ月及び 2.7 カ月）。ER 及び／又は PgR 陽性サブグループにおける PFS の中央値の相対的改善割合は 63%となり、全体集団で認められた PFS の中央値の相対的改善割合（67%）とほぼ同等の値が維持されている。高いアンメット・メディカル・ニーズの存在を考慮すると、ER 及び／又は PgR 陽性サブグループで 3.2 カ月の延長、ER 及び PgR 陰性サブグループで 2.7 カ月の延長がそれぞれ認められたことは臨床的に意義があると考えられる。ER/PgR 陽性乳癌患者と ER/PgR 陰性乳癌患者との臨床的差異を考慮し、これら 2 つの部分集団におけるベネフィットを更に十分に検討するため、有効性の追加解析を実施した。

表 10　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性患者における PFS（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

	ER 及び／又は PgR 陽性		ER 及び PgR 陰性	
	オラパリブ 300 mg bd (N=103)	医師による化学療法 [a] (N=49)	オラパリブ 300 mg bd (N=102)	医師による化学療法 [a] (N=48)
PFS（BICR による評価）				
PFS の中央値（月）	8.31	5.09	5.55	2.86
HR (95% CI)	0.82 (0.55, 1.26)		0.43 (0.29, 0.63)	
オラパリブによる PFS 中央値の改善	3.2		2.7	

[a]　医師による化学療法はカペシタビン、エリブリン又はビノレルビン

bd：1 日 2 回、CI：信頼区間、BICR：盲検下独立中央評価、DCO：データカットオフ、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、PFS：無増悪生存期間、PgR：プロゲステロン受容体
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.6 及び表 11.2.1.7 から引用

ER 及び／又は PgR 陽性、又は ER 及び PgR 陰性乳癌サブグループにおける有効性の追加解析結果

有効性の追加解析により、オラパリブが *gBRCA* 変異陽性患者にもたらすベネフィットは表現型を問わないことを裏付ける追加のエビデンスが明らかとなった。これらには、表現型によるサブグループ別に解析した有効性の全ての副次評価項目、及び有効性の裏づけとなる評価項目（PFS2、治験担当医師の評価による PFS、TFST、TSST、OS 及び ORR）が含まれた。PFS2 及び ORR を含む全ての有効性評価項目を通じ、ER 及び／又は PgR 陽性患者と ER 及び PgR 陰性患者の両方において一貫したベネフィットが認められた（表 11）。

表 11　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性乳癌患者サブグループにおける探索的有効性結果の要約

有効性評価項目	ER 及び／又は PgR 陽性 (N=152)	ER 及び PgR 陰性 (N=150)	FAS (N=302)
PFS（BICR による評価）			
HR (95% CI)	0.82 (0.55, 1.26)	0.43 (0.29, 0.63)	0.58 (0.43, 0.80)
PFS の中央値（月）	8.3 vs 5.1 (Δ3.2)	5.6 vs 2.9 (Δ2.7)	7.0 vs 4.2 (Δ2.8)
オラパリブ vs 化学療法（中央値の差）			
PFS（治験担当医師による評価）			
HR (95% CI)	0.57 (0.39, 0.84)	0.49 (0.34, 0.72)	0.50 (0.36, 0.68)
PFS の中央値（月）	9.9 vs 4.2	5.6 vs 2.9	7.8 vs 3.8
オラパリブ vs 化学療法			
PFS2			
HR (95% CI)	0.54 (0.33, 0.89)	0.69 (0.44, 1.10)	0.57 (0.40, 0.83)
PFS2 の中央値（月）	15.3 vs 9.6	9.9 vs 8.3	13.2 vs 9.3
オラパリブ vs 化学療法			
OS			
HR (95% CI)	0.83 (0.49, 1.43)	0.93 (0.59, 1.52)	0.90 (0.63, 1.29)
OS の中央値（月）	21.8 vs 21.1	16.7 vs 15.2	19.3 vs 19.6
オラパリブ vs 化学療法			
TFST			
HR (95% CI)	0.44 (0.30, 0.65)	0.37 (0.26, 0.55)	0.34 (0.24, 0.47)
中央値（月）	10.7 vs 4.9	7.8 vs 4.2	9.4 vs 4.2
オラパリブ vs 化学療法			
TSST			
HR (95% CI)	0.56 (0.37, 0.87)	0.59 (0.39, 0.89)	0.53 (0.38, 0.74)
中央値（月）	15.3 vs 10.5	12.0 vs 10.5	14.3 vs 10.5
オラパリブ vs 化学療法			

表 11　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性乳癌患者サブグループにおける探索的有効性結果の要約

有効性評価項目	ER 及び／又は PgR 陽性 (N=152)	ER 及び PgR 陰性 (N=150)	FAS (N=302)
ORR（BICR による評価）(%) オラパリブ vs 化学療法（評価可能な奏効例の解析対象集団）	65.4% vs 36.4%	54.7% vs 21.2%	59.9% vs 28.8%

BICR：盲検下独立中央評価、CI：信頼区間、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、NC：算出せず、ORR：客観的奏効割合、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行又は死亡までの期間、PgR：プロゲステロン受容体、TFST：最初の後治療又は死亡までの期間、TSST：2 番目の後治療又は死亡までの期間、vs：対
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.1、表 11.2.1.2.5、表 11.2.1.3、表 11.2.3.2、表 11.2.3.6、表 11.2.4.2、表 11.2.4.4、表 11.2.5.1、表 11.2.5.2、表 11.2.6.1、表 11.2.6.2 及び表 11.2.7.3.1、第 5 部 3.5.3.3 項、ISE、表 2.7.3.1、表 2.7.3.2、表 2.7.3.6.1、表 2.7.3.6.2、表 2.7.3.6.3、表 2.7.3.6.4、表 2.7.3.6.5 及び表 2.7.3.6.6 から引用

IVRS から得られた層別因子のデータ（ITT の原則に従って事前に規定した主要解析で使用）と eCRF で収集されたデータによるサブグループとの間に偏りが存在しても、それらの偏りに対してサブグループの検討に関する結論が頑健であることを確認する目的で、探索的な感度分析も実施した。これらの探索的解析から、ER 及び／又は PgR 陽性のサブグループと ER 及び PgR 陰性のサブグループ間に生じた結果の差はわずかであり、全ての評価項目を通じ、同程度の治療効果がもたらされることが明らかとなった（表 12）。

表 12　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性乳癌患者サブグループにおける探索的有効性結果の要約（eCRF データに基づく）

有効性評価項目	ER 及び／又は PgR 陽性 N=147	ER 及び PgR 陰性 N=154	最大解析対象集団 N=301
PFS（BICR による評価）			
HR (95% CI)	0.91 (0.60, 1.41)	0.37 (0.25, 0.55)	0.58 (0.42, 0.79)
PFS の中央値（月） オラパリブ vs 化学療法（中央値の差）	8.3 vs 5.8 (Δ2.5)	5.6 vs 2.7 (Δ2.9)	7.0 vs 4.2 (Δ2.8)
PFS（治験担当医師による評価）			
HR (95% CI)	0.61 (0.42, 0.91)	0.46 (0.32, 0.67)	0.51 (0.37, 0.69)
PFS の中央値（月） オラパリブ vs 化学療法	9.9 vs 4.2	5.6 vs 3.2	7.8 vs 3.8
PFS2			
HR (95% CI)	0.60 (0.37, 0.99)	0.62 (0.40, 1.00)	0.57 (0.39, 0.82)
PFS2 の中央値（月） オラパリブ vs 化学療法	14.3 vs 9.9	10.3 vs 8.2	13.2 vs 9.3
OS			

表 12　OlympiAD 試験：ER 及び／又は PgR 陽性並びに ER 及び PgR 陰性乳癌患者サブグループにおける探索的有効性結果の要約（eCRF データに基づく）

有効性評価項目	ER 及び／又は PgR 陽性 N=147	ER 及び PgR 陰性 N=154	最大解析対象集団 N=301
HR (95% CI)	0.96 (0.56, 1.69)	0.80 (0.51, 1.28)	0.90 (0.63, 1.29)
OS の中央値（月）	20.7 vs 21.3	17.1 vs 14.8	19.3 vs 19.6
オラパリブ vs 化学療法			
TFST			
HR (95% CI)	0.47 (0.32, 0.69)	0.36 (0.25, 0.53)	0.34 (0.24, 0.47)
中央値（月）	10.6 vs 4.9	8.4 vs 4.2	9.4 vs 4.3
オラパリブ vs 化学療法			
TSST			
HR (95% CI)	0.62 (0.40, 0.97)	0.53 (0.36, 0.81)	0.54 (0.38, 0.75)
中央値（月）	15.0 vs 10.5	12.7 vs 10.4	14.3 vs 10.5
オラパリブ vs 化学療法			
ORR (%)	64.6% vs 38.7%	55.7% vs 17.6%	59.9% vs 27.7%
オラパリブ vs 化学療法			

BICR：盲検下独立中央評価、CI：信頼区間、eCRF：電子症例報告書、ER：エストロゲン受容体、HR：ハザード比、NC：算出せず、ORR：客観的奏効割合、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PFS2：二次進行又は死亡までの期間、PgR：プロゲステロン受容体、TFST：最初の後治療又は死亡までの期間、TSST：2 番目の後治療又は死亡までの期間、vs：対
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.8、第 5 部 3.5.3.3 項、ISE、表 2.7.3.3.1、表 2.7.3.3.2、表 2.7.3.3.3、表 2.7.3.3.4、表 2.7.3.3.5、表 2.7.3.3.6、表 2.7.3.4、表 2.7.3.5.1、表 2.7.3.5.2、表 2.7.3.5.3、表 2.7.3.5.4、表 2.7.3.5.5、表 2.7.3.5.6 及び表 2.7.3.8 から引用

まとめ

ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の表現型を有する患者で、ホルモン療法を受けたが進行が認められ、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された患者はともに化学療法が考慮されるという点においてトリプルネガティブ乳癌の表現型を有する患者と同等であると考えられる。OlympiAD 試験では、両患者からなるサブグループはいずれも *gBRCA* 変異を有するという必要条件を満たしており、両サブグループとも PARP 阻害によりかなりのベネフィットが得られると期待されたことから、1 つの試験で検討を行った。

事前に規定した解析及び探索的な事後解析データを含め、主要及び副次評価項目から得られた有効性データ全体に基づき、表現型を問わず、オラパリブの臨床的に意義のある効果（ベネフィット）が確認された。

年齢、人種、地域によるサブグループ

年齢、人種及び地域別サブグループ等のいずれかのサブグループにおいて、全体集団と比較して、ベネフィットに差が生じるというエビデンスは認められなかった（図 14）。患者の体重に関する情報を加味した推奨用法・用量については、2.7.3.4項を参照のこと。

2.7.3.3.2.2 新たな *BRCA* 変異を有する患者のデータ

新規の *BRCA* 変異を有する一部の患者、すなわち、米国でオラパリブは 3 レジメン以上の化学療法歴を有する *gBRCA* 変異陽性卵巣癌患者の治療薬としてすでに承認されているが（日本では白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法を効能・効果として 2018 年 1 月 19 日に承認）、その製造販売承認申請資料には報告されていなかった変異で、OlympiAD 試験で新たに認められた変異を有する患者（新規 *gBRCAm* サブセット）を対象とした PFS（イベント発現割合 77%）の解析を実施した。この新規 *gBRCAm* サブセットは Myriad CDx *gBRCAm* サブグループの患者の 77%で構成された。

新規 *gBRCAm* サブセットを対象とした PFS の解析結果の推定 HR から示されるように、本サブセットにおける治療効果は Myriad CDx *gBRCAm* サブグループにみられる治療効果と一貫していることが明らかとなった（表 13）。新規の病的変異又は病的変異疑いの *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異はオラパリブによる PARP 阻害薬治療に対して、既知の *BRCA* 変異と同程度の感受性を示すと予測され、上記の結果はこの予測と一致していた。

表 13 OlympiAD 試験：主な有効性評価項目の結果の要約

	最大解析対象集団		Myriad CDx g*BRCAm*		新規 Myriad CDx g*BRCAm*	
	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
PFS（BICR による評価）データカットオフ：2016 年 12 月 9 日						
イベント数：患者総数 (%)	163:205 (79.5)	71:97 (73.2)	160:202 (79.2)	71:95 (74.7)	121:155 (78.1)	55:74 (74.3)
PFS の中央値（月）	7.03	4.17	7.39	4.17	8.25	4.17
HR (95% CI)	0.58 (0.43, 0.80)		0.57 (0.41, 0.78)		0.50 (0.34, 0.72)	
P 値（両側）	0.0009		0.0005		0.0003	

[a] カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの医師が選択した化学療法。
bd：1 日 2 回、BICR：盲検下独立中央評価、CI：信頼区間、DCO：データカットオフ、*gBRCAm*：生殖細胞系列の *BRCA* 変異、HR：ハザード比、PFS：無増悪生存期間
表 7、第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.2.1.2.1b 及び表 11.2.1.3b から引用

2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討

有効性を裏付ける試験について、試験デザインの重要な特徴は2.7.3.1.3.8項、表 2に要約した。

2.7.3.3.3.1 患者の内訳、人口統計学的特性及びその他の基準値特性

OlympiAD 試験の患者の内訳は2.7.3.3.1.8項に記載している。他の 5 つの有効性を裏付ける試験の患者の内訳は、各試験の治験総括報告書を参照すること（第 5 部 3.5.2 項の試験 20 の治験総括報告書の表 9、第 5 部 3.5.2 項の試験 42 の治験総括報告書の表 6、第 5 部 3.5.1 項の D0810C00008

試験の治験総括報告書の表 5、第 5 部 3.1.2 項の試験 24 の治験総括報告書の表 16、第 5 部 3.3.2 項の試験 02 の治験総括報告書の表 8）。

OlympiAD 試験の対象患者の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、2.7.3.3.1.9項に記載している。他の 5 つの有効性を裏付ける試験の患者集団における重要な人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、各試験の治験総括報告書を参照すること（第 5 部 3.5.2 項の試験 20 の治験総括報告書の表 15 及び表 21、第 5 部 3.5.2 項の試験 42 の治験総括報告書の表 9、表 10 及び表 11.1.3.2、第 5 部 3.5.1 項の D0810C00008 試験の治験総括報告書の表 8、表 9 及び表 11、第 5 部 3.1.2 項の試験 24 の治験総括報告書の表 30、第 5 部 3.3.2 項の試験 02 の治験総括報告書の表 10）。

有効性を裏付ける試験の患者集団は、OlympiAD 試験の患者集団と比較して全体的に疾患ステージが進行していた。

- OlympiAD 試験では、オラパリブ群の 80 例（39.0%）及び化学療法群の 42 例（43.3%）が転移性病変に対する前治療として 1 レジメンの化学療法を受けており、各群それぞれ 57 例（27.8%）及び 24 例（24.7%）が転移病変に対する前治療として 2 レジメンの化学療法を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.10.4）。残りの患者は転移病変に対する化学療法歴がなかった。
- 試験 20 では、26 例中 19 例（73.1%）が前治療として化学療法を 3 レジメン以上受けていた（第 5 部 3.5.2 項、試験 20 の治験総括報告書、6.4 項）。
- 試験 42 では、g*BRCA* 変異陽性乳癌患者 62 例中 60 例（96.8%）が前治療として化学療法を 3 レジメン以上受けていた（第 5 部 3.5.2 項、試験 42 の治験総括報告書、表 11.1.3.2）。
- D0810C00008 試験では、54 例中 36 例（66.7%）が前治療として化学療法を 3 レジメン以上受けていた（第 5 部 3.5.1 項、D0810C00008 試験の治験総括報告書、6.4 項）。
- 試験 24 では、カプセル剤で 400 mg の投与を受けた患者 29 例中 16 例（55.2%）及び錠剤で 300 mg の投与を受けた患者 18 例中 15 例（83.3%）が、前治療として化学療法を 3 レジメン以上受けていた（第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書、表 42）。
- 試験 02 の規模拡大期では、49 例中 42 例（85.7%）が前治療として化学療法を 3 レジメン以上受けており、一部の患者は最大で 16 レジメンの化学療法を受けていた（第 5 部 3.3.2 項、試験 02 の治験総括報告書、表 11）。

2.7.3.3.3.2 治験実施計画からの逸脱

OlympiAD 試験と同様に（2.7.3.3.1.10項参照）、他の有効性を裏付ける試験でも治験実施計画書からの重大な逸脱はほとんどなかった。詳細は各試験の治験総括報告書を参照すること（第 5 部 3.5.1 項、D0810C00008 試験の治験総括報告書、6.2 項、第 5 部 3.5.2 項、試験 20 の治験総括報告書、6.2 項、第 5 部 3.5.2 項、試験 42 の治験総括報告書の 6.3 項、第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書、6.3 項、第 5 部 3.3.2 項、試験 02 の治験総括報告書、6.2 項）。

2.7.3.3.3.3 全般的な曝露状況

OlympiAD 試験における曝露状況は2.7.3.3.1.11項に記載している。他の有効性を裏付ける試験における曝露状況の詳細は、各試験の治験総括報告書を参照すること（第 5 部 3.5.1 項、D0810C00008 試験の治験総括報告書、8.1 項、第 5 部 3.5.2 項、試験 20 の治験総括報告書、8.1 項、第 5 部 3.5.2 項、試験 42 の治験総括報告書、8.1 項、第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書の 8.1 項、第 5 部 3.3.2 項、試験 02 の治験総括報告書、8.1 項）。

2.7.3.3.3.4　　オラパリブの臨床開発プログラムを通しての有効性の要約

申請する効能・効果に関する最も完全かつ確実な有効性データは、第 III 相試験の OlympiAD 試験で示した。OlympiAD 試験における PFS 及び感度分析については、2.7.3.3.1.12.1項で詳細に考察した。

本項では、乳癌患者を対象とした 5 つの有効性を裏付ける試験（試験 02、D0810C00008 試験、試験 20、試験 24 及び試験 42）からの有効性データを記載する。上記試験に組入れた g*BRCA* 変異陽性乳癌患者の数は比較的少数であるが、g*BRCA* 変異陽性患者（乳癌及びその他の固形腫瘍の患者）における有効性データも含めている。前治療の程度の差及び一般にいわれている試験間比較の限界を考慮すると、有効性を裏付ける試験の結果は OlympiAD 試験で認められた結果を裏付ける内容といえる。

無増悪生存期間（PFS）

PFS は D0810C00008 試験、試験 24、試験 20 及び試験 42 における有効性の副次的又は探索的評価項目であり、無増悪期間（TTP）は試験 02 の副次的評価項目であった。D0810C00008 試験では、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与を受けた g*BRCA* 変異陽性乳癌患者の PFS 中央値は 6.5 カ月であった（表 14）。試験 42 では、g*BRCA* 変異陽性乳癌を有する患者のサブグループにおいて、PFS 中央値は 3.7 カ月であった。試験 20 及び試験 02 において、PFS の中央値及び TTP の中央値はいずれも、オラパリブの投与を受けた g*BRCA* 変異の有無で選択していない乳癌患者に比べて g*BRCAm* 乳癌患者で長かった。試験 24 では、患者の約 3 分の 1 が g*BRCA* 変異陽性乳癌を有し、PFS の中央値は 5～7 カ月であった。

全生存期間（OS）

OS は試験 42 の副次評価項目であり、治験薬投与開始日から死因を問わない死亡までの期間と定義した。解析時点で死亡が確認されていない患者は、患者の生存が確認された最終の記録日を以って、打ち切りとした。その他の有効性を裏付ける試験では、OS の評価を行わなかった。

試験 42 の OS の中央値は 11.01 カ月であった（表 14）。後治療を受けた患者は、試験 42 では g*BRCA* 変異陽性乳癌患者 62 例中 38 例（61.3%）であり、全体では 298 例中 179 例（60.1%）であった（第 5 部 3.5.2、試験 42 の治験総括報告書、表 11.2.3.1）。

その他の有効性評価項目－ORR 及び DoR

表 14に示すように、これらの試験の多くでオラパリブが g*BRCA* 変異陽性乳癌及びその他の固形癌患者において効果を示すことが実証されている。D0810C00008 試験では、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与を受けた g*BRCA* 変異陽性乳癌患者における ORR は 42.3%であった。試験 20 では客観的奏効を示した乳癌患者はなかったが、標的病変サイズの縮小が g*BRCA* 変異陽性乳癌患者では 8 例中 6 例に認められたのに対し、g*BRCA* 変異陰性乳癌患者では 14 例中 1 例のみであった（図 15）。

表 14　　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の有効性を裏付ける試験

	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験 （RECIST 有効性解析対象集団）	試験 42 g*BRCAm* 進行癌を対象とした第 II 相試験 （最大解析対象集団）	D0810C00008 試験 g*BRCAm* 進行乳癌を対象とした第 II 相試験 （Per-protocol 集団）		試験 24 進行腫瘍患者を対象とする第 I 相剤型比較試験 （最大解析対象集団）			試験 02 進行腫瘍を対象とした第 I 相 FTIM 試験 （Intent-to-treat 集団）
	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	100 mg 1 日 2 回 カプセル剤 [a]	グループ 1–カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	グループ 6–カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	グループ 6–錠剤 300 mg 1 日 2 回	オラパリブカプセル剤 全用量の併合
患者数								
乳癌以外も対象とした試験の場合、全体集団	86	298	NA	NA	11	18	18	98 （g*BRCAm* n=60）
乳癌患者	23	62	26	24	4	5	5	13 （g*BRCAm* n=7）
PFS の中央値（月）								
乳癌以外も対象とした試験の場合、全体集団	NA	NA	NA	NA	5.5 [b]	5.7	7.1	2.8（TTP） （g*BRCAm* では 3.8）
乳癌患者	1.8 （g*BRCAm*［n=10］3.6）	3.7 （n=62）	6.5	4.1	NR	NR	NR	g*BRCAm*（n=7）では 5.4（TTP）
OS の中央値（月）								

表 14　　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の有効性を裏付ける試験

	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験 （RECIST 有効性解析対象集団）	試験 42 g*BRCAm* 進行癌を対象とした第 II 相試験 （最大解析対象集団）	D0810C00008 試験 g*BRCAm* 進行乳癌を対象とした第 II 相試験 （Per-protocol 集団）		試験 24 進行腫瘍患者を対象とする第 I 相剤型比較試験 （最大解析対象集団）			試験 02 進行腫瘍を対象とした第 I 相 FTIM 試験 （Intent-to-treat 集団）
	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	100 mg 1 日 2 回 カプセル剤 [a]	グループ 1–カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	グループ 6–カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	グループ 6–錠剤 300 mg 1 日 2 回	オラパリブカプセル剤 全用量の併合
乳癌患者	NA	11.01 (8.44, 15.38) （n=62）	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ORR %（95% CI）								
乳癌以外も対象とした試験の場合、試験集団全体	NA	29.3（23.92、35.19）（FAS のうち、測定可能病変を有する患者 n=266）	NA	NA	18.2 [b]	38.9	33.3	14.3 (8.7, 22.6) （g*BRCAm* では 21.7［13.3, 33.6］）
乳癌患者	0 (0, 14.31) （g*BRCAm*［n=8[c]］では 0［0, 32.44］）	13.8 (6.15, 25.38) （FAS のうち、測定可能病変を有する患者 n=58）	42.3 (25.5, 61.1)	25.0 (12.0, 44.9)	NR	NR	NR	g*BRCAm*（n=7）では 14.3（2.6, 51.3）

表 14　　全てのオラパリブ試験を通じた有効性の要約：その他の有効性を裏付ける試験

	試験 20 再発卵巣癌及び乳癌を対象とした第 II 相試験 （RECIST 有効性解析対象集団）	試験 42 g*BRCAm* 進行癌を対象とした第 II 相試験 （最大解析対象集団）	D0810C00008 試験 g*BRCAm* 進行乳癌を対象とした第 II 相試験 （Per-protocol 集団）		試験 24 進行腫瘍患者を対象とする第 I 相剤型比較試験 （最大解析対象集団）			試験 02 進行腫瘍を対象とした第 I 相 FTIM 試験 （Intent-to-treat 集団）
	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	400 mg 1 日 2 回 カプセル剤	100 mg 1 日 2 回 カプセル剤 [a]	グループ 1–カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	グループ 6–カプセル剤 400 mg 1 日 2 回	グループ 6–錠剤 300 mg 1 日 2 回	オラパリブカプセル剤 全用量の併合
奏効期間の中央値（範囲）（日）								
乳癌以外も対象とした試験の場合、試験集団全体	NA	208	NA	NA	NR	NR	NR	252 （g*BRCAm*［n=13］では 170）
乳癌患者	NA	204	144 (92～393)	141 (55～175)	NR	NR	NR	NE

[a] 治験実施計画書の改訂 [redacted] の後、100 mg 1 日 2 回投与群の被験者合計 23 例が用量を 400 mg 1 日 2 回に増量した。
[b] 11 例中 10 例（90.9%）の被験者が g*BRCA* 変異を有していた（試験 24 の治験総括報告書、6.5.4 項参照）。
[c] *BRCA* 変異陽性群の被験者 2 例が乳癌に加えて転移性卵巣癌を有し、乳癌の反応について評価不可能とみなされたが、乳癌群の奏効率はその影響を受けなかった。

bd：1 日 2 回、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、FAS：最大解析対象集団、FTIM：first-time-in-man、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA*、NA：該当せず、NE：推定不能、NR：報告なし、PFS：無増悪生存期間、TTP：無増悪期間
BRCA 変異陽性として報告された患者は全て g*BRCA* 変異陽性であった。
注：試験 24 には異なる投与レジメンが含まれる。本試験の継続投与拡大期（用量漸増期を含む）の FAS に含まれた被験者の総数は、179 例であった。今回の申請と関連のある製剤及び用法・用量を用いた群及び用量群のみを本表に記載した。グループ 1 のコホートには 400 mg 1 日 2 回カプセル群が含まれ、グループ 6 のコホートには 400 mg 1 日 2 回カプセル群と 300 mg 1 日 2 回錠剤群が含まれた。オラパリブのカプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与を受けた乳癌患者については、グループ 1 とグループ 6 のデータを併合した。

第 5 部 3.5.2 項、試験 20 の治験総括報告書、表 29 及び表 11.2.7.3、第 5 部 3.5.2 項、試験 42 の治験総括報告書、表 13、表 15、表 16 及び表 17、第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書、表 56 及び表 61、第 5 部 3.3.2 項、試験 02 の治験総括報告書、7.1.1.6 項、表 13、表 14、表 15、表 11.2.1.1.1.1、表 11.2.1.1.4.1、表 11.2.1.1.6.1、表 11.2.1.2.1.1、表 11.2.1.2.2.1、表 11.2.1.6.1.1、表 11.2.1.6.2.1 及び表 11.2.1.6.4.1、第 5 部 3.5.1 項、D0810C00008 試験の治験総括報告書、表 14、表 15、表 11.2.1.2.1 及び表 11.2.1.9.2 から引用

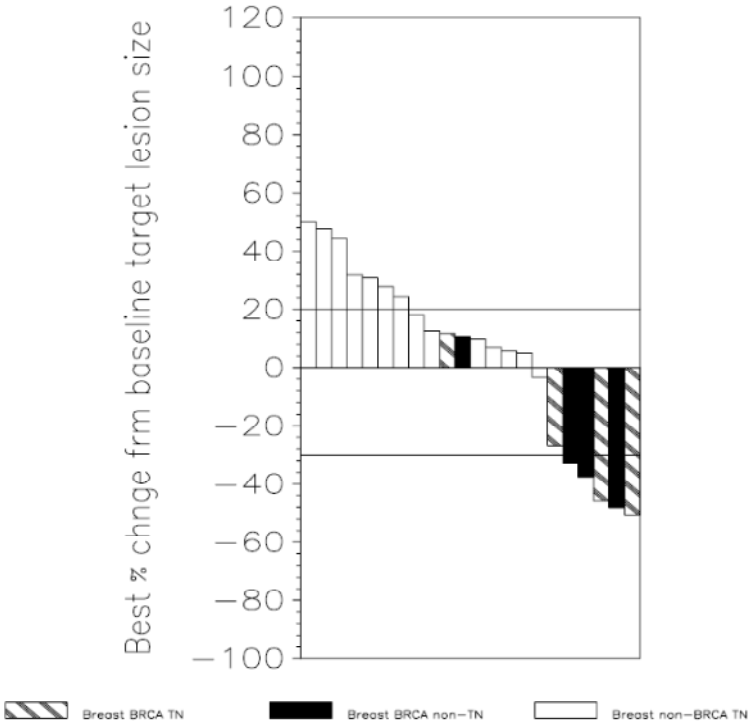


図 15　　試験 20：乳癌患者における標的病変サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（最大解析対象集団）

注：標的病変サイズの最良変化率は、ベースラインからの最大の縮小、又は縮小がない場合は最小の増加とする。
BRCA：乳癌感受性遺伝子
第 5 部 3.5.2 項、試験 20 の治験総括報告書、図 11.2.4.2 から引用

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性癌患者におけるオラパリブ錠剤の推奨用法・用量は 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）の 1 日 2 回投与（病勢進行又は許容できない毒性の発現まで）であり、1 日用量は 600 mg となる。100 mg 錠は減量用に用いることができる。

有害事象を管理するため休薬が可能であり、減量の検討も可能である。推奨される減量投与量は 250 mg1 日 2 回（150 mg 錠×1 錠＋100 mg 錠×1 錠、1 日用量：500 mg）である。さらに減量が必要とされる場合は、200 mg 1 日 2 回（100 mg 錠×2 錠、1 日用量 400 mg）が推奨される。

患者はオラパリブの投与を開始する前に、g*BRCA* 変異陽性であることが確認されなければならない。

推奨される用量及び投与スケジュールを裏付ける臨床データ

オラパリブは米国及び欧州において最初に卵巣癌の治療を適応として 400 mg 1 日 2 回投与のカプセル剤が承認された。現在は、同じく卵巣癌患者に 300 mg を 1 日 2 回投与する錠剤の製造販売承認申請がなされ、日本及び米国で承認されている。

HER2 陰性の g*BRCA* 変異陽性転移性乳癌の治療薬としての 300 mg 1 日 2 回投与の用法・用量は、主に第 III 相 OlympiAD 試験のデータを裏付けとしている。この錠剤用量が検討された主要第 III 相試験では、オラパリブの統計学的に有意で、かつ臨床的に意義のある有効性が示されている。OlympiAD 試験のデータから、申請する投与対象の患者集団にオラパリブを 300 mg 1 日 2 回の用量で投与したときの忍容性プロファイルは許容可能であることが示されている。

病勢進行が認められる前にオラパリブの投与を中止した患者は少数であり、有害事象によるオラパリブ投与中止は 10 例（4.9%）にすぎなかった。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、標準的な治療及び／又はオラパリブの休薬及び減量により管理可能であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、8 項参照）。

オラパリブ群では患者の 25.4%において有害事象による減量が報告され、化学療法群では患者の 30.8%で化学療法剤の投与延期が報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.1.3 参照）。

日本人集団において、有害事象による休薬／投与延期、減量又は投与中止は、全体集団と概ね同様であった。OlympiAD 試験結果から有効性、忍容性プロファイルが全体集団と概ね一貫していることが確認され、日本人特有の安全性の懸念事項はみられなかった。

OlympiAD 試験の平均 1 日投与量の推移について検討したところ（表 15）、オラパリブ群の患者の大多数（64.3%～83.4%、時期によって異なる）が 500～600 mg/日の投与を受けていた。このことから、大多数の患者では減量の必要がなく（最初の減量時は 250 mg 1 日 2 回に減らすため、1 日投与量が 500 mg となる）、ほとんどの患者で休薬により有害事象を管理できることが裏付けられた。

表 15　OlympiAD 試験（錠剤）：オラパリブの時期別平均 1 日投与量

オラパリブ 1 日合計投与量 (mg)	期間別投与例数 (%)				
	～3 カ月	>3～≤6 カ月	>6～≤9 カ月	>9～≤12 カ月	>12 カ月以降
	(N=205)	(N=176)	(N=123)	(N=86)	(N=56)
>600	1 (0.5)	0	0	0	0
>500 to ≤600	171 (83.4)	132 (75.0)	88 (71.5)	61 (70.9)	36 (64.3)
>400 to ≤500	22 (10.7)	18 (10.2)	11 (8.9)	10 (11.6)	10 (17.9)
≤400	11 (5.4)	26 (14.8)	24 (19.5)	15 (17.4)	10 (17.9)

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.7 から引用

用量調節

日本人患者対象の第 I 相試験（D081BC00001 試験）で得られたオラパリブの薬物動態パラメータは、欧米人患者対象の試験で得られた薬物動態パラメータと同程度あった。また、母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-05）で、年齢、性別、人種及び体重は共変量ではなく、これら因子に基づく用量調節の必要はないと考えられる。その他の人口統計学的特性に基づく用量の個別化も、これまで明らかになっていない。

オラパリブは、軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス 51～80 mL/min）の患者には用量を調節することなく投与できる。中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 31～50 mL/min）に対するオラパリブの推奨用量は 200 mg（100 mg 錠×2 錠）を 1 日 2 回（総 1 日量 400 mg）である。重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下）では安全性及び有効性を検討していないため、このような患者に対するオラパリブの投与は推奨されない。

オラパリブは、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）の患者には用量を調節することなく投与できる。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の患者については十分な臨床情報がないため、このような患者に対するオラパリブの投与は推奨されない。

強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用は推奨されず、別の薬剤の使用を検討すべきである。強力な CYP3A 阻害剤を併用せざるを得ない場合は、オラパリブの用量を 100 mg（100 mg×1 錠）の 1 日 2 回投与（総 1 日量 200 mg）に減量することを推奨する。中程度の CYP3A 阻害剤を併用せざるを得ない場合は、オラパリブの用量を 150 mg（150 mg×1 錠）の 1 日 2 回投与（総 1 日量 300 mg）に減量することを推奨する。

個々の患者での有害事象及び忍容性の管理法として、休薬及び／又は減量が可能である。用量調節が必要な患者集団の全容については、添付文書（案）に詳しく記載する。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

OlympiAD 試験の FAS の結果から、HER2 陰性の g*BRCA* 変異陽性転移性乳癌患者におけるオラパリブの有効性及び忍容性を裏付ける結果が得られている。オラパリブ群で投与を継続していた患者の割合は 1 年以上が 27.3%、18 カ月以上が 8.3%となり、化学療法群（それぞれ 9.9%及び 2.2%）と比較して高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.1.6.1）。投与期間は化学療法群と比較してオラパリブ群の方が長かった（2.7.3.3.1.11項参照）。

2.7.4　臨床的安全性

リムパーザ®錠

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

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 8
本概要内での取り決め 10
本概要で引用した試験一覧 11
2.7.4.1 開発の経緯 13
2.7.4.1.1 乳癌について 13
2.7.4.1.2 開発の根拠 14
2.7.4.1.3 本概要の目的 15
2.7.4.2 医薬品への曝露 15
2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
2.7.4.2.1.1 安全性データの元になった臨床試験の概略及びデータ併合方針 15
2.7.4.2.1.1.1 D0819C00003 試験（OlympiAD 試験） 16
2.7.4.2.1.1.2 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 17
2.7.4.2.1.1.3 オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ 18
2.7.4.2.1.2 薬理学的クラスエフェクト 19
2.7.4.2.1.3 関連する非臨床データ 20
2.7.4.2.1.4 検討した安全性に関する項目及び評価方法 21
2.7.4.2.1.4.1 安全性データの収集 21
2.7.4.2.1.4.2 データの取扱い方法及び統計解析 23
2.7.4.2.1.4.3 独立データモニタリング委員会の利用 24
2.7.4.2.1.5 安全性試験の記述 24
2.7.4.2.2 全般的な曝露状況 27
2.7.4.2.2.1 全般的な曝露状況：OlympiAD 試験 27
2.7.4.2.2.2 全般的な曝露状況：錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 32
2.7.4.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値特性 32
2.7.4.2.3.1 人口統計学的特性及びその他の基準値特性：OlympiAD 試験 32
2.7.4.2.3.2 人口統計学的特性及びその他の基準値特性：錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 34
2.7.4.3 有害事象 39
2.7.4.3.1 有害事象の解析：OlympiAD 試験 39
2.7.4.3.1.1 比較的よくみられる有害事象：OlympiAD 試験 40
2.7.4.3.1.2 発現時期別の有害事象：OlympiAD 試験 44
2.7.4.3.1.3 治験薬との関連性ありと判断された有害事象：OlympiAD 試験 45
2.7.4.3.1.4 CTCAE グレード 3 以上の有害事象：OlympiAD 試験 45
2.7.4.3.1.5 死亡：OlympiAD 試験 47
2.7.4.3.1.5.1 死亡に至った有害事象 48

2.7.4.3.1.6　重篤な有害事象：OlympiAD 試験 50
2.7.4.3.1.7　投与中止に至った有害事象：OlympiAD 試験 51
2.7.4.3.1.8　減量/休薬に至った有害事象：OlympiAD 試験 52
2.7.4.3.1.8.1　減量 53
2.7.4.3.1.8.2　休薬又は投与延期 53
2.7.4.3.1.9　その他の重要な有害事象：OlympiAD 試験 53
2.7.4.4　臨床検査値の評価 53
2.7.4.4.1　血液学的検査：OlympiAD 試験 53
2.7.4.4.2　血液生化学検査：OlympiAD 試験 56
2.7.4.5　OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データとの比較 58
2.7.4.5.1　有害事象の比較解析 58
2.7.4.5.1.1　比較的よくみられる有害事象の比較 59
2.7.4.5.1.2　CTCAE グレード 3 以上の有害事象の比較 60
2.7.4.5.1.3　死亡の比較 60
2.7.4.5.1.4　重篤な有害事象の比較 63
2.7.4.5.1.5　投与中止に至った有害事象の比較 63
2.7.4.5.1.6　休薬／減量に至った有害事象の比較 64
2.7.4.5.2　臨床検査値の評価の比較解析 65
2.7.4.5.2.1　薬物性肝障害の可能性の検討 65
2.7.4.5.2.2　腎機能障害の可能性の検討 71
2.7.4.5.3　個別有害事象の文章による説明 72
2.7.4.6　オラパリブの副作用及び重要な潜在的リスク 72
2.7.4.6.1　副作用の解析 72
2.7.4.6.1.1　貧血 72
2.7.4.6.1.2　好中球減少症 74
2.7.4.6.1.3　血小板減少症 76
2.7.4.6.1.4　リンパ球減少症 78
2.7.4.6.1.5　白血球減少症 80
2.7.4.6.1.6　疲労及び無力症 81
2.7.4.6.1.7　悪心及び嘔吐 82
2.7.4.6.1.8　下痢 84
2.7.4.6.1.9　口内炎 85
2.7.4.6.1.10　消化不良 86
2.7.4.6.1.11　腹痛 87
2.7.4.6.1.12　食欲減退／食欲不振 89
2.7.4.6.1.13　クレアチニン増加 90
2.7.4.6.1.14　平均赤血球容積増加 92
2.7.4.6.1.15　頭痛 93
2.7.4.6.1.16　浮動性めまい 94
2.7.4.6.1.17　味覚異常 95
2.7.4.6.1.18　過敏症 96
2.7.4.6.1.19　咳嗽 100

2.7.4.6.1.20 肺臓炎 101
2.7.4.6.2 重要な潜在的リスク 103
2.7.4.6.2.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 104
2.7.4.6.2.2 二次性悪性腫瘍 106
2.7.4.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 108
2.7.4.7.1 オラパリブの QT/QTc に対する影響の概要 108
2.7.4.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 108
2.7.4.8.1 内因性要因 108
2.7.4.8.1.1 性別の影響 108
2.7.4.8.1.2 年齢の影響 109
2.7.4.8.1.3 人種の影響 110
2.7.4.8.1.4 ベースラインにおける肝機能障害の影響 111
2.7.4.8.1.4.1 D0816C00005 試験：肝機能障害者におけるオラパリブの第 I 相試験 111
2.7.4.8.1.4.2 肝機能障害患者への投与に関する推奨事項 112
2.7.4.8.1.5 ベースラインにおける腎機能障害の影響 112
2.7.4.8.1.5.1 D0816C00006 試験：腎機能障害者におけるオラパリブの第 I 相試験 112
2.7.4.8.1.5.2 腎機能障害患者への投与に関する推奨事項 112
2.7.4.8.2 外因性要因 113
2.7.4.8.2.1 食事の影響 113
2.7.4.8.3 薬物相互作用 113
2.7.4.8.3.1 薬物相互作用－シトクロム P450 113
2.7.4.8.3.2 薬物相互作用－トランスポーター 114
2.7.4.8.3.3 薬物相互作用－内分泌療法剤 114
2.7.4.8.4 妊娠及び授乳時の使用 114
2.7.4.8.5 過量投与 115
2.7.4.8.6 薬物乱用 115
2.7.4.8.7 離脱症状及び反跳現象 115
2.7.4.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 115
2.7.4.8.9 長期投与時の安全性 115
2.7.4.8.10 適応外使用 115
2.7.4.9 市販後データ 116
2.7.4.9.1 アクセス・プログラム及び進行中の試験 116
2.7.4.10 日本人患者における有害事象（OlympiAD 試験以外の試験） 116

表目次

表 1　オラパリブ錠の単剤療法を受けた患者数（データカットオフ：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）.....27
表 2　全般的な曝露状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....28
表 3　投与期間（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....28
表 4　治験薬の relative dose intensity 及び percentage intended doses（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....29
表 5　治験薬の休薬/投与延期、及び減量（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....30
表 6　オラパリブの時期別の平均 1 日投与量（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....31
表 7　全般的な曝露状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）.....32
表 8　人口統計学的特性（OlympiAD 試験、最大解析対象集団）.....33
表 9　試験別の主な人口統計学的特性及び基準値特性：オラパリブ 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者.....36
表 10　有害事象の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....40
表 11　主な有害事象（全体集団及び日本人集団のいずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....41
表 12　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....43
表 13　主な有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始後 3 カ月以内及び投与開始後 3～6 カ月における初回発現時期別例数（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....44
表 14　主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2%以上又は日本人集団で 1 例以上発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....46
表 15　死亡（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....48
表 16　死亡に至った有害事象に関する一覧（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....49
表 17　重篤な有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....50
表 18　投与中止に至った有害事象（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....52
表 19　投与期間中における主要な血液学検査値の最大 CTCAE グレード（例数〔%〕）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....55
表 20　投与期間中における主要な生化学検査値の最大 CTCAE グレード（例数〔%〕）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....57
表 21　有害事象の発現状況（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ］）.....58
表 22　比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）.....59
表 23　比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）.....60

表 24　死亡の例数（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）.....61
表 25　死亡に至った有害事象の一覧（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、OlympiAD 試験を除く）.....62
表 26　比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（OlympiAD 試験で 2 例以上及び／又は錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで 5 例以上に発現）（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）.....63
表 27　投与中止に至った有害事象（OlympiAD 試験で 1 例以上及び／又は錠剤 300 mg 1 日 2 回併合で 2 例以上に発現）（オラパリブ投与群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）.....64
表 28　AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となった患者の詳細な検討（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ［687 例］）.....69
表 29　貧血（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....73
表 30　ヘモグロビン値に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....73
表 31　血液製剤の使用状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....74
表 32　好中球減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....75
表 33　好中球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....76
表 34　血小板減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....77
表 35　血小板数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....78
表 36　リンパ球減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....79
表 37　リンパ球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....79
表 38　白血球減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....80
表 39　白血球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....81
表 40　疲労及び無力症の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....82
表 41　悪心及び嘔吐の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....83
表 42　下痢の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....84
表 43　口内炎の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....86
表 44　消化不良の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....87
表 45　上腹部痛（単一基本語）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....88
表 46　腹痛（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....89
表 47　食欲減退の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....90

表 48　クレアチニン増加の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....91
表 49　血中クレアチニン増加に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....92
表 50　頭痛の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....93
表 51　浮動性めまいの発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....94
表 52　味覚異常の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....95
表 53　過敏症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....96
表 54　発疹（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....97
表 55　皮膚炎（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....98
表 56　過敏症（SMQ 用語）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....99
表 57　咳嗽（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）.....100
表 58　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎発現の要約.....102
表 59　オラパリブの臨床プログラムにおける有害事象としての MDS/AML 発現の要約.....104
表 60　OlympiAD 試験で発現した二次性悪性腫瘍の可能性がある事象.....106
表 61　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍発現の要約.....107
表 62　有害事象の年齢区分別の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）.....109
表 63　高齢者にとって重要な有害事象（SOC/SMQ）の年齢区分別の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）.....110
表 64　有害事象の人種別（全体集団及び白人以外の患者）の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）.....111

図目次

図 1　オラパリブの臨床プログラムの概要（2016 年 12 月 15 日現在）.....16

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADP	Adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity： 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AZD2281	オラパリブの治験薬コードの 1 つ。コード名 AZD2281 又は KU-005946 として知られる原薬に言及するときは、通常、一般名のオラパリブを使用
BCRP	Breast cancer resistance protein
bd	Twice daily：1 日 2 回
BGI *gBRCA* 検査	Analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes performed by the BGI Clinical Laboratory in China (Shenzen)：中国（Senzen：深圳）における BGI Clinical Laboratory で行われた *BRCA1* 及び *BRCA2* genes 遺伝子解析
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised)：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
*BRCA*m	g*BRCA* or s*BRCA* mutated：*BRCA* 遺伝子変異陽性（本文中では「*BRCA* 変異陽性」と略して表記）
*BRCA*wt/VUS	g*BRCA* and s*BRCA* wild type/variant of uncertain significance：*BRCA* の野生型/意義不明の変異
Integrated BRAC*Analysis*® BRACAnalysis CDx®	The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their CLIA facility：Myriad Genetics 社が同社の CLIA 施設で実施する *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成る検査（別名 CLIA BRAC*Analysis*®） The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility：Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation（QSR）準拠施設で実施する、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CA-125	Cancer Antigen-125 (tumour biomarker)：腫瘍抗原 125（腫瘍マーカー）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, formerly known as the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)：欧州ヒト用医薬品委員会。以前は医薬品委員会（CPMP）として知られていた。
CI	Confidence interval：信頼区間

略語及び専門用語	用語の説明
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CR	Complete response：完全奏効
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer：癌療法の機能的評価（卵巣癌）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
g*BRCA*m	Germline *BRCA* mutated：g*BRCA* 遺伝子変異陽性
g*BRCA*wt/VUS	Germline *BRCA* wild type/variant of uncertain significance：g*BRCA* の野生型／意義不明の変異
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	Hazard ratio：ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety
MATE	Human Multi-Drug And Toxin Extrusion Transporter
MDS	Myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬品用語集
N	Number of patients：例数
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
OCT	Organic cation-transporter
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase：ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PgR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PR	Partial response：部分奏効
PS	Performance status：パフォーマンスステータス
QT	Electrocardiogram interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
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

略語及び専門用語	用語の説明
s*BRCA*	Somatic *BRCA* (*BRCA* variant found in the tumour but not in the germline)：体細胞 *BRCA*
s*BRCA*m	Somatic *BRCA* mutated：体細胞 *BRCA* 変異陽性
s*BRCA* VUS	Somatic *BRCA* variant of uncertain significance：体細胞 *BRCA* の意義不明の変異
SD	Stable disease：安定
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results：監視疫学遠隔成績
t*BRCA*	Tumour *BRCA*：腫瘍 *BRCA*
t*BRCA*m	Tumour *BRCA* mutated (mutations detected in the tumour)：腫瘍 *BRCA* 変異陽性（*BRCA* 変異が腫瘍で認められる）
t*BRCA*wt/VUS	Tumour *BRCA* wild type/variant of uncertain significance：腫瘍 *BRCA* の野生型／意義不明の変異
TEAE	Treatment-emergent AE：治療下で発現した有害事象
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
VUS	Variants of uncertain significance：意義不明の変異
wt	Wild type：野生型

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムを通じて、試験の D で試験番号を、各試験を最初に引用するときに用い、試験に関する叙述や試験の要約表においても試験名とともにこれを用いる。名称のある試験は、最初の引用時に D コードを用いるが、その後の言及では試験名を用いる（例えば、D0819C00003 試験は、本概要を通じて OlympiAD 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は末尾 2 桁が同じになる試験が複数あるといった混乱を招く可能性がなければ、最後の 2 桁の数字（例：試験 XX）を用いる（末尾 2 桁が同じになる試験が複数ある場合は完全な試験コードを用いる）。

乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）関連用語

本概要で「*BRCA* 変異」とは、American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）による、シークエンスバリアントの解釈及び報告の基準についての提言（Richards et al 2008、Richards et al 2015）に従い、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 変異又は *BRCA2* 変異（生殖細胞系列又は腫瘍細胞のいずれかで検出）をいう。

- 生殖細胞系列の *BRCA* 変異に特に言及する際は、gBRCA という略語を使用する。
  - *gBRCA* を有する患者のうち、実施医療機関で実施した検査（症例報告書〔CRF〕に記録）のみに基づいて *gBRCA* 状態が判明している患者を除き、米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）に基づいて実施された Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査で *gBRCA* 変異を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA *gBRCA* という略語を使用する。

  - *gBRCA* を有する患者のうち、米国の Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRCAAnalysis®コンパニオン診断検査（CDx）により *gBRCA* 変異を確認した患者の集団には、Myriad CDx *gBRCA* という略語を使用する。
  - *gBRCA* 検査のうち、中国の BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）において実施した検査については BGI *gBRCA* 検査という略語を使用する。
- 腫瘍で *BRCA* 変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 変異であることを示す *tBRCA* という略語を用いる。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 変異を有し、*gBRCA* 変異がないことがわかっている患者については、体細胞に *BRCA* 変異があることを示す *sBRCA* という略語を用いる。
- 病的変異又は病的変異疑いの *BRCA* 変異を有する患者は、*BRCA* 変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCAm*）、血液又は腫瘍検体で検出された *BRCA* 変異陽性の状態によって、*gBRCAm*、*sBRCAm* 又は *tBRCAm* で示す。
- 意義不明の変異（VUS）については、*BRCA* VUS（すなわち、*gBRCA* VUS、*sBRCA* VUS 又は *tBRCA* VUS）と記載する。
- *BRCA* 野生型又は *BRCA* 多型を有する患者は *BRCA* 野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。これには、*gBRCA* 野生型（*gBRCA*wt）又は *tBRCA* 野生型（*tBRCA*wt）及び *BRCA* 変異陰性（*BRCA* non-mutated）がある。
  - 解析にあたり、*BRCA* 野生型を有する患者と意義不明の変異（VUS）を有する患者は併合する（すなわち、*BRCA*wt/VUS）。

化合物名

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

コモン･テクニカル･ドキュメント（CTD）のモジュール間の相互参照

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

治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部 3 項における当該報告書の場所も記載する。つまり、OlympiAD 試験の治験総括報告書の表 5 を相互参照する場合は、「第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 5 参照」とする。品質に関するモジュール（第 3 部）に記載の情報を参照する場合は、例えば「第 3 部 2.P.2 項「製剤開発の経緯」の「Performance *in vitro*」参照」とする。

本概要で引用した試験一覧

本概要は、以下に示すオラパリブの錠剤の試験で得られた安全性データに基づいている。オラパリブ錠の安全性に関する併合解析において各試験をどのように取り扱ったかについては 2.7.4.2.1.1.2項を参照のこと。

試験番号	略称又は目的	症例数	第 5 部の記載箇所
D0819C00003 （主要試験）	OlympiAD 試験 *gBRCA* 1 又は *gBRCA* 2 変異を有する HER2 陰性乳癌患者を対象とした第 III 相試験	302 （日本人 24 例を含む）	5.3.5.1.1
D0810C00024	試験 24 相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相試験	196	5.3.1.2.1
D0816C00004	試験 04 食事との相互作用及び QT 試験	60	5.3.1.1.1
D0816C00006	試験 06 腎機能障害患者における第 I 相試験	44	5.3.3.3.2
D0816C00007	試験 07 CYP3A4 阻害及び QT 試験	59	5.3.3.4.1
D0816C00008	CYP 誘導試験	22	5.3.3.4.2
D081BC00001	日本人単独療法試験	23 （すべて日本人）	5.3.3.2.1
D081CC00001	第 I 相抗ホルモン療法試験	76	5.3.3.2.2
D0816C00002	SOLO2 試験 白金製剤感受性漿液性卵巣癌患者を対象にした第 III 相試験	295 （日本人 14 例を含む）	5.3.5.4.1

CYP：シトクロム P450、*gBRCA*：生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、PK：薬物動態

また、オラパリブのカプセル剤を用いた 4 試験において、乳癌に対してオラパリブを投与することを支持する有効性情報が得られている。これらの試験の詳細については、臨床的有効性 2.7.3 に記載されているが、これらはオラパリブのカプセル剤を用いて実施された試験であり、これらの試験の安全性データでは予期しない安全性上の問題はないと考えられたため、本概要ではこれらの試験には言及しない。

- D0810C00002 試験：進行固形癌患者に対するポリ ADP-リボースポリメラーゼ-1（PARP-1）の小分子阻害剤オラパリブ（KU-0059436）の体内動態及び生物学的評価を行う第 I 相試験
- D0810C00008 試験（KU36-44 試験）：*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子変異を有する進行乳癌患者に KU-0059436（オラパリブカプセル）を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検、非比較、国際共同、多施設共同、第 II 相試験
- D0810C00020 試験：*BRCA* 変異を有する又は再発性の高悪性度漿液性／未分化卵管卵巣癌及び *BRCA* 変異を有する又はトリプルネガティブ乳癌患者に対する AZD2281 投与時の奏効率及び相互マーカーを検討する非盲検非無作為化第 II 相試験
- D0810C00042 試験：生殖細胞系列の *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子変異を有することが確認されている進行癌患者にオラパリブを 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検、非無作為化、非比較、多施設共同、第 II 相試験（乳癌患者の部分集団のデータのみ)

2.7.4.1 開発の経緯

2.7.4.1.1 乳癌について

乳癌は生命を脅かす疾患であり、本邦において、乳癌は女性に発生する悪性腫瘍のうち、最も頻度の高いものの一つとされ、過去 10 年以上において乳癌の新規患者数は明らかに増加傾向となっている。罹患数は 2010 年に 68,071 人、2011 年に 72,472 人、2012 年に 73,997 人と報告されており（NCC 2016a）、2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「乳房の悪性新生物」の総患者数は約 208,000 人と報告されている（MHLW 2014）。また、乳癌による死亡者数は、2015 年に 13,584 人が報告されており、女性の癌による死亡原因の第 5 位であった（NCC 2016b）。一方、米国では女性の癌による死亡原因の第 2 位であり、癌全体の死亡原因でみると第 4 位である（American Cancer Society 2017）。2017 年に、255,180 例が新たに乳癌と診断され、約 41,070 人が乳癌で死亡すると推定される（American Cancer Society 2017）。欧州 40 カ国において、年齢で調整した 2012 年の罹患率は 92.8/100,000、死亡率は 23.1/100,000 であった（EUCAN 2017）。

進行乳癌に使用される化学療法

転移性乳癌の治療用のアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤が早期乳癌に対して使用されることが増加したため、再発時にはこれらの薬剤に対して耐性を示す症例が多く、転移性乳癌に対する治療の選択肢は減少している。転移性乳癌に対して上記薬剤を使用できる場合においても、多くの症例で治療は成功できていない。その結果、転移性乳癌患者の 5 年生存率は 27%と低い水準にとどまっている（Moreno-Aspitia and Perez 2009）。

HER2 陰性転移性乳癌にとって望ましい単一の一次化学療法はない。補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤を投与され、それ以上のホルモン療法が適応とならない転移性乳癌患者では、カペシタビン、エリブリン又はビノレルビンの単独療法を順次行うことが望ましい選択肢の一つである（NCCN 2017）。併用化学療法は、急速な臨床的進行、生命を脅かす内臓転移、あるいは速やかな症状コントロール及び／又は疾患コントロールの必要性が認められる場合にのみ投与される（Cardoso et al 2012, NCCN 2017）。オラパリブの治験実施計画書では、対照群の無増悪生存期間（PFS）中央値を、このカペシタビン、エリブリン又はビノレルビンの単剤療法試験から得られた結果に基づき 4 カ月と仮定した。

本邦のガイドライン（日本乳癌学会 2015）では、HER2 陰性の転移・再発乳癌に対しては、ホルモン感受性があり、差し迫った生命の危険が無い場合や再発までの期間が長い症例などは内分泌療法から開始し、ホルモン感受性が無い場合、あるいは感受性があっても差し迫った生命の危険がある内臓転移の場合、再発までの期間が短い場合などは化学療法を一次治療から順に行うことが推奨される。一次治療としてはアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤又は S-1 のいずれかが推奨される（グレード B）。術前・術後治療でアントラサイクリンやタキサンが投与された場合、投与終了から 6 カ月程度が経過していない場合や投与中の転移・再発乳癌では、前治療を一次化学療法と考えて二次化学療法に準じて薬剤選択を行うことが推奨されている。

エストロゲン受容体（ER）及び／又はプロゲステロン受容体（PgR）陽性で HER2 陰性という組織学的特徴を有する *gBRCA* 変異陽性腫瘍であり、ホルモン療法実施中に進行が認められ、それ以上の内分泌療法が適応とならない患者は、*gBRCA* 変異を有するという点が *gBRCA* 変異陽性

トリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者と共通している。したがって、この 2 つの組織学的サブグループでは、PARP 阻害により同様のベネフィットを得られると仮定される。

2.7.4.1.2 開発の根拠

オラパリブは、経口投与が可能なヒトポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）の強力な阻害剤であり、DNA の修復機構が破綻した細胞を標的とし、正常細胞には作用せずに DNA の修復機構が破綻した腫瘍細胞を選択的に死滅させる画期的新薬である。乳癌の約 3%では *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子に変異があり、約 2%は *BRCA2* 遺伝子に変異がある（Antoniou et al 2003）。

今回、弊社は、下記の効能・効果（案）に対し、オラパリブの錠剤の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を行った。

申請する効能・効果*：白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌

**詳細は添付文書（案）に示す。下線部が変更。*

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

現時点でのオラパリブの使用状況

2018 年 2 月時点において、オラパリブ（リムパーザ®カプセル剤 400 mg 1 日 2 回投与）は欧州連合（EU）、米国、スイス、オーストラリア、カナダをはじめ 50 カ国以上で承認されている。そのうち米国以外の国々では、白金製剤を含む化学療法に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示す *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者に対する維持治療薬として承認されている。米国では、オラパリブ（カプセル剤）は既に三次以上の化学療法を受けている *gBRCA* 変異陽性卵巣癌の患者の治療薬として承認されている（なお、g*BRCA* 変異は米国食品医薬品局［FDA］が承認するコンパニオン診断検査法 BRAC*Analysis* CDx®検査［Myriad Genetics Laboratories Inc, US］により検出する）。

オラパリブの開発はカプセル剤を用いて開始された。しかし、1 日に 16 カプセル（1 日投与量 800 mg）も服用する必要があり、更に投与前の 2 時間は絶食する必要があるため、患者の利便性を改善することを目的とした錠剤を開発し、以降はこの錠剤による開発を継続した。錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを評価した第 I 相試験（D0810C00024 試験［試験 24］）のデータから、カプセル剤と錠剤では推奨用量が異なることが確認された。錠剤 300 mg 1 日 2 回（150 mg 錠を 2 錠 1 日 2 回）投与の有効性は、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回（50 mg カプセルを 8 カプセル 1 日 2 回）投与と同程度であり、忍容性プロファイルは許容可能なものであった。錠剤は高い用量を含有できるため、投与方法は 300 mg 1 日 2 回（150 mg 錠を 2 錠 1 日 2 回）とすることが可能であり、しかも空腹時でなくとも投与可能である。オラパリブの錠剤は高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者に対する治療薬として申請され、本邦では 2018 年 1 月 19 日に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」の効能・効果で承認された。

カプセル剤を用いた開発は現在では行われていないため、本概要では錠剤の安全性データを主に示し、カプセル剤の安全性データは、オラパリブを投与された規模のより大きい患者集団として、発現頻度の低い有害事象の評価に用いた。

2.7.4.1.3 本概要の目的

本概要の全般的な目的は、*gBRCAm* HER2 陰性転移性乳癌患者におけるオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の安全性及び忍容性を評価することであり、申請する効能・効果におけるオラパリブのベネフィット・リスク評価をサポートするものである。

2.7.4.2 医薬品への曝露

2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.2.1.1 安全性データの元になった臨床試験の概略及びデータ併合方針

本申請は、評価試験である D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）に基づいている。

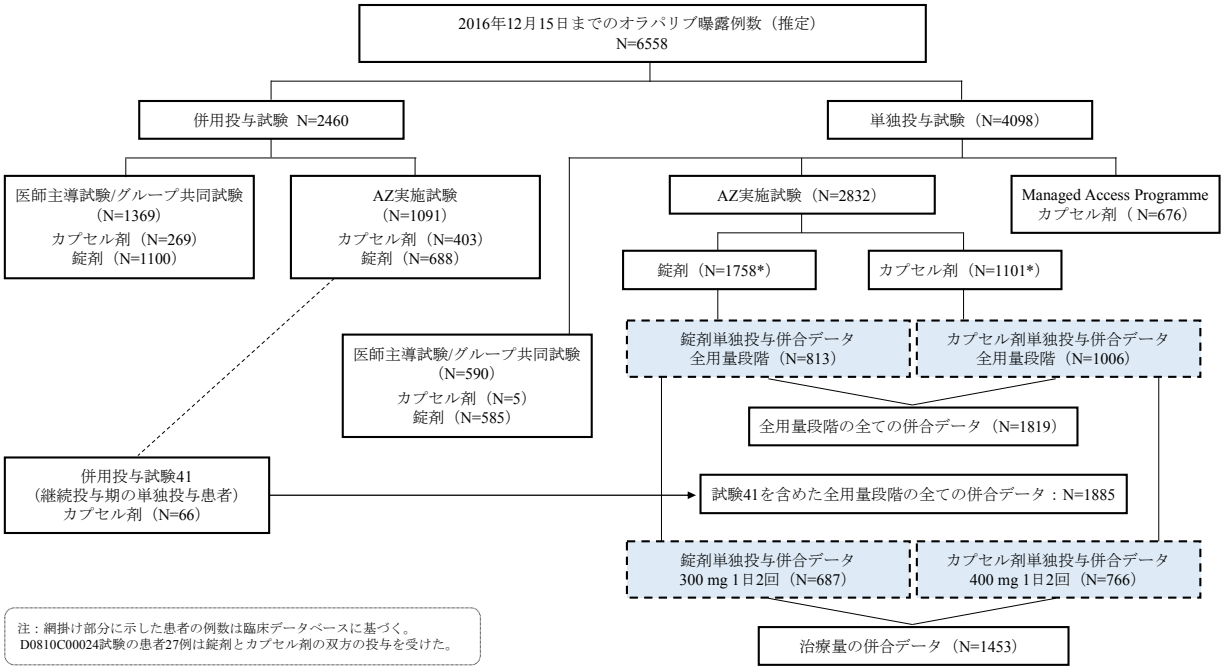
本申請ではまた、予定臨床用量であるオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回で単剤療法を受けた患者を併合した解析も行った（単剤療法併合データ［本概要では「錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ」とする］）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データを構成する臨床試験の詳細は表 1及び2.7.4.2.1.1.2項を、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの患者の人口統計学的特性の概略は表 9を参照のこと。ただし、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる対象患者集団は各試験で様々であるため、これらの併合した安全性データはあくまでも OlympiAD 試験データを補足するものとする。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる患者の大多数は卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌のいずれか（312/687 例［45.4%］）、あるいは乳癌の患者（255/687 例［37.1%］）であった（その他の進行固形癌患者として原発腫瘍部位が結腸/結腸直腸 19 例、膵臓 11 例、及び前立腺 9 例も含まれる［第 5 部 3.5.3.4 項、「Integrated Summary of Safety（ISS）」表 2.7.4.1.11.8 参照］）。また、投与された患者の病期も様々であった。これらのデータは *BRCA* 変異の状況に関わらず要約する。

オラパリブの重要な潜在的リスクとみなされる発現頻度の低い事象については、錠剤及びカプセル剤の試験を併合したより大規模なデータ（オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ、2.7.4.2.1.1.3項参照）による安全性情報を用いた。

更に、カプセル剤を単独投与した患者、他の抗癌剤と併用投与した患者、及び錠剤を単独投与した患者を含む臨床プログラム全体（図 1）からの安全性情報も要約し、より完全な全体像を示すこととした。臨床プログラム全体では、2016 年 12 月 15 日までにアストラゼネカ社の治験において卵巣癌、乳癌、膵臓癌、胃癌、及びその他の様々な固形癌の患者 6,558 例がオラパリブ（10 mg 1 日 1 回～600 mg 1 日 2 回）の投与を受けたと推定されている。

最後に、オラパリブの安全性プロファイルをサポートする目的として、カプセル剤の市販後データの安全性プロファイルを考察した（錠剤の市販後データは現時点で得られていない）。

図 1　　オラパリブの臨床プログラムの概要（2016 年 12 月 15 日現在）



オラパリブの安全性及び忍容性のプロファイルを確立するため、臨床プログラム全体から得られる安全性データの継続的な調査が行われている。本概要で要約する安全性データは主に、アストラゼネカ社が実施した OlympiAD 試験でオラパリブの投与を受けた 205 例の患者から得られたものである。この試験では、申請する効能・効果に従い、オラパリブの単剤療法として 300 mg 1 日 2 回を投与した。

アストラゼネカ社が実施した試験の詳細を個々の試験のまとめ 2.7.6 に示す。また、完了した試験の治験総括報告書（CSR）は第 5 部に添付する。

2.7.4.2.1.1.1　　D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）

gBRCAm HER2 陰性転移性乳癌患者にオラパリブ 300 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性は、主として OlympiAD 試験のデータに基づき評価した。OlympiAD 試験は、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）と医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン又はビノレルビン）を比較する無作為化、非盲検、多施設共同、第 III 相試験であり、対象は、組織診又は細胞診で HER2 陰性であることが確認された転移性乳癌であり、かつ病的変異又は病的変異疑いと予想される生殖細胞系列の *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異（既知の有害変異／機能喪失変異又は有害変異／機能喪失変異と予想される変異）が確認された患者である。本試験での用量は、D0810C00024 試験（試験 24）のデータに基づき選択した（第 5 部 3.3.2 項参照）。

世界 19 カ国 125 施設において、合計 302 例の患者がいずれかの投与群に無作為割付けされた（オラパリブ群 205 例、化学療法群 97 例）。化学療法群の 6 例は治療を受けなかった（理由は 6 例すべて「患者の希望」）。日本では合計 24 例が無作為割付けされ（オラパリブ群 15 例、化学療法群 9 例）、うち、化学療法群の 1 例が治験薬の投与を受けなかった。OlympiAD 試験の安全性データには、無作為割付けされた治験薬としてオラパリブ又は医師が選択した化学療法を 1 回

以上投与されたすべての患者（安全性解析対象集団）から得られたデータを含めた。オラパリブ群 205 例及び化学療法群 91 例の計 296 例が安全性解析対象集団に含まれた（カペシタビン、エリブリン及びビノレルビンの各投与例数は2.7.4.2.2.1項参照）。なお、患者は *BRCA* 変異が確認されていることを組入れの条件とした。

本試験では、*gBRCA* 変異を示す再発転移性乳癌を有し、かつ進行癌に対する化学療法の前治療歴が 2 種類以下で、単剤化学療法の適応となり、早期（術前／術後補助療法）又は転移後にアントラサイクリン系（禁忌でない限り）及びタキサン系薬剤による前治療を受けた患者を組み入れた。ER 及び／又は PgR 陽性の乳癌患者は、補助療法又は転移後の治療として 1 種類以上の内分泌療法を受けたが進行が認められ、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された場合のみ組入れ可とした。本試験では HER2 陽性患者は除外した。

無作為割付け前に *gBRCA* 変異を保有することが明らかであった患者は、その結果に基づき本試験に組入れ可とした。既知の *gBRCA* 変異状態に基づき無作為割付けされた患者については、無作為割付け後に採血を行い、無作為割付け日に応じて Myriad Integrated BRACAnalysis®検査又は Myriad BRACAnalysis CDx®検査によって事後に確認を行うものとした。*gBRCA* 変異状態が不明の患者については、中国で組み入れられた患者を除き、組入れ時点で Myriad Integrated BRACAnalysis®検査又は Myriad BRACAnalysis CDx®検査によって変異状態を判定した。中国で組み入れられた患者については、組入れ時点で BGI Clinical Laboratory（Schenzen：深圳）による検査により変異状態を判定した。Myriad Integrated BRACAnalysis®検査又は BGI 検査（組入れを裏付けるために使用された場合）と Myriad BRACAnalysis CDx®検査の技術的一致性を実証するための適切なブリッジング試験を実施できるように、組み入れられた患者全例から、更に血液検体を採取した。Myriad Integrated BRACAnalysis®検査又は BGI 検査によって無作為に割り付けられた患者について、解析前に Myriad BRACAnalysis CDx®検査による再検査を実施した。

2.7.4.2.1.1.2 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ

更に 8 試験の安全性データを用いて、OlympiAD 試験のデータの頑健性を確認した。これには、合計 687 例の進行固形癌患者が含まれ、うち 255 例が乳癌患者であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.8）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データは、OlympiAD 試験とこれら 8 つの裏付け試験から構成される。下記の試験の詳細については表 1に示した。

- D0810C00024 試験（試験 24、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 24 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤のバイオアベイラビリティ、最大耐量及び第 III 相試験での推奨用量の検討を目的とした第 I 相試験（*gBRCA* 変異を有する卵巣癌及び乳癌患者を対象に錠剤とカプセル剤を比較する無作為化継続投与拡大期を含む）。グループ 4 及び 6（錠剤 300 mg 1 日 2 回）の患者をオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D0816C00004 試験（試験 04、錠剤、食事の影響及び QT 間隔に対する影響の検討、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 57 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与後のオラパリブの体内動態に対する食事の影響及び QT 間隔に対する影響を検討する第 I 相試験。継続投与期（パート C、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D0816C00006 試験（試験 06、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 43 例を含む）：正常腎機能又は腎機能障害を有する進行固形癌患者にオラパリブの錠剤 300 mg を投与した時のオラパリブの体内動態、安全性及び忍容性を検討する多施設共同第 I 相試験。パート B の患者をオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。

- D0816C00007 試験（試験 07、シトクロム P450［CYP］阻害試験、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 56 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブの錠剤 300 mg 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時のオラパリブの体内動態（単回投与パラメータ）を検討する、2 パートから成る多施設共同第 I 相試験。継続投与期（パート B、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D0816C00008 試験（試験 08：CYP 誘導試験、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 19 例を含む）：進行固形癌患者を対象にオラパリブ 300 mg 単独投与時及びリファンピシン併用投与時のオラパリブの体内動態特性（単回投与パラメータ）を明らかにする、3 パートから成る多施設共同第 I 相試験。継続投与期（パート C、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D081BC00001 試験（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 19 例を含む）：日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブの錠剤の第 I 相用量漸増（反復投与）試験。パート B（錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータをオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D081CC00001 試験（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 69 例を含む）：進行固形がん患者を対象に定常状態におけるオラパリブの安全性、並びに抗ホルモン薬のアナストロゾール、レトロゾール及びタモキシフェンの定常状態における薬物動態に対する影響を検討する多施設共同第 I 相試験。パート B の患者をオラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D0816C00002 試験（SOLO2 試験、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 195 例［日本人 8 例］を含む）：白金製剤による化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者に、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）を維持療法として単独投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験。

上記試験のオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回単独投与群を併合した解析を行った。これらの併合により、OlympiAD 試験のデータを他の錠剤 300 mg 1 日 2 回投与試験のデータと併せて検討することが可能となる。

2.7.4.2.1.1.3 オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ

オラパリブの全用量段階の単独投与併合データは、用量を問わず、臨床試験でオラパリブの単独投与を 1 回以上受けたすべての患者を併合したものであり、1885 例のデータからなる。オラパリブの全用量段階の単独投与併合データは、下記のデータを含む。

- 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの 687 例全例（2.7.4.2.1.1.2項参照）
- 以下の 11 試験においてオラパリブをカプセル剤で 400 mg 1 日 2 回投与された合計 766 例の患者
  - D0810C00001 試験（試験 01、12 例［カプセル剤併合 6 例］）：日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相用量漸増（単回及び反復投与）試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回、400 mg 1 日 2 回）
  - D0810C00002 試験（試験 02、98 例［カプセル剤併合 8 例］）：進行固形癌患者を対象とした First Time in Human 第 I 相、用量漸増、用量群拡大試験（拡大投与コホートは *gBRCA* 変異を有する卵巣癌、前立腺癌及び乳癌患者）（オラパリブのカプセル剤：10 mg 1 日 1 回～600 mg 1 日 2 回）
  - D0810C00007 試験（60 例［カプセル剤併合 12 例］）：乳癌患者を対象として濃度-反応を検討する第 I 相試験（オラパリブのカプセル剤：10 mg 1 日 2 回～400 mg 1 日 2 回）

- D081AC00001 試験（31 例［カプセル剤併合 31 例］）：進行固形癌患者を対象として食事の影響を検討する第 I 相（単回及び反復投与）試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00008 試験（54 例［カプセル剤併合 27 例］）：*gBRCA* 変異陽性乳癌患者を対象とした第 II 相、非比較、概念実証試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00009 試験（試験 09、57 例［カプセル剤併合 33 例］）：*gBRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象とした第 II 相、非比較、概念実証試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00012 試験（試験 12、64 例［カプセル剤併合 55 例］）：*gBRCA* 変異陽性の再発卵巣癌患者を対象としてペグ化ドキソルビシンと比較した第 II 相、無作為化、用量反応試験（オラパリブのカプセル剤：200 mg 1 日 2 回及び 400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00020 試験（試験 20、90 例［カプセル剤併合 90 例］）：*gBRCA* 変異陽性又は高悪性度漿液性／未分化卵巣癌及び *gBRCA* 変異陽性又はトリプルネガティブ乳癌の患者を対象とした第 II 相非比較試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D0810C00024 試験（試験 24、197 例［カプセル剤併合 37 例］）：進行固形癌患者を対象としてバイオアベイライリティ、最大耐量及び第 III 相試験における適切な錠剤の用量を明らかにする第 I 相試験（*gBRCA* 変異陽性の卵巣癌及び乳癌患者における錠剤とカプセル剤を比較する無作為化用量群拡大期を含む）（Group 1 及び Group 6［オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回］のデータをカプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた）
- D0810C00042 試験（試験 42、298 例［カプセル剤併合 298 例］）：*gBRCA* 変異陽性の卵巣癌を含む進行癌患者を対象とした第 II 相非比較試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D9010C00008 試験（33 例［カプセル剤併合 33 例］）：結腸直腸癌患者を対象とした第 II 相非比較試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）

- この他に、下記のオラパリブ単独投与を 1 回以上受けた患者 432 例
  - 2.7.4.2.1.1.2項にあげた試験において 300 mg 1 日 2 回（すなわち錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）以外の用量で錠剤の投与を受けた患者
  - 本項に列挙した 11 試験において 400 mg 1 日 2 回以外の用量でカプセル剤の投与を受けた患者
  - D0810C00041 試験（試験 41、白金製剤感受性の進行漿液性卵巣癌の患者を対象としてオラパリブ［カプセル剤］とパクリタキセル+カルボプラチンとの併用の有効性及び忍容性をパクリタキセル+カルボプラチン単独と比較する第 II 相、非盲検、無作為化、比較、多施設共同試験）の単独投与パート（その後に併用療法を受ける）における 162 例のデータを、オラパリブの全用量段階の単独投与併合データに含めた

2.7.4.2.1.2 薬理学的クラスエフェクト

多数の PARP 阻害薬が多くの適応症を対象として開発中である。PARP 阻害薬（オラパリブを含む）の多くは、抗癌剤として検討が行われている（Drew and Plummer 2009, Graziani and Szabo 2005, Tentori et al 2002）。現在開発中の PARP 阻害薬は、オラパリブ、veliparib（AbbVie 及び Abbott）、rucaparib（AG-14699：Clovis）、niraparib（MK4827：Tesaro）、talazoparib（BMN-673：Medivation/Pfizer）、fluzoparib（Jiangsu HengRui）、BGB-290（BeiGene）、ABT-767

（Abbvie）、CEP-9722（Cephalon）、E-7016（エーザイ）、E-7449（エーザイ）、INO-1001（Inotek/Genentech）、BSI-201（Sanofi）、PF-01367338（Clovis）などである。

オラパリブ（カプセル剤）は、米国及び欧州連合を含む多くの国々で卵巣癌の治療薬として承認されている PARP 阻害薬であるが、他の適応症に関する第 III 相臨床試験も実施中である。開発中の他の PARP 阻害薬で最も開発が進んでいるのは niraparib（Tesaro）であり、白金製剤感受性再発卵巣癌における第 III 相試験のデータが既に公表されており（Mirza et al 2016）、他の適応症についても第 III 相試験が 2 試験進行中である（NCT02655016、NCT02354586）。Niraparib は、米国で白金製剤を含む化学療法に完全奏効又は部分奏効を示している再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持治療薬として、ZEJULA™ という商品名で 2017 年 3 月 27 日に承認された。その他の PARP 阻害薬のうち第 III 相試験を計画中又は実施中であるのは、rucaparib（Clovis［三次治療としては承認済］）、veliparib（Abbvie）及び talazoparib（Medivation/Pfizer）の 3 剤である。Veliparib について得られているデータの多くは他剤との併用によるものである。これら以外の PARP 阻害薬について公表されている情報は極めて限られており、治験が早期中止されたものもある（CEP-9722、ABT-767）。

オラパリブの安全性プロファイルを、公表されている niraparib、rucaparib、talazoparib 及び veliparib の臨床的安全性データ（Coleman et al 2015、Fong et al 2009、Kristeleit et al 2016、Mirza et al 2016）と比較したところ、すべての薬剤で疲労、貧血及びその他の血液毒性（好中球減少症及び血小板減少症）並びに消化器毒性（悪心、嘔吐、食欲減退／食欲不振）が報告されていた。更に、rucaparib の臨床試験では有害事象として肝臓トランスアミナーゼ上昇が 39%の患者で報告されていた（CTCAE グレード 3 以上の事象の発現は 11%であった）（Kristeleit et al 2016）。脱毛症（グレード 1）は talazoparib に特異的な事象と考えられた。なお、文献報告に基づく有害事象の発現頻度の比較に際しては、試験デザイン、対象患者集団、投与スケジュール等が異なることから、その解釈については注意する必要がある。

2.7.4.2.1.3 関連する非臨床データ

オラパリブの非臨床安全性試験としては、単回投与及び反復投与毒性試験（ラット及びイヌで 6 カ月間まで）、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験及びラットを用いた生殖発生毒性試験、並びに安全性薬理試験を実施して評価した。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の S9 ガイドラインに従い、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施していない（非臨床試験の概括評価 2.4 参照）。

ラット及びイヌを用いた 6 カ月間までの反復経口投与毒性試験で、主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血パラメータに変動が認められたが、これらはオラパリブの主要な薬理作用に関連する可能性がある。認められた変動は、オラパリブの投与中止によりすべて回復した。

ヒトに錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時の定常状態における曝露量は、ラット及びイヌの 1 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験で認められた曝露量より概して高かった。ラット生殖発生毒性試験で雌雄の生殖能に有害な影響は認められなかったものの、初期胚・胎児の生存率の低下、胎児の内臓及び骨格異常の発現率の上昇、眼球及び椎骨／肋骨の大奇形が認められた。ラットの胚・胎児生存率にみられた影響は、オラパリブの主たる薬理作用に関連すると考えられる。

オラパリブに変異原性は認められなかったが、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において染色体異常誘発性を有することが確認された。この染色体異常誘発性は、オラパリブの主たる薬理作用により生じるゲノムの不安定性と一致する。

安全性薬理試験では、心血管系、呼吸器系、中枢神経系、末梢神経系及び自律神経系に対するオラパリブの影響を検討した。これらの試験で、特記すべき所見は認められなかった。オラパリ

ブ曝露後に、QT 間隔への影響を含めた心臓の電気的活性に有害作用が生じる可能性は示唆されなかった。

これら非臨床試験データの詳細は、非臨床試験の概括評価 2.4 に記載した。

2.7.4.2.1.4 検討した安全性に関する項目及び評価方法

2.7.4.2.1.4.1 安全性データの収集

非重篤及び重篤な有害事象は、同意取得後から投与期間及び治験薬最終投与 30 日後の追跡調査時まで収集した。追跡調査期間終了後に発現した事象については、治験薬との関連性ありと判断した場合は報告することとした。本概要では、投与期間中及び治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に収集した有害事象のみを提示することとし、オラパリブの投与開始前及び追跡調査期間終了後に報告された事象は、治験総括報告書の付録に一覧として提示した。ただし、OlympiAD 試験及び SOLO2 試験では 30 日間の追跡調査期間以降に発現したオラパリブの注目すべき有害事象（骨髄異形成症候群［MDS］/急性骨髄性白血病［AML］及び二次性悪性腫瘍、2.7.4.6項参照）も治験担当医師によるオラパリブとの関連性の有無の判断に関係なく収集することとしている。したがって、30 日間の追跡調査期間終了後に発現した MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍に該当する事象は OlympiAD 試験及び SOLO2 試験のデータベースに含まれているため、本概要でも取り上げることとした。それ以外の試験で最終の治験総括報告書完成後に報告された重篤な有害事象は、アストラゼネカ社の安全性データベースに収集することとした。

二次性悪性腫瘍の発現は有害事象として報告した。概して重篤な有害事象の定義に少なくとも１つ該当した。二次性悪性腫瘍とは、治験で治療対象とした腫瘍ではなく、患者を治験に組み入れた後に出現した腫瘍のことである。治験薬の治療の対象とした原疾患、つまり乳癌の悪化は、治験依頼者又は報告した治験担当医師が治験薬とその悪化との関連が否定できないと判断しない限り、又は、地域の規制により有害事象とみなすことが規定されていない限り、有効性の欠如として有害事象としての報告はしないこととした。オラパリブのほとんどの臨床試験では、3～4 カ月を超える生存が期待される患者を組み入れることとした。病勢進行によることが明らかな死亡は、有害事象として報告しなかった。

各有害事象については、発現日及び消失日、重篤性、講じた措置及び転帰を収集した。更に、治験担当医師による因果関係（治験薬、治験手順、その他の治療薬との関連性）の評価も記録した。

有害事象の重症度は、該当する場合は、米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4 に従ってグレード分類した。有害事象と治験薬との関連が否定できないと判断する場合には、少なくとも当該事象と治験薬との因果関係を示す合理的な可能性がなければならないとした。

本臨床試験プログラムにおいて、治験実施計画書における有害事象の定義の文言は個々の臨床試験によって若干異なっていたが、定義の意図するところ及び解釈は一貫して変化はなく、その相違が有害事象の報告又は解釈に影響を及ぼすことはなかった。

- 有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）との因果関係に関わらず、当該医薬品の投与中及び投与後に生じた好ましくない医療上の事象、又は投与前からの症状・徴候の悪化を指す。
- 好ましくない医療上の事象とは、症状（例：悪心、胸痛）、徴候（例：頻脈、肝腫大）又は検査（例：臨床検査値、心電図）における異常値を指す。治験薬の投与に関わらず、治験期間中に生じた当該事象を有害事象として扱い、観察期間又はウォッシュアウト期間に

生じた事象を含む。有害事象とは、重篤度に関わらず好ましくないすべての事象のことをいう。

- 重篤な有害事象とは、治験薬の投与に関わらず、治験期間中（すなわち、観察期間、投与期間、ウォッシュアウト期間、追跡調査期間を含む）に生じた有害事象で、下記の基準の何れかに該当するものとする。
  - 死に至るもの
  - 生命を脅かすもの
  - 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
  - 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、すなわち日常生活に支障を来す程度の機能不全
  - 先天異常を来すもの
  - 被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

安全性データを評価する際、治験依頼者の医学専門家は、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象以外の有害事象について検討した。アストラゼネカ社の安全管理部門の医学専門家と協議した上で、医学専門家の判断により、臨床上特に重要な有害事象を「その他の重要な有害事象」に分類することとした。オラパリブの臨床試験において「その他の重要な有害事象」に分類された有害事象はなかった。

臨床検査項目の測定用のサンプルは、スクリーニング時、投与期間中は既定の間隔、及び追跡調査期間中に採取した（詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと）。異常値が認められた場合は再検査して確認し、治験実施計画書に規定した以外の時点で得た検査値があれば記録した。臨床検査は、実施医療機関の臨床検査室で実施した。尿検査データの収集は試験によって異なった。

血液学的及び血液生化学検査所見のうち、治験薬との因果関係のある有害事象として報告されたものがあった。オラパリブの臨床試験プログラムでは、重篤な有害事象の基準を満たす場合、又は治験薬投与中止の理由である場合以外は、臨床検査値異常を有害事象として報告しないこととした。臨床検査値に基づいて報告された有害事象については、臨床検査所見に関連する情報と併せて要約する。

バイタルサインは、スクリーニング時、投与期間中は既定の間隔、及び追跡調査期間中に測定した。診察は試験期間を通じて実施した。心電図データの収集は、個々の試験スケジュールにより異なるが、ベースライン時及び投与期間中の既定された時点で記録した（詳細は個々の治験総括報告書を参照のこと）。バイタルサイン及び心電図所見は、重篤な有害事象の基準を満たす場合、又は治験薬投与中止の理由である場合以外は、有害事象としては報告しないこととしたが、治験担当医師の判断により異常値を有害事象として報告することは可とした。バイタルサインの異常に伴って臨床的な徴候・症状がみられる場合、当該徴候又は症状を有害事象として報告し、関連するバイタルサインは追加情報とみなして、症例報告書の適切なページを用いて収集することとした。個々の試験の安全性データ収集の詳細に関しては、第 5 部の個々の治験総括報告書の 12.1 項に添付した治験実施計画書を参照のこと。

オラパリブの癌治療において、多くの試験から長期（12 カ月を超える曝露期間）の安全性データが得られている。試験終了の定義は試験によって異なる（詳細は第 5 部の個々の試験の治験総括報告書を参照）。本概要で提示するデータは、その多くが完了した試験又は実施中の試験のデータカットオフ時点での臨床データベースに基づくものである。一部の患者では、臨床的ベネフィットが得られた状態であるため、データカットオフ日以降もオラパリブの投与を受けている。MDS/AML、肺臓炎及び二次性悪性腫瘍に関しては、これらの発現頻度の低い事象についてより

完全な評価を行うため、アストラゼネカ社の安全性データベース内の重篤な有害事象の情報を本概要中に記載した。この安全性データベースからは、治験完了又はデータカットオフ日以降もオラパリブの投与を受けていた患者のデータ、及び 30 日間の追跡調査期間終了後に発現した事象に関する情報が得られる。したがって、本概要で報告する事象件数と臨床データベースの事象件数は異なる場合がある。

2.7.4.2.1.4.2 データの取扱い方法及び統計解析

安全性及び忍容性は、報告された有害事象、臨床検査値、心電図所見、バイタルサイン及び診察所見に基づいて評価した。本概要の集計対象は、最大解析対象集団（無作為割付けされた被験者全例）のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の部分集団である安全性解析対象集団とした。投与群間の比較は、実際に受けた治験薬初回投与の内容に基づき実施した。治験薬の投与を中止して他の抗癌療法を開始した場合、原則として、当該患者の 30 日間の追跡調査期間終了以降に得られた安全性データは、安全性評価に含めなかった。

安全性データについて、検定を用いた統計解析は行わなかった。

曝露量データ及び人口統計学的データ

総投与期間（日数）は、「最終投与日－初回投与日＋1」で算出した。実投与期間は、総投与期間から休薬期間を除いて算出した。人口統計学的及び他の基準値の特性については記述統計量を求めた。

OlympiAD 試験では、医師が選択した化学療法は 21 日間を 1 サイクルとして投与したため、化学療法群における総投与期間は、最終サイクルの初回投与日から最初のサイクルの初回投与日を差し引いた期間に 21 日を加えた期間として算出した。このような算出法を用いたのは、投与スケジュールを考慮し、過小評価を避けるためであった。OlympiAD 試験の化学療法群では、休薬期間の定義が複雑になるため、実投与期間（休薬期間を除く）は使用しない。

有害事象

有害事象については、初回投与から最終投与 30 日後までの間に発現した有害事象の発現例数及び割合（発現頻度）の記述統計量を求めた。OlympiAD 試験に限り、比較的発現頻度の高い有害事象（悪心、嘔吐、疲労及び無力症［グループ化事象］、貧血［グループ化事象］）について、下記の追加評価を実施し、患者への潜在的影響を検討した。

- 生命表プロットを用いて、事象発現までの期間、特に当該事象の初発リスクが最も高い時点を明らかにした。特定の時期（例えば 0～1 カ月、1～3 カ月、3～6 カ月等）にある有害事象が発現する確率、すなわちハザードを、投与の時期区間別にプロットする。ハザードは、各時期区間あたりの事象件数を、当該時期区間の総追跡例数で割って求める。
- 有病率プロットを用い、投与を受けている患者で事象が発現している確率の経時推移を示した。分子は、各事象が複数回発現した場合の開始日及び消失日を考慮に入れて、各時点で対象事象が発現中の患者の例数である。分母は、各時点で無作為割付けされた治験薬の投与を受けている患者の例数である。このプロットは、事象の持続期間及び同一事象の複数回発現を考慮に入れている。
- 累積発現率プロットを用い、各時点までに患者に特定事象の初回発現の起こる確率を示した（Gooley et al 1999）。いずれの時点においても、分母は治験薬の初回投与を受けた患者例数である。累積発現率プロットを選択した理由は、ある事象が患者で既に発現した確率

の経時推移を示すものであり、その最大値が当該事象の全体的な発現率に相当するためである。

- OlympiAD 試験では、オラパリブ群と化学療法群とで治験薬曝露期間が異なりうることを考慮し、調整しない発現率頻度で差がみられた場合は、曝露期間で調整した事象発現率を用いて更に検討した。曝露期間で調整した発現率が投与群間で異なり、オラパリブ投与群で高い場合は、2 群間の発現率の差は曝露期間の差では説明できないと考えた。曝露期間で調整した発現率が両投与群で同程度である、又は化学療法群で高い場合は、調整前の発現頻度の差は曝露期間の差で説明可能と考えた。この曝露期間で調整した発現率データを他の安全性データと併せて検討し、オラパリブと有害事象の関連性について確認した。

臨床検査

臨床検査データについては、平均値の経時変化、個々の患者での経時変化、及び個々の臨床的に重要な異常の 3 つの観点から検討した。結果の詳細については治験総括報告書に記載されており、本概要には重要な知見のみを提示する。

バイタルサイン、診察所見及び心電図

血圧、脈拍数及び体温について、平均値の経時的変化、個々の患者での経時的変化、及び個々の臨床的に重要な異常の 3 つの観点から検討した。結果の詳細については治験総括報告書に記載されており、本概要には重要な知見のみを提示する。

比較対照のデータ

OlympiAD 試験については、オラパリブ群と並べて化学療法群のデータを提示する。

2.7.4.2.1.4.3 独立データモニタリング委員会の利用

アストラゼネカ社はすべての試験で安全性データの定期的なモニタリングを実施し、オラパリブに関連する臨床的に重大な事象が新たに特定された場合には、ICH ガイドラインに従って、それを治験責任医師に報告した。

OlympiAD 試験では、事前に外部の独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し、投与中止又は死亡に至った有害事象／重篤な有害事象を含めた重要な安全性データを評価した。IDMC の最初のレビューは、3 カ月以上のデータがある患者の例数が合計 100 例に達した 2015 年 8 月 24 日に行われた。2 回目の IDMC のレビューは、初回レビューの約 6 カ月後の 2016 年 2 月 10 日に実施された。

IDMC は卵巣癌の主要な第 III 相試験（SOLO2 試験）でも設置され（詳細については SOLO2 試験の治験総括報告書を参照）、試験中の適切な時点で安全性データをモニタリングし、患者の安全性が損なわれていないことを確認した。

2.7.4.2.1.5 安全性試験の記述

試験 24、試験 04、試験 06、試験 07、試験 08 及び D081CC00001 試験に関する記述は、臨床薬理試験 2.7.2 に記載する。OlympiAD 試験、D0810C00002 試験、D0810C00008 試験、D0810C00020 試験及び D0810C00042 試験に関する記述は、臨床的有効性 2.7.3 に記載する（D0810C00002 試験、D0810C00008 試験、D0810C00020 試験及び D0810C00042 試験では、いずれもオラパリブのカプセル剤を使用したため、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データから除外する）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含めたその他の試験（D081BC00001 試験及び SOLO2 試験）について以下に記述する。

D081BC00001 試験：**日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブ錠の安全性及び忍容性を検討する非盲検第 I 相試験**

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

主な副次的目的：薬物動態プロファイル、用量制限毒性に基づく最大耐量を検討する。

試験デザイン：国内、非盲検、用量漸増、第 I 相試験。用量漸増期の 2 コホート及び拡大期の 1 コホートの合計 3 コホートから成る。コホート 1 は 200 mg 1 日 2 回、コホート 2 及び 3 は 300 mg 1 日 2 回とした。最終的なデータカットオフ以降も、中止基準に合致するまでオラパリブの投与を継続できることとした。

症例の内訳：国内 3 施設で合計 28 例を組み入れた。23 例（コホート 1：4 例、コホート 2：7 例、コホート 3：12 例）が治験薬の投与を受けた。5 例は治験薬は割り付けられなかった。その理由は、適格性基準を満たさない（2 例）、患者の意思（2 例）及び脳転移の治療を優先して試験を中止（1 例）であった。

有効性の結果：ベースラインで固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）に基づくデータがあった 22 例中、いずれの用量群でも奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）が確定した患者はなかった。ただし、コホート 1 の 1 例（25.0%）、コホート 2 の 2 例（33.3%）、コホート 3 の 4 例（33.3%）では安定（SD）が 8 週間以上持続していた。

安全性の結果：コホート 1 及びコホート 2 で用量制限毒性は認められなかった。本試験のデータに基づき、錠剤 300 mg は日本人患者で忍容性があるとみなされた。300 mg を超える用量については検討しなかったため、日本人患者でのオラパリブ錠の最大耐量を十分に確定することはできなかった。錠剤 300 mg は、今後のオラパリブの臨床試験での使用において最も適切な用量と考えられた。主な有害事象は、悪心、食欲減退、貧血及び便秘であり、コホート 2 及び 3 で発現した。治験担当医師により、これらは治験薬との関連性ありと判断された。重篤な有害事象は 1 例（[redacted]）でのイレウス（グレード 3）のみであり、同患者は試験を中止した。この他に 1 例が有害事象のためオラパリブ投与を中止し、その内容は好中球数減少及び白血球数減少であった。

D0816C00002 試験（SOLO2 試験）：**白金製剤による化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者にオラパリブを維持療法として単独投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験**

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* 遺伝子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有効性を PFS（改変 RECIST 1.1 に従い治験担当医師が評価）によって検討し、プラセボと比較する。

主な副次的目的：無作為割付け開始から 2 回目の進行又は死亡までの期間（PFS2）、全生存期間（OS）、最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）、2 回目の後治療又は死亡までの期間（TSST）、投与中止又は死亡までの期間（TDT）、RECIST ガイドライン又は腫瘍抗原 125（CA-125）に基づく最初の病勢進行までの期間、健康関連の生活の質（HRQoL）、オラパリブへの曝露状況、安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン：本試験は、オラパリブ維持療法の有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対象、多施設共同、第 III 相試験であり、対象は再発 HGSOC（原発性腹膜癌及び／又は卵管癌を含む）又は高悪性度類内膜癌で、白金製剤による化学療法後に奏効を示しており、*BRCA* 変異

（病的変異又は病的変異疑いと予想される *BRCA1* 又は *BRCA2* 変異［既知の有害変異／機能喪失変異又は有害変異／機能喪失変異と予想される変異］）を保有する患者である。白金製剤を含む化学療法の最終投与完了後 8 週間以内に患者を 2：1 の比率でオラパリブ 300 mg 1 日 2 回（196 例）又は対応するプラセボ 1 日 2 回（99 例）に無作為に割り付けた。主要解析は、治験担当医師が RECIST によって評価した病勢進行に基づき実施した。ただし、盲検下での独立中央判定（BICR）による評価を用いた感度分析も実施した。

症例の内訳：世界 16 カ国（オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、韓国、英国、及び米国）の 119 施設で 295 例の患者を無作為割付けした。平均年齢 56.9 歳（範囲：28～83 歳）、白人 89.5%、99.3%が Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）0 又は 1 であった。患者全例（無作為割付け前に *BRCA* 変異の状態が明らかであった患者も含む）から採血を行い、Myriad Integrated BRAC*Analysis*®検査により変異を確認した。全 295 例中 286 例（96.9%）が Myriad CDx 検査によって *BRCAm* 卵巣癌と確認された（オラパリブ 300 mg 1 日 2 回：190 例、プラセボ 1 日 2 回：96 例）。生殖細胞系列の Myriad 検査と腫瘍の Myriad 検査の結果の一致率は良好であった（99%）。両方の検査結果が得られた 241 例中、上記 2 種類の Myriad 検査の結果に不一致がみられたのは 2 例であった（1 例は *gBRCAm*/*tBRCA* の意義不明の変異、1 例は *gBRCA* の野生型/*tBRCA* の意義不明の変異）。

有効性の結果：最大解析対象集団（FAS）：PFS の主要解析時に、295 例中 187 例（63.4%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数は、オラパリブ群が 107 例、プラセボ群が 80 例であった。PFS はオラパリブ群で統計学的に有意に延長した（ハザード比［HR］0.30、95%信頼区間［CI］0.22～0.41、PFS 中央値 19.1 vs 5.5 カ月、P<0.0001）。BICR の評価に基づく PFS の解析結果から、PFS の主要解析の結果の頑健性が確認された（HR 0.25、95% CI 0.18～0.35、P<0.0001）。PFS2 は統計学的に有意な延長を示し、HR は 0.50 であった（95% CI 0.34～0.72、中央値：未到達 vs 18.4 カ月、p=0.0002）。OS の中間解析（イベント発現割合 24%）では、295 例中 72 例（24.4%）が死亡した（オラパリブ群 45 例、プラセボ群 27 例）。OS の HR は 0.80 であった（95% CI 0.50～1.31、中央値：未到達 vs 未到達）。病勢コントロール率は、オラパリブ群 80.6%、プラセボ群 41.4%であった。CA-125 又は RECIST ガイドラインに基づく最初の病勢進行までの期間は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意に延長した（HR 0.30、95% CI 0.23～0.41、中央値：16.9 カ月 vs 4.9 カ月、P<0.0001）。TOI 及び FACT-O 総スコアによる HRQoL に、オラパリブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

Myriad CDx 検査によって *gBRCAm* であることが確認された患者における有効性の結果（PFS、PFS2、OS、TDT、TFST、及び TSST）は、FAS と一致した。

安全性の結果：主要解析のデータカットオフ時点（2016 年 9 月 19 日）における安全性の結果を報告する。プラセボ群と比較してオラパリブ群において発現頻度が高かった事象（10%以上の差）は、悪心（75.9% vs 33.3%）、嘔吐（37.4% vs 19.2%）、貧血（43.1% vs 7.1%）、疲労（37.9% vs 15.2%）、下痢（32.8% vs 20.2%）、頭痛（25.1% vs 13.1%）、味覚異常（26.7% vs 7.1%）、食欲減退（22.1% vs 11.1%）、咳嗽（16.9% vs 5.1%）、及び呼吸困難（11.8% vs 1.0%）であった。多くの有害事象（66.7%）は、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象が少なくとも 1 件認められた患者の割合は、プラセボ群（18.2%）と比較してオラパリブ群（36.9%）で高かった。重篤な有害事象が認められた患者の割合はオラパリブ群 17.9%、プラセボ群 8.1%であった。有害事象により投与を中止した患者の割合はオラパリブ群 10.8%、プラセボ群 2.0%であった。

2.7.4.2.2 全般的な曝露状況

臨床プログラム全体を通じ、2016 年 12 月 15 日までに 6558 例の患者がオラパリブの投与を受けたと推定される。本申請では、乳癌におけるオラパリブ 300 mg 1 日 2 回単剤療法に重点を置いて評価しているが、表 1に示すように、アストラゼネカ社の臨床試験ではこの用法・用量で 687 例の患者に投与されている。

表 1　　オラパリブ錠の単剤療法を受けた患者数（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

試験名／併合データセット	オラパリブ 300 mg bd 投与例数（すべての腫瘍）
OlympiAD：*gBRCA1/2* 変異を有する HER2 陰性乳癌患者を対象にした第 III 相試験	205（日本人 15 例を含む）
錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ	**687（日本人 42 例を含む）**
OlympiAD：*gBRCA1/2* 変異を有する HER2 陰性乳癌患者を対象にした第 III 相試験	205（日本人 15 例を含む）
試験 24：第 I 相相対バイオアベイラビリティ（錠剤 300 mg 1 日 2 回投与例のみ、グループ 4 及びグループ 6）	24
試験 04：第 I 相食事の影響及び QT	57
試験 06：第 I 相腎機能障害試験	43
試験 07：第 I 相 CYP3A4 阻害及び QT	56
試験 08：第 I 相 CYP 誘導	19
D081CC00001 試験：第 I 相内分泌療法剤の体内動態試験	69
D081BC00001 試験：第 I 相日本人単独療法試験	19（すべて日本人）
SOLO2 試験：白金製剤感受性の漿液性卵巣癌患者を対象にした第 III 相試験	195（日本人 8 例を含む）

CYP：シトクロム P450、*gBRCA*：生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2

2.7.4.2.2.1 全般的な曝露状況：OlympiAD 試験

オラパリブ群に無作為割付けされた 205 例全例が治験薬の投与を受けた。化学療法群で治験薬を投与された 91 例の内訳はカペシタビン 41 例（42.3%）、エリブリン 34 例（35.1%）、ビノレルビン 16 例（16.5%）であった。化学療法群に無作為割付けされた患者のうち 6 例は治験薬の投与を受けず、安全性解析対象集団から除外された。

日本人症例は計 24 例が無作為割付された（オラパリブ群 15 例、化学療法群 9 例）。化学療法群の 1 例が治験薬の投与を受けず、安全性解析対象集団から除外された。医師が選択した化学療法の内訳はカペシタビン 4 例、エリブリン 4 例であった。ビノレルビンを投与された日本人症例はいなかった。

OlympiAD 試験は、医師が選択した化学療法群を薬剤の種類を問わず一括した投与群として評価したときの統計学的検出力を用いたデザインとした。

データカットオフ時点（2016 年 12 月 9 日）での投与継続例は 39 例であり、その内訳はオラパリブ群 36 例（17.6%）、化学療法群 3 例（3.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.1 参照）。データカットオフ時点（2016 年 12 月 9 日）で投与を継続している日本人症例は 4 例で、いずれもオラパリブ群であった。

表 2に示すように、本試験ではオラパリブの長期的な曝露状況が明らかになった。オラパリブ群では投与開始 3 カ月後から、化学療法群と比較して良好な曝露状況が認められた。

表 2　　全般的な曝露状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
月（近似値）	205 例	91 例
治験薬投与例	205 (100)	91 (100)
1 カ月（30.4 日）以上	201 (98.0)	87 (95.6)
3 カ月（91.3 日）以上	176 (85.9)	48 (52.7)
6 カ月（182.6 日）以上	123 (60.0)	25 (27.5)
9 カ月（273.9 日）以上	86 (42.0)	15 (16.5)
12 カ月（365.3 日）以上	56 (27.3)	9 (9.9)
18 カ月（547.9 日）以上	17 (8.3)	2 (2.2)
24 カ月（730.5 日）以上	3 (1.5)	0

a　　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
各行の数値は累計であり、括弧内に示された日付以降も治験薬の投与を継続していた患者が含まれる。1 カ月は 365.25/12 = 30.4375 日と定義。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.6.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

表 3に示すように、総投与期間の中央値は、化学療法群（約 3.4 カ月）と比較してオラパリブ群（約 8.2 カ月）で長かった。オラパリブ群では総投与期間の中央値は実投与期間と同程度であり、多くの症例で登録された治療が継続可能であったことを示していた。

日本人集団における総投与期間の中央値は、化学療法群（約 4.2 カ月）と比較してオラパリブ群（約 8.3 カ月）が約 2 倍長かった。オラパリブ群の総投与期間の中央値は実投与期間と比較して数値的に長く、全体集団と同様の傾向を示し、多くの日本人症例で登録された治療が継続可能であったことを示していた。

オラパリブを予定した用量（300 mg 1 日 2 回）で投与された日数の中央値は約 5.3 カ月（全体集団 162 日、日本人集団で 161 日）であった（表 3）。

表 3　　投与期間（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
投与期間（日）		205 例	91 例	15 例	8 例
総投与期間	平均値（標準偏差）	272.2 (177.23)	153.1 (140.87)	285.6 (190.72)	152.0 (120.62)
	中央値（範囲）	251.0 (14～875)	105.0 (21～700)	253.0 (62～813)	128.5 (21～385)
	総投与日数	55795	13934	4284	1216
実投与期間	平均値（標準偏差）	262.5 (174.94)	該当なし [b]	271.1 (182.90)	該当なし [b]
	中央値（範囲）	230.0 (14～875)		208.0 (59～785)	
	総投与日数	53803		4067	

表 3　投与期間（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
投与期間（日）		205 例	91 例	15 例	8 例
予定された用量での実投与期間	平均値（標準偏差）	210.8 (166.75)	該当なし [b]	225.8 (191.74)	該当なし [b]
	中央値（範囲）	162.0 (3～775)		161.0 (39～775)	
	総投与日数	42793		3387	

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
b　化学療法群では休薬期間の判断が困難なため、実投与期間（休薬期間を除外）は求めなかった。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.1、及び日本人集団における表 11.3.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験では、オラパリブ 300 mg を 1 日 2 回投与した。医師が選択した化学療法群では、各薬剤の添付文書の指示に従って投与した。すなわち、カペシタビンは 500 mg 錠又は 150 mg 錠により 2500 mg/m^2 を 1 日 2 回 14 日間投与しては 7 日間休薬、エリブリンは 21 日間を 1 サイクルとして 1.23 mg/m^2 を各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注、ビノレルビンは 21 日間を 1 サイクルとして 30 mg/m^2 を各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注した。オラパリブ群及び化学療法群における相対用量強度（relative dose intensity、RDI）及び予定投与量に対する投与率（percentage intended doses、PID）を表 4に示す。化学療法群では、投与されたとして報告された mg 単位の投与量を実投与量（actual dose）とし、予定投与量（intended dose）は各患者で計画していた mg/m^2 単位の投与量にベースライン時の身長と体重から算出した体表面積（m^2）を乗じて mg 単位に換算した。日本人集団の RDI 及び PID は全体集団と比較して両群とも同様であった。

表 4　治験薬の relative dose intensity 及び percentage intended doses（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

		全体集団		日本人集団	
		オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]	オラパリブ 300 mg bd	医師が選択した化学療法 [a]
投与期間（日）		205 例	91 例	15 例	8 例
Relative dose intensity（RDI）	例数	205	90 [b]	15	8
	平均値（標準偏差）	92.3 (12.86)	89.3 (20.85)	91.9 (14.69)	87.9 (14.82)
	中央値（範囲）	99.5 (42～100)	92.4 (49～201)	99.6 (63～100)	93.1 (68～106)
Percentage intended dose（PID）	例数	205	90 [b]	15	8
	平均値（標準偏差）	90.7 (15.19)	82.9 (25.04)	91.9 (14.69)	82.1 (25.66)
	中央値（範囲）	99.4 (28～100)	84.9 (12～186)	99.6 (63～100)	91.2 (27～106)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
b　化学療法群の 1 例（[redacted]、非日本人）は、ベースライン時の身長の測定記録がなく、用量算出に必要な BMI が得られなかったため、RDI 及び PID の集計に含めなかった。
RDI は投与中止までに予定されていた投与用量に対する実投与量の割合。PID は病勢進行までに予定されていた投与用量に対する実投与量の割合。

bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.4、及び日本人集団における表 11.3.1.4j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）

オラパリブは毎日投与し、毒性が発現した場合は治験実施計画書の規定に従いまず休薬で対処した。化学療法群では、いずれの治験薬も間欠的に投与した。カペシタビンの場合、CTCAE グレード 2 以上の毒性発現時には、まずはグレード 1 以下になるまで休薬し、その後、減量して投与した。ビノレルビン及びエリブリン投与で毒性が発現したならば、まず次回投与を延期した。したがって、オラパリブの休薬と化学療法の投与延期は、分けて補足して治験データベースに入力されたが、曝露量の検討にあたっては、これらの毒性管理法を同等とみなすことができるため、表 5ではまとめて休薬/投与延期として示す。

表 5に示すように、オラパリブ群で有害事象により休薬した患者の割合は、化学療法群で有害事象により投与サイクルを延期した患者の割合と比較して高かった。ただし、有害事象により減量した患者の割合は、化学療法群と比較してオラパリブ群で低かった。

日本人集団では、オラパリブ群の休薬した患者の割合（93.3%）は、化学療法群の投与延期した患者の割合（50.0%）と比較して高く、全体集団のオラパリブ群（49.8%）と比較しても高かった。日本人集団において有害事象により休薬した患者の割合は、両群とも同程度であり、休薬/投与延期に至った有害事象は両群とも全体集団と類似していた。休薬/投与延期のその他の理由は主に病勢進行であった。なお、休薬/投与延期した患者の割合を評価するには、オラパリブ群の投与期間が化学療法群と比較して約 2 倍長かったことを考慮する必要がある。減量した患者の割合は、日本人集団の両群において同程度であった。また減量に至った有害事象も両群で全体集団と類似していた。

OlympiAD 試験の治験実施計画書では減量を 2 回までしか認めておらず、また減量した場合は残りの治験期間を通じてその減量用量で投与し続けることとしていた。データによるとオラパリブ群の 1 例（[redacted]、非日本人）が 3 回減量したとされていたが、この症例について詳しく調査したところ、実際の減量は 2 回のみであり、減量した用量で投与を開始して 1 日目に 1 回投与を受けたことから、3 回減量をしたと記録されていたことが明らかになった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、付録 12.2.5.1.1）。

表 5　　治験薬の休薬/投与延期、及び減量（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[a] 8 例
休薬/投与延期を必要としなかった患者	103 (50.2)	56 (61.5)	1 (6.7)	4 (50.0)
休薬/投与延期を必要とした患者　休薬/投与延期あり（回数問わず）	102 (49.8)	35 (38.5)	14 (93.3)	4 (50.0)
1	45 (22.0)	22 (24.2)	8 (53.3)	2 (25.0)
2	30 (14.6)	8 (8.8)	3 (20.0)	1 (12.5)
3	14 (6.8)	2 (2.2)	1 (6.7)	1 (12.5)
4	7 (3.4)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
5 回以上	6 (2.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	0

表 5　　治験薬の休薬/投与延期、及び減量（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

		例数（%）			
		全体集団		日本人集団	
		オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[a] 8 例
休薬/投与延期の理由	有害事象	70 (34.1)	24 (26.4)	6 (40.0)	4 (50.0)
	その他	59 (28.8)	18 (19.8)	12 (80.0)	2 (25.0)
減量を必要としなかった患者		150 (73.2)	63 (69.2)	11 (73.3)	5 (62.5)
減量を必要とした患者	減量あり（回数問わず）	55 (26.8)	28 (30.8)	4 (26.7)	3 (37.5)
	1	37 (18.0)	24 (26.4)	3 (20.0)	2 (25.0)
	2	17 (8.3)	4 (4.4)	1 (6.7)	1 (12.5)
	3	1 (0.5)	0	0	0
減量理由	有害事象	52 (25.4)	28 (30.8)	4 (26.7)	3 (37.5)
	有害事象として報告されなかった臨床検査値異常	1 (0.5)	0	0	0
	その他	5 (2.4)	0	0	0
休薬/投与延期と減量の両処置のあった患者		13 (6.3)	8 (8.8)	1 (6.7)	1 (12.5)

注：オラパリブ群では休薬によって毒性に対応し、化学療法群では投与延期によって毒性に対応した。
a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.2.1、表 11.3.1.3、及び日本人集団における表 11.3.1.2.1j、表 11.3.1.3j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

平均 1 日投与量を試験期間の時期別でも評価した（表 6）。患者の多くは平均して 1 日 600 mg のオラパリブを服用していた。

表 6　　オラパリブの時期別の平均 1 日投与量（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	時期別例数（%）				
オラパリブの 1 日投与量	3 カ月以下（205 例）	3 カ月超 6 カ月以下（176 例）	6 カ月超 9 カ月以下（123 例）	9 カ月超 12 カ月以下（86 例）	12 カ月超（56 例）
600 mg 超	1 (0.5)[a]	0	0	0	0
500 mg 超 600 mg 以下	171 (83.4)	132 (75.0)	88 (71.5)	61 (70.9)	36 (64.3)
400 mg 超 500 mg 以下	22 (10.7)	18 (10.2)	11 (8.9)	10 (11.6)	10 (17.9)
400 mg 以下	11 (5.4)	26 (14.8)	24 (19.5)	15 (17.4)	10 (17.9)

a　1 例（[redacted]、非日本人）が用量を誤って 1 日のみオラパリブ 900 mg（3×300 mg）を 1 回服用した。
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.7 及び付録 12.2.10.3 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.2.2.2 全般的な曝露状況：錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ

表 7に示すように、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおいて、オラパリブ療法の長期的な曝露状況が明らかになった。患者全例のうち、1 年以上投与が継続された患者は 201 例（29.3%）、2 年以上投与が継続された患者は 64 例（9.3%）であった。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける投与期間中央値は 197 日（約 6.5 カ月間）であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.9.1）。

OlympiAD 試験のオラパリブ群と比較すると、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける投与期間は概して短かった（おそらくこの併合データの患者の多くが第 I 相試験の組入れ患者であったためと思われた）。ただし、投与期間が 24 カ月以上であった患者の割合は、OlympiAD 試験のオラパリブ群と比較し錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおいて高かった。

表 7 全般的な曝露状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

	例数（%）
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回
月（日）	687 例
治験薬投与例	687 (100.0)
1 カ月以上（28 日超）	638 (92.9)
3 カ月以上（84 日超）	491 (71.5)
6 カ月以上（168 日超）	354 (51.5)
12 カ月以上（364 日超）	201 (29.3)
18 カ月以上（532 日超）	119 (17.3)
24 カ月以上（728 日超）	64 (9.3)
30 カ月以上（896 日超）	15 (2.2)

各行の数値は累計であり、括弧内に示された日付以降も治験薬の投与を継続していた患者が含まれる。
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 300 mg 1 日 2 回併合データ、表 2.7.4.1.9.2 から引用（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

2.7.4.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値特性

2.7.4.2.3.1 人口統計学的特性及びその他の基準値特性：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験に参加した患者は、予定する適応症を代表する患者と考えられた。OlympiAD 試験の最大解析対象集団では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性が 2 群間で概ね均衡がとれていた（表 8）。ほとんどが女性であったが、オラパリブ群の 2.4%及び化学療法群の 2.1%が男性であった。白人が多数を占め、それ以外ではアジア人が多かった。

両投与群とも患者の大多数については ECOG PS が 0 であったが、ECOG PS が 0 であった患者の割合はオラパリブ群でわずかに高かった。患者は全例、治験実施計画書に規定された必要条件に合致する転移性乳癌を有していた。また、患者の大多数は低分化型の腫瘍であった。試験への組入れ時点に進行していた患者の割合は投与群間で均衡がとれていた。患者の約 50%はトリプルネガティブ乳癌であり、残り 50%は ER 及び/又は PgR 陽性の乳癌であり、投与群間でもそれらの比率は均衡がとれていた。患者の大多数は、初回診断時には転移がみられない再発性の転移性乳癌であった。

両群とも転移性癌に対する前治療の化学療法レジメン数は中央値で 1 であり、約 30%の患者は乳癌に対する化学療法レジメンの前治療歴がなかった。各群で約 30%の患者に白金製剤を含む乳癌治療の前治療歴があった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.10.4 及び表 11.1.8 参照）。

病歴及び手術歴は、2 群間で均衡がとれていた。全患者において試験開始時点で報告された主な併発疾患（10%以上）は、高血圧、疲労、及び不安であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.12.1、表 11.1.12.2、及び表 11.1.12.3 参照）。併用薬の種類は、進行癌患者集団で予想されるものであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.15.1 及び表 11.1.15.2 参照）。

日本人集団の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は、投与群間で概ね均衡がとれており、全体集団と一貫していた。日本人集団では、オラパリブ群に男性患者 1 例が含まれていた。また、転移性乳癌に対する前治療として化学療法を受けていた患者は、化学療法群と比較してオラパリブ群で低く、大部分の患者は白金製剤投与歴がなかった。日本人集団の 3 分の 2 以上（オラパリブ群 67%、化学療法群 78%）はトリプルネガティブ乳癌であり、この割合は全体集団よりも高かった。

表 8　　人口統計学的特性（OlympiAD 試験、最大解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
特性	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 97 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 9 例
年齢（歳）				
平均（標準偏差）	45.0 (10.90)	45.9 (10.26)	44.3 (12.70)	52.1 (8.25)
中央値（範囲）	44.0 (22～76)	45.0 (24～68)	39.0 (30～67)	49.0 (42～66)
年齢区分、例数（%）				
50 歳未満	138 (67.3)	63 (64.9)	10 (66.7)	5 (55.6)
50 歳以上 65 歳未満	56 (27.3)	30 (30.9)	3 (20.0)	3 (33.3)
65 歳以上	11 (5.4)	4 (4.1)	2 (13.3)	1 (11.1)
性別、例数（%）				
女性	200 (97.6)	95 (97.9)	14 (93.3)	9 (100)
男性	5 (2.4)	2 (2.1)	1 (6.7)	0
人種、例数（%）				
白人	134 (65.4)	63 (64.9)	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	4 (4.1)	0	0
アジア人	66 (32.2)	28 (28.9)	15 (100)	9 (100)
その他	4 (2.0)	2 (2.1)	0	0
民族、例数（%）				
ヒスパニック/ラテンアメリカ系	11 (5.4)	6 (6.2)	0	0
非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	194 (94.6)	91 (93.8)	15 (100)	9 (100)
ECOG PS、例数（%）				
(0) 通常の活動	148 (72.2)	62 (63.9)	13 (86.7)	7 (77.8)
(1) 活動制限あり	57 (27.8)	35 (36.1)	2 (13.3)	2 (22.2)

表 8　人口統計学的特性（OlympiAD 試験、最大解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
特性	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 97 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 9 例
受容体の状態 [b]、例数（%）				
ER 陽性及び/又は PgR 陽性 HER2 陰性	103 (50.2)	49 (50.5)	5 (33.3)	2 (22.2)
ER 陰性及び PgR 陰性（TNBC）	102 (49.8)	48 (49.5)	10 (66.7)	7 (77.8)
ベースライン時の疾患の程度、例数（%）				
局所進行	36 (17.6)	19 (19.6)	0	1 (4.2)
転移性	203 (99.0)	97 (100)	15 (100)	9 (100)
呼吸器系転移	108 (52.7)	45 (46.4)	9 (60.0)	5 (55.6)
リンパ節転移	106 (51.7)	40 (41.2)	8 (53.3)	3 (33.3)
骨及び運動器官転移	105 (51.2)	48 (49.5)	3 (20.0)	2 (22.2)
肝臓（胆嚢を含む）転移	79 (38.5)	37 (38.1)	5 (33.3)	3 (33.3)
局所進行及び転移性	14 (6.8)	8 (8.2)	0	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

b　IVRS からのデータ。電子症例報告書によると、オラパリブ群の 102 例、化学療法群の 47 例が ER 及び/又は PgR が陽性であった。すべての被験者が HER2 陰性であった。[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]（いずれも非日本人）は最初の診断では HER2 陽性であったが、転移性腫瘍は HER2 陰性であった。ER 及び PgR 陰性の被験者はトリプルネガティブ乳癌を有していた。被験者 [redacted]（非日本人）は PgR の評価結果がなかったが、ER 及び PgR 陰性のサブグループに組み込まれた。

bd：1 日 2 回、ER：エストロゲン受容体、PgR：プロゲステロン受容体、TNBC：トリプルネガティブ乳癌
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.4、表 11.1.8、表 11.1.11、及び日本人集団における表 11.1.4j、表 11.1.8j、表 11.1.11j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの他の試験、中でも卵巣癌患者を対象とした第 III 相試験である SOLO2 試験に比べると（表 9参照）、OlympiAD 試験の患者は平均年齢が比較的低く、ECOG PS が 1（活動制限あり）の患者の割合が高かった。OlympiAD 試験のオラパリブ群の患者では、ベースラインで肝転移があった患者の割合（38.5%）及び呼吸器転移があった患者の割合（52.7%；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.1.8）が SOLO2 試験の患者（それぞれ 26/196 例［13.3%］及び 11/196 例［5.6%］；第 5 部 3.5.4 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.1.11.1 参照）と比較し高かった。

2.7.4.2.3.2　人口統計学的特性及びその他の基準値特性：錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる試験は、病期の異なる癌の多様な患者集団を対象としているため、人口統計学的データは併合しなかった。この併合データセットに含まれる 9 試験の主要な人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 9に要約する。表 9に示したデータは、これらの試験の全体集団でのデータであり、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与群のみのデータではない。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの患者の大多数は卵巣癌、卵管癌又は

原発性腹膜癌のいずれか（312/687 例［45.4%］）あるいは乳癌（255/687 例［37.1%］）であった。これらの試験には、結腸／結腸直腸癌（19 例）、膵臓癌（11 例）又は前立腺癌（9 例）等の他の固形癌の患者も含まれている（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.8）。概して、患者は前治療として多数の抗癌療法を受けていた。詳細については第 5 部の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 9　　試験別の主な人口統計学的特性及び基準値特性：オラパリブ 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者

試験 無作為割付け例数／ 投与例数	年齢／性別／人種	Performance status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
OlympiAD 302 例/296 例 (併合データ 205 例)	22～76 歳 (平均年齢 45.3 歳) 女性 295 例 (97.7%)、男性 7 例 (2.3%) 白人 197 例 (65.2%)、アジア人 94 例 (31.1%)、黒人/アフリカ系アメリカ人/その他の人種 11 例 (3.6%)	ECOG PS ≤1 210 (69.5%) PS0 92 (30.5%) PS1	転移性乳癌	全例が前治療あり 化学療法の前治療回数の中央値 1.0	全例が *gBRCA* 変異陽性
SOLO2 試験 295 例/294 例 (併合データ 195 例)	28～83 歳 (平均 57.0 歳) / 全例が女性/ 白人 173 例 (88.3%)、アジア人 22 例 (11.2%)、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例 (0.5%)	ECOG PS ≤1 239 (81.0%) PS0 54 (18.3%) PS1	白金製剤感受性再発卵巣癌	全投与例が化学療法による前治療あり 中央値で 2.0 レジメン (範囲 2～7) の前治療	全例が *gBRCA* 変異陽性
試験 24：バイオアベイラビリティ (グループ 4 及び 6) 24 例/24 例 (併合データ 24 例)	40～78 歳 (平均 56 歳) / 女性 23 例 (95.8%)、男性 1 例 (4.2%) / 白人 23 例 (95.8%)、アジア人 1 例 (4.2%)	ECOG PS ≤2	乳癌又は卵巣癌	全例が化学療法による前治療あり グループ 4 及び 6 の前治療のレジメン数は中央値で 4.0	全例が *gBRCA* 変異陽性

表 9　　試験別の主な人口統計学的特性及び基準値特性：オラパリブ 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者

試験 無作為割付け例数／投与例数	年齢／性別／人種	Performance status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
試験 04：食事の影響 (パート C) 60 例/55 例 (併合データ 57 例、パート B の 2 例を含む)	36～79 歳 (平均 60.0 歳) / 女性 42 例 (76.3%)、男性 13 例 (23.6%) / 白人 54 例 (98.2%)、その他 1 例 (1.8%)	ECOG PS ≤2 (54 例 [98.2%] が ECOG PS ≤1、1 例はデータなし)	進行固形癌。主な原発部位は卵巣 (19 例、34.5%)、乳房 (9 例、16.3%、肺 (4 例、7.3%)、結腸直腸 (3 例、5.5%)、腹膜 (2 例、3.6%)、前立腺 (2 例、3.6%)	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 5 例、*BRCA*wt/VUS 8 例、47 例は検査未実施。
試験 06： 腎機能障害試験 (パート B のみ) 56 例/43 例 (併合データ 43 例)	32～76 歳 (平均 61.9 歳) / 女性 24 例 (55.8%)、男性 19 例 (44.2%) / 白人 42 例 (97.7%)、アジア人 1 例 (2.3%)	41 例 (95.3%) が ECOG PS ≤1、2 例はデータなし	進行固形癌で腎機能が正常又は軽度／中等度腎機能障害を有する患者。主な原発部位は卵巣 (12 例、27.9%)、腎臓 (5 例、11.6%)、乳房 (4 例、9.3%)	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 3 例、*BRCA*wt 4 例、35 例は検査未実施
試験 07： イトラコナゾール相互作用試験 (パート C) 59 例/54 例 (併合データ 56 例、パート B の 2 例を含む)	34～82 歳 (平均 61.0 歳) / 女性 38 例 (70.4%)、男性 16 例 (29.6%) / 白人 51 例 (94.4%)、アジア人、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例 (1.9%)、その他の人種 1 例 (1.9%)	ECOG PS ≤2 (53 例 [98.1%] が ECOG PS ≤1、1 例が PS 2)	進行固形癌。主な原発部位は卵巣 (20 例、37.0%)、膵臓 (6 例、11.1%)、直腸 (4 例、7.4%)、乳房、子宮頸部及び頭頸部 (各 3 例、5.6%)、胆管、結腸、結腸直腸、肺、腹膜及び子宮 (各 2 例、3.7%)	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 6 例、*BRCA*wt/VUS 8 例、45 例は検査未実施。

表 9　　試験別の主な人口統計学的特性及び基準値特性：オラパリブ 300 mg 1 日 2 回に無作為割付けされた患者

試験 無作為割付け例数／投与例数	年齢／性別／人種	Performance status	腫瘍の種類	癌に対する前治療	*BRCA* 変異の状態
試験 08： リファンピシン相互作用試験 (パート B のみ) 22 例/19 例 (併合データ 19 例)	31～79 歳 (平均 58.0 歳) / 女性 16 例 (84.2%)、男性 3 例 (15.8%) / 白人 19 例 (100.0%)	ECOG PS ≤2 (16 例 [84.2%] が ECOG PS ≤1、3 例が PS 2)	進行固形癌。主な原発部位は乳房及び卵巣 (各 6 例、26.3%)、結腸 (2 例、10.5%)	全例が前治療あり	不明
D081BC00001 試験： 日本人第 I 相試験 (パート B のみ) 23 例/23 例 (併合データ 19 例)	34～77 歳 (平均 54.1 歳) / 女性 15 例 (65.2%)、男性 8 例 (34.8%) / アジア人 23 例 (100.0%)	ECOG PS ≤2 (18 例 [78.3%] が ECOG PS 0)	進行固形癌。主な原発部位は乳房 (5 例、21.7%)、卵巣 (4 例、17.4%)、子宮頸部及び子宮 (各 2 例、8.7%)	ベースラインでの前治療のレジメン数は中央値で 3	不明
D081CC00001 試験： 内分泌療法剤の薬物動態学的相互作用試験 (パート B のみ) 79 例/79 例 (併合データ 69 例)	29～79 歳 (平均 58.3 歳) / 女性 64 例 (81.0%)、男性 15 例 (19.0%) / 白人 73 例 (92.4%)、アジア人 2 例 (2.5%)、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 (2.5%)、その他 2 例 (2.5%)	ECOG PS ≤2 (78 例 [98.7%] が ECOG PS ≤1、1 例が PS 2)	進行固形癌。主な原発部位は卵巣 (36 例、45.6%)、乳房 (16 例、20.3%)	全例が前治療あり	*BRCA* 変異陽性 21 例、*BRCA*wt 9 例、46 例は検査未実施、3 例不明

BRCA：乳癌感受性遺伝子、*BRCA*wt：*BRCA* の野生型、*BRCA*wt/VUS：*BRCA* の野生型/意義不明の変異、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、PS：Performance status
OlympiAD 試験、試験 24、試験 04、試験 07、D0810C00008 試験、D081BC00001 試験、D081CC00001 試験、D0816C00006 試験及び SOLO2 試験の治験総括報告書から引用。

2.7.4.3 有害事象

本項には、OlympiAD 試験の有害事象データを記載する。臨床検査データは2.7.4.4項に記載する。OlympiAD 試験のデータと錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データとの比較は2.7.4.5項に記載する。オラパリブの副作用及び重要な潜在的リスクについては2.7.4.6項に、バイタルサインのデータは2.7.4.7項に記載する。

オラパリブの臨床開発プログラム全体について正式で詳細なデータ評価（図 1）を実施した結果、オラパリブ投与に関連する臨床検査所見及び／又は臨床診断名として下記のものが特定された。なお、OlympiAD 試験のデータを含めた後も、咳嗽が副作用として追加された点を除き、この評価結果に大きな変更はない。

- 胃腸障害：悪心及び嘔吐、下痢、口内炎、消化不良、上腹部痛
- 血液毒性：貧血（ヘモグロビン減少）、好中球減少症（好中球数減少）、血小板減少症（血小板数減少）、リンパ球減少症（リンパ球数減少）、白血球減少症（白血球数減少）、平均赤血球容積増加
- 一般・全身障害：疲労（無力症を含む）
- 神経系障害：頭痛、浮動性めまい、味覚異常
- 代謝及び栄養障害：食欲減退
- 生化学検査所見：血中クレアチニン増加
- 免疫系障害：薬物過敏症
- 皮膚及び皮下組織障害：皮膚炎、発疹
- 呼吸器、胸郭及び縦隔障害：咳嗽

これらの所見に関連する臨床検査データの詳細は、2.7.4.4項、有害事象データの詳細は2.7.4.6.1項に示す。

オラパリブ併用投与試験の安全性データに、臨床プログラムを通じた通常の医薬品安全性監視活動のデータを加えて検討した場合も、オラパリブに関し上記以外の副作用が追加特定されることはなかった。

2.7.4.3.1 有害事象の解析：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験の有害事象の概要

OlympiAD 試験では試験期間中に大多数の患者で有害事象が発現したものの、一般に非重篤でグレードの低い（CTCAE グレード 1 又は 2）有害事象であり、投与中止に至ることはなかった。したがって、オラパリブは試験対象の乳癌の治療で許容可能な安全性プロファイルを有することが示唆された。

表 10に示すように、OlympiAD 試験の各投与群において、大多数の患者で少なくとも 1 件の有害事象が報告された。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は、オラパリブ群に比較し医師が選択した化学療法群で高かった。重篤な有害事象の発現頻度は、化学療法群とオラパリブ群で同程度であった。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、いずれの投与群でも低く、化学療法群と比較してオラパリブ群で低かった。同様に、死亡に至った有害事象の発現頻度も、いずれの投与群でも低かった。

安全性解析対象集団における日本人集団の例数は計 23 例とわずかであり、結果の解釈には注意を要するが、日本人集団における有害事象の発現状況は、概して全体集団と類似していた。日本人集団全例が有害事象を発現したが、概して非重篤であり投与中止に至る事象ではなかった。CTCAE グレードが 3 以上の有害事象を発現した患者の割合は化学療法群と比較してオラパリブ群で数値的に低かった。死亡に至った有害事象を発現した日本人患者はいなかった。

表 10　有害事象の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	199 (97.1)	88 (96.7)	15 (100)	8 (100)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	177 (86.3)	74 (81.3)	15 (100)	8 (100)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	75 (36.6)	46 (50.5)	8 (53.3)	5 (62.5)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
重篤な有害事象（死亡に至った事象を含む）	32 (15.6)	16 (17.6)	3 (20.0)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	7 (7.7)	0	1 (12.5)
治験薬の減量に至った有害事象	52 (25.4)	28 (30.8)	4 (26.7)	3 (37.5)
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	72 (35.1)	25 (27.5)	6 (40.0)	5 (62.5)

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.1、表 11.3.2.9.1、表 11.3.2.9.2、及び日本人患者における表 11.3.2.1.1j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.3.1.1　比較的よくみられる有害事象：OlympiAD 試験

報告された有害事象の主な器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」、「血液及びリンパ系障害」、「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「神経系障害」であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.6）。

OlympiAD 試験の全体集団及び日本人集団のいずれかの投与群で患者の 10%以上に発現した有害事象を表 11に示す。全体集団において、有害事象の多くは、両群で発現頻度が同程度か、あるいは化学療法群と比較してオラパリブ群で発現頻度が低かった。OlympiAD 試験において比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 10%以上発現）のうち、化学療法群と比較してオラパリブ群の発現頻度が 5%以上高かった有害事象のほとんどは、オラパリブの既知の副作用（すなわち貧血、疲労、悪心及び嘔吐）であった。

日本人集団で報告された主な有害事象は、全体集団及びこれまでに得られているオラパリブの安全性プロファイルと概して同様であった。日本人集団のオラパリブ群で報告された主な有害事象（40%以上で発現）は、悪心（11 例、73.3%）、下痢（7 例、46.7%）、貧血、食欲減退、倦怠感（各 6 例、40.0%）であった。倦怠感を除き、いずれもこれまでに得られているオラパリブの安全性プロファイルと整合した。倦怠感はすべて CTCAE グレード 1 であり、心臓に関連する事象を伴う症例はなかった。オラパリブの副作用には疲労（無力症を含む）が含まれており、日本人集団で報告された倦怠感には、疲労/無力症としても報告可能な事例が含まれていたことが考えられる。日本人集団の化学療法群で報告された主な有害事象（40%以上で発現）は、悪心、好中球数減少（各 5 例、62.5%）、下痢、白血球数減少、倦怠感、及び末梢性感覚ニューロパチー（各 4 例、50.0%）であった。日本人集団において、化学療法群と比較してオラパリブ群で 15%以上発現率の高かった主な有害事象（日本人集団のいずれかの群で 2 例以上）は、貧血、鼻咽頭炎、嘔吐及び頭痛であり、全体集団と概して同様であった。なお、主な有害事象の評価には、オラパリブ群の投与期間が化学療法群と比較して約 2 倍長かったことを考慮する必要がある。

表 11　主な有害事象（全体集団及び日本人集団のいずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[a] 8 例
有害事象発現例数	199 (97.1)	88 (96.7)	15 (100)	8 (100)
悪心	119 (58.0)	32 (35.2)	11 (73.3)	5 (62.5)
貧血	81 (39.5)	23 (25.3)	6 (40.0)	1 (12.5)
嘔吐	61 (29.8)	14 (15.4)	5 (33.3)	1 (12.5)
疲労	59 (28.8)	21 (23.1)	4 (26.7)	1 (12.5)
下痢	42 (20.5)	20 (22.0)	7 (46.7)	4 (50.0)
頭痛	41 (20.0)	14 (15.4)	5 (33.3)	0
好中球減少症	37 (18.0)	28 (30.8)	0	0
咳嗽	35 (17.1)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
白血球数減少	33 (16.1)	19 (20.9)	5 (33.3)	4 (50.0)
食欲減退	33 (16.1)	11 (12.1)	6 (40.0)	3 (37.5)
発熱	29 (14.1)	16 (17.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
上気道感染	26 (12.7)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)
便秘	25 (12.2)	12 (13.2)	2 (13.3)	2 (25.0)
背部痛	24 (11.7)	8 (8.8)	1 (6.7)	0
好中球数減少	23 (11.2)	17 (18.7)	4 (26.7)	5 (62.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	16 (17.6)	3 (20.0)	2 (25.0)
関節痛	22 (10.7)	8 (8.8)	2 (13.3)	0
白血球減少症	21 (10.2)	9 (9.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	15 (16.5)	3 (20.0)	2 (25.0)
無力症	19 (9.3)	12 (13.2)	0	0

表 11　主な有害事象（全体集団及び日本人集団のいずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[a] 8 例
味覚異常	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
呼吸困難	16 (7.8)	10 (11.0)	0	1 (12.5)
口内炎	15 (7.3)	10 (11.0)	4 (26.7)	1 (12.5)
鼻咽頭炎	15 (7.3)	3 (3.3)	5 (33.3)	1 (12.5)
血小板数減少	12 (5.9)	7 (7.7)	2 (13.3)	0
不眠症	11 (5.4)	7 (7.7)	0	1 (12.5)
インフルエンザ	11 (5.4)	4 (4.4)	2 (13.3)	1 (12.5)
筋肉痛	8 (3.9)	9 (9.9)	1 (6.7)	1 (12.5)
発疹	8 (3.9)	4 (4.4)	1 (6.7)	2 (25.0)
口腔咽頭痛	8 (3.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (12.5)
腹部膨満	7 (3.4)	5 (5.5)	0	2 (25.0)
倦怠感	7 (3.4)	4 (4.4)	6 (40.0)	4 (50.0)
脱毛症	6 (2.9)	12 (13.2)	2 (13.3)	1 (12.5)
リンパ球数減少	5 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
傾眠	4 (2.0)	2 (2.2)	1 (6.7)	1 (12.5)
腹部不快感	3 (1.5)	1 (1.1)	2 (13.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.0)	9 (9.9)	0	4 (50.0)
蜂巣炎	2 (1.0)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (12.5)
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	19 (20.9)	0	3 (37.5)
流涙増加	1 (0.5)	3 (3.3)	0	1 (12.5)
発声障害	1 (0.5)	2 (2.2)	0	1 (12.5)
爪の障害	1 (0.5)	2 (2.2)	0	1 (12.5)
蕁麻疹	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
眼の障害	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
齲歯	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
全体集団のオラパリブ群での発現頻度の降順に表示。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.5、及び日本人集団における表 11.3.2.2j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験ではオラパリブ群の曝露期間中央値が化学療法群と比較して約 2.5 倍長かったことから、主な有害事象の全般的な発現頻度を患者の曝露期間（年）で調整した発現率で検討するのが適切である（表 12）。2.7.4.2.1.4.2項で述べたように、曝露期間で調整した事象発現率が 2

群間で同程度である、又は化学療法群のほうで高い場合は、調整前の発現頻度の差を曝露期間の差で説明可能と考えた。

表 12　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	オラパリブ 300 mg bd 205 例		医師が選択した化学療法 [a] 91 例	
基本語	事象発現例数（%）	事象発現率（1000 患者・年あたり）	事象発現例数（%）	事象発現率（1000 患者・年あたり）
有害事象発現例数	199 (97.1)	12518.90	88 (96.7)	23844.21
悪心	119 (58.0)	1535.86	32 (35.2)	980.04
貧血	81 (39.5)	660.84	23 (25.3)	687.68
嘔吐	61 (29.8)	466.39	14 (15.4)	349.28
疲労	59 (28.8)	450.44	21 (23.1)	572.83
下痢	42 (20.5)	296.41	20 (22.0)	614.95
頭痛	41 (20.0)	280.30	14 (15.4)	357.71
好中球減少症	37 (18.0)	267.68	28 (30.8)	884.54
咳嗽	35 (17.1)	239.50	6 (6.6)	146.78
白血球数減少	33 (16.1)	220.64	19 (20.9)	517.54
食欲減退	33 (16.1)	225.92	11 (12.1)	271.84
発熱	29 (14.1)	192.41	16 (17.6)	443.67
上気道感染	26 (12.7)	168.60	9 (9.9)	233.57
便秘	25 (12.2)	163.28	12 (13.2)	304.71
背部痛	24 (11.7)	153.10	8 (8.8)	207.00
好中球数減少	23 (11.2)	147.75	17 (18.7)	479.44
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	150.41	16 (17.6)	433.85
関節痛	22 (10.7)	143.25	8 (8.8)	194.70
白血球減少症	21 (10.2)	139.30	9 (9.9)	238.83
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	121.94	15 (16.5)	394.61
無力症	19 (9.3)	126.54	12 (13.2)	324.21
呼吸困難	16 (7.8)	99.42	10 (11.0)	254.07
口内炎	15 (7.3)	96.40	10 (11.0)	250.14
脱毛症	6 (2.9)	36.60	12 (13.2)	307.73
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	6.00	19 (20.9)	596.35

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
オラパリブ群の発現頻度での降順に表示。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.3.1.2 発現時期別の有害事象：OlympiAD 試験

有害事象の多くは、投与開始後 6 カ月以内に発現していた。発現時期別（1~28 日目、29～56 日目、57～84 日目、85～112 日目、112 日目以降）の有害事象解析の詳細な結果は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.10 に示し、表 13には 0～3 カ月及び 3～6 カ月のデータを示す。両群とも多くの患者がこの 6 カ月までの時期において治験薬の投与を継続しており、直接的な比較が可能であった。

- 悪心、嘔吐及び咳嗽（いずれも曝露期間で調整した全般的事象発現率が、化学療法群に比較しオラパリブ群で高値）については、投与開始後 0～3 カ月及び/又は 3～6 カ月における発現頻度が、化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。
- 貧血、疲労及び頭痛（いずれも曝露期間で調整した全般的事象発現率が両群で同程度）については、投与開始後 0～3 カ月における初発頻度は両群で同程度であったが、投与開始後 3～6 カ月における初発頻度は概して化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。
- 関節痛、背部痛、呼吸困難、白血球減少症及び口内炎の発現頻度は、投与開始後 0～3 カ月ではオラパリブ群と比較して化学療法群で高かったが、投与開始後 3～6 カ月では化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。

その他の有害事象のほとんどは、投与開始後 0～3 カ月及び 3～6 カ月の双方において、オラパリブ群に比較し化学療法群で高かった。

表 13　主な有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始後 3 カ月以内及び投与開始後 3～6 カ月における初回発現時期別例数（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	0～3 カ月に発現		3～6 カ月に発現	
基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 185 例	医師が選択した化学療法 [a] 61 例
悪心	105 (51.2)	27 (29.7)	15 (8.1)	1 (1.6)
貧血	55 (26.8)	19 (20.9)	27 (14.6)	6 (9.8)
嘔吐	43 (21.0)	14 (15.4)	13 (7.0)	1 (1.6)
疲労	45 (22.0)	20 (22.0)	10 (5.4)	0
下痢	32 (15.6)	20 (22.0)	7 (3.8)	4 (6.6)
頭痛	35 (17.1)	12 (13.2)	4 (2.2)	2 (3.3)
好中球減少症	23 (11.2)	25 (27.5)	13 (7.0)	4 (6.6)
咳嗽	16 (7.8)	5 (5.5)	14 (7.6)	0
白血球減少	24 (11.7)	16 (17.6)	10 (5.4)	5 (8.2)
食欲減退	30 (14.6)	10 (11.0)	3 (1.6)	0
発熱	17 (8.3)	14 (15.4)	6 (3.2)	3 (4.9)
上気道感染	12 (5.9)	7 (7.7)	6 (3.2)	3 (4.9)
便秘	16 (7.8)	11 (12.1)	3 (1.6)	1 (1.6)
背部痛	7 (3.4)	8 (8.8)	7 (3.8)	0
好中球数減少	17 (8.3)	16 (17.6)	9 (4.9)	6 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	15 (16.5)	7 (3.8)	3 (4.9)

表 13　主な有害事象（全患者の 10%以上に発現）の投与開始後 3 カ月以内及び投与開始後 3～6 カ月における初回発現時期別例数（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	0～3 カ月に発現		3～6 カ月に発現	
基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 185 例	医師が選択した化学療法 [a] 61 例
関節痛	10 (4.9)	8 (8.8)	4 (2.2)	0
白血球減少症	11 (5.4)	8 (8.8)	10 (5.4)	2 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.8)	12 (13.2)	5 (2.7)	2 (3.3)
無力症	13 (6.3)	11 (12.1)	5 (2.7)	2 (3.3)
呼吸困難	6 (2.9)	8 (8.8)	7 (3.8)	1 (1.6)
口内炎	6 (2.9)	9 (9.9)	5 (2.7)	1 (1.6)
脱毛症	3 (1.5)	10 (11.0)	1 (0.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	17 (18.7)	1 (0.5)	1 (1.6)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
オラパリブ群全体での発現頻度の降順に表示。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.3 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

投与開始から 6 カ月（112 日）以上経過した後に有害事象が発現した症例はオラパリブ群で 5 例、化学療法群で 1 例であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.10 参照参照）。

2.7.4.3.1.3　治験薬との関連性ありと判断された有害事象：OlympiAD 試験

有害事象のうち、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された事象の割合は高かったが、オラパリブ群（177 例、86.3%）と化学療法群（74 例、81.3%）で同程度であった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象で最も高頻度（患者の 15%以上）であったものは、オラパリブ群では悪心、貧血、疲労、嘔吐及び好中球減少症、化学療法群では好中球減少症、悪心、貧血、手掌・足底発赤知覚不全症候群、白血球数減少、好中球数減少及び疲労であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.3 参照）。

日本人集団では、オラパリブ群の全 15 例及び化学療法群の全 8 例から治験薬との関連性ありと判断された有害事象が報告された。オラパリブ群で多く報告された事象は、悪心（11 例）、貧血、食欲減退、下痢、倦怠感（各 6 例）、及び白血球数減少（5 例）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 日本人における表 11.3.2.3j 参照）。

2.7.4.3.1.4　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験において、CTCAE グレード 3 以上の有害事象は 296 例中 121 例（40.9%）に発現し、発現頻度はオラパリブ群でより低かった（表 14）。

CTCAE グレード 5 の有害事象（死亡に至った事象、2.7.4.3.1.5.1項参照）がオラパリブ群の 1 例及び化学療法群の 1 例に発現した。CTCAE グレード 3 以上の有害事象のほとんどがグレード 3 であった（死亡に至らない CTCAT グレード 4 以上の有害事象はオラパリブ群の 7 例［3.4%］及び医師が選択した化学療法群の 12 例［13.2%］に発現；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.6 参照）。

OlympiAD 試験のオラパリブ群に発現した主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少及び疲労であった。OlympiAD 試験の化学療法群に発現した主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症、好中球数減少及び白血球数減少であった（表 14）。

日本人集団における CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（20%以上で発現）は、オラパリブ群で貧血、化学療法群で好中球数減少及び白血球数減少と、全体集団と同様に、血液学的検査に関連した事象であった。

表 14　主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2%以上又は日本人集団で 1 例以上発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	症例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 8 例
グレード 3 以上の有害事象	**75 (36.6)**	**46 (50.5)**	**8 (53.3)**	**5 (62.5)**
血液およびリンパ系障害	**38 (18.5)**	**18 (19.8)**	**4 (26.7)**	**0**
貧血	32 (15.6)	4 (4.4)	4 (26.7)	0
好中球減少症	11 (5.4)	12 (13.2)	0	0
白血球減少症	5 (2.4)	3 (3.3)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (3.3)	0	0
臨床検査	**21 (10.2)**	**19 (20.9)**	**2 (13.3)**	**5 (62.5)**
好中球数減少	10 (4.9)	12 (13.2)	2 (13.3)	3 (37.5)
白血球数減少	7 (3.4)	9 (9.9)	0	2 (25.0)
血小板数減少	5 (2.4)	1 (1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	5 (2.4)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (4.4)**	**1 (1.1)**	0	0
疲労	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (3.9)	4 (4.4)	1 (6.7)	0
関節痛	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	8 (3.9)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
腎盂腎炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (2.4)**	**4 (4.4)**	0	0
呼吸困難	2 (1.0)	3 (3.3)	0	0

表 14　主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2%以上又は日本人集団で 1 例以上発現）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	症例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 8 例
神経系障害	**5 (2.4)**	**3 (3.3)**	0	0
頭痛	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
血管障害	1 (0.5)	5 (5.5)	1 (6.7)	0
大動脈瘤	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
水腎症	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.5)**	**3 (3.3)**	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (2.2)	0	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。器官別大分類及び基本語別に、全体集団のオラパリブ群での発現頻度の降順に表示。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.7 及び日本人集団の表 11.3.2.7j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.3.1.5　死亡：OlympiAD 試験

主な死因は試験対象とした癌であり、死亡に至った有害事象の発現例は各群 1 例であった（表 15）。死亡に至った有害事象は呼吸困難及び敗血症であった（表 16参照）。

死亡した患者全例の要約を第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.3.1.1 及び表 15に示す。死亡に至った有害事象が認められた患者全例の一覧を表 16に示す。

日本人集団では、オラパリブ群 5 例、化学療法群 4 例の計 9 例の死亡が報告された。いずれも投与終了 30 日以降の死亡であり、原疾患による死亡と判断された。

表 15　死亡（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
区分	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[a] 8 例
総死亡例数	94 (45.9)	46 (50.5)	5 (33.3)	4 (50.0)
原疾患のみに関連した死亡（最終投与後 30 日以内の死亡）	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
原疾患のみに関連した死亡（最終投与後 30 日超の死亡）	85 (41.5)	44 (48.4)	5 (33.3)	4 (50.0)
有害事象のみに関連した死亡	1 (0.5)	0	0	0
原疾患及び有害事象に関連した死亡	0	1 (1.1)	0	0
原疾患及び有害事象に関連のない死亡（最終投与後 30 日超の死亡）	5 (2.4)[b]	0	0	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

b　5 例の内訳として、2 例（[redacted] 及び [redacted]）が死因不明、1 例（[redacted]）が右室不全、2 例（[redacted] 及び [redacted]）が原疾患との関連性の判断が得られなかった（ただし、死因は両被験者とも乳癌の進行として集計された）（いずれも非日本人）。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.1、及び日本人集団の表 11.3.3.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.3.1.5.1　死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は呼吸困難及び敗血症（各 1 例）であった（表 16）。いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断された。被験者 [redacted]（呼吸困難、化学療法群、非日本人）については進行性乳癌が副次的な死因として記載されていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 参照）。

表 16　　死亡に至った有害事象に関する一覧（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

被験者番号	性別/年齢	有害事象（MedDRA 基本語）	オラパリブとの因果関係	投与開始から有害事象発現までの時間（日）	死亡前の最終投与量（mg/日）	最終投与始から死亡までの時間（日）	投与開始から死亡までの時間（日）
オラパリブ群							
[redacted]	女性／3[redacted]歳（非日本人）	敗血症	なし	138	600	16	252
医師が選択した化学療法群							
[redacted]	女性／4[redacted]歳（非日本人）	呼吸困難	なし	27	1875 mg 1 日 2 回（カペシタビン）	28	41

MedDRA：ICH 国際医薬品用語集
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 及び表 11.3.3.2.2.1、付録 12.2.4.1、付録 12.2.5.1.2、付録 12.2.7.1.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.3.1.6 重篤な有害事象：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験において重篤な有害事象の発現例は極めて少なく、重篤な有害事象の発現頻度（死亡に至った有害事象を含む）は両群とも同程度であった（表 17）。重篤な有害事象の主な器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」であった。重篤な有害事象の基本語のほとんどは、それぞれ 1 例ずつの発現であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 17に示す。

オラパリブ群及び化学療法群のいずれにおいても、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現頻度は低かった（それぞれ 3.4%及び 6.6%；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.2 参照）。

オラパリブ群で報告された重篤な有害事象の大多数が投与期間中に発現していた。安全性追跡調査期間中に重篤な有害事象が発現した患者は 15 例であった（オラパリブ群 7 例、医師が選択した化学療法群 8 例；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.1 参照）。

重篤な有害事象の多くは処置を講ずることなく、あるいは一時的な休薬又は投与延期／減量後に回復が認められたか、もしくは軽快していた。重篤な有害事象がデータカットオフ時点で「未回復/未消失」又は「軽快」であった症例は 16 例（各群 8 例）であった（死亡に至った 2 事象を含む；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2.2 参照）。

表 17　重篤な有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 8 例
重篤な有害事象発現例数	**32 (15.6)**	**16 (17.6)**	**3 (20.0)**	**0**
血液およびリンパ系障害	**6 (2.9)**	**6 (6.6)**	**0**	**0**
貧血	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
発熱性好中球減少症	0	2 (2.2)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (2.9)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
腎盂腎炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (2.0)**	**3 (3.3)**	**0**	**0**
呼吸困難	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.0)	0	1 (6.7)	0
関節痛	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.5)**	**0**	**0**	**0**
発熱	3 (1.5)	0	0	0
臨床検査	**3 (1.5)**	**0**	**0**	**0**
好中球数減少	2 (1.0)	0	0	0
血小板数減少	2 (1.0)	0	0	0

表 17　重篤な有害事象（全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上又は日本人集団で 1 例以上）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 8 例
血管障害	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
大動脈瘤	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。器官別大分類及び基本語により、全体集団のオラパリブ群での発現頻度の降順に表示。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1、及び日本人集団の表 11.3.4.1.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

ほとんどの患者で、重篤な有害事象それぞれが 1 回のみの発現であった。オラパリブ群では 32 例に 43 件の重篤な有害事象が発現し、化学療法群では 16 例に 23 件の重篤な有害事象が発現した。同一患者で複数回発現した重篤な有害事象は、貧血（オラパリブ群の 6 例に 7 件）、血小板数減少（オラパリブ群の 2 例に 4 件）、痙攣発作（オラパリブ群の 1 例に 3 件）、アレルギー性皮膚炎（オラパリブ群の 1 例に 2 件）及び低カリウム血症（化学療法群の 1 例に 2 件）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.2 参照）。

日本人集団から報告された重篤な有害事象 3 例はすべてオラパリブ群であったが、いずれも治験薬との関連性は治験責任医師により否定された。各事象 1 件のみの発現で、いずれも他の原因により説明可能と考えられた。

- 腎盂腎炎（[redacted]、6[redacted] 歳、女性）：腎盂腎炎はオラパリブ投与中止 27 日目に大腸菌性菌血症と同時に発現し、両事象とも抗生物質による治療で回復した。最終来院時（投与中止 7 日目）の好中球数は 1400/μL であった。
- 関節痛（[redacted]、5[redacted] 歳、女性）：既往歴として四肢痛及び四肢手術を有しており、試験 170 日目にグレード 3 への悪化が報告された。オラパリブの投与は休止された。データカットオフ時点の転帰は未回復であった。
- 大動脈瘤（[redacted]、6[redacted] 歳、男性）：大動脈瘤は試験開始時から合併しており、試験 264 日目にグレード 3 への悪化が報告された。試験 292 日目に回復し（詳細は不明）、オラパリブの投与は継続中である（データカットオフ時点での投与期間は 813 日）。

2.7.4.3.1.7　投与中止に至った有害事象：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験のいずれかの投与群で投与中止に至った有害事象を表 18に要約する。OlympiAD 試験で投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、また化学療法群と比較してオラパリブ群で低かった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した投与中止に至った事象は貧血及び血小板数減少であった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された事象の発現例は少なかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.2 参照）。

日本人集団では、好中球数減少によって化学療法群の 1 例が投与中止に至った。その他に投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 18　投与中止に至った有害事象（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	症例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
基本語	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [a] 8 例
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	7 (7.7)	0	1 (12.5)
貧血	4 (2.0)	2 (2.2)	0	0
血小板数減少	2 (1.0)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	0
白血球減少症	0	1 (1.1)	0	0
好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
好中球数減少	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.1)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
放射線皮膚損傷	0	1 (1.1)	0	0
嘔吐	0	1 (1.1)	0	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。表は、発現率（オラパリブ、医師が選択した化学療法の順）、続いて同レベルで発現した事象を英語での基本語のアルファベット順に記載した。投与中止に至った有害事象を複数発現した場合、当該患者は各基本語別に 1 回のみ計上した。

bd：1 日 2 回

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1、及び日本人集団における表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.3.1.8　減量/休薬に至った有害事象：OlympiAD 試験

治験薬の減量又は休薬/投与延期（すなわち投与の変更）のいずれかに至った有害事象は、OlympiAD 試験の各投与群で約 40%の患者に発現した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.3）。

日本人集団における治験薬の減量又は休薬/投与延期のいずれかに至った有害事象は、全体集団と概して同様であった（第 5 部 3.5.1 項、日本人における表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j 及び表 11.3.5.1.1j）。

2.7.4.3.1.8.1 減量

OlympiAD 試験（全患者）のいずれかの投与群で減量に至った有害事象については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 に要約した。

- OlympiAD 試験で減量に至った有害事象の発現頻度は、化学療法群（28 例、30.8%）と比較してオラパリブ群（52 例、25.4%）で低かった。
- オラパリブ群で減量に至った主な有害事象は、貧血（13.7%）、好中球減少症（4.9%）、疲労（2.4%）、白血球減少症及び好中球数減少（各 2.0%）であった。化学療法群で減量に至った主な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（7.7%）、好中球減少症及び好中球数減少（各 6.6%）、白血球数減少（4.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.1 参照）。
- 減量の多くは投与開始後初期に行われた（投与開始から最初の減量までの期間の中央値は 2.8 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項 ISS 表 2.7.4.1.9.8 参照）。

2.7.4.3.1.8.2 休薬又は投与延期

オラパリブ群では休薬によって毒性に対応し、化学療法群では休薬及び投与延期によって毒性に対処した。OlympiAD 試験において、オラパリブの休薬又は化学療法の投与延期に至った有害事象は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.2 に要約した。

- OlympiAD 試験のオラパリブ群における休薬に至った有害事象の発現頻度（72 例、35.1%）は、化学療法群における投与延期に至った有害事象の発現頻度（25 例、27.5%）と比較して高かった。
- オラパリブ群で休薬に至った主な有害事象は、貧血（14.6%）、好中球減少症（7.8%）、白血球減少症及び白血球数減少（各 3.9%）であった。化学療法群で投与延期に至った主な有害事象は、好中球減少症（12.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.5%）及び好中球数減少（4.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.9.2 参照）。
- オラパリブの休薬の多くは投与開始後初期に行われ（投与開始から最初の休薬までの期間の中央値は 2.1 カ月）、休薬期間は短かった（最初の休薬期間の中央値は 11.0 日［範囲 2～28 日］）（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.9.7 参照）。

2.7.4.3.1.9 その他の重要な有害事象：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験において、その他の重要な有害事象、すなわち重篤な有害事象又は中止に至った有害事象としては報告されなかったが重要とみなされた有害事象の報告はなかった。

2.7.4.4 臨床検査値の評価

2.7.4.4.1 血液学的検査：OlympiAD 試験

血液学的検査項目のうちヘモグロビン、好中球数、血小板数、リンパ球数及び白血球数の変動はオラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、それらの詳細についてはそれぞれ

2.7.4.6.1.1項、2.7.4.6.1.2項、2.7.4.6.1.3項、2.7.4.6.1.4項及び2.7.4.6.1.5項に記載する。表 19にはこれらの臨床検査値の変動についての要約を示す。OlympiAD 試験において、報告された血液学的検査値の変動は一般に軽度から中等度であった。本試験中に認められた血液学的検査値異常の最も高い重症度が CTCAE グレード 3 又は 4 であった患者は少なく、概してオラパリブ群と化学療法群で同程度であった（2.7.4.3.1.4項参照）。投与期間中の CTCAE グレードの変化は第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 に示す、また血液学的副作用については2.7.4.6.1項の各項で別途考察する。有害事象として報告された血液学的検査値異常により投与中止に至った例は少なかった。

表 19　　投与期間中における主要な血液学検査値の最大 CTCAE グレード（例数〔%〕）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

検査項目	対象集団	投与群	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	36/205 (17.6)	86/205 (42.0)	49/205 (23.9)	34/205 (16.6)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	31/90 (34.4)	41/90 (45.6)	15/90 (16.7)	3/90 (3.3)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	2/15 (13.3)	7/15 (46.7)	2/15 (13.3)	4/15 (26.7)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	2/8 (25.0)	4/8 (50.0)	2/8 (25.0)	0	0
血小板	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	137/205 (66.8)	52/205. (25.4)	9/205 (4.4)	2/205 (1.0)	5/205 (2.4)
		医師が選択した化学療法 [a]	65/90 (72.2)	23/90 (25.6)	2/90 (2.2)	0	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	12/15 (80.0)	3/15 (20.0)	0	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	5/8 (62.5)	3/8 (37.5)	0	0	0
白血球	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	58/197 (29.4)	76/197 (38.6)	47/197 (23.9)	14/197 (7.1)	2/197 (1.0)
		医師が選択した化学療法 [a]	26/86 (30.2)	18/86 (20.9)	22/86 (25.6)	16/86 (18.6)	4/86 (4.7)
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	3/15 (20.0)	8/15 (53.3)	4/15 (26.7)	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	2/8 (25.0)	1/8 (12.5)	2/8 (25.0)	2/8 (25.0)	1/8 (12.5)
好中球 [b]	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	109/202 (54.0)	29/202 (14.4)	42/202 (20.8)	18/202 (8.9)	4/202 (2.0)
		医師が選択した化学療法 [a]	31/89 (34.8)	6/89 (6.7)	18/89 (20.2)	20/89 (22.5)	14/89 (15.7)
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	8/15 (53.3)	3/15 (20.0)	2/15 (13.3)	2/15 (13.3)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	2/8 (25.0)	0	2/8 (25.0)	3/8 (37.5)	1/8 (12.5)
リンパ球 [b]	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	44/165 (26.7)	38/165 (23.0)	49/165 (29.7)	31/165 (18.8)	3/165 (1.8)
		医師が選択した化学療法 [a]	26/71 (36.6)	26/71 (36.6)	17/71 (23.9)	1/71 (1.4)	1/71 (1.4)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

b　絶対値としてデータが得られた症例を対象とした。結果、リンパ球の集計に日本人症例は含まれなかった。

bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1、及び日本人集団における表 11.3.7.1.2.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

治療中に臨床的に重大な変動がないかを監視するため、投与開始前に血液学的検査を実施し、その後は月に 1 回全血球算定を行うことが推奨される。

OlympiAD 試験におけるこれらの重要な検査項目の結果は、2.7.4.6.1項の該当する項に要約する。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける重要な検査項目の結果については、2.7.4.5.2項で考察する。その他の血液学的検査項目に関する情報は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 8.4.1 項に記載した。

2.7.4.4.2　血液生化学検査：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験では、血液生化学検査値に新たな変動は認められなかった（表 20）。クレアチニン値の変動はオラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、その詳細については2.7.4.6.1.13項に記載する。薬物性肝障害の可能性の評価については2.7.4.5.2.1項を、腎臓に障害を与える可能性の評価については2.7.4.5.2.2項を参照のこと。

欧州医薬品庁（EMA）の薬物性肝障害の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guidance 2010）及び FDA の薬物性肝障害に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）の推奨事項を考慮し、OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける肝機能検査所見について、用量を問わずオラパリブの投与を受けた患者全例のアミノトランスフェラーゼ値とビリルビン値の同時上昇の評価を含め、以下の各項に記載する。腎機能検査所見の評価は、OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに基づき実施した。血中クレアチニン増加（臨床的続発症なし）については2.7.4.6.1.13項に記載した。血中クレアチニン増加はオラパリブに関連すると考えられている臨床検査値の変動であり、オラパリブの添付文書（案）にも記載されている。

表 20　　投与期間中における主要な生化学検査値の最大 CTCAE グレード（例数〔%〕）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

検査項目	対象集団	投与群	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
ALT	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	138/203 (68.0)	51/203 (25.1)	10/203 (4.9)	4/203 (2.0)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	46/89 (51.7)	31/89 (34.8)	10/89 (11.2)	2/89 (2.2)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	9/15 (60.0)	5/15 (33.3)	1/15 (6.7)	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	4/8 (50.0)	4/8 (50.0)	0	0	0
AST	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	129/203 (63.5)	59/203 (29.1)	9/203 (4.4)	6/203 (3.0)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	39/90 (43.3)	44/90 (48.9)	6/90 (6.7)	1/90 (1.1)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	9/15 (60.0)	6/15 (40.0)	0	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	4/8 (50.0)	3/8 (37.5)	0	1/8 (12.5)	0
ALP	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	141/203 (69.5)	51/203 (25.1)	7/203 (3.4)	4/203 (2.0)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	61/89 (68.5)	22/89 (24.7)	3/89 (3.4)	3/89 (3.4)	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	9/15 (60.0)	5/15 (33.3)	1/15 (6.7)	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	7/8 (87.5)	0	0	1/8 (12.5)	0
GGT	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	96/187 (51.3)	59/187 (31.6)	18/187 (9.6)	12/187 (6.4)	2/187 (1.1)
		医師が選択した化学療法 [a]	41/83 (49.4)	24/83 (28.9)	9/83 (10.8)	7/83 (8.4)	2/83 (2.4)
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	10/15 (66.7)	3/15 (20.0)	1/15 (6.7)	1/15 (6.7)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	7/8 (87.5)	0	0	0	1/8 (12.5)
ビルビリン	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	179/204 (87.7)	18/204 (8.8)	7/204 (3.4)	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	69/90 (76.7)	17/90 (18.9)	4/90 (4.4)	0	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	14/15 (93.3)	1/15 (6.7)	0	0	0
		医師が選択した化学療法 [a]	5/8 (62.5)	3/8 (37.5)	0	0	0
クレアチニン	全体集団	オラパリブ 300 mg bd	168/204 (82.4)	32/204 (15.7)	3/204 (1.5)	1/204 (0.5)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	82/90 (91.1)	8/90 (8.9)	0	0	0
	日本人集団	オラパリブ 300 mg bd	8/15 (53.3)	6/15 (40.0)	0	1/15 (6.7)	0
		医師が選択した化学療法 [a]	6/8 (75.0)	2/8 (25.0)	0	0	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準、GGT：γ グルタミントランスペプチターゼ

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1、及び日本人集団における表 11.3.7.1.2.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.5 OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データとの比較

OlympiAD 試験におけるオラパリブの安全性プロファイルは、これまでに錠剤併合データから得られている安全性プロファイルと同等であった。データセットが完全なものであることから、オラパリブの錠剤は申請適応症の治療に適しているといえる。

本項では、OlympiAD 試験から得られたオラパリブの安全性プロファイル、及びより大規模な錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データから得られた安全性プロファイルについて述べる。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データセットの詳細は表 1に示した。

2.7.4.5.1 有害事象の比較解析

OlympiAD 試験の安全性解析対象集団と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの間で、有害事象の各区分の発現頻度に大きな差は認められなかった（表 21）。ただし、OlympiAD 試験のオラパリブ群では、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、減量に至った有害事象の発現頻度がやや高かった。

表 21 有害事象の発現状況（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ］）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	
有害事象の区分 [a]	OlympiAD 試験 安全性解析対象集団 205 例	錠剤 300 mg 1 日 2 回 併合データ 687 例
有害事象発現例数	199 (97.1)	670 (97.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [b]	177 (86.3)	595 (86.6)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	75 (36.6)	249 (36.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	2 (0.3)
重篤な有害事象（転帰が死亡である事象を含む）	32 (15.6)	127 (18.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	46 (6.7)
治験薬の減量に至った有害事象	52 (25.4)	129 (18.8)
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	72 (35.1)	220 (32.0)

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b 治験担当医師による判断。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データには、OlympiAD 試験のデータが含まれる。

治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

CTCAE：有害事象共通用語規準

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.1、表 11.3.2.9.1 及び表 11.3.2.9.2（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）及び第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.1.1（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から引用。

2.7.4.5.1.1 比較的よくみられる有害事象の比較

OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで共通して報告された主な有害事象は、悪心、疲労、嘔吐、及び下痢であった。これらの事象はオラパリブの既知の副作用であり、2.7.4.6.1項において詳細に考察する。一般に、オラパリブ投与による主な有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、概して投与を継続中に消失していた。表 22に OlympiAD 試験のオラパリブ群及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける主な有害事象を示す。

OlympiAD 試験と比較して錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで発現頻度が 5%以上高かった主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）は、疲労、食欲減退、腹痛、味覚異常、下痢及び呼吸困難であった。好中球減少症、白血球数減少及び上気道感染の発現頻度は、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiAD 試験で 5%以上高かった。

表 22 比較的発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の患者に発現）（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	
基本語	OlympiAD 試験 安全性解析対象集団 205 例	錠剤 300 mg 1 日 2 回 併合データ 687 例
有害事象発現例数	199 (97.1)	670 (97.5)
悪心	119 (58.0)	416 (60.6)
貧血	81 (39.5)	248 (36.1)
嘔吐	61 (29.8)	236 (34.4)
疲労	59 (28.8)	275 (40.0)
下痢	42 (20.5)	180 (26.2)
頭痛	41 (20.0)	128 (18.6)
好中球減少症	37 (18.0)	80 (11.6)
咳嗽	35 (17.1)	108 (15.7)
食欲減退	33 (16.1)	160 (23.3)
白血球減少	33 (16.1)	49 (7.1)
発熱	29 (14.1)	84 (12.2)
上気道感染	26 (12.7)	51 (7.4)
便秘	25 (12.2)	115 (16.7)
背部痛	24 (11.7)	75 (10.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	44 (6.4)
好中球数減少	23 (11.2)	43 (6.3)
関節痛	22 (10.7)	81 (11.8)
白血球減少症	21 (10.2)	46 (6.7)
味覚異常	19 (9.3)	113 (16.4)
無力症	19 (9.3)	96 (14.0)
呼吸困難	16 (7.8)	92 (13.4)
腹痛	14 (6.8)	101 (14.7)

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データには、OlympiAD 試験のデータが含まれる。
有害事象は OlympiAD 試験における発現頻度の降順に表示。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.5（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）及び第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.1.2（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から引用。

2.7.4.5.1.2 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の比較

表 23に OlympiAD 試験のオラパリブ群及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける主なグレード 3 及び 4 の有害事象を示す。これらの有害事象の内容及び発現頻度は両集団で類似していた。

表 23 比較的発現頻度の高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上に発現）（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）

	症例数（%）	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	
器官別大分類 基本語	OlympiAD 試験 安全性解析対象集団 205 例	錠剤 300 mg 1 日 2 回 併合データ 687 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数	**75 (36.6)**	**249 (36.2)**
血液およびリンパ系障害	**38 (18.5)**	**117 (17.0)**
貧血	32 (15.6)	100 (14.6)
好中球減少症	11 (5.4)	24 (3.5)
白血球減少症	5 (2.4)	9 (1.3)
臨床検査	**21 (10.2)**	**43 (6.3)**
好中球数減少	10 (4.9)	19 (2.8)
白血球減少	7 (3.4)	12 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	7 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (4.4)**	**41 (6.0)**
疲労	6 (2.9)	22 (3.2)

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データには、OlympiAD 試験のデータが含まれる。
有害事象は 300 mg 1 日 2 回併合データにおける発現頻度の降順に表示。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.2.7（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）及び第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.1.5（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から引用。

2.7.4.5.1.3 死亡の比較

いずれのデータセットにおいても、死因のほとんどは原疾患によるものであり、有害事象により死亡に至った患者は極めて少なかった。OlympiAD 試験で死亡に至った有害事象が発現した患者は、被験者 [redacted]（非日本人）であり、その有害事象は敗血症であった（表 16参照）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでそれ以外に唯一の死因として報告された事象は、D0816C00002 試験（SOLO2、卵巣癌患者を対象とした第 III 相試験）の被験者 [redacted]（非日本人）における

AML であった。表 24に、OlympiAD 試験のオラパリブ群及び 300 mg 1 日 2 回併合データにおける死亡例数を示す。

表 24　　死亡の例数（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）

	症例数（%）	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	
有害事象の区分 [a]	OlympiAD 試験 安全性解析対象集団 205 例	錠剤 300 mg 1 日 2 回 併合データ 687 例
死亡例数	94 (45.9)	156 (22.7)
原疾患のみに関連した死亡	88 (42.9)	147 (21.4)
有害事象のみに関連した死亡	1 (0.5)	2 (0.2)
原疾患及び有害事象に関連した死亡	0	1 (0.1)
原疾患及び有害事象に関連のない死亡（最終投与後 30 日超の死亡）	5 (2.4) [b]	7 (1.0) [c]

a　上記の分類に該当しない死亡例。
b　5 例の内訳として、2 例（[redacted] 及び [redacted]）が死因不明、1 例（[redacted]）が右室不全、2 例（[redacted] 及び [redacted]）が原疾患との関連性の判断が得られなかった（ただし、死因は両被験者とも乳癌の進行として集計された）。いずれも非日本人。
c　OlympiAD 試験の 5 例（脚注 b 参照）と D0816C00002 試験（SOLO2：卵巣癌の第Ⅲ相試験）の 2 例（[redacted]［死因：腸閉塞］及び [redacted]［死因：卵巣癌］、非日本人）を含む。
300 mg 1 日 2 回併合データには、OlympiAD 試験のデータが含まれる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.3.1.1（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）及び第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.2.5（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から引用。

OlympiAD 試験における死亡に至った有害事象の全発現例の一覧を表 16に、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける同様の一覧（OlympiAD 試験の死亡例を除く）を表 25に示す。

OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの間で、試験期間中の有害事象による死亡に関し大きな差は認められなかった。

表 25　　死亡に至った有害事象の一覧（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ、OlympiAD 試験を除く）

試験／患者	性別／年齢	有害事象（MedDRA 基本語）	オラパリブとの因果関係 [a]	投与開始から有害事象発現までの時間（日）	死亡前の最終投与量（mg/日）	最終投与始から死亡までの時間（日）	投与開始から死亡までの時間（日）
D0816C00002/ [redacted]	女性/7[redacted] 歳（非日本人）	急性骨髄性白血病	あり	526	300	177	680

a　治験責任医師の判断
被験者 [redacted] 及び [redacted]（いずれも非日本人）は病勢進行による死亡であり、ISS 表 2.7.4.1.2.4 で病勢進行ではない死亡と分類されていることは誤りであるため、本表に含めていない。
MedDRA：ICH 国際医薬品用語集
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.2.3 及び表 2.7.4.1.2.4 から引用

2.7.4.5.1.4 重篤な有害事象の比較

重篤な有害事象の発現頻度は、OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった。OlympiAD 試験において、重篤な有害事象のほとんどは基本語別で各 1 例のみに報告されたが、重篤な有害事象が最も高頻度に発現した器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」であり、これは錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データと共通していた（表 26）。

表 26 比較的発現頻度の高かった重篤な有害事象（OlympiAD 試験で 2 例以上及び／又は錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで 5 例以上に発現）（オラパリブ群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）

	症例数（%）	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	
器官別大分類 基本語	OlympiAD 試験 安全性解析対象集団 205 例	錠剤 300 mg 1 日 2 回 併合データ 687 例
重篤な有害事象発現例数	**32 (15.6)**	**127 (18.5)**
血液およびリンパ系障害	**6 (2.9)**	**32 (4.7)**
貧血	5 (2.4)	28 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (2.0)**	**9 (1.3)**
呼吸困難	3 (1.5)	4 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.5)**	**13 (1.9)**
発熱	3 (1.5)	5 (0.7)
臨床検査	**3 (1.5)**	**5 (0.7)**
好中球数減少	2 (1.0)	2 (0.3)
血小板数減少	2 (1.0)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	**6 (2.9)**	**29 (4.2)**
肺炎	1 (0.5)	6 (0.9)
尿路感染	0	6 (0.9)

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データには、OlympiAD 試験のデータが含まれる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1.1.1（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）及び第 5 部 3.5.3.4 項 ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.3.1（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から引用。

2.7.4.5.1.5 投与中止に至った有害事象の比較

オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、また、OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける頻度は同程度であった。表 27にそのデータを示す。両データセットに共通して最も高頻度に中止に至った有害事象は貧血であった。

表 27　投与中止に至った有害事象（OlympiAD 試験で 1 例以上及び／又は錠剤 300 mg 1 日 2 回併合で 2 例以上に発現）（オラパリブ投与群［OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ］）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg 1 日 2 回	
器官別大分類 基本語	OlympiAD 試験 安全性解析対象集団 205 例	錠剤 300 mg 1 日 2 回 併合データ 687 例
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 [a]	**10 (4.9)**	**46 (6.7)**
血液およびリンパ系障害	**5 (2.4)**	**15 (2.2)**
貧血	4 (2.0)	11 (1.6)
好中球減少症	0	3 (0.4)
血小板減少症	1 (0.5)	2 (0.3)
臨床検査	**2 (1.0)**	**7 (1.0)**
血小板数減少	2 (1.0)	2 (0.3)
好中球数減少	0	2 (0.3)
胃腸障害	**1 (0.5)**	**7 (1.0)**
上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.1)
悪心	0	3 (0.4)
嘔吐	0	3 (0.4)
神経系障害	**1 (0.5)**	**3 (0.4)**
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.5)**	**3 (0.4)**
呼吸困難	1 (0.5)	1 (0.1)
肺臓炎	0	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.5)**	**2 (0.3)**
結節性紅斑	1 (0.5)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**3 (0.4)**
疲労	0	2 (0.3)

300 mg 1 日 2 回併合データには、OlympiAD 試験のデータが含まれる。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）及び第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.4.1（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から引用。

2.7.4.5.1.6　休薬／減量に至った有害事象の比較

減量又は休薬のいずれかに至った有害事象の発現頻度は、OlympiAD 試験と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった。投与の変更に至った有害事象の内容（貧血、嘔吐、好中球減少症、悪心及び疲労；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.4 参照）は、OlympiAD 試験で認められた内容と同様であった（2.7.4.3.1.8項参照）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける減量に至った有害事象の発現頻度は 18.8%（129 例）であり（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.1.1）、休薬に至った有害事象の発現頻度は 32.0%（220 例）であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.1.1）。

2.7.4.5.2 臨床検査値の評価の比較解析

OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの臨床検査値の評価結果は概ね類似していた。血液学的検査で臨床的に意義のある変動がみられた重要な項目はヘモグロビン、好中球数、リンパ球数、血小板数及び平均赤血球容積のみであった。これらの検査値変動はオラパリブの副作用として特定されており、その詳細については2.7.4.6.1項に記載する。オラパリブ投与による血液学的検査値変動の多くは最大重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 の変動を示した患者は少なかった。

血液生化学検査で臨床的に意義のある変動がみられた項目はクレアチニン値のみであった。クレアチニン増加はオラパリブの副作用として特定された事象であり、その詳細については2.7.4.6.1.13項に記載する。OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれにおいても、投与開始の早期にクレアチニン値のわずかな上昇が認められたが、その後は安定し、オラパリブ投与終了 30 日後にはベースライン値に回復する傾向がみられた。この結果は、有機カチオントランスポーター（OCT2）阻害における知見と一致する。

2.7.4.5.2.1 薬物性肝障害の可能性の検討

臨床プログラムから得られたすべてのデータを検討した結果、オラパリブによる薬物性肝障害の誘発を示唆するエビデンスは得られなかった。Hy's Law に該当すると確認された又は疑われた症例はなかった。

OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データを含むオラパリブの臨床プログラム全体を通して、肝機能検査値データについて詳しく検討した。FDA の薬物性肝障害に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）及び EMA の薬物性肝障害の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guidance 2010）の推奨事項を考慮し、ALT、AST、ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の異常の発現も含め、薬物性肝障害の可能性がある症例について詳細に検討した。OlympiAD 試験のデータ及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データについて、下記の分類により要約した。

- 投与期間中の最大値別の ALT 値及び AST 値（分類：基準値上限の 3 倍以下、3 倍超から 5 倍以下、5 倍超から 10 倍以下、10 倍超から 20 倍以下、及び 20 倍超）
- 投与期間中の最も高い CTCAE グレード別の ALT 値及び AST 値
- CTCAE グレード及び来院別の AST 値及び ALT 値
- ALT/AST 値とビリルビンの同時上昇別

ALT 及び AST の検査値異常（OlympiAD 試験）

- OlympiAD 試験では、オラパリブ群及び化学療法群の患者のほとんどで AST 値が基準値上限の 3 倍以下であり（それぞれ 188/205 例［91.7%］及び 84/91 例［92.3%］）、また ALT 値が基準値上限の 3 倍以下であった（それぞれ 191/205 例［93.2%］及び 79/91 例［86.8%］）。OlympiAD 試験のオラパリブ群及び化学療法群のいずれでも、AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍を超えた患者のほとんどは基準値上限の 5 倍未満であった。

ALT 値及び AST 値が基準値上限の 10 倍以上から 20 倍未満であった患者はオラパリブ群に各 1 例であり、化学療法群では基準値上限の 5 倍以上から 10 倍未満の範囲を超えた例はなかった。いずれの投与群でも、AST 値又は ALT 値が基準値上限の 20 倍以上となった患者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.4 参照）。

- OlympiAD 試験では、CTCAE グレード 4 の ALT 値及び AST 値を示した患者はおらず、CTCAE グレード 3 の上昇を示した患者の割合は両群とも低かった（表 20参照）。
  - オラパリブ群では、投与期間中に 6 例（3.0%）に最も高い重症度で CTCAE グレード 3 の AST 値上昇が、また 4 例（2.0%）に CTCAE グレード 3 の ALT 値上昇が認められた（表 20及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）。肝機能検査値の上昇が認められた 6 例は、被験者 [redacted]（Visit 3 及び Visit 4 で AST 値上昇）、[redacted]（Visit 7 で AST 値及び ALT 値上昇）、[redacted]（Vusut 4 及び Visit 5 で AST 値及び ALT 値上昇）、[redacted]（Visit 6 で AST 値及び ALT 値上昇）、[redacted]（Visit 7 で AST 値上昇）及び [redacted]（Visit 8 で AST 値及び ALT 値上昇、Visit 12 で AST 値上昇）であった（いずれも非日本人）。この 6 例のいずれも AST 値上昇及び ALT 値上昇は概して一時的なものであり、治験薬の投与を継続中に消失した。CTCAE グレード 3 の AST 値上昇及び ALT 値上昇を示したオラパリブ群の 6 例中 4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）に、ベースライン時点で肝転移が認められていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.8.2.1 及び付録 12.2.4.2.4）。
  - 化学療法群では、投与期間中又は追跡期間中に 4 例で ALT 値又は AST 値の CTCAE グレード 3 の上昇が認められた。具体的には、被験者 [redacted]（Visit 5 で ALT 値上昇）、[redacted]（Visit 6 で AST 値上昇［この患者はスクリーニング時にグレード 2 の AST 値であり、化学療法の投与を 14 日間受け、投与中止から約 23 日後にグレード 3 の AST 値となった］）、[redacted]（Visit 4 で ALT 値上昇）及び [redacted]（Visit 9 で ALT 値上昇）であった（[redacted] のみ日本人）。この 4 例のいずれも AST 値上昇及び ALT 値上昇は概して一時的なものであり、治験薬の投与を継続中に消失した。化学療法群で CTCAE グレード 3 の AST 値上昇又は ALT 値上昇を示した 4 例中 2 例（[redacted] 及び [redacted]）は、ベースラインで肝転移が認められていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.8.2.1 及び付録 12.2.4.2.4）。

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇（OlympiAD 試験）

投与期間中の ALT 値及び AST 値の最大上昇について総ビリルビン値の最大上昇別に検討したところ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.4）、オラパリブ群の 1 例（0.5%）及び化学療法群の 2 例（2.2%）で ALT 値又は AST 値とビリルビン値の同時上昇が認められた。

- オラパリブ群の 1 例（[redacted]、3[redacted] 歳女性、非日本人）では、Visit 10（試験 129 日目）に AST 値上昇（CTCAE グレード 2）及びビリルビン値上昇（基準値上限の 2 倍超）が同時に認められた。両検査値が認められた時点で、有害事象の発現はなかった。休薬も減量もせず、次の来院時に AST 値及び ALT 値はいずれも基準値に復していた。この患者はスクリーニング時に肝転移が認められていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.8.2.3、付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.1.3、付録 12.2.8.2.1 及び付録 12.2.4.2.4）。
- 化学療法群の 2 例の具体的内容は以下のとおりである。
  - 被験者 [redacted]（非日本人）は、Visit 8（試験 89 日目）に ALT 値上昇（CTCAE グレード 2）及びビリルビン値上昇（基準値上限の 2 倍超）が同時に認められた。試験

89 日目には有害事象として ALT 増加（CTCAE グレード 2）、AST 増加（CTCAE グレード 1）及びビリルビン増加（CTCAE グレード 2）も報告され（11 日間持続）、この 3 件の有害事象はすべて医師が選択した化学療法との関連性ありと治験担当医師により判断された。休薬も減量もせず、次の来院時に AST 値及び ALT 値はいずれも CTCAE グレード 1 になっていた。この患者に肝転移は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.1.3、付録 12.2.8.2.1 及び付録 12.2.4.2.4）。

– 被験者 [redacted]（非日本人）は、Visit 16（試験 252 日目）に ALT 値上昇（CTCAE グレード 2）及びビリルビン上昇（基準値上限の 2 倍超）が同時に認められた。試験 267 日目に胆管結石が有害事象として報告され、また同事象発現の前日に病勢進行により治験薬の投与は中止されていた。胆管結石は医師が選択した化学療法との関連性なしと治験担当医師により判断された。ベースラインで肝転移は認められていなかったが、中止時の画像検査で肝転移が明らかになった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.1.3、付録 12.2.8.2.1 及び付録 12.2.4.2.4）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで最も大きな割合を占める OlympiAD 試験と SOLO2 試験の 2 試験について、2.7.4.2.3.1項で述べたように、ベースラインで肝転移が認められたオラパリブ群の患者の割合は、SOLO2 試験（13.8%）に比較し OlympiAD 試験（38.5%）で高かった。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける肝胆道系障害の有害事象及び臨床検査値について以下に示す。

ALT 及び AST の検査値異常（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

- 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、ほとんどの患者（635/687 例［92.7%］）が AST 値及び ALT 値のいずれも基準値上限の 3 倍未満であり、AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍を超えた例は少なかった（基準値上限の 3 倍超～5 倍以下が 30 例［4.4%］、5 倍超～10 倍以下が 13 例［1.9%］、10 倍超～20 倍以下が 6 例［0.9%］、20 倍超が 1 例［0.1%］；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.8.5.1 参照）。
- 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、13 例（1.9%）に最も高い重症度で CTCAE グレード 3 の ALT 値上昇が、また 1 例（0.1%）に CTCAE グレード 4 の ALT 値上昇が認められ、18 例（2.6%）で有害事象として CTCAE グレード 3 の AST 増加が報告された（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.8.2 参照）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでこれらの検査値異常を示した患者の割合は、OlympiAD 試験での割合と同程度であった（それぞれ 2.0%及び 3.0%）（表 20及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書、表 11.3.7.1.2.1 参照）。
- OlympiAD 試験のオラパリブ群と錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで、CTCAE グレード 3 の有害事象が発現した患者の割合は低く、CTCAE グレード 3 の臨床検査値異常を示した患者の割合と同程度であった。OlympiAD 試験では、有害事象としての CTCAE グレード 3 の AST 増加が 5 例（2.4%）に、CTCAE グレード 3 の ALT 増加が 3 例（1.5%）に発現した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.6 参照）。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、有害事象としての CTCAE グレード 3 の AST 増加が 7 例（1.0%）に、CTCAE グレード 3 の ALT 増加が 5 例（0.7%）に発現した（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.1.4 参照）。

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

- ALT/AST 値とビリルビン値の同時上昇について、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる全患者を対象に検討した。これらの 687 例のうち 9 例で、治験薬投与期間中に ALP 値に関係なく、AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上に上昇していた（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.8.6）。病歴、病勢の進行、ALP 値上昇（8 例で基準値上限の 2 倍超、1 例で基準値上限の 1 倍以下）との時間的関連性、及びその他の要因について詳細に検討した結果、全 9 例で ALT 値とビリルビン値の上昇について他の理由による説明がつき、一般的には閉塞性の原因又は肝臓の病勢進行を含む癌の進行を示唆するものであった（表 28）。

肝機能検査値の上昇を肝胆道系有害事象／肝関連の生化学検査値異常の有害事象と併せて評価した結果、オラパリブを投与した患者集団で薬物性肝障害のリスクは特定されなかった。

表 28　AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となった患者の詳細な検討（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ［687 例］）

試験	被験者番号	オラパリブ錠開始用量	ベースライン時の肝転移	試験中の最大 ALP 値	投与中止／用量調節	コメント
D0819C00003 (OlympiAD)	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	58 U/L（0.59×ULN）、試験 8 日目	対象疾患の悪化により 420 日目に投与中止	
D0816C00002 SOLO2	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	なし	373 U/L（3.81×ULN）、試験 337 日目	臨床的及び主観的に状態が悪化したため試験 323 日目に投与中止	異常な検査値は肝門における進行性リンパ節転移による胆管閉塞に起因する可能性が高い。この患者は試験 443 日目に死亡。
試験 04	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	534 U/L（4.45×ULN）、試験 342 日目	原疾患（卵巣癌）の悪化により試験 328 日目に投与中止	
試験 07	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	777 U/L（6.27×ULN）、試験 55 日目	原疾患（膵臓癌）の悪化により試験 47 日目に投与中止	
試験 07	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	266 U/L（2.53×ULN）、試験 86 日目	試験 86 日目に投与中止	試験 86 日目に胆嚢炎に起因する胆道性敗血症という重篤な有害事象（CTCAE グレード 3）が発現。この重篤な有害事象により休薬したが、CT スキャンで病勢進行（膵臓癌）が確認されたため投与を中止。

表 28　AST 値又は ALT 値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となった患者の詳細な検討（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ［687 例］）

試験	被験者番号	オラパリブ錠開始用量	ベースライン時の肝転移	試験中の最大 ALP 値	投与中止／用量調節	コメント
試験 08	[redacted]（非日本人）	250 mg bd	あり	904 U/L（7.53×ULN）、試験 140 日目	試験 140 日目に投与中止	肝機能検査値の上昇は病勢進行によるものであるため、Hy's law の基準は満たさないと考えられた。原疾患（卵管癌）の悪化によりオラパリブの投与を中止。
D081CC00001	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	523 U/L（4.36×ULN）、試験 155 日目	試験 379 日目に投与中止	定期的に詰まる胆管ステントの外科処置を考えてオラパリブの投与を中止。完全奏効（膵臓癌）が得られていたため、オラパリブの投与は再開せず。
D081CC00001	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	1008 U/L（8.40×ULN）、試験 113 日目	原疾患（直腸癌）の悪化により試験 92 日目に投与中止	投与を中止した試験 92 日目の ALP 値は 655 U/L（5.46×ULN）
D081CC00001	[redacted]（非日本人）	300 mg bd	あり	489 U/L（3.830×ULN）、試験 40 日目	原疾患（卵巣癌）の悪化により試験 54 日目に投与中止	

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、bd：1 日 2 回、ULN：基準値上限
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.5、付録 12.2.5.1.1 及び付録 12.2.8.2.2；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.8.6；第 5 部 3.5.4 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.1.2、付録 12.2.5.1；第 5 部 3.1.1 項、試験 04 パート C 補遺の治験総括報告書 付録 12.2.1.1、付録 12.2.5.2、付録 12.2.4.5；第 5 部 3.3.4 項、試験 07 パート C の治験総括報告書 表 11.3.3.2.1 及び付録 12.2.4.5；第 5 部 3.3.2 項、D0816C00008 試験パート B の治験総括報告書 付録 12.2.4.5 及び付録 12.2.5.2；第 5 部 3.2.2 項、D081CC00001 試験パート B の治験総括報告書 付録 12.2.4.5 及び症例叙述から引用。

2.7.4.5.2.2 腎機能障害の可能性の検討

臨床プログラムから得られたすべてのデータを検討した結果、オラパリブが腎機能毒性を誘発することを示唆するエビデンスは得られなかった。

OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データを含むオラパリブの臨床プログラム全体にわたるクレアチニンクリアランスのデータを詳細に検討した。OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの腎機能に関する血液生化学検査データを以下に要約する。これらのデータを、腎障害に関連する有害事象／腎機能検査値異常の有害事象と併せて検討した結果、オラパリブが腎毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。クレアチニン値の軽度上昇が認められているが、明らかな続発症はなく、オラパリブの投与中止によって回復し（2.7.4.6.1.13項参照）、他の腎機能検査値（尿素／血中尿素窒素［BUN］）に変動は認められていない。オラパリブ投与により認められるクレアチニンのわずかな増加は、投与後速やかに発現する軽度な変動であり、オラパリブの投与を中止するとベースライン値に回復する。この結果は、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であるとする知見と一致する（臨床薬理試験 2.7.2）。

ベースラインから Visit 3 までのクレアチニン値の変化量中央値は、オラパリブ群で 8.84 µmol/L の増加、化学療法群で 0.15 µmol/L の減少であった。オラパリブ群では、その後もクレアチニンの中央値は安定した推移を示し（最大変化量中央値 11.49 µmol/L、ほとんどの時点で変化量中央値が 7.00～8.84 µmol/L の範囲内）、最終投与 30 日後の追跡調査来院時／追跡調査期間終了後来院時にはベースライン値に復していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.2 参照）。

OlympiAD 試験のオラパリブ群では、ベースラインのクレアチニン値が 96.1%の患者で正常であり、CTCAE グレード 1 は 3.4%、CTCAE グレード 2 は 0.5%であった。204 例中 29 例（14.2%）に CTCAE グレードで 1 段階の変化が認められ（ほとんどが正常からグレード 1 への変化）、クレアチニン値に関して 2 段階の CTCAE グレード変化を示した例はなく、1 例にベースラインでの正常から投与期間中に CTCAE グレード 3 への変化が認められた（この患者はベースラインで水腎症があった。詳細については2.7.4.6.1.13項参照）。4 段階のグレード変化を示した例はなかった。OlympiAD 試験の化学療法群では、ベースラインのクレアチニン値が 93.3%の患者で正常であり、CTCAE グレード 1 が 6.7%であった。90 例中 2 例（2.4%）に CTCAE グレードで 1 段階の変化が認められ（すべて正常からグレード 1 への変化）、クレアチニン値に関して 2 段階以上の CTCAE グレード変化を示した例はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1）。

錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる全患者のデータから、錠剤併合の患者は OlympiAD 試験の患者と比較してクレアチニン値について CTCAE グレードの変化を示した患者の割合が高いことが示された。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データでは、ベースラインのクレアチニン値がオラパリブを投与された患者の 89.3%で正常、CTCAE グレード 1 が 9.8%、CTCAE グレード 2 が 0.7%であった。クレアチニン値について、687 例中 538 例（78.3%）に CTCAE グレードで 1 段階の変化が認められ（583 例中 512 例が正常からグレード 1 への変化）、687 例中 84 例（12.2%）に CTCAE グレードで 2 段階の変化が認められ（すべて正常からグレード 2 への変化）、3 段階以上の変化を示した例はなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.8.2）。

2.7.4.5.3　個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び全死因による死亡（投与期間中及び投与中止後 30 日以内）の個別症例の詳細は、第 5 部 3.5.3.4 項、ISS に示す。

本概要で注目すべき事象／トピックスに関する記述、すなわち MDS/AML、肺臓炎及び二次性悪性腫瘍を発現した個別症例の詳細についても、第 5 部 3.5.3.4 項、ISS に示す。

2.7.4.6　オラパリブの副作用及び重要な潜在的リスク

2.7.4.6.1　副作用の解析

本項では、アストラゼネカ社がオラパリブの開発プログラム全体を通じた評価によって副作用と特定した有害事象について、更に詳細に検討した（アストラゼネカ社の副作用特定プロセスについては臨床に関する概括評価 2.5.5.4 項を参照）。

ここでの要約は、OlympiAD 試験の安全性解析対象集団から得られたデータに重点を置いて記載し、加えて錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データにおける安全性プロファイルの評価についても検討する。

2.7.4.6.1.1　貧血

貧血は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。概して、貧血の報告例は重症度が軽度又は中等度であり、投与中止に至ることは稀で、標準的な支持療法により管理可能であり、多くは投与継続中に消失した。

有害事象としての貧血（基本語の貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少から成るグループ化事象）の発現状況を表 29に示す。有害事象としての貧血の発現頻度は、化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることは稀であった。オラパリブ群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象として貧血が発現した 33 例中 5 例が重篤な有害事象（5 例全例が入院／入院期間の延長に該当し、5 例中 4 例が CTCAE グレード 3、1 例が CTCAE グレード 4［生命を脅かす有害事象］）であった。化学療法群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象として貧血（CTCAE グレード 4 は 1 例）が発現した 4 例中 1 例（CTCAE グレード 4 の貧血）が重篤な有害事象であり、グレード 2 の貧血が発現した 1 例も重篤な有害事象であった（2 例とも入院／入院期間の延長に該当；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.2.1、付録 12.2.7.2.2 参照）。

日本人集団では、オラパリブ群の 6 例（40.0%）、化学療法群の 2 例（25.0%）から有害事象として貧血が報告され、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。CTCAE グレード 3 以上の貧血を発現した日本人 4 例はすべてオラパリブ群で、うち 3 例がオラパリブの休薬及び減量に至った。CACTAE グレード 4 の症例はなく、投与中止に至った事象又は重篤な事象もなかった。

貧血はオラパリブの投与開始後早期、概して 3 カ月以内に発現したものの（発現までの期間の中央値は 1.45 カ月）、貧血発現リスクは投与期間を通してほぼ一定であり、蓄積効果のエビデン

スは認められなかった。オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（82 例中 62 例）は消失した（持続期間の中央値は 1.36 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.4 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた貧血の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 29　貧血（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	82 (40.0)	24 (26.4)	6 (40.0)	2 (25.0)
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	67 (32.7)	18 (19.8)	6 (40.0)	2 (25.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	33 (16.1)	4 (4.4)	4 (26.7)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	28 (13.7)	1 (1.1)	3 (20.0)	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	31 (15.1)	2 (2.2)	3 (20.0)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (2.0)	2 (2.2)	0	0

a　グループ化事象は、貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少から成る。
b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.4b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

ヘモグロビンの臨床検査値異常：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験の試験期間中に、CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値を呈した患者はなく、CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値減少を呈した患者はオラパリブ群で 16.6%であった（表 30）。

表 30　ヘモグロビン値に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
オラパリブ 300 mg bd	36/205 (17.6)	86/205 (42.0)	49/205 (23.9)	34/205 (16.6)	0
医師が選択した化学療法 [a]	31/90 (34.4)	41/90 (45.6)	15/90 (16.7)	3/90 (3.3)	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
ヘモグロビン：グレード 1 は基準値下限未満～100 g/L、グレード 2 は<100～80 g/L、グレード 3 は<80～65 g/L、グレード 4 は<65 g/L
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準

第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の表 11.3.7.1.2.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験の臨床検査値データ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）によると、CTCAE グレードで 2 段階以上のヘモグロビン減少を呈した患者はオラパリブ群で 205 例中 57 例（27.8%）、化学療法群で 90 例中 4 例（4.4%）であった。

貧血の治療

オラパリブ群で有害事象として貧血が認められた患者のほぼ半数（82 例中 37 例［45.1%］）がそれに対する治療を受けたのに対し、化学療法群の患者で治療を受けたのは 3 分の 1 程度（24 例中 7 例［29.2%］）であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。貧血の有害事象に対する治療として輸血を少なくとも 1 回受けた患者は、オラパリブ群では治療例の 37 例全例であったのに対し、化学療法群では 7 例中 5 例であった（表 31）。オラパリブ群では 8 例が治験薬投与開始後に全血又は濃厚赤血球（PRBC）の輸血を 3 回以上受けており、このうち 1 例（[redacted]、非日本人）は PRBC 輸血を 4 回受け、残る 7 例は全血又は PRBC のいずれかの輸血を 3 回受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.6.4 参照）。その他の貧血治療薬（主として鉄製剤）の使用率は、化学療法群に比較しオラパリブ群で高かった（表 31及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.15.2 参照）。

表 31　血液製剤の使用状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [a] 97 例
1 回以上の輸血を受けた患者	37 (18.0)	5 (5.5)
1 回の輸血を受けた患者	20 (9.8)	2 (2.2)
2 回以上の輸血を受けた患者	17 (8.3)	3 (3.3)
他の抗貧血製剤	42 (20.5)	11 (11.3)
エリスロポエチンの使用	12 (5.9)	1 (1.0)
コロニー刺激因子の使用	21 (10.2)	22 (22.7)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
bd：1 日 2 回
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.11 及び表 11.1.15.2 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.2　好中球減少症

好中球減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。報告された好中球減少症の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。

表 32に有害事象としての好中球減少症（発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症及び好中球数減少から成るグループ化事象）の発現状況を示す。有害事象としての好中球減少症の発現頻度は、化学療法群に比較しオラパリブ群で低かった。報告された事象のほとんどは重症度がグレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることは稀であった。

オラパリブ群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象として好中球減少症が発現した 19 例中 2 例が重篤な有害事象（2 例とも入院／入院期間の延長に該当し、うち 1 例は追跡調査期間中に CTCAE グレード 3 の有害事象として好中球減少症が発現し、治験担当医師によりゲムシタビン／シスプラチンに起因すると判断され、もう 1 例は好中球数減少［CTCAE グレード 4、CTCAE グレード 4 の重篤な有害事象である血小板数減少と同時発現］）であった。化学療法群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象として好中球減少症が発現した 24 例中 3 例が重篤な有害事象（3 例とも入院／入院期間の延長に該当し、うち 2 例は CTCAE グレード 4 の事象；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.2.1、付録 12.2.7.2.2 参照）であった。

日本人集団では、オラパリブ群の 4 例（26.7%）、化学療法群の 5 例（62.5%）から有害事象として好中球減少症が報告され、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症はオラパリブ群の 2 例、化学療法群の 3 例から報告され、オラパリブ群の 1 例（グレード 4）を除きすべてグレード 3 であった。このうち化学療法群の 1 例は減量/投与延期となり、最終的に投与中止に至った。

好中球減少症の発現とオラパリブ投与期間の長さに関連性は認められなかった。有害事象としての好中球減少症（グループ化事象）は、オラパリブ群で試験期間全体を通して発現していた（発現までの期間の中央値は 1.97 カ月）。オラパリブ投与で最初に発現した事象のほとんど（56 例中 54 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.72 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.13）。有害事象としての好中球減少症が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（56 例中 15 例［26.8%］）と比較して化学療法群（45 例中 19 例［42.2%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた好中球減少症の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 32　好中球減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	56 (27.3)	45 (49.5)	4 (26.7)	5 (62.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	47 (22.9)	42 (46.2)	4 (26.7)	5 (62.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	19 (9.3)	24 (26.4)	2 (13.3)	3 (37.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.0)	3 (3.3)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	14 (6.8)	13 (14.3)	2 (13.3)	2 (25.0)
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	21 (10.2)	16 (17.6)	2 (13.3)	3 (37.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (2.2)	0	1 (12.5)

a　グループ化事象は、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症及び好中球数減少から成る。

b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

c　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

d　　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.13b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

好中球数の臨床検査値異常：OlympiAD 試験

OlympiAD 試験のオラパリブ群では大多数の患者で、好中球数の最大 CTCAE グレードが 2 以下であった。化学療法群では、約 3 分の 1 の患者で試験期間中に CTCAE グレード 3 又は 4 の絶対好中球数（ANC）減少が認められた（表 33）。

表 33　好中球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
オラパリブ 300 mg bd	109/202 (54.0)	29/202 (14.4)	42/202 (20.8)	18/202 (8.9)	4/202 (2.0)
医師が選択した化学療法 [a]	31/89 (34.8)	6/89 (6.7)	18/89 (20.2)	20/89 (22.5)	14/89 (15.7)

a　　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
好中球数：グレード 1 は基準値下限未満～1.5×10^9/L、グレード 2 は<1.5～1.0×10^9/L、グレード 3 は<1.0～0.5×10^9/L、グレード 4 は<0.5×10^9/L。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の表 11.3.7.1.2.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験の臨床検査値データ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 参照）によると、CTCAE グレードで 2 段階以上の ANC 減少を示した患者はオラパリブ群で 202 例中 61 例（30.2%）、化学療法群で 89 例中 50 例（56.2%）であった。

好中球減少症の治療

オラパリブ群で有害事象として好中球減少症が認められた患者の約 4 分の 1（56 例中 15 例［26.8%］）がそれに対する治療を受けたのに対し、化学療法群ではほぼ半数の患者（45 例中 19 例［42.2%］）がそれに対する治療を受けていた（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。

化学療法群におけるコロニー刺激因子の使用率（22 例［22.7%］）は、オラパリブ群での使用率（21 例［10.2%］）のほぼ 2 倍であった（表 31及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.15.2 参照）。

2.7.4.6.1.3　血小板減少症

血小板減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。報告された血小板減少症の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。

血小板減少症（MedDRA 基本語の血小板減少症、血小板生成減少、血小板数減少及び血小板クリット減少から成るグループ化事象）の有害事象発現状況を表 34に示す。有害事象としての血小板減少症の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。報告された事象のほとんどは重症度がグレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることは稀であった。OlympiAD 試験では出血又は出血性事象が 3 例に発現し、そのうち 2 例がオラパリブ群の患者で

あった。被験者 [redacted]（非日本人）では CTCAE グレード 1 の鼻出血が発現し、同時にグレード 4 の血小板数減少（重篤な有害事象）及びグレード 3 の貧血が報告され、もう 1 例（[redacted]、非日本人）では CTCAE グレード 2 の肛門出血が発現した。化学療法群では、1 例（[redacted]、非日本人）に CTCAE グレード 1 の鼻出血が発現し、同時にグレード 1 の血小板減少症が報告された。

オラパリブ群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象として血小板減少症が発現した 8 例中 3 例が重篤な有害事象であった（3 例とも入院／入院期間の延長に該当し、うち 2 例は CTCAE グレード 4［1 例は投与期間中の発現で、同時に CTCAE グレード 4 の重篤な有害事象として好中球数減少が報告され、もう 1 例は追跡調査期間中の発現で、同時に CTCAE グレード 3 の貧血が報告］、残る 1 例は追跡期間中に発現した CTCAE グレード 3 の事象で、エピルビシン／シスプラチン／シクロホスファミドに起因すると治験担当医師により判断）。化学療法群では、重篤な有害事象として血小板減少症の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.2.1、付録 12.2.7.2.2 参照）。

日本人集団ではオラパリブ群の 2 例（13.3%）から有害事象として血小板減少症が報告され、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。化学療法群からの報告はなかった。CTCAE グレード 3 以上又は重篤と判断された事象はなく、治験薬の減量、休薬/投与延期、あるいは投与中止に至った事象もなかった。

血小板減少症の発現とオラパリブ投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群では、有害事象としての血小板減少症（グループ化事象）の初回発現は投与開始後 12 カ月間を通して認められ（発現までの期間の中央値は 2.04 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した血小板減少症の大多数（23 例中 17 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.76 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.15 参照）。有害事象として血小板減少症が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、化学療法群（11 例中 2 例［18.2%］）に比較しオラパリブ群（23 例中 7 例［30.4%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた血小板減少症の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 34　血小板減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	23 (11.2)	11 (12.1)	2 (13.3)	0
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	19 (9.3)	9 (9.9)	2 (13.3)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	8 (3.9)	2 (2.2)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (1.5)	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	8 (3.9)	1 (1.1)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.5)	0	0	0

a　グループ化事象は、血小板減少症、血小板生成減少、血小板数減少及び血小板クリット減少から成る。

b 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.15b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

血小板数低下の臨床検査値異常：OlympiAD 試験

大多数の患者では、投与期間を通して血小板数の最大 CTCAE グレードは 2 以下であった。試験期間中に CTCAE グレード 3 の血小板数減少が認められた患者の割合は、オラパリブ群では低く（7 例［3.4%］）、化学療法群では CTCAE グレード 3 以上の血小板数減少が認められた患者はなかった（表 34）。

表 35 血小板数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
オラパリブ 300 mg bd	137/205 (66.8)	52/205 (25.4)	9/205 (4.4)	2/205 (1.0)	5/205 (2.4)
医師が選択した化学療法 [a]	65/90 (72.2)	23/90 (25.6)	2/90 (2.2)	0	0

a カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
血小板数：グレード 1 は基準値下限未満～75.0×10^9/L、グレード 2 は<75.0～50.0×10^9/L、グレード 3 は<50.0～25.0×10^9/L、グレード 4 は<25.0×10^9/L。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.4 リンパ球減少症

リンパ球減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告されたリンパ球減少症の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。

表 36に有害事象としてのリンパ球減少症（リンパ球数減少、リンパ球百分率減少及びリンパ球減少症から成るグループ化事象）の発現状況を示す。有害事象としてのリンパ球減少症の発現頻度は、化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では化学療法群の 1 例（12.5%）から有害事象としてリンパ球減少症が報告された。オラパリブ群からの報告はなかった。化学療法群の 1 例は CTCAE グレードが 3 で、治験薬との関連性ありと判断された。

有害事象としてのリンパ球減少症は概して投与開始後早期に発現した（発現までの期間の中央値は 0.72 カ月）。オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（17 例中 13 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.89 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.14 参照）。有害事象としてのリンパ球減少症が発現した患者のいずれも、それに対する治療を受けなかった（第 5 部

3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められたリンパ球減少症の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 36　リンパ球減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	17 (8.3)	2 (2.2)	0	1 (12.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	10 (4.9)	2 (2.2)	0	1 (12.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	4 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　グループ化事象は、リンパ球数減少、リンパ球百分率減少及びリンパ球減少症から成る。
b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.14b 及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

リンパ球減少の臨床検査値

OlympiAD 試験の大多数の患者では、試験期間中のリンパ球数の最大 CTCAE グレードが 2 以下であった。試験期間中に CTCAE グレード 3 又は 4 のリンパ球減少が認められた患者の割合は、化学療法群（2 例、2.8%）に比較しオラパリブ群（34 例、20.6%）で高かった（表 37）。

表 37　リンパ球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
オラパリブ 300 mg bd	44/165 (26.7)	38/165 (23.0)	49/165 (29.7)	31/165 (18.8)	3/165 (1.8)
医師が選択した化学療法 [a]	26/71 (36.6)	26/71 (36.6)	17/71 (23.9)	1/71 (1.4)	1/71 (1.4)

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
リンパ球数：グレード 1 は基準値下限未満～0.8×10^9/L、グレード 2 は<0.8～0.5×10^9/L、グレード 3 は<0.5～0.2×10^9/L、グレード 4 は<0.2×10^9/L。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.5 白血球減少症

白血球減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された白血球減少症の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。

表 38に有害事象としての白血球減少症（白血球減少症及び白血球数減少から成るグループ化事象）の発現状況を示す。有害事象としての白血球減少症の発現頻度は、化学療法群と比較してオラパリブ群で低かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、オラパリブ群で治験薬の投与中止に至ることはなかった。

日本人集団ではオラパリブ群の 5 例（33.3%）、化学療法群の 4 例（50.0%）から有害事象として白血球減少症が報告され、すべて治験薬との関連性ありと判断された。オラパリブ群の 2 例は治験薬の休薬に至った。化学療法群の 4 例中 2 例が CTCAE グレード 3 及び 4 であった。両群とも重篤な事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

白血球減少症の発現とオラパリブ投与期間の長さに関連性は認められなかった（発現までの期間の中央値は 1.41 カ月）。オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（52 例中 48 例）は消失した（初発事象の持続期間の中央値は 0.72 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.16 参照）。有害事象としての白血球減少症が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（52 例中 12 例［23.1%］」と比較して化学療法群（28 例中 10 例［35.7%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた白血球減少症の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 38 白血球減少症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	52 (25.4)	28 (30.8)	5 (33.3)	4 (50.0)
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	46 (22.4)	24 (26.4)	5 (33.3)	4 (50.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	11 (5.4)	12 (13.2)	0	2 (25.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	6 (2.9)	5 (5.5)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	15 (7.3)	3 (3.3)	2 (13.3)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (1.1)	0	0

a グループ化事象は、白血球減少症及び白血球数減少から成る。
b 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

d 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.16b 及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

白血球数の臨床検査値

OlympiAD 試験のいずれの投与群においても、大多数の患者では、試験期間中の白血球数の最大 CTCAE グレードが 2 以下であった（表 39）。

表 39 白血球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
オラパリブ 300 mg bd	58/197 (29.4)	76/197 (38.6)	47/197 (23.9)	14/197 (7.1)	2/197 (1.0)
医師が選択した化学療法 [a]	26/86 (30.2)	18/86 (20.9)	22/86 (25.6)	16/86 (18.6)	4/86 (4.7)

a カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
白血球数：グレード 1 は基準値下限未満～3.0×10^9/L、グレード 2 は<3.0～2.0×10^9/L、グレード 3 は<2.0～1.0×10^9/L、グレード 4 は<1.0×10^9/L。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.6 疲労及び無力症

疲労及び無力症は、いずれもオラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された疲労及び無力症の重症度は概ね軽度又は中等度であり、持続的な特性を有するものであったが、投与中止に至ることはなかった。また、休薬又は減量が必要になることは少なく、一部は投与継続中に消失した。OlympiAD 試験では基本語の疲労と無力症をグループ化して、詳細な検討を行った。一般に、疲労（無力症を含む）の報告例は重症度が軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、投与の変更は不要であった。

有害事象としての疲労／無力症の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった（表 40）。報告された事象は概して重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団ではオラパリブ群の 4 例、化学療法群の 1 例から有害事象として疲労/無力症が報告された。オラパリブ群の 1 例を除き、すべて治験薬との関連性ありと判断された。CTCAE グレード 3 以上の事象はなく、オラパリブ群では治験薬の減量又は休薬に至った事象もなかった。化学療法群の 1 例は治験薬の投与延期に至った。

疲労及び無力症は概ねオラパリブ投与開始後早期に発現し、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数は投与開始後 3 カ月以内の発現であった（発現までの期間の中央値は 0.66 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.3 参照）。疲労及び無力症の発現頻度は 9 カ月前後で頭打ちとなり、それ以降に新たに発現する症例はほとんどみられなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 図 2.7.4.1.5.6.3）。

オラパリブ投与で最初に発現した疲労及び無力症の事象の大多数（75 例中 50 例）は消失した（持続期間の中央値は 1.51 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.3）。有害事象としての疲労及び無力症が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群では低く（75 例中 4 例［5.3%］）、化学療法群では（33 例中に）治療を受けた患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた疲労及び無力症の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 40　疲労及び無力症の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	75 (36.6)	33 (36.3)	4 (26.7)	1 (12.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	58 (28.3)	21 (23.1)	3 (20.0)	1 (12.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	8 (3.9)	1 (1.1)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	6 (2.9)	2 (2.2)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	5 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.3b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.7　悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象であり、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクに分類されている。概して、悪心及び嘔吐の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に回復した。

表 41に示すように、OlympiAD 試験における悪心及び嘔吐の発現頻度は、化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では、有害事象としてオラパリブ群の 11 例（73.3%）、化学療法群の 5 例（62.5%）から悪心が、またオラパリブ群の 5 例（33.3%）、化学療法群の 1 例（12.5%）から嘔吐が報告された。オラパリブ群の嘔吐の 1 例を除き、すべて治験薬との関連性ありと判断された。オラパリブ群の悪心の 1 例が治験薬の休薬に至った。

一般に、悪心及び嘔吐の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は、それぞれ 0.16 カ月及び 0.62 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（悪心 119 件中 106 件、嘔吐 61 件中 58 件）は消失した（持続期間の中央値は、それぞれ 1.12 カ月及び 0.07 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.1 及び表 2.7.4.1.5.7.2 参照）。悪心及び嘔吐の初回発現の累積発現率プロット（それぞれ第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 図 2.7.4.1.5.6.1 及び図 2.7.4.1.5.6.2）から、悪心は投与期間中の早期に発現する傾向があることが明らかになった。悪心及び嘔吐の有病率プロット（それぞれ第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 図 2.7.4.1.5.4.1 及び図 2.7.4.1.5.4.2）から、悪心の有病率が投与開始後 3 カ月間は約 20～30%であったのが、それ以降になると 10～20%に低下することが明らかになった。嘔吐の有病率は試験期間を通して約 5%であった。

50 例（24.4%）が悪心及び嘔吐の双方を報告していた（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.1b）。オラパリブ群で悪心が発現した患者の約半数（119 例中 60 例［50.4%］）及び嘔吐が発現した患者 61 例中 22 例（36.1%）が、それに対する治療を受けていた。化学療法群でも、治療を受けた患者の割合は同程度であった（悪心は 32 例中 17 例［53.1%］、嘔吐は 14 例中 3 例［21.4%］；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた悪心及び嘔吐の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 41　悪心及び嘔吐の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
悪心				
有害事象発現例数	119 (58.0)	32 (35.2)	11 (73.3)	5 (62.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	103 (50.2)	24 (26.4)	11 (73.3)	5 (62.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1 (1.1)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	4 (2.0)	0	1 (6.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
嘔吐				
有害事象発現例数	61 (29.8)	14 (15.4)	5 (33.3)	1 (12.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	36 (17.6)	8 (8.8)	4 (26.7)	1 (12.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1 (1.1)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	5 (2.4)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (1.1)	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.1b 及び表 2.7.4.1.5.2.2b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.8 下痢

下痢はオラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された下痢の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失した。

表 42に示すように、有害事象としての下痢（単一の基本語）の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。曝露期間で調整した発現率は化学療法群（1000 患者・年あたり 614.95）と比較してオラパリブ群（1000 患者・年あたり 296.41）で低かった（表 12参照）。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では、オラパリブ群の 7 例（46.7%）、化学療法群の 4 例（50.0%）から有害事象として下痢が報告され、オラパリブ群の 1 例を除きすべて治験薬との関連性ありと判断された。化学療法群の 1 例が治験薬の投与延期に至った。

一般に、下痢の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は 0.9 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（42 例中 41 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.25 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.9）。有害事象としての下痢が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（42 例中 8 例［19.0%］）に比較し化学療法群（20 例中 11 例［55.0%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた下痢の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 42 下痢の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	42 (20.5)	20 (22.0)	7 (46.7)	4 (50.0)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	23 (11.2)	13 (14.3)	6 (40.0)	4 (50.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	1 (0.5)	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	3 (3.3)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (12.5)

表 42　下痢の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.9b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.9　口内炎

口内炎は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。一般に、口内炎の報告例は重症度が軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。

表 43に示すように、有害事象としての口内炎（単一の基本語）の発現頻度は、化学療法群に比較しオラパリブ群で低かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では、オラパリブ群の 4 例（26.7%）、化学療法群の 1 例（12.5%）から有害事象として口内炎が報告され、オラパリブ群の 1 例を除きすべて治験薬との関連性ありと判断された。治験薬の休薬に至ったオラパリブ群の 1 例は日本人症例であった。

オラパリブ群では、有害事象としての口内炎が試験期間中を通して発現し（発現までの期間の中央値は 3.55 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（15 例中 14 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.53 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.12）。有害事象として口内炎が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、化学療法群（10 例中 2 例［20.0%］）と比較してオラパリブ群（15 例中 8 例［53.3%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた口内炎の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 43　口内炎の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分[a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[b] 8 例
有害事象発現例数	15 (7.3)	10 (11.0)	4 (26.7)	1 (12.5)
治験薬と関連性のある有害事象[c]	7 (3.4)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.12b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.10　消化不良

消化不良は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。一般に、消化不良の報告例は重症度が軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。

表 44に示すように、有害事象としての消化不良（単一の基本語）の発現頻度は、医師が選択した化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団で有害事象として消化不良の報告はなかった。

一般に、消化不良の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は 1.02 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（16 例中 11 例）は消失した（持続期間の中央値は 1.51 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.5）。有害事象として口内炎が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、医師が選択した化学療法群（4 例中 2 例［50.0%］）に比較しオラパリブ群（16 例中 12 例［15.0%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた消化不良の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 44　消化不良の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分[a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[b] 8 例
有害事象発現例数	16 (7.8)	4 (4.4)	0	0
治験薬と関連性のある有害事象[c]	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.5b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.11　腹痛

上腹部痛は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された腹痛の重症度は概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失した。

表 45に示すように、有害事象としての上腹部痛（単一の基本語）の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることは稀であった。

日本人集団で有害事象として上腹部痛の報告はなかった。

一般に、上腹部痛は投与期間中を通して発現し（発現までの期間の中央値は 4.99 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（15 例中 12 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.76 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.10）。有害事象として腹痛が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（15 例中 8 例［53.3%］）と化学療法群（5 例中 3 例［60.0%］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた上腹部痛の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 45　　上腹部痛（単一基本語）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	15 (7.3)	5 (5.5)	0	0
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1 (1.1)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.10b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

あらゆる腹痛のグループ化事象の解析

OlympiAD 試験のオラパリブ群では、上腹部痛（全事象及び CTCAE グレード 3 の事象）の発現頻度が低かったため、腹痛というグループ化事象（腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び消化器痛）を用いた解析を実施した。この解析の結果では、腹痛（全事象、CTCAE グレード 3 以上の事象）の発現頻度は OlympiAD 試験のオラパリブ群と化学療法群で同程度であった（表 46）。

日本人集団ではオラパリブ群の 1 例が有害事象として腹痛が報告され、治験薬との関連性は否定された。

表 46　腹痛（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	29 (14.1)	13 (14.3)	1 (6.7)	0
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	10 (4.9)	4 (4.4)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	2 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	4 (2.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0

a　グループ化事象は、基本語の腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び消化器痛から成る。
b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.12.3.2b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.12　食欲減退／食欲不振

食欲減退は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された食欲減退の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。

表 47に示すように、有害事象としての食欲減退の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。報告された事象はいずれも重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団ではオラパリブ群の 6 例（40.0%）、化学療法群の 3 例（37.5%）から有害事象として食欲減退が報告され、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。

オラパリブ群では、有害事象としての食欲減退が試験期間中を通して認められ、大多数（33 例中 25 例）の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は 0.49 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数消失した（持続期間の中央値は 1.58 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.11）。有害事象として食欲減退が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（33 例中 3 例［9.1%］）と比較して化学療法群（11 例中 2 例［18.2%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた食欲減退の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

表 47　食欲減退の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分[a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法[b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法[b] 8 例
有害事象発現例数	33 (16.1)	11 (12.1)	6 (40.0)	3 (37.5)
治験薬と関連性のある有害事象[c]	23 (11.2)	6 (6.6)	6 (40.0)	3 (37.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.11b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2.7.4.6.1.13　クレアチニン増加

クレアチニン増加は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。血液生化学検査でクレアチニン値の増加が認められても腎機能障害を伴うことはなく、明らかな臨床的続発症は報告されていない。オラパリブ投与によりクレアチニンがわずかに増加し、軽度の変化が速やかに生じたが、オラパリブの投与を中止するとベースライン値に戻り、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害剤であるとの知見に一致している（臨床薬理試験 2.7.2 参照）。

クレアチニンの検査値は試験期間を通して概ね CTCAE グレード 1 又は 2 であったが、オラパリブ群の 1 例で CTCAE グレード 3 の検査値が認められた（表 49）。

- 被験者 [redacted]（日本人症例）で CTCAE グレードの 3 段階の移行に相当するクレアチニン値の上昇がみられた。この患者はベースラインで水腎症が認められていた。クレアチニン増加は試験 63 日目に認められた（243 µmol/L）。クレアチニン増加と同時に水腎症（CTCAE グレード 3、医師報告用語：水腎症の悪化）が有害事象として報告されたが、オラパリブとの関連性はないと治験担当医師により判断された。患者の希望により同日の試験 63 日目に治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書付録 12.2.4.3.1、付録 12.2.5.1.1、付録 12.2.7.1.1 及び付録 12.2.8.2.9 参照）。

有害事象としてのクレアチニン増加の発現頻度は、化学療法群と比較してオラパリブ群で高かった（表 48）。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 であり（第 5 部 3.5.1

項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.6 参照）、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団ではオラパリブ群の 1 例から有害事象としてクレアチニン増加が報告され、治験薬との関連性ありと判断された。

クレアチニン値は早期に増加を示した。ベースラインから治験薬投与 8 日目（Visit 3）までのクレアチニン値の変化量中央値は、オラパリブ群で 8.84 µmol/L、化学療法群で −0.15 µmol/L であった。このように増加が認められたものの、ほとんどのオラパリブ投与例におけるクレアチニン値は、継続して正常範囲内又は CTCAE グレード 1 であった。オラパリブ群では、その後もクレアチニン中央値は安定した推移を示し（最大変化量中央値 11.49µmol/L、ほとんどの時点で変化量中央値が 7.00～8.84 µmol/L の範囲内）、最終投与 30 日後の追跡調査来院時／追跡調査期間終了後来院時にはベースライン値に復していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.2 参照）。クレアチニン絶対値の箱ひげ図（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 図 11.3.7.1.1.23）によると、クレアチニン絶対値の中央値はオラパリブ群でやや増加したものの、その後は投与期間全体を通して安定し、正常範囲内に留まっているのがわかる。OlympiAD 試験で有害事象としてのクレアチニン増加が発現したオラパリブ群の 6 例のうち、それに対する治療を受けた患者は 1 例であり、化学療法群では治療を受けた患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

表 48　クレアチニン増加の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	6 (2.9)	0	1 (6.7)	0
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	3 (1.5)	0	1 (6.7)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.21b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

クレアチニンの臨床検査値

OlympiAD 試験のオラパリブ群の 1 例で試験期間中に CTCAE グレード 3 のクレアチニン増加が認められたが、化学療法群では認められなかった。試験期間中に CTCAE グレード 4 のクレアチニン増加を示した患者は、いずれの投与群にもいなかった（表 49）。

表 49　血中クレアチニン増加に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード別の発現例数（%）（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
オラパリブ 300 mg bd	168/204 (82.4)	32/204 (15.7)	3/204 (1.5)	1/204 (0.5)	0
医師が選択した化学療法 [a]	82/90 (91.1)	8/90 (8.9)	0	0	0

a　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
クレアチニン値：グレード 1 は基準上限値超～基準上限値の 1.5 倍、グレード 2 は基準上限値の 1.5 倍超～基準上限値の 3.0 倍、グレード 3 は基準上限値の 3.0 倍超～基準上限値の 6.0 倍、グレード 4 は基準上限値の 6.0 倍超
CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.2.1 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められたクレアチニン増加の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

2.7.4.6.1.14　平均赤血球容積増加

平均赤血球容積増加は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。平均赤血球容積増加は、主に臨床検査値として特定され、有害事象として報告されることは少なかった。報告された平均赤血球容積増加（基本語）により投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。OlympiAD 試験において、平均赤血球容積増加が有害事象として報告されることはなかった。臨床検査値異常としての平均赤血球容積について以下に示す。

平均赤血球容積の臨床検査値

ベースラインで低値／正常であった平均赤血球容積が、試験期間中に基準値上限を超える値を示した患者の割合は、化学療法群（26.4%）と比較してオラパリブ群（61.6%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.3）。

日本人集団において、平均赤血球容積がベースラインの低値／正常値から試験期間中に基準値上限を超える上昇を示した患者の割合は、オラパリブ群 66.7%（10/15 例）、化学療法群 25.0%（2/8 例）であり、全体集団と同様の傾向を示した（第 5 部 3.5.1 項、日本人集団における表 11.3.7.1.3j）。

臨床検査値データによると、OlympiAD 試験のオラパリブ群では平均赤血球容積が増加しており、この増加は投与開始後約 2 カ月で顕著となった。ベースラインからの最大増加量中央値は Visit 29 における 15.8 fL であり、ほとんどの時点で変化量中央値は 10.0～13.6 fL の範囲内であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.2）。平均赤血球容積上昇の臨床的意義は不明である。平均赤血球容積積は、追跡調査来院時及び追跡調査期間終了後来院時には正常化する傾向にあり、臨床的な問題は認められなかった。化学療法群では、ベースラインからの最大増加量中央値は Visit 12 における 5.95 fL であり、ほとんどの時点で変化量中央値は

−0.07～5.55 fL の範囲内であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1.1.2）。

オラパリブ投与による平均赤血球容積値変化の臨床的意義は不明であるが、臨床的続発症は報告されていない。

以上のように、OlympiAD 試験における平均赤血球容積増加の事象の多くは低グレードかつ非重篤であり、投与量の変更は不要であった。以上の結果は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

2.7.4.6.1.15 頭痛

頭痛は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された頭痛の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。

表 50に示すように、有害事象としての頭痛（単一の基本語）の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団ではオラパリブ群の 5 例（33.3%）から有害事象として頭痛が報告され、4 例が治験薬との関連性ありと判断された。化学療法群からの報告はなかった。

オラパリブ群では、有害事象としての頭痛が試験期間中を通して認められ、大多数の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は 0.99 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（41 例中 34 例）は消失した（持続期間の中央値は 0.72 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.7）。有害事象として頭痛が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（41 例中 18 例［43.9%］）に比較し化学療法群（14 例中 9 例［64.3%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

表 50 頭痛の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	41 (20.0)	14 (15.4)	5 (33.3)	0
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。

b カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

c 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.7b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた頭痛の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

2.7.4.6.1.16 浮動性めまい

浮動性めまいは、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。一般に、浮動性めまいの報告例は重症度が軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。

表 51に示すように、有害事象としての浮動性めまい（単一の基本語）の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。報告された事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では、オラパリブ群の 1 例から有害事象として浮動性めまいが報告され、治験薬との関連性ありと判断された。化学療法群からの報告はなかった。

オラパリブ群では、有害事象として浮動性めまいが試験期間中を通して認められ、大多数の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は 1.02 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（16 例中 10 例）は消失した（持続期間の中央値は 1.03 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.8）。有害事象として浮動性めまいが発現してそれに対する治療を受けた患者は、オラパリブ群では 16 例中 2 例（12.5%）であり、化学療法群では 7 例中 0 例であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

表 51 浮動性めまいの発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	16 (7.8)	7 (7.7)	1 (6.7)	0
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	4 (2.0)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

c 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.8b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた浮動性めまいの発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

2.7.4.6.1.17 味覚異常

味覚異常は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。報告された味覚異常の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。

表 52に示すように、有害事象としての味覚異常（単一の基本語）の発現頻度は、オラパリブ群と化学療法群で同程度であった。報告された事象はすべて重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では、オラパリブ群の 4 例（26.7%）、化学療法群の 2 例（25.0%）から有害事象として味覚異常が報告され、すべて治験薬との関連性ありと判断された。

オラパリブ群では、有害事象として味覚異常が試験期間中を通して認められ、大多数の事象は投与期間中の早期に発現し（発現までの期間の中央値は 0.56 カ月）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（19 例中 14 例）は消失した（持続期間の中央値は 2.73 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.6）。OlympiAD 試験のいずれの投与群でも、有害事象として味覚異常が発現してそれに対する治療を受けた患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

表 52 味覚異常の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
c 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。

bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.6b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた味覚異常の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

2.7.4.6.1.18 過敏症

過敏症、発疹、及び皮膚炎は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。一般に、過敏症に関連した事象の報告例は重症度が軽度又は中等度であり、投与中止に至ることはなく、管理可能であり、多くは投与継続中に消失する。過敏症の解析には以下のグループ化事象を用いた。

- 過敏症のグループ化事象（基本語の過敏症及び薬物過敏症）の解析。表 53参照。
- 発疹のグループ化事象（基本語の剥奪性発疹、全身紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹）の解析。表 54参照。
- 皮膚炎のグループ化事象（基本語の皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎）の解析。表 55参照。
- 更に、過敏症（基本語の過敏症及び薬物過敏症）について ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の狭域用語検索を利用して幅広く検索し、薬物過敏症反応に関連する他の事象について評価した（表 56参照）。

表 53 過敏症（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	0	1 (1.1)	0	0
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	0	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a 過敏症のグループ化事象は、過敏症及び薬物過敏症から成る。
b 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準

第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.17b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

表 54　発疹（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	10 (4.9)	5 (5.5)	1 (6.7)	2 (25.0)
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	6 (2.9)	3 (3.3)	0	2 (25.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　発疹のグループ化事象は、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、剥脱性発疹、全身紅斑から成る。
b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.18b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

表 55　皮膚炎（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	1 (0.5)	0	0	0
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	1 (0.5)	0	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a　皮膚炎のグループ化事象は、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、剥脱性皮膚炎から成る。
b　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d　治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.19b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

以上の解析から、過敏症に関連した有害事象として最も高頻度に発現したのは発疹であること、またこの種の事象の発現頻度はオラパリブ群と化学療法群で同程度であることが明らかになった。発疹をはじめとする過敏症事象のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であり、永続的な投与中止に至ることはなかった。

日本人集団では、両群とも過敏症及び皮膚炎の報告はなく、発疹がオラパリブ群の 1 例、化学療法群の 2 例から報告された。

発疹の発現とオラパリブの投与期間に関連性は認められなかった。オラパリブ群では、有害事象として発疹が試験期間中を通して認められ（発現までの期間の中央値は 2.09 カ月［範囲 0.1～5.55 カ月］）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（10 例中 9 例）は消失した（持続期間の中央値は 1.38 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.18）。有害事象として発疹が発現し、それに対する治療を受けた患者の割合は、オラパリブ群（10 例中 4 例［40.0%］）及び化学療法群（5 例中 2 例［40.0%］）で同様であった。有害事象として過敏症が発現し、それに対する治療を受けた患者は、化学療法群で 1 例、オラパリブ群ではいなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2）。

重度の過敏症反応を示唆する事象（血管浮腫又はアナフィラキシー等）はいずれの投与群でも発現しなかった。SMQ の狭域用語検索では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。この SMQ で認められた重篤な有害事象 2 例の詳細を以下に記載する。

- オラパリブ群で発現した重篤な有害事象は、被験者 [redacted]（非日本人）におけるアレルギー性皮膚炎であった。この患者では重篤な有害事象のアレルギー性皮膚炎が 2 回発現した（医師報告用語：2 回ともアレルギー皮膚炎／発疹）。最初の事象は試験 2 日目に、2 回目の事象は試験 23 日目に発現した。両事象とも CTCAE グレード 2 であり、いずれも医学的に重大な事象であることから重篤な有害事象とされた。両事象ともオラパリブ投与との関連性ありと治験担当医師により判断された。2 回とも同事象に対する治療を受け、2 回とも当該事象は消失し、持続期間はそれぞれ 1 日であった。最初のアレルギー性皮膚炎発現の際には試験 2 日目から試験 7 日目まで休薬し、250 mg 1 日 2 回に減量して投与を再開、試験 8 日目から 23 日目まで同用量で投与した。2 回目のアレルギー性皮膚炎発現の際には試験 24 日目から 27 日目まで休薬し、250 mg 1 日 2 回のままで試験 28 日目に投与を再開した。その後は 250 mg 1 日 2 回で投与を継続し、試験 352 日目に病勢進行により投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.1.2、付録 12.2.7.2.1、付録 12.2.5.1.1 参照）。
- 化学療法群で発現した重篤な有害事象は、被験者 [redacted]（非日本人）における薬物過敏症であった（医師報告用語：咽喉絞扼感、頭痛、腰痛、息切れ及び顔面潮紅）。同事象は治験薬最終投与から 13 日後の追跡調査期中に発現した。CTCAE グレード 2 であり、医学的に重大な事象であることから重篤な有害事象とされた。同事象はドキソルビシン塩酸塩リポソーム製剤と関連性ありと治験担当医師により判断された。事象は消失と報告され、持続期間は 1 日であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.7.1.2、付録 12.2.7.2.1 参照）。

日本人集団では、過敏症の SMQ の狭域用語検索で該当した症例はオラパリブ群の 3 例（20.0%）、化学療法群の 3 例（37.5%）であった。化学療法群の 2 例は治験薬との関連性ありと判断された。

SMQ 内の事象を検討した結果、オラパリブ投与による過敏症反応に関する新たな安全性の問題は特定されなかった。

表 56　過敏症（SMQ 用語）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [a]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [b] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [b] 8 例
有害事象発現例数	19 (9.3)	9 (9.9)	3 (20.0)	3 (37.5)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	8 (3.9)	3 (3.3)	0	2 (25.0)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	2 (1.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。

c 治験担当医師による判断。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準、SMQ：MedDRA 標準検索式
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.12.2.1b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlympiAD 試験においてオラパリブ投与後に認められた発疹及び過敏症の発現率及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと一致する。

2.7.4.6.1.19 咳嗽

表 57に示すように、有害事象としての咳嗽（咳嗽及び湿性咳嗽から成るグループ化事象）の発現頻度は、化学療法群に比較しオラパリブ群で高かった。日本人集団ではオラパリブ群の 1 例のみの報告であった。

表 57 咳嗽（グループ化事象 [a]）の発現状況（OlympiAD 試験、安全性解析対象集団）

	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
有害事象の区分 [b]	オラパリブ 300 mg bd 205 例	医師が選択した化学療法 [c] 91 例	オラパリブ 300 mg bd 15 例	医師が選択した化学療法 [c] 8 例
有害事象発現例数	37 (18.0)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
治験薬と関連性のある有害事象 [d]	3 (1.5)	2 (2.2)	0	0
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	1 (1.1)	0	0
治験薬の休薬/投与延期に至った有害事象	3 (1.5)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

a グループ化事象は、咳嗽及び湿性咳嗽から成る。
b 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
c カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。ただし、日本人集団においてはビノレルビンが選択された患者はいなかった。
d 治験担当医師による判断。
bd：1 日 2 回、CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.2.22b、及び日本人における表 11.3.2.2j、表 11.3.2.3j、表 11.3.2.7j、表 11.3.2.9.1j、表 11.3.2.9.2j、表 11.3.4.1.1.1j、表 11.3.5.1.1j から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

曝露期間で調整した発現率においても、両群間で差が認められた（咳嗽［単一の基本語］の 1000 患者・年あたりの発現率はオラパリブ群で 239.5 に対し化学療法群では 146.8、表 12参照）。更に、ベースラインで現病歴として咳嗽が認められていた患者の割合は、オラパリブ群（16 例、7.8%）と化学療法群（8 例、8.2%）で同程度であり（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.12.3）、ベースラインで呼吸器転移が認められた患者の割合（オラパリブ群で 108 例［52.7%］、化学療法群で 45 例［46.4%］）及び胸水転移が認められた患者の割合（オラパリブ群で 31 例［15.1%］、化学療法群で 11 例［11.3%］）も両群間で同程度であった（第 5 部

3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.1.11 参照）。咳嗽の発現頻度の差は、呼吸困難の発現率の不均衡（1000 患者・年あたりの発現率はオラパリブ群で 99.4、化学療法群で 254.1）又は上気道感染の発現率の不均衡（それぞれ 168.6 及び 233.6［表 12及び第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2］）によるものでもないと考えられた。

OlympiAD 試験で報告された咳嗽のほとんどは重症度が CTCAE グレード 1 であった。オラパリブ群で咳嗽が発現した患者 35 例のうち、24 例（68.6%）の事象は CTCAE グレード 1 であり、11 例（31.4%）の事象は CTCAE グレード 2 であった。オラパリブ群で湿性咳嗽が発現した患者 4 例のうち、3 例の事象は CTCAE グレード 1 であり、残る 1 例の事象は CTCAE グレード 2 であった。化学療法群で咳嗽が発現した患者 6 例のうち、5 例の事象は CTCAE グレード 1 であり、残る 1 例の事象は CTCAE グレード 2 であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.6）。OlympiAD 試験で CTCAE グレード 3 の咳嗽の報告はなく、永続的な投与中止に至ることもなかった。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで、CTCAE グレード 3 の咳嗽の発現は 2 例に過ぎなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.1.4）。咳嗽の発現とオラパリブの投与期間に関連性は認められなかった。OlympiAD 試験のオラパリブ群では、有害事象としての咳嗽は試験期間を通して認められ（発現までの中央値は 3.12 カ月［範囲 0.20～19.45 カ月］）、オラパリブ投与で最初に発現した事象の大多数（37 例中 28 例）は消失した（持続期間中央値は 1.02 カ月；第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.7.22）。有害事象としての咳嗽が発現してそれに対する治療を受けた患者の割合は、化学療法群（6 例中 1 例［16.7%］）に比較しオラパリブ群（37 例中 17 例［45.9%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

咳嗽（グループ化用語）が発現した患者の大多数は転帰が回復/消失であり（37 例中 26 例［70.3%］）、残りは未回復/未消失であった（37 例中 11 例［29.7%］）（咳嗽が複数回発現した患者では最も悪い転帰を記録した）。最初に発現した有害事象としての咳嗽が消失した 28 例では、大多数（24 例［85.7%］）が投与継続中に消失しており、残りは 30 日間の追跡期間中（1 例［3.6%］）又は投与中止後（3 例［10.7%］）に消失した（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.5.8.2 及び表 2.7.4.1.5.8.3 参照）。

オラパリブのカプセル剤を使用した卵巣癌患者を対象とする第 II 相試験（D0810C00019 試験［試験 19］）では、咳嗽（単一の基本語）の発現頻度（絶対値）に同じく群間でやや不均衡が認められたが（オラパリブ群 24 例［17.6%］、プラセボ群 13 例［10.2%］）、曝露期間で調整した発現率では不均衡が認められなかった（それぞれ 1000 患者・年あたり 161.0 及び 177.6）（試験 19 の治験総括報告書 表 11.3.2.2.13.b 参照）。

卵巣癌患者を対象とした主要な第 III 相試験（SOLO2）では、咳嗽（単一の基本語）の発現頻度（絶対値）（オラパリブ群 33 例［16.9%］、プラセボ群 5 例［5.1%］）及び曝露期間で調整した発現率（それぞれ 1000 患者・年あたり 132.9 及び 64.4）の双方で不均衡が認められた（第 5 部 3.5.4 項、SOLO2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2.2 参照）。

オラパリブの大規模な無作為試験の 2 試験（OlympiAD 試験及び SOLO2 試験）で咳嗽の発現頻度に不均衡が認められたことから、リムパーザ錠の添付文書（案）に副作用として咳嗽を記載しているが、この副作用がオラパリブのベネフィット-リスク・プロファイルに影響を及ぼすことはないと考えた。

2.7.4.6.1.20 肺臓炎

肺臓炎については、投与期間中及び最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に限って情報を収集しており、30 日間の追跡調査期間終了後についての情報は収集していない。原データによると、

OlympiAD 試験ではオラパリブ群の 1 例（[redacted]）に肺臓炎が発現した。この事象について以下に簡単に記載する。

- 被験者 [redacted]（非日本人）は 5[redacted] 歳の女性患者で、人種は「その他」（ヒスパニック又はラテン系ではない）であった。実施医療機関の検査及び Myriad 検査の双方で *BRCA1* の病的変異について陽性であることが確認され、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与群に無作為割付けされた。試験 419 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の規定の画像評価時に、肺臓炎の有害事象（CTCAE グレード 1）が確認された。無症候性であったことから重篤ではないと判定されたが、治験薬投与との関連性ありと判断された。有害事象の肺臓炎が原因で、試験 423 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にオラパリブの投与を中断した（同日は OlympiAD 試験の主要解析のためのデータカットオフ日でもあった）。したがって、この有害事象はデータカットオフ日の時点で未回復/未消失であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.1、付録 12.2.4.2.1、付録 12.2.7.1.1、付録 12.2.5.1.1 参照）。しかしながら、データカットオフ日以降にこの患者について更に調査したところ、この事象の肺臓炎というのは誤診であり、病勢進行に関連する事象であることが判明した。

臨床プログラムにおける肺臓炎の発現例数及び発現率を表 58に示す。より大規模な併合データ（臨床プログラム全体の併合データ）における肺臓炎の発現率は 0.53%であった。

表 58　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎発現の要約

	TEAE[a]			
	オラパリブ		医師が選択した化学療法[b]	
データ引用元	症例数	発現率	症例数	発現率
OlympiAD オラパリブ 205 例 医師が選択した化学療法 91 例	0	0	0	0
オラパリブ単独投与全用量併合データ オラパリブ投与 1885 例	8	0.42%	該当なし	該当なし
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ投与 6558 例	35	0.53%	該当なし	該当なし

a　TEAE は、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
TEAE：治療下で発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

2016 年 12 月 15 日までに、臨床開発プログラム（アストラゼネカ社が実施した試験、医師主導試験、グループ共同試験及び Managed Access Programme を含む）でオラパリブが投与されたと推定される 6558 例中 35 例で肺臓炎が報告されており、肺臓炎の推定累積発現率は 0.53%であった。肺臓炎が報告された 35 例のうち 8 例はオラパリブの全用量段階の単独投与併合データからの報告例であり、その他の内訳は、実施中の医師主導単独投与試験での 1 例、Managed Access Programme での 2 例、プラセボ対照盲検単独投与の 2 試験での 6 例、オラパリブ併用投与試験での 12 例、医師主導併用投与試験での 6 例であった。なお、盲検下で投与中の患者での肺臓炎発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出した。アストラゼネカ社が実施した他の治療とオラパリブの併用試験で発現した肺臓炎 12 例のうち 4 例が死亡に至った（オラパリブとドキソルビシン併用の 2 例［小細胞肺癌及び乳癌各 1 例］、オラパリブとアビラテロン併用投

与の 1 例［前立腺癌］及びオラパリブと放射線療法併用の 1 例［小細胞肺癌］）。オラパリブ単独投与試験で肺臓炎により死亡に至った患者は認められなかった。

更に、肺臓炎は実施中のオラパリブの市販後支援プログラムで 3 例、また、実施中の試験の比較対照群（パクリタキセル）で 3 例報告されているが、いずれも死亡に至った患者は認められなかった。肺臓炎は市販後調査でも報告されているが、その特徴は単独投与の臨床試験で報告された事象と同様であった。

オラパリブの投与と肺臓炎の発現との因果関係は確立されていない。報告源を問わず、報告されている肺臓炎の事象について一貫した臨床的な傾向は認められず、対象疾患である癌種（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの 687 例中の 2 例は肺癌）、呼吸器系の基礎疾患、併存疾患、喫煙歴、癌に対する化学療法や放射線療法等、多数の交絡因子が存在していた。オラパリブの臨床試験プログラムにおける肺臓炎の発現率は、肺癌患者に関する公表データ（Raghu et al 2006、Stalberg et al 2012）並びに乳癌及び卵巣癌をはじめとする進行固形癌患者に関する社内解析（CaCom-Database 2010 年 3 月）に基づく癌患者での予測発現率と一致していた。間質性肺疾患についてはオラパリブの投与との因果関係は確立されていないものの、オラパリブの臨床プログラム全体を通してデータを検討した結果、添付文書（案）の「重大な副作用」に記載して注意喚起を行うこととする。

2.7.4.6.2　重要な潜在的リスク

MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍は、医薬品リスク管理計画で重要な潜在的リスクとされている。MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍については、オラパリブの最終投与 30 日後以降は生存状況追跡調査期間中も専用の安全性質問票を用いて情報を収集した。

MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍は発現頻度が低いことから、これらの重要な潜在的リスクの特性を明らかにするにあたっては、その推定の感度及び精度を高めるため、OlympiAD 試験及び錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データに加えてカプセル剤を用いた試験を含めたより大規模な併合データも用いて検討した。本項では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られたこれらの事象に関する検討結果を要約する。ここで使用する併合データの詳細については2.7.4.2.1.1項に記載したが、概略は以下のとおりである。

- **オラパリブの全用量段階の単独投与併合データ（1885 例）**：用量を問わず、単独投与の臨床試験においてオラパリブ単独投与（錠剤又はカプセル剤）を少なくとも 1 回受けた患者全例のデータ。錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データの患者は全例が、このオラパリブの全用量段階の単独投与併合データに含まれる。
- **2016 年 12 月 15 日時点での臨床プログラム全体データ（6558 例）**：表 1に示す試験のすべて、他の抗癌剤との併用でオラパリブを投与した試験、医師主導試験及び Managed Access Programme から得たデータを含む。

オラパリブの重要な潜在的リスクとなる発現頻度の低い事象が発現した患者の完全な臨床像を得るため、複数のデータ源からの情報を使用した。一般に、重篤な有害事象として報告された事象は、アストラゼネカ社の臨床データベースと安全性データベースに記録される（前者は試験の解析目的で固定済みのデータベースであるが、後者は随時更新型のデータベースであり、そのデータは新たな情報が入力されるごとに変更される可能性がある）。

患者の安全性追跡調査期間終了後、進行中の試験のデータカットオフ日以降、又は試験完了以降に発現した事象については、アストラゼネカ社の安全性データベースから報告を入手した。こ

れらの報告の人口統計学的特性、ベースラインの病歴、有害事象及び臨床検査データについては、臨床データベースの情報を使用した。

2.7.4.6.2.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

OlympiAD 試験では、両群とも投与期間及び 30 日間の追跡調査期間のすべての期間において、骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 及び表 11.3.2.4 参照）。表 59に、オラパリブの全用量段階の単独投与併合データにおける、またオラパリブの臨床プログラム全体における有害事象としての MDS/AML の発現例数及び発現率を示す。乳癌を治療した患者における二次性 MDS/AML の発現頻度については、複数の試験で推定されている。Leone らの 1999 年の総説では、4 試験における治療に関連した二次性骨髄腫瘍の発現率が 0.11～1.79%とされている（Leone et al 1999）。SEER レジストリを用いた最近の試験では、乳癌患者における二次性 MDS/t-AML の発現率が 0.15%（470/306,691 例）と推定された（Kalis et al 2015、Kaplan et al 2013）。

表 59 オラパリブの臨床プログラムにおける有害事象としての MDS/AML 発現の要約

	TEAE[a] + 30 日間の追跡調査後の有害事象			
	オラパリブ		医師が選択した化学療法[b]	
データ引用元	発現件数	発現率	発現件数	発現率
OlympiAD オラパリブ 205 例 医師が選択した化学療法 91 例	0	0	0	0
オラパリブ単独投与全用量併合データ オラパリブ投与 1885 例	21	1.11%	該当なし	該当なし
臨床プログラム全体の併合データ オラパリブ投与 6558 例	32	0.49%	該当なし	該当なし

a TEAE は、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象。
b カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、TEAE：治療下で発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 及び表 11.3.2.4 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

オラパリブの全用量段階の単独投与併合データで報告された MDS/AML は 21 例であり、その内訳は、試験 42 が 6 例、SOLO2 試験が 4 例、試験 09、試験 12、試験 19、試験 24 及び試験 41 が各 2 例、試験 02 が 1 例であった。

21 例中 20 例は卵巣癌、腹膜癌又は卵管癌患者であり、他の 1 例は乳癌患者であった。また、*BRCA* 変異状態は、*BRCA* 変異陽性が 19 例、g*BRCA* 野生型が 1 例、*BRCA* 変異状態不明が 1 例であった。

21 例中 17 例で死亡が報告された。死亡例のうちの 13 例では MDS/AML 又は骨髄形成異常が主要死因又は二次的死因と報告された。21 例中 7 例では MDS/AML は未回復であり、そのうち 4 例は他の原因による死亡例であった。慢性骨髄単球性白血病が発現した 1 例は、診断から 320 日後に同種移植を受けて回復した。

21 例中 20 例については診断日が報告されており、診断された時期はオラパリブ投与開始後 37～1783 日（中央値 658 日）であった。これらのうち 7 例はオラパリブ投与中に診断されており、

13 例はオラパリブの投与中止後に診断された（中止後 4～380 日、中央値 24 日）。オラパリブの投与期間は 125～1773 日（中央値 547 日）であった。

臨床開発プログラム全体でオラパリブが投与された患者（すなわち組織化されたデータ収集システムを利用してオラパリブ投与例の分母として利用可能な他の抗癌剤との併用投与試験、医師主導試験及び Managed Access Programme のオラパリブ投与例を含む）として、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日時点で 6558 例のデータが集積されている。この臨床開発プログラムでオラパリブが投与されたと推定される 6558 例中 32 例で MDS/AML が報告されており、MDS/AML の推定累積発現率は 0.50%であった。MDS/AML が報告された 32 例のうち 21 例はオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでの報告例であり、それ以外の報告例の内訳は、実施中の非盲検単独投与試験での 1 例、継続中の Managed Access Programme での 1 例、オラパリブの併用投与試験での 7 例（そのうち 6 例は医師主導試験）、プラセボ対照盲検単独投与試験での 2 例であった。なお、盲検下で投与中の患者での MDS/AML 発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出した。

更に、MDS/AML は実施中のオラパリブの市販後支援プログラムで 10 例、また、実施中の試験の比較対照群（ドキソルビシン）で 2 例報告されている。MDS/AML は市販後調査でも報告されているが、その特徴は単独投与の臨床試験で報告された事象と同様であった。

OlympiAD 試験のデータから、オラパリブを投与しても MDS/AML の発現頻度は低いままであることが明らかになった。オラパリブの全用量段階の単独投与併合データで MDS/AML が発現した患者は、いずれも MDS/AML 発症に潜在的に寄与する因子を有していた。すなわち、全例に DNA に損傷を与える薬剤を用いたレジメンによる化学療法歴があり、多くの被験者は、複数年にわたりカルボプラチン、タキサン系、アントラサイクリン系、他のアルキル化剤、DNA に損傷を与える薬剤、放射線療法等の複数の治療法を用いた化学療法歴を有していた。

オラパリブと MDS/AML の発症又は進行との因果関係は明らかになっていない。卵巣癌患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（SOLO2）における MDS/AML の発現頻度から、対象疾患におけるオラパリブの長期投与中及びその後の追跡調査中の MDS/AML の発現頻度は、オラパリブ投与例とプラセボ投与例で同程度であったことが再確認されている。

- SOLO2 試験では、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に、オラパリブ群では 1 例が MDS を発症し、1 例が AML を発症したが、[redacted]。SOLO2 試験の 30 日間の追跡調査期間終了後に、更に 6 例の患者が MDS/AML 又は慢性骨髄単球性白血病を発症しており、その内訳は SOLO2 試験でオラパリブ群に無作為割付けされた患者が 2 例、プラセボ群に無作為割付けされた患者が 4 例であった（第 5 部 3.5.4 項、SOLO2 試験の治験総括報告書［データカットオフ：2016 年 9 月 19 日］、表 11.3.4.2.1 及び付録 12.2.7.1.1 参照）。

第 III 相試験プログラムでは追加の安全対策を設けており、オラパリブの市販後もこの安全対策を実施することとしている。すなわち、試験への組入れ前又は投与開始前には特定の血液学的検査値の確認を必須とし、また、投与中は定期的なモニタリングを実施して血液学的検査値に異常があれば早期に検出する対応を取ることとした。血球減少症が持続する場合には、血液病専門医による診察及び骨髄検査の実施を考慮すべきである。MDS の診断が確定した場合は、オラパリブの投与を中止するとともに、重篤な有害事象として当該事象、治療、経過及び転帰を報告することとした。

臨床試験では、生存確認のための 3 カ月ごとの電話連絡時に、MDS/AML 発現について治験担当医師が患者に具体的に質問し、発現例があれば必ず重篤な有害事象として報告することとした（オラパリブ投与中止後に MDS/AML を発現する症例も報告されているため）。独立データモニ

タリング委員会は、被験者の安全を確保するため、試験期間中においても安全性データの盲検解除下でのレビューを行った。

添付文書（案）では、MDS/AML はその他の注意として注意喚起している。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフとした MDS/AML に関する最新の解析結果から、MDS/AML のリスクを最小化するための対策は適切であると考えられる。MDS/AML については、今後も綿密な監視を継続する。

2.7.4.6.2.2 二次性悪性腫瘍

OlympiAD 試験で、器官別大分類「良性、悪性及び詳細不明の新生物」について検討したところ、投与期間中に、この分類に該当する事象がオラパリブ群では 4 例（2.0%）、化学療法群では 1 例（1.1%）に発現していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 参照）。更に、化学療法群の 1 例（[redacted]［非日本人］）で最終投与から 35 日後の追跡調査期間中に有害事象（腫瘍疼痛）が報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4 及び付録 12.2.7.1.1）。ただし、下記の事象は付記の理由により除外した。

- 腫瘍疼痛：オラパリブ群 3 例及び化学療法群 2 例（オラパリブ群の 2 例及び化学療法群の 2 例は CTCAE グレード 1、オラパリブ群の残る 1 例は CTCAE グレード 2；第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.6 及び付録 12.2.7.1.1 参照）

したがって、二次性悪性腫瘍の可能性があるのはオラパリブ群の 1 例（0.5%）のみとなり、化学療法群にはなかった。オラパリブ群の当該患者の有害事象は、CTCAE グレード 1 の表皮内悪性黒色腫であった。これは、黒色腫の既往歴がある患者での事象であり、重篤なものではなかった。この事象の詳細を表 60に示す。

表 60 OlympiAD 試験で発現した二次性悪性腫瘍の可能性がある事象

事象	被験者番号	投与群	発現日	CTCAE グレード /重篤性 /因果関係	転帰
表皮内悪性黒色腫	[redacted]（非日本人）	オラパリブ	458	1 /なし /なし	回復。有害事象の持続期間は 1 日。当該被験者には、50 日目以降オラパリブを 1 日 2 回、250 mg に減量して投与。その後、無力症の有害事象により 10 日間の休薬。オラパリブ投与は 682 日目に病勢進行により中止された。

CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1.1、付録 12.2.7.1.1 及び付録 12.2.7.1.2 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

OlymiAD 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況を開発プログラムの他試験と比較した（表 61）。オラパリブ投与例の大規模な併合データにおける二次性悪性腫瘍の発現率は 2.0%より低かった。

二次性悪性腫瘍が発現した患者は、いずれも二次性悪性腫瘍の発現に対する説明可能な他の寄与因子が認められた。すなわち、*BRCA* 変異（*BRCA1* 又は *BRCA2*）の確認、癌の既往歴又は乳癌

の家族歴、DNA 傷害性の白金製剤を含む化学療法、タキサン系、アントラサイクリン系、他のアルキル化剤及び DNA 傷害剤等の化学療法の複数サイクルによる前治療歴、放射線療法の前治療歴等を有していた。

表 61　　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍発現の要約

	TEAE[a] + 30 日間の追跡調査後の AE			
	オラパリブ		医師が選択した化学療法[b]	
データ引用元	症例数	発現率	症例数	発現率
OlympiAD	1	0.5%	0	0
オラパリブ 205 例				
医師が選択した化学療法 91 例				
オラパリブ単独投与全用量併合データ	24	1.27%	該当なし	該当なし
オラパリブ投与 1885 例				
臨床プログラム全体の併合データ	43	0.66%	該当なし	該当なし
オラパリブ投与 6558 例				

a　TEAE は、投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現した事象。
b　カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択した。
TEAE：治療下で発現した有害事象
第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 から引用（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）。

オラパリブの全用量段階の単独投与併合データで報告された 24 例の事象のうち 12 例は皮膚癌であり、その内訳は基底細胞癌（6 例）、皮膚有棘細胞癌（2 例）、詳細不明の癌（2 例）及び悪性黒色腫（2 例）であった。皮膚以外の癌は、乳癌（4 例）、消化器癌（3 例）、膀胱癌、肺癌、骨髄腫、甲状腺癌及び口腔扁平上皮癌（それぞれ 1 例）であった。皮膚以外の癌は、結腸癌（医師報告用語：虫垂癌）の 1 例を除きいずれも重篤な有害事象であった。オラパリブの全用量段階の単独投与併合データにおける二次性悪性腫瘍の 24 例のうち、19 例では *BRCA* 変異が確認され、1 例は g*BRCA* 野生型、4 例は *BRCA* 変異状態不明であった。

臨床開発プログラム全体でオラパリブが投与された患者（すなわち他の抗癌剤との併用投与試験、医師主導試験及び Managed Access Programme のオラパリブ投与例を含む）としては、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日時点で 6558 例のデータが集積されている。この臨床開発プログラムでオラパリブが投与されたと推定される 6558 例中 43 例で二次性悪性腫瘍が報告されており、二次性悪性腫瘍の推定累積発現率は 0.66%であった。二次性悪性腫瘍が報告された 43 例のうち 24 例はオラパリブの全用量段階の単独投与併合データでの報告例であり、それ以外の報告例の内訳は、SOLO2 試験でデータカットオフ日以降に報告された追加事象の 1 例（形質細胞性骨髄腫）、実施中の医師主導単独投与試験での 1 例、オラパリブ併用投与試験での 6 例、プラセボ対照盲検単独投与試験での 11 例であった。なお、盲検下で投与中の患者での二次性悪性腫瘍発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出した。更に、二次性悪性腫瘍は実施中のオラパリブの市販後支援プログラムで 2 例、また、実施中の試験の比較対照群（パクリタキセル）で 2 例報告されている。二次性悪性腫瘍は市販後調査でも報告されているが、その特徴は単独投与の臨床試験で報告された事象と同様であった。

オラパリブの臨床試験に組み入れられた患者は既に白金製剤を含む化学療法の複数サイクルによる前治療歴があった。癌が診断されてから二次性悪性腫瘍が発現するまでの期間は一般に数年単位であり、オラパリブ投与期間と重なっていた。二次性悪性腫瘍の発現にオラパリブが関与した可能性を除外することはできないものの、いずれの患者においても他の寄与要因が認められた。

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与に関する長期安全性追跡データは限られている（表 7）。

オラパリブと二次性悪性腫瘍の発症との因果関係は明らかになっていない。しかしながら、いずれの患者においても二次性悪性腫瘍の発症について説明可能な他の寄与因子が認められた。すなわち、確認されている *BRCA* 変異、放射線療法による治療、カルボプラチン、タキサン系、アントラサイクリン系、他のアルキル化剤及び DNA 傷害剤を含む広範な化学療法による前治療等である。二次性悪性腫瘍については、今後も綿密な監視を継続する。

2.7.4.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

OlympiAD 試験では、オラパリブ群又は化学療法群でバイタルサイン又は身体的所見の安全性項目に予期しない変化は認められず、安全上の懸念をもたらす個別の異常値もなかった。試験期間中に拡張期血圧及び収縮期血圧の顕著な変動はなく、平均値及び中央値は安定した推移を示し、オラパリブ群と化学療法群で一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiAD 試験の治験総括報告書表 11.3.8.1.1.2）。

2.7.4.7.1 オラパリブの QT/QTc に対する影響の概要

QT 及び QTc については、オラパリブ臨床試験プログラムの一環として既に評価が行われており、それにより問題となる安全性シグナルはないことが確認されている。OlympiAD 試験から得られた QT/QTc データは、他の試験のデータと一致している。

2.7.4.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.8.1 内因性要因

特別な集団での安全性評価を行うための十分な患者数を確保するため、本項では OlympiAD 試験ではなく錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データをデータソースとして利用する。併合データには、乳癌をはじめ幅広い固形癌の患者が含まれている。母集団薬物動態モデルのデータも含める。

内因性要因には、性別、年齢、人種、腎機能障害及び肝機能障害の影響が含まれる。

2.7.4.8.1.1 性別の影響

乳癌に罹患するのはほとんどが女性であるものの、OlympiAD 試験の患者の 7 例が男性であった（オラパリブ群 5 例［2.4%］、化学療法群 2 例［2.2%］）（表 8）。OlympiAD 試験の少数の男性患者から得られたデータを検討した結果、オラパリブの安全性プロファイルに男女間で相違はなかった。

2.7.4.8.1.2　　年齢の影響

オラパリブの安全性プロファイルに、65 歳未満と 65 歳以上の患者の間で、また 65～74 歳、75～84 歳の年齢区分間で大きな相違はなかった。85 歳以上の患者はいなかった。表 62に患者の年齢別の有害事象分布を示す。

表 62　　有害事象の年齢区分別の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

	例数（%）			
	64 歳以下 541 例	65～74 歳 117 例	75～84 歳 29 例	85 歳以上 0 例
有害事象	528 (97.6)	114 (97.4)	28 (96.6)	0
重篤な有害事象 [a]	94 (17.4)	27 (23.1)	6 (20.7)	0
死亡に至るもの [b]	1 (0.2)	1 (0.9)	0	0
入院／入院の延長が必要となるもの	90 (16.6)	23 (19.7)	6 (20.7)	0
生命を脅かすもの	10 (1.8)	2 (1.7)	0	0
障害・機能不全に陥るもの	3 (0.6)	0	0	0
重大な医学的事象	25 (4.6)	5 (4.3)	1 (3.4)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	35 (6.5)	8 (6.8)	3 (10.3)	0

a.　複数の基準に該当する事象があるため、重篤な有害事象と各基準の合計は一致しない。
b　オラパリブ投与終了後 30 日以内に死亡に至った事象。
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.13.1、及び表 2.7.4.1.6.1.4 から引用（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

いずれの年齢区分でも、有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、65 歳未満及び 65～74 歳に比較し 75～84 歳でやや高かった。入院又は入院期間が延長した患者の割合は、年齢が高いとやや高くなっていた（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.13.1）。死亡に至った有害事象は、65 歳未満で 1 件、65～74 歳で 1 件報告された（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.6.1.4）。

基本語別有害事象の大多数について、65 歳未満と 65～74 歳又は 75～84 歳とを比較したところ、発現頻度に差は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.6.2.4）。65～74 歳又は 75～84 歳と比較して 65 歳未満で発現頻度が高かった（差が 5%以上であった）有害事象は、ALT 増加、頭痛及び悪心に限られた。

65 歳未満と比較して 65～74 歳で発現頻度が高かった（差が 5%以上であった）有害事象は、疲労及び尿路感染であった。65 歳未満と比較して 65～74 歳で発現頻度が低かった（差が 5%以上であった）有害事象は、白血球減少症、好中球減少症、味覚異常及び嘔吐であった。

65 歳未満と比較して 75～84 歳で発現頻度が高かった（差が 5%以上であった）有害事象は、関節痛、便秘、食欲減退、味覚異常、呼吸困難、労作性呼吸困難、疲労、血尿、低マグネシウム血症、低血圧、倦怠感、筋力低下、咽頭炎、血小板減少症及び上気道感染であった。65 歳未満と比較して 75～84 歳で発現頻度が低かった（差が 5%以上であった）有害事象は、貧血、AST 増加、咳嗽、消化不良、不眠症、筋痙縮、好中球数減少、鼻咽頭炎、発熱、発疹、口内炎及び白血球数減少であった。

高齢者にとって重要な有害事象を器官別大分類別、年齢別に表 63に示す。

表 63　高齢者にとって重要な有害事象（SOC/SMQ）の年齢区分別の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

	例数（%）			
	64 歳以下 541 例	65～74 歳 117 例	75～84 歳 29 例	85 歳以上 0 例
有害事象発現例数	528 (97.6)	114 (97.4)	28 (96.6)	0
精神障害（SOC）	98 (18.1)	19 (16.2)	5 (17.2)	0
事故および損傷（SMQ）	35 (6.5)	4 (3.4)	2 (6.9)	0
心臓障害（SOC）	27 (5.0)	10 (8.5)	1 (3.4)	0
血管障害（SOC）	48 (8.9)	17 (14.5)	2 (6.9)	0
中枢神経系血管障害（SMQ）	3 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症（SOC）	237 (43.8)	55 (47.0)	12 (41.4)	0
QOL 低下（PT）	0	0	0	0
起立性高血圧及び意識消失、転倒、黒くらみ、失神、浮動性めまい、運動失調、骨折の合計	62 (11.5)	19 (16.2)	2 (6.9)	0

MedDRA：ICH 国際医薬品用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類、QOL：生活の質
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.13.1、表 2.7.4.1.13.2、表 2.7.4.1.13.3、表 2.7.4.1.13.4 及び表 2.7.4.1.6.2.4 から引用（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

2.7.4.8.1.3　人種の影響

オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで、白人と白人以外の患者におけるオラパリブの安全性プロファイルは概ね類似していたが、白人以外の患者は少数であった。臨床試験プログラムにおいて 300 mg 1 日 2 回でオラパリブを単独投与された白人以外の患者は 125 例であり、その内訳はアジア系が 112 例（89.6%）と多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5 例（4.0%）、その他の人種が 7 例（5%）であった（アストラゼネカ社の社内データ）。白人以外の患者の例数は少なく、錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データで患者の 18.2%（125/687 例）にすぎなかったが、この 125 例の白人以外の患者の安全性データを検討した結果、その忍容性プロファイルは、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与例全体でのプロファイルと同様であった。白人以外の患者で比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心(55.2%)、貧血（44.0%）、嘔吐（28.0%）、疲労及び食欲減退（各 27.2%）であった。白人以外の患者に関する安全性データの詳細は第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.2 に示した。

表 64　有害事象の人種別（全体集団及び白人以外の患者）の発現状況（錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ）

有害事象の区分 [a]	すべての患者（進行固形腫瘍）687 例	白人以外の患者 [b] 125 例
有害事象発現例数	670 (97.5)	120 (96.0)
治験薬と関連性のある有害事象 [c]	595 (86.6)	112 (89.6)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	249 (36.2)	53 (42.4)
死亡に至った有害事象	2 (0.3)	1 (0.8)
重篤な有害事象（転帰が死亡である事象を含む）	127 (18.5)	24 (19.2)
治験薬の減量に至った有害事象	129 (18.8)	24 (19.2)
治験薬の休薬／投与延期に至った有害事象	220 (32.0)	38 (30.4)
治験薬の治験薬の投与中止に至った有害事象	46 (6.7)	9 (7.2)

a　同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。
b　白人以外の患者 125 例のうち、5 例が黒人、112 例がアジア系、7 例が「その他」の人種であった。
治験薬投与開始日から投与終了後 30 日以内に発現した有害事象を集計した。
CTCAE：有害事象共通用語規準
第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 錠剤 300 mg 1 日 2 回併合データ 表 2.7.4.1.1.1 及び表 2.7.4.1.11.1 から引用（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

白人患者と比較して白人以外の患者で発現頻度が高かった（差が 5%以上であった）有害事象は、ALT 増加、貧血、AST 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、倦怠感、好中球数減少、血小板数減少、口内炎、上気道感染及び白血球数減少であった。白人患者と比較して白人以外の患者で発現頻度が低かった（差が 5%以上であった）有害事象は、腹痛、上腹部痛、不安、無力症、背部痛、下痢、味覚異常、疲労、頭痛、悪心、末梢性浮腫、尿路感染及び嘔吐であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.2 参照）。白人患者と比較して白人以外の患者で発現頻度が高かった（差が 5%以上であった）CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、貧血、好中球数減少及び白血球数減少であった（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.3 参照）。白人患者と比較して白人以外の患者で発現頻度が高かった（差が 5%以上であった）用量変更に至った有害事象は、貧血及び白血球数減少に限られた（第 5 部 3.5.3.4 項、ISS 表 2.7.4.1.11.4 参照）。

白人以外の患者の例数は少なく、何らかの結論を得ることは難しい。

2.7.4.8.1.4　ベースラインにおける肝機能障害の影響

2.7.4.8.1.4.1　D0816C00005 試験：肝機能障害者におけるオラパリブの第 I 相試験

重度肝機能障害患者へのオラパリブの使用は推奨されないが、以下に示す成績に基づき軽度又は中等度肝機能障害におけるオラパリブの用量調節は必要ないと考えられた。

ヒトのマスバランス試験（試験 10）でオラパリブは主に代謝により消失することが示されたことから、オラパリブの体内動態への肝機能障害の影響を試験 05 で評価した。

軽度肝機能障害を有する進行固形癌患者におけるオラパリブ（錠剤、300 mg）単回投与後の C_{max} 及び AUC は、肝機能の正常な進行固形癌患者に比べ、それぞれ 13%（幾何最小二乗平均値の比：1.13、90% CI：0.82～1.56）及び 15%（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：0.72～1.83）高い値を示した。中等度肝機能障害を有する進行固形癌患者におけるオラパリブ（錠剤、300 mg）単回投与後の C_{max} は肝機能正常患者に比べ 13%低い値（幾何最小二乗平均値の比：0.87、90% CI：0.63～1.22）を示し、AUC は肝機能正常患者に比べ 8%高い値（幾何最小二乗平均値の比：1.08、90% CI：0.66～1.74）を示した。

オラパリブの曝露量に対する軽度及び中等度肝機能障害による影響は僅か（15%以下）であり、臨床的な影響はないと考えられた。また、肝機能正常患者並びに軽度又は中等度肝機能障害患者におけるオラパリブを単回投与したとき又は 1 日 2 回 12 カ月間反復投与したときの安全性プロファイルに肝機能障害の重症度による著明な差異は認められなかった。

オラパリブの体内動態に対する肝機能障害の影響の詳細情報は臨床薬理試験 2.7.2.3.2.2 項を参照のこと。

2.7.4.8.1.4.2 肝機能障害患者への投与に関する推奨事項

添付文書（案）には、オラパリブの使用上の注意の慎重投与として「重度の肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における使用経験はない。］」と記載する。

2.7.4.8.1.5 ベースラインにおける腎機能障害の影響

2.7.4.8.1.5.1 D0816C00006 試験：腎機能障害者におけるオラパリブの第 I 相試験

重度腎機能障害患者へのオラパリブの使用は推奨されない。中等度腎機能障害患者ではオラパリブの用量を 200 mg 1 日 2 回に減量すべきであるが、軽度腎機能障害患者におけるオラパリブの用量調節は必要ないと考えられた。

腎排泄はオラパリブの主要な消失径路ではなかったが（試験 10）、オラパリブの消失に及ぼす腎機能障害の影響について評価した（試験 06）。試験 06 には、軽度及び中等度腎機能障害患者を組み入れたが、重度腎機能障害患者又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以下）患者は組み入れなかった。試験 06 のデータから、オラパリブの全身曝露量は腎機能正常患者に比べ腎機能障害患者で高い値を示した。ただし、軽度腎機能障害患者での曝露量の増加程度は、臨床的に影響するものとは考えられなかった。中等度腎機能障害患者で推奨される用量調節については2.7.4.8.1.5.2項に記載する。推奨に従ってオラパリブの用量を 200 mg 1 日 2 日に減量すると、腎機能が正常な患者の場合と同程度の曝露量（血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC］で測定）になる。オラパリブの体内動態に対する腎機能障害の影響の詳細情報は 臨床薬理試験 2.7.2.3.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.8.1.5.2 腎機能障害患者への投与に関する推奨事項

添付文書（案）には、オラパリブの使用上の注意の慎重投与として「腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス（CrCL）：30 mL/min 以下）患者における使用経験はない。］」と記載する。

2.7.4.8.2 外因性要因

2.7.4.8.2.1 食事の影響

オラパリブは食後又は空腹時のいずれでも投与可能であり、この点については添付文書（案）にも記載される。試験 04 では患者 60 例にオラパリブ錠を投与し、オラパリブの体内動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価した。

各患者にオラパリブ錠 300 mg を空腹時及び食後の 2 回、休薬期間を挟んで単回経口投与した。AUC の食後／空腹時の比の点推定値より、食後投与（高脂肪食）でオラパリブの曝露は若干増加し（8%）、統計的に有意差が認められた。しかしながら、AUC の点推定値及び 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあり、AUC に食事の影響はないと考えられた。一方、食後投与により最高血漿中濃度（C_{max}）が低下を示し、C_{max} 到達時間もやや遅延した。この吸収率の低下は、食事により胃排出が遅延したためと考えられる。以上のデータから、オラパリブの曝露量は食事による明らかな影響を受けないことが示された。試験 04 の結果の詳細については、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌を適応とする承認申請時に提出した臨床薬理試験 2.7.2.3.3.1 項を参照のこと。

2.7.4.8.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験の詳細情報は *BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌を適応とする承認申請時に提出した臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項を参照のこと。

2.7.4.8.3.1 薬物相互作用－シトクロム P450

オラパリブと強い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用は避け代替薬の使用を検討すること、又はオラパリブの用量減量が推奨される。オラパリブと強い又は中程度の CYP3A 誘導剤の併用については、オラパリブの効果が低減する可能性があるため併用を避けることが推奨される。イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用によるオラパリブ曝露量への影響を評価する臨床試験を実施した。

試験 07 でイトラコナゾール併用の影響を検討した。オラパリブ（錠剤、100 mg）を単独投与、及びイトラコナゾール（200mg 1 日 1 回）が定常状態のときにオラパリブを併用で単回投与し、オラパリブの体内動態への影響を評価した。イトラコナゾール併用によりオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 42%及び 170%増加し、オラパリブの曝露量は顕著な影響を受けた。経口クリアランス及び分布容積は低下したが、終末相半減期は約 15 時間でほとんど変化しなかった。

試験 08 では、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤、600 mg 1 日 1 回）併用がオラパリブ錠剤 300 mg 単回投与時のオラパリブの体内動態に及ぼす影響を検討した。リファンピシン併用によりオラパリブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 71%及び 87%低下し、オラパリブの曝露量は顕著な影響を受けた。経口クリアランス及び分布容積は顕著に増加したが（それぞれ 660%及び 860%）、終末相半減期はほとんど変化しなかった。

試験 07 及び試験 08 から得られたデータを用いて、生理学的薬物動態モデルを構築し、データを外挿して中程度及び弱い CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤がオラパリブ錠剤の曝露量に及ぼす影響を予測した。その結果、弱い CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用においては、オラパリブの曝露量に変化はないと予測された。

添付文書（案）には、オラパリブの相互作用の併用注意として、CYP3A 阻害剤について「副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。」、また、CYP3A 誘導剤について「本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。」と記載する。

2.7.4.8.3.2 薬物相互作用－トランスポーター

オラパリブは *in vitro* で消化管及び胆管の排出トランスポーターP-gp を阻害した。しかしながら、消化管内及び非結合形の門脈血漿中最高濃度はヒト人工腸液における溶解度（[redacted] μM）に達しないと算出された。したがって、仮に相互作用が生じたとしてもその程度は小さいと考えられた。また、PBPK モデル解析において、オラパリブは *in vivo* で P-gp を阻害しないと予測されており、上記考察を支持する結果であった

オラパリブは *in vitro* で多くのトランスポーター（OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K）を阻害し、BCRP（breast cancer resistance protein）に対し弱い阻害作用を示した。これらの臨床上の影響は明らかでないが、オラパリブは OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質の曝露量に影響する可能性がある。

2.7.4.8.3.3 薬物相互作用－内分泌療法剤

オラパリブと内分泌療法剤（タモキシフェン 20 mg 1 日 1 回、アナストロゾール 1 mg 1 日 1 回及びレトロゾール 2.5 mg 1 日 1 回）の薬物相互作用について検討する臨床試験を実施した。タモキシフェン併用でオラパリブの定常状態の曝露量が減少した（約 20～30%）が、この曝露量の減少は臨床的に重要ではないと考えられた。アナストロゾール及びレトロゾールとの併用では、オラパリブの体内動態に影響は認められなかった。また、オラパリブはタモキシフェンの曝露量に僅かに影響を及ぼしたが、アナストロゾール及びレトロゾールには明らかな影響を及ぼさなかった。この試験で検討した内分泌療法剤は今回申請する適応症には関係しないものの、オラパリブ併用により CYP3A の基質であるタモキシフェンの曝露量が若干増加したことから、オラパリブは弱い CYP3A 阻害剤であることを示唆している。

2.7.4.8.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床データにおいて、オラパリブが胚・胎児の生存及び発達に有害作用を及ぼす可能性があることが示されているため（非臨床試験の概括評価 2.4 参照）、オラパリブ試験では妊娠を除外基準の 1 つとして設定している。オラパリブがヒトの乳汁中に排出されるか否かが不明であるため、授乳も除外基準として設定している。したがって、非臨床試験データ及び十分な臨床情報がないことから、妊娠及び授乳時の使用に関する指針は、添付文書（案）「使用上の注意」の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に記載している。授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。

避妊に関する推奨事項

オラパリブには染色体異常誘発性があるため、またオラパリブ又はその代謝物が精液中に移行するか否かが不明であるため、男性患者は、リムパーザ錠による治療中及びリムパーザ錠の最終投与から 3 カ月後までの期間中に妊娠している又は妊娠の可能性がある女性と性交する際にはコ

ンドームを使用しなければならない。男性患者の女性パートナーも、妊娠の可能性がある場合は有効な避妊法を使用しなければならない。男性患者は、リムパーザ錠による治療中及びリムパーザ錠の最終投与から3カ月後までの期間中は精子を提供しないこと。

上記の、男性患者に対する注意事項は、添付文書（案）の「使用上の注意」の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に記載している。

2.7.4.8.5　過量投与

オラパリブには、企図的過量投与の可能性を増大させる特定の作用又は特性はない。オラパリブ錠の最大耐量は300 mg 1日2回である。現在オラパリブ過量投与時における特定の治療法はなく、過量投与時に考えられる症状は確定されていない。過量投与が発生した場合は一般的な支持療法を実施し、発現した有害事象に対する処置は対症療法をもって行うこと。

2.7.4.8.6　薬物乱用

オラパリブは、作用機序、生理活性、薬理活性及び刺激性を有しないことから考えて、薬物乱用の可能性はなく、臨床試験プログラムでもオラパリブが薬物乱用を誘発するとの所見は得られていない。

2.7.4.8.7　離脱症状及び反跳現象

オラパリブは、作用機序、生理活性及び薬理活性から考えて、離脱症状や反跳現象の誘発作用はない。臨床試験プログラムでオラパリブの投与を中止した患者において、離脱症状又は反跳現象は認められなかった。

2.7.4.8.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

オラパリブが自動車運転及び機械操作に及ぼす影響を確認する試験は実施していない。

2.7.4.8.9　長期投与時の安全性

オラパリブ投与期間が2年を超える患者のデータは限られている。2016年12月9日のデータカットオフ時点で、OlympiAD試験の患者の約4分の1がオラパリブの投与を12カ月以上受けており、3例（1.5%）が24カ月以上受けていた（2.7.4.2.1.1.1項参照）。それ以外の完了済み試験では、オラパリブは前治療歴が多い再発癌の患者に投与されていた。

オラパリブの長期曝露データは限られているため、様々な器官系に対する長期毒性の可能性は臨床的見地からは不明である。

2.7.4.8.10　適応外使用

適応外使用（主として他の *BRCA* 変異を有する癌の治療）の報告で新たな安全性所見は特定されていない。

2.7.4.9 市販後データ

アストラゼネカ社は、シグナル検出、定期的な安全性レビュー、患者の安全性に影響を及ぼす可能性がある問題点の特定と評価、及び安全に関わる推奨事項の策定（安全性参照情報の変更を含む）を包括的に実施している。更に、こうした過程で、綿密に監視していく必要がある安全上の問題を特定できるようにしている。安全性シグナルの検出活動としては、市販後の情報源から報告された有害事象のレビュー、及びオラパリブに関連する公表文献のレビューがある。オラパリブの市販後データを定期的にレビューし、新たな所見や傾向がないか注意を払っている。

オラパリブの錠剤は市販されていないため、この剤型の製剤に関する市販後データはない。

オラパリブのカプセル剤は、卵巣癌患者の治療薬として現在世界 50 カ国以上で承認されている。カプセル剤の市販後累積データについては定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER；第 5 部 3.6.1 項）を参照のこと。PBRER（報告対象期間：2016 年 6 月 16 日～2016 年 12 月 15 日）のシグナル評価の結果に基づき、過敏症、発疹及び皮膚炎を副作用と特定し、添付文書（案）に反映させた。

市販後の報告例によっても、オラパリブのベネフィット-リスク・プロファイルに変更は生じていない。アストラゼネカ社は安全性に関する報告を監視し続け、オラパリブのベネフィット-リスク・プロファイルに今後変更が生じた際には適切に報告して管理し、添付文書を適時に改訂していく。

2.7.4.9.1 アクセス・プログラム及び進行中の試験

2016 年 12 月 15 日までに、世界的なアクセス・プログラムで合計 676 例の患者にオラパリブのカプセル剤が投与されている。このアクセス・プログラムとしては、Named Patient Supply Scheme、フランスの一時的使用認可、トルコの例外的使用プログラム、英国の早期アクセス計画、英国の例外的使用プログラム、ドイツの例外的使用プログラム、オランダの例外的使用プログラム、米国の早期アクセス・プログラムがある。この以外に、進行中の多数の臨床試験で患者がオラパリブの錠剤又は盲検下比較対照薬のいずれかを投与されている。

これら進行中の臨床試験の安全性データは、PBRER を参照のこと。現時点で、進行中の臨床試験又はアクセス・プログラムからオラパリブの安全性プロファイルに変更をもたらす新たな又は重要な安全性情報は明らかになっていない。

2.7.4.10 日本人患者における有害事象（OlympiAD 試験以外の試験）

OlympiAD 試験以外に、D081BC00001 試験（試験 01、日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験［錠剤］）で 23 例、D0810C00001 試験（日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験［カプセル剤］）で 12 例、D0810C00041 試験（再発漿液性卵巣癌患者を対象としたカルボプラチン及びパクリタキセルの併用における国際共同第 II 相試験［カプセル剤］）で 6 例、D0816C00002 試験（SOLO2 試験、白金製剤感受性漿液性卵巣癌患者を対象にした第 III 相試験［錠剤］）で 8 例の日本人患者にオラパリブが投与されている。これらの試験で報告された有害事象は、オラパリブの既知の安全性プロファイルから想定されるものであった。

D081BC00001 試験（試験 01）

試験 01 でオラパリブ（錠剤）が投与された日本人進行固形癌患者は 23 例（200 mg 1 日 2 回投与 4 例、300 mg 1 日 2 回投与 19 例）であった。本試験で死亡に至った有害事象の報告はなかった。重篤な有害事象としてイレウス 1 例が報告されたが治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬投与中止に至った有害事象はイレウス 1 例（重篤な有害事象と同一患者）及び好中球数減少/白血球数減少 1 例であった。好中球数減少/白血球数減少は治験薬との因果関係ありと判断された。比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心、食欲減退、貧血、便秘及び白血球数減少であった。有害事象によりオラパリブの休薬が必要であった症例は 2 例であり、その内訳は血小板数減少 1 例（300 mg 1 日 2 回）及び肺炎（300 mg 1 日 2 回）であった。オラパリブの減量が必要であった有害事象は認められなかった。

D0810C00001 試験

D0810C00001 試験でオラパリブ（カプセル剤）が投与された日本人進行固形癌患者は 12 例（100 mg 1 日 2 回投与 3 例、200 mg 1 日 2 回投与 3 例、400 mg 1 日 2 回投与 6 例）であった。本試験で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、悪心、血中クレアチニン増加、ヘマトクリット減少、白血球数減少、リンパ球数減少、赤血球数減少、食欲不振、高血糖及び貧血であった。用量制限毒性評価期以降にオラパリブの減量又は休薬が必要であった症例は 3 例であり、その内訳は休薬及び減量が必要であった貧血 1 例（400 mg 1 日 2 回）、休薬が必要であったアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（100 mg 1 日 2 回）及び貧血 1 例（400 mg 1 日 2 回）であった。

D0810C00041 試験

D0810C00041 試験でオラパリブ（オラパリブ［カプセル剤］とカルボプラチン＋パクリタキセルの併用投与）が投与された日本人再発漿液性卵巣癌患者は 6 例であった。併用投与期において、日本人再発漿液性卵巣癌患者で報告された重篤な有害事象は、薬物過敏症 1 例及び好中球減少症 1 例であり、好中球減少症はオラパリブとの因果関係ありと判断された。オラパリブ投与中止に至った有害事象は、貧血 1 例及び白血球減少症/好中球減少症 1 例であり、これらはいずれもオラパリブとの因果関係ありと判断された。維持投与期においては重篤な有害事象及びオラパリブ投与中止に至った有害事象はなかった。比較的発現頻度の高かった有害事象は、疲労、脱毛症、好中球減少症、悪心、食欲減退及び筋肉痛であった。

D0816C00002 試験（SOLO2 試験）

SOLO2 試験でオラパリブ（錠剤 300 mg 1 日 2 回投与）が投与された日本人卵巣癌患者は 8 例であった。本試験で死亡に至った有害事象はなかった。2 例以上から報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血（4 例）であった。重篤な有害事象としては、腸閉塞、胃癌及び過敏症が 1 例から、またアナフィラキシー反応が 1 例から報告された。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連性なしと判断された（ただし、胃癌との関連性はデータカットオフ後に再考され、ありに変更となった）。オラパリブ投与中止に至った有害事象として四肢痛が 1 例に報告され、治験薬との関連性ありと判断された。比較的発現頻度の高かった有害事象は、貧血、悪心、好中球数減少及び白血球数減少であった。

上記試験の日本人患者集団におけるオラパリブ錠又はオラパリブカプセルの忍容性は概して良好であった。D081BC00001 試験（試験 01）及び D0816C00002 試験（SOLO2 試験）の詳細については、第 5 部 臨床試験報告書、又は 2.7.6 項「個々の試験のまとめ」を参照のこと。

2.7.4.11　臨床的安全性　付録

リムパーザ®錠

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

表目次

表 2.7.4.11.1　有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....5
表 2.7.4.11.2　主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....30
表 2.7.4.11.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....34
表 2.7.4.11.4　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....62
表 2.7.4.11.5　因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....66
表 2.7.4.11.6　因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....77
表 2.7.4.11.7.1　死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....79
表 2.7.4.11.7.2　因果関係の否定できない死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....80
表 2.7.4.11.8.1　重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....81
表 2.7.4.11.8.2　因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....85
表 2.7.4.11.9.1　治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....86
表 2.7.4.11.9.2　因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....88
表 2.7.4.11.10.1　休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....90
表 2.7.4.11.10.2　因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....95
表 2.7.4.11.11.1　減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....98
表 2.7.4.11.11.2　因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....102
表 2.7.4.11.12.1.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....105
表 2.7.4.11.12.1.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....111
表 2.7.4.11.12.2.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....116
表 2.7.4.11.12.2.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....117
表 2.7.4.11.12.3.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....118
表 2.7.4.11.12.3.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)....119

表 2.7.4.11.12.4.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験) 120
表 2.7.4.11.12.4.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験) 121
表 2.7.4.11.12.5.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験) 122
表 2.7.4.11.12.5.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験) 123
表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet) 124
表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy) 143
表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet) 155
表 2.7.4.11.13.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Chemotherapy) 160
表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet) 164
表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy) 173
表 2.7.4.11.13.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet) 180
表 2.7.4.11.13.2.4 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Chemotherapy) 184
表 2.7.4.11.14　注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験) 187

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
bd	Twice daily：1 日 2 回（投与）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0：有害事象共通用語規準 3.0 版
MedDRA/J	The Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese：ICH 国際医薬用語集日本語版

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
有害事象	199 (97.1)	88 (96.7)	15 (100.0)	8 (100.0)
胃腸障害	154 (75.1)	56 (61.5)	13 (86.7)	6 (75.0)
悪心	119 (58.0)	32 (35.2)	11 (73.3)	5 (62.5)
嘔吐	61 (29.8)	14 (15.4)	5 (33.3)	1 (12.5)
下痢	42 (20.5)	20 (22.0)	7 (46.7)	4 (50.0)
便秘	25 (12.2)	12 (13.2)	2 (13.3)	2 (25.0)
消化不良	16 (7.8)	4 (4.4)	0	0
上腹部痛	15 (7.3)	5 (5.5)	0	0
口内炎	15 (7.3)	10 (11.0)	4 (26.7)	1 (12.5)
腹痛	14 (6.8)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
腹部膨満	7 (3.4)	5 (5.5)	0	2 (25.0)
胃食道逆流性疾患	6 (2.9)	0	0	0
鼓腸	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
腹部不快感	3 (1.5)	1 (1.1)	2 (13.3)	0
歯痛	3 (1.5)	0	0	0
下腹部痛	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
裂肛	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
肛門出血	1 (0.5)	0	0	0
腹水	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	4 (4.4)	0	0
嚥下障害	1 (0.5)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.5)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
胃炎	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
歯肉退縮	1 (0.5)	0	0	0
舌痛	1 (0.5)	0	0	0
痔核	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
非感染性歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.5)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.5)	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0
舌痙攣	1 (0.5)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
臍ヘルニア	1 (0.5)	0	0	0
腹部硬直	0	1 (1.1)	0	0
肛門の炎症	0	1 (1.1)	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (1.1)	0	0
齲歯	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
消化器痛	0	1 (1.1)	0	0
歯肉痛	0	1 (1.1)	0	0
舌苔	0	1 (1.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	103 (50.2)	43 (47.3)	6 (40.0)	1 (12.5)
貧血	81 (39.5)	23 (25.3)	6 (40.0)	1 (12.5)
好中球減少症	37 (18.0)	28 (30.8)	0	0
白血球減少症	21 (10.2)	9 (9.9)	0	0
リンパ球減少症	12 (5.9)	1 (1.1)	0	0
血小板減少症	12 (5.9)	5 (5.5)	0	0
赤血球減少症	1 (0.5)	0	0	0
骨髄機能不全	0	1 (1.1)	0	0
有熱性骨髄無形成	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
発熱性好中球減少症	0	3 (3.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	103 (50.2)	56 (61.5)	11 (73.3)	6 (75.0)
疲労	59 (28.8)	21 (23.1)	4 (26.7)	1 (12.5)
発熱	29 (14.1)	16 (17.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
無力症	19 (9.3)	12 (13.2)	0	0
倦怠感	7 (3.4)	4 (4.4)	6 (40.0)	4 (50.0)
インフルエンザ様疾患	5 (2.4)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
粘膜の炎症	5 (2.4)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
末梢性浮腫	4 (2.0)	3 (3.3)	0	0
疼痛	4 (2.0)	0	0	0
腋窩痛	2 (1.0)	0	0	0
胸部不快感	2 (1.0)	0	0	0
悪寒	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.0)	0	0	0
末梢腫脹	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
温度変化不耐症	2 (1.0)	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
歩行障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
全身性浮腫	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
埋込み部位離開	1 (0.5)	0	0	0
炎症	1 (0.5)	0	0	0
局所腫脹	1 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.5)	0	0	0
腫瘤	1 (0.5)	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.5)	0	0	0
適用部位疼痛	0	1 (1.1)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	2 (2.2)	0	0
胸痛	0	1 (1.1)	0	0
埋込み部位疼痛	0	1 (1.1)	0	0
粘膜乾燥	0	1 (1.1)	0	0
血管ステント狭窄	0	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	80 (39.0)	28 (30.8)	11 (73.3)	4 (50.0)
上気道感染	26 (12.7)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)
鼻咽頭炎	15 (7.3)	3 (3.3)	5 (33.3)	1 (12.5)

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
インフルエンザ	11 (5.4)	4 (4.4)	2 (13.3)	1 (12.5)
尿路感染	11 (5.4)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
気管支炎	7 (3.4)	0	1 (6.7)	0
副鼻腔炎	4 (2.0)	3 (3.3)	0	0
膀胱炎	3 (1.5)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
下気道感染	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
気道感染	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
鼻炎	3 (1.5)	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.0)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (12.5)
胃腸炎	2 (1.0)	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.0)	0	0	0
咽頭炎	2 (1.0)	0	0	0
肺炎	2 (1.0)	0	0	0
ウイルス感染	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
創傷感染	2 (1.0)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.5)	0	0	0
細菌感染	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.5)	0	0	0
耳感染	1 (0.5)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5)	0	0	0
遊走性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
眼感染	1 (0.5)	0	0	0
真菌感染	1 (0.5)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	0	0
消化管感染	1 (0.5)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0	0
肺感染	1 (0.5)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0
歯周炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
腎盂腎炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0	0	0
敗血症	1 (0.5)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.5)	0	0	0
白癬感染	1 (0.5)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.5)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.5)	0	0	0
気管炎	1 (0.5)	0	0	0
腟感染	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	0	0	0
胆道性敗血症	0	1 (1.1)	0	0
カンジダ感染	0	1 (1.1)	0	0
結膜炎	0	2 (2.2)	0	0
医療機器関連感染	0	1 (1.1)	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	1 (1.1)	0	0
細菌性上気道感染	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	77 (37.6)	30 (33.0)	4 (26.7)	1 (12.5)
背部痛	24 (11.7)	8 (8.8)	1 (6.7)	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
関節痛	22 (10.7)	8 (8.8)	2 (13.3)	0
筋骨格痛	13 (6.3)	4 (4.4)	0	0
四肢痛	12 (5.9)	3 (3.3)	0	0
筋骨格系胸痛	11 (5.4)	5 (5.5)	0	0
筋肉痛	8 (3.9)	9 (9.9)	1 (6.7)	1 (12.5)
骨痛	7 (3.4)	2 (2.2)	0	0
頚部痛	7 (3.4)	1 (1.1)	0	0
筋力低下	5 (2.4)	1 (1.1)	0	0
椎間板突出	4 (2.0)	0	0	0
筋痙縮	4 (2.0)	4 (4.4)	0	0
脊椎痛	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
側腹部痛	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
尾骨痛	1 (0.5)	0	0	0
関節滲出液	1 (0.5)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.5)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
筋骨格不快感	1 (0.5)	0	0	0
顎痛	1 (0.5)	0	0	0
病的骨折	1 (0.5)	0	0	0
血清反応陰性関節炎	1 (0.5)	0	0	0
腱炎	1 (0.5)	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.5)	0	0	0
椎間孔狭窄	1 (0.5)	0	0	0
変形性関節症	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	72 (35.1)	37 (40.7)	10 (66.7)	6 (75.0)
頭痛	41 (20.0)	14 (15.4)	5 (33.3)	0
味覚異常	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
浮動性めまい	16 (7.8)	7 (7.7)	1 (6.7)	0
傾眠	4 (2.0)	2 (2.2)	1 (6.7)	1 (12.5)
錯感覚	3 (1.5)	3 (3.3)	0	0
痙攣発作	3 (1.5)	0	0	0
異常感覚	2 (1.0)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
ホルネル症候群	2 (1.0)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
感覚鈍麻	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0)	3 (3.3)	0	0
嗅覚錯誤	2 (1.0)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.0)	9 (9.9)	0	4 (50.0)
坐骨神経痛	2 (1.0)	0	0	0
自律神経失調	1 (0.5)	0	0	0
灼熱感	1 (0.5)	0	0	0
中枢痛症候群	1 (0.5)	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.5)	0	0	0
構語障害	1 (0.5)	0	0	0
てんかん	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
不全片麻痺	1 (0.5)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
嗜眠	1 (0.5)	0	0	0
記憶障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.5)	0	0	0
神経痛	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
反回神経麻痺	1 (0.5)	0	0	0
感覚障害	1 (0.5)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	0	0	0
失神	1 (0.5)	0	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.5)	0	0	0
アカシジア	0	1 (1.1)	0	0
注意力障害	0	1 (1.1)	0	0
神経毒性	0	1 (1.1)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
感覚消失	0	1 (1.1)	0	0
中毒性ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	68 (33.2)	37 (40.7)	9 (60.0)	7 (87.5)
白血球数減少	33 (16.1)	19 (20.9)	5 (33.3)	4 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	16 (17.6)	3 (20.0)	2 (25.0)
好中球数減少	23 (11.2)	17 (18.7)	4 (26.7)	5 (62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	15 (16.5)	3 (20.0)	2 (25.0)

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (5.9)	5 (5.5)	0	0
血小板数減少	12 (5.9)	7 (7.7)	2 (13.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (3.9)	3 (3.3)	0	0
体重減少	8 (3.9)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
血中クレアチニン増加	6 (2.9)	0	1 (6.7)	0
リンパ球数減少	5 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
血中ビリルビン増加	3 (1.5)	2 (2.2)	0	0
体重増加	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
アミノ酸濃度増加	1 (0.5)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.5)	0	0	0
血中抗利尿ホルモン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
血中尿素増加	1 (0.5)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
赤芽球数増加	1 (0.5)	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.5)	0	0	0
単球百分率減少	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
ビタミンD減少	1 (0.5)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	1 (1.1)	0	0
肝機能検査値上昇	0	1 (1.1)	0	0
赤血球数減少	0	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (27.8)	22 (24.2)	2 (13.3)	2 (25.0)
咳嗽	35 (17.1)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
呼吸困難	16 (7.8)	10 (11.0)	0	0
口腔咽頭痛	8 (3.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (12.5)
湿性咳嗽	4 (2.0)	0	0	0
鼻漏	4 (2.0)	0	0	0
労作性呼吸困難	3 (1.5)	0	0	0
鼻閉	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
肺塞栓症	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
副鼻腔痛	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
発声障害	1 (0.5)	2 (2.2)	0	1 (12.5)
鼻出血	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
喀血	1 (0.5)	0	0	0
胸水	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
上気道咳症候群	1 (0.5)	0	0	0
胸膜痛	0	2 (2.2)	0	0
代謝および栄養障害	46 (22.4)	16 (17.6)	6 (40.0)	3 (37.5)
食欲減退	33 (16.1)	11 (12.1)	6 (40.0)	3 (37.5)
低カルシウム血症	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
高血糖	4 (2.0)	0	0	0
低アルブミン血症	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.5)	0	0	0
脱水	2 (1.0)	0	0	0
高カリウム血症	2 (1.0)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
葉酸欠乏	1 (0.5)	0	0	0
痛風	1 (0.5)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.5)	3 (3.3)	0	0
低リン酸血症	1 (0.5)	0	0	0
高カルシウム血症	0	2 (2.2)	0	0
過食	0	1 (1.1)	0	0
鉄欠乏	0	1 (1.1)	0	0
多飲症	0	1 (1.1)	0	0
ビタミンD欠乏	0	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	39 (19.0)	40 (44.0)	3 (20.0)	6 (75.0)
発疹	8 (3.9)	4 (4.4)	1 (6.7)	2 (25.0)
脱毛症	6 (2.9)	12 (13.2)	2 (13.3)	1 (12.5)
そう痒症	6 (2.9)	5 (5.5)	0	0
紅斑	5 (2.4)	0	0	0
多汗症	2 (1.0)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
皮膚色素過剰	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
湿疹	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
爪の障害	1 (0.5)	2 (2.2)	0	1 (12.5)
爪ジストロフィー	1 (0.5)	0	0	0
爪破損	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	19 (20.9)	0	3 (37.5)
丘疹	1 (0.5)	0	0	0
点状出血	1 (0.5)	0	0	0
乾癬	1 (0.5)	0	0	0
皮膚感作	1 (0.5)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.5)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.5)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
蕁麻疹	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0
爪変色	0	1 (1.1)	0	0
爪甲剥離症	0	3 (3.3)	0	0
皮膚亀裂	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	27 (13.2)	13 (14.3)	0	1 (12.5)
不眠症	11 (5.4)	7 (7.7)	0	1 (12.5)
不安	8 (3.9)	3 (3.3)	0	0
うつ病	8 (3.9)	4 (4.4)	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	0	0
絶望感	1 (0.5)	0	0	0
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0
気分変化	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
ストレス	1 (0.5)	0	0	0
激越	0	1 (1.1)	0	0
多幸気分	0	1 (1.1)	0	0
眼障害	19 (9.3)	5 (5.5)	2 (13.3)	2 (25.0)

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
霧視	8 (3.9)	2 (2.2)	0	0
眼乾燥	3 (1.5)	0	0	0
複視	2 (1.0)	0	0	0
白内障	1 (0.5)	0	0	0
眼脂	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
眼刺激	1 (0.5)	0	0	0
眼痛	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
角膜炎	1 (0.5)	0	0	0
流涙増加	1 (0.5)	3 (3.3)	0	1 (12.5)
眼充血	1 (0.5)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.5)	0	0	0
光視症	1 (0.5)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
眼の障害	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
生殖系および乳房障害	14 (6.8)	3 (3.3)	2 (13.3)	0
乳房痛	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
不規則月経	5 (2.4)	0	1 (6.7)	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
無月経	1 (0.5)	0	0	0
乳房分泌	1 (0.5)	0	0	0
乳房不快感	1 (0.5)	0	0	0
月経困難症	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
子宮内膜肥厚	1 (0.5)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.5)	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.5)	0	0	0
骨盤痛	0	1 (1.1)	0	0
血管障害	13 (6.3)	13 (14.3)	1 (6.7)	0
ほてり	6 (2.9)	3 (3.3)	0	0
低血圧	2 (1.0)	0	0	0
リンパ浮腫	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
大動脈瘤	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
高血圧	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
塞栓症	0	1 (1.1)	0	0
潮紅	0	1 (1.1)	0	0
血腫	0	3 (3.3)	0	0
蒼白	0	1 (1.1)	0	0
静脈炎	0	1 (1.1)	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (1.1)	0	0
静脈血栓症	0	1 (1.1)	0	0
腎および尿路障害	12 (5.9)	4 (4.4)	2 (13.3)	0
排尿困難	6 (2.9)	2 (2.2)	0	0
水腎症	2 (1.0)	0	1 (6.7)	0
尿意切迫	2 (1.0)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
腎静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0
着色尿	0	1 (1.1)	0	0
血尿	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
腎仙痛	0	1 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (4.9)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
乳房損傷	1 (0.5)	0	0	0
挫傷	1 (0.5)	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.5)	0	0	0
股関節部骨折	1 (0.5)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.5)	0	0	0
外傷後疼痛	1 (0.5)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
放射線損傷	1 (0.5)	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.5)	0	0	0
腱断裂	1 (0.5)	0	0	0
熱傷	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
脛骨骨折	1 (0.5)	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.5)	0	0	0
転倒	0	1 (1.1)	0	0
損傷	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
肉離れ	0	1 (1.1)	0	0
放射線皮膚損傷	0	1 (1.1)	0	0
瘢痕	0	1 (1.1)	0	0
歯牙破折	0	1 (1.1)	0	0
耳および迷路障害	8 (3.9)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
回転性めまい	6 (2.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
耳鳴	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (1.1)	0	0
心臓障害	7 (3.4)	3 (3.3)	0	0
動悸	3 (1.5)	2 (2.2)	0	0
頻脈	3 (1.5)	0	0	0
心房細動	1 (0.5)	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
腫瘍疼痛	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (1.5)	4 (4.4)	0	0
肝嚢胞	1 (0.5)	0	0	0
脂肪肝	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
門脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0
胆管結石	0	1 (1.1)	0	0
肝臓痛	0	2 (2.2)	0	0
免疫系障害	3 (1.5)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.5)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
季節性アレルギー	1 (0.5)	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (1.1)	0	0
薬物過敏症	0	1 (1.1)	0	0
内分泌障害	2 (1.0)	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.5)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1



表 2.7.4.11.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
有害事象	199 (97.1)	88 (96.7)	15 (100.0)	8 (100.0)
胃腸障害	154 (75.1)	56 (61.5)	13 (86.7)	6 (75.0)
悪心	119 (58.0)	32 (35.2)	11 (73.3)	5 (62.5)
嘔吐	61 (29.8)	14 (15.4)	5 (33.3)	1 (12.5)
下痢	42 (20.5)	20 (22.0)	7 (46.7)	4 (50.0)
便秘	25 (12.2)	12 (13.2)	2 (13.3)	2 (25.0)
消化不良	16 (7.8)	4 (4.4)	0	0
上腹部痛	15 (7.3)	5 (5.5)	0	0
口内炎	15 (7.3)	10 (11.0)	4 (26.7)	1 (12.5)
腹痛	14 (6.8)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
腹部膨満	7 (3.4)	5 (5.5)	0	2 (25.0)
血液およびリンパ系障害	103 (50.2)	43 (47.3)	6 (40.0)	1 (12.5)
貧血	81 (39.5)	23 (25.3)	6 (40.0)	1 (12.5)
好中球減少症	37 (18.0)	28 (30.8)	0	0
白血球減少症	21 (10.2)	9 (9.9)	0	0
リンパ球減少症	12 (5.9)	1 (1.1)	0	0
血小板減少症	12 (5.9)	5 (5.5)	0	0

表 2.7.4.11.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	Chemotherapy (N=91)	Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	Chemotherapy (N=8)
一般・全身障害および投与部位の状態	103 (50.2)	56 (61.5)	11 (73.3)	6 (75.0)
疲労	59 (28.8)	21 (23.1)	4 (26.7)	1 (12.5)
発熱	29 (14.1)	16 (17.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
無力症	19 (9.3)	12 (13.2)	0	0
粘膜の炎症	5 (2.4)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	80 (39.0)	28 (30.8)	11 (73.3)	4 (50.0)
上気道感染	26 (12.7)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)
鼻咽頭炎	15 (7.3)	3 (3.3)	5 (33.3)	1 (12.5)
インフルエンザ	11 (5.4)	4 (4.4)	2 (13.3)	1 (12.5)
尿路感染	11 (5.4)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	77 (37.6)	30 (33.0)	4 (26.7)	1 (12.5)
背部痛	24 (11.7)	8 (8.8)	1 (6.7)	0
関節痛	22 (10.7)	8 (8.8)	2 (13.3)	0
筋骨格痛	13 (6.3)	4 (4.4)	0	0
四肢痛	12 (5.9)	3 (3.3)	0	0
筋骨格系胸痛	11 (5.4)	5 (5.5)	0	0
筋肉痛	8 (3.9)	9 (9.9)	1 (6.7)	1 (12.5)

表 2.7.4.11.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
神経系障害	72 (35.1)	37 (40.7)	10 (66.7)	6 (75.0)
頭痛	41 (20.0)	14 (15.4)	5 (33.3)	0
味覚異常	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
浮動性めまい	16 (7.8)	7 (7.7)	1 (6.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.0)	9 (9.9)	0	4 (50.0)
臨床検査	68 (33.2)	37 (40.7)	9 (60.0)	7 (87.5)
白血球数減少	33 (16.1)	19 (20.9)	5 (33.3)	4 (50.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	16 (17.6)	3 (20.0)	2 (25.0)
好中球数減少	23 (11.2)	17 (18.7)	4 (26.7)	5 (62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	15 (16.5)	3 (20.0)	2 (25.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (5.9)	5 (5.5)	0	0
血小板数減少	12 (5.9)	7 (7.7)	2 (13.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (27.8)	22 (24.2)	2 (13.3)	2 (25.0)
咳嗽	35 (17.1)	6 (6.6)	1 (6.7)	0
呼吸困難	16 (7.8)	10 (11.0)	0	0
代謝および栄養障害	46 (22.4)	16 (17.6)	6 (40.0)	3 (37.5)
食欲減退	33 (16.1)	11 (12.1)	6 (40.0)	3 (37.5)

表 2.7.4.11.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	Chemotherapy (N=91)	Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	Chemotherapy (N=8)
皮膚および皮下組織障害	39 (19.0)	40 (44.0)	3 (20.0)	6 (75.0)
脱毛症	6 (2.9)	12 (13.2)	2 (13.3)	1 (12.5)
そう痒症	6 (2.9)	5 (5.5)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	19 (20.9)	0	3 (37.5)
精神障害	27 (13.2)	13 (14.3)	0	1 (12.5)
不眠症	11 (5.4)	7 (7.7)	0	1 (12.5)

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)	15 (100.0)	8 (53.3)	8 (100.0)	5 (62.5)
胃腸障害	154 (75.1)	7 (3.4)	56 (61.5)	3 (3.3)	13 (86.7)	0	6 (75.0)	0
悪心	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)	11 (73.3)	0	5 (62.5)	0
嘔吐	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)	5 (33.3)	0	1 (12.5)	0
下痢	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0	7 (46.7)	0	4 (50.0)	0
便秘	25 (12.2)	1 (0.5)	12 (13.2)	0	2 (13.3)	0	2 (25.0)	0
消化不良	16 (7.8)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0
上腹部痛	15 (7.3)	0	5 (5.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
口内炎	15 (7.3)	0	10 (11.0)	0	4 (26.7)	0	1 (12.5)	0
腹痛	14 (6.8)	2 (1.0)	6 (6.6)	0	1 (6.7)	0	0	0
腹部膨満	7 (3.4)	0	5 (5.5)	0	0	0	2 (25.0)	0
胃食道逆流性疾患	6 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	4 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腹部不快感	3 (1.5)	0	1 (1.1)	0	2 (13.3)	0	0	0
歯痛	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
下腹部痛	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
裂肛	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
肛門出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	0	0
歯肉退縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肛門周囲痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
舌痙攣	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腹部硬直	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (12.5)	0
消化器痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
舌苔	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	103 (50.2)	38 (18.5)	43 (47.3)	18 (19.8)	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (12.5)	0
貧血	81 (39.5)	32 (15.6)	23 (25.3)	4 (4.4)	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (12.5)	0
好中球減少症	37 (18.0)	11 (5.4)	28 (30.8)	12 (13.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球減少症	21 (10.2)	5 (2.4)	9 (9.9)	3 (3.3)	0	0	0	0
リンパ球減少症	12 (5.9)	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血小板減少症	12 (5.9)	3 (1.5)	5 (5.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
赤血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
有熱性骨髄無形成	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	3 (3.3)	3 (3.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	103 (50.2)	9 (4.4)	56 (61.5)	1 (1.1)	11 (73.3)	0	6 (75.0)	0
疲労	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)	4 (26.7)	0	1 (12.5)	0
発熱	29 (14.1)	0	16 (17.6)	0	4 (26.7)	0	2 (25.0)	0
無力症	19 (9.3)	2 (1.0)	12 (13.2)	0	0	0	0	0
倦怠感	7 (3.4)	0	4 (4.4)	0	6 (40.0)	0	4 (50.0)	0
インフルエンザ様疾患	5 (2.4)	0	2 (2.2)	0	1 (6.7)	0	0	0
粘膜の炎症	5 (2.4)	0	6 (6.6)	0	1 (6.7)	0	0	0
末梢性浮腫	4 (2.0)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
疼痛	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
埋込み部位離開	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
恥骨上痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
適用部位疼痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
埋込み部位疼痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血管ステント狭窄	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	80 (39.0)	8 (3.9)	28 (30.8)	3 (3.3)	11 (73.3)	1 (6.7)	4 (50.0)	0
上気道感染	26 (12.7)	1 (0.5)	9 (9.9)	0	3 (20.0)	0	1 (12.5)	0
鼻咽頭炎	15 (7.3)	0	3 (3.3)	0	5 (33.3)	0	1 (12.5)	0
インフルエンザ	11 (5.4)	0	4 (4.4)	0	2 (13.3)	0	1 (12.5)	0
尿路感染	11 (5.4)	1 (0.5)	3 (3.3)	0	1 (6.7)	0	0	0
気管支炎	7 (3.4)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
副鼻腔炎	4 (2.0)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
膀胱炎	3 (1.5)	0	2 (2.2)	0	1 (6.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
下気道感染	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
気道感染	3 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
鼻炎	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	1 (12.5)	0
胃腸炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
創傷感染	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
細菌感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
遊走性紅斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
眼感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
敗血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
気管炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腟感染	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胆道性敗血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	77 (37.6)	8 (3.9)	30 (33.0)	4 (4.4)	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
背部痛	24 (11.7)	3 (1.5)	8 (8.8)	1 (1.1)	1 (6.7)	0	0	0
関節痛	22 (10.7)	1 (0.5)	8 (8.8)	1 (1.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0
筋骨格痛	13 (6.3)	0	4 (4.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
四肢痛	12 (5.9)	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	11 (5.4)	1 (0.5)	5 (5.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	8 (3.9)	0	9 (9.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	0	1 (12.5)	0
骨痛	7 (3.4)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
頚部痛	7 (3.4)	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋力低下	5 (2.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
椎間板突出	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	4 (2.0)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0
脊椎痛	3 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
側腹部痛	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
尾骨痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
関節腫脹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血清反応陰性関節炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
椎間孔狭窄	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
神経系障害	72 (35.1)	5 (2.4)	37 (40.7)	3 (3.3)	10 (66.7)	0	6 (75.0)	0
頭痛	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)	5 (33.3)	0	0	0
味覚異常	19 (9.3)	0	6 (6.6)	0	4 (26.7)	0	2 (25.0)	0
浮動性めまい	16 (7.8)	0	7 (7.7)	0	1 (6.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
傾眠	4 (2.0)	0	2 (2.2)	0	1 (6.7)	0	1 (12.5)	0
錯感覚	3 (1.5)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
痙攣発作	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
異常感覚	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	0	0
ホルネル症候群	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.0)	0	9 (9.9)	1 (1.1)	0	0	4 (50.0)	0
坐骨神経痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
自律神経失調	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
中枢痛症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
てんかん	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	1 (0.5)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
反回神経麻痺	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
アカシジア	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経毒性	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
感覚消失	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
中毒性ニューロパチー	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
臨床検査	68 (33.2)	21 (10.2)	37 (40.7)	19 (20.9)	9 (60.0)	2 (13.3)	7 (87.5)	5 (62.5)
白血球数減少	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)	5 (33.3)	0	4 (50.0)	2 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)	3 (20.0)	0	2 (25.0)	0
好中球数減少	23 (11.2)	10 (4.9)	17 (18.7)	12 (13.2)	4 (26.7)	2 (13.3)	5 (62.5)	3 (37.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	5 (2.4)	15 (16.5)	0	3 (20.0)	0	2 (25.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (5.9)	3 (1.5)	5 (5.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
血小板数減少	12 (5.9)	5 (2.4)	7 (7.7)	1 (1.1)	2 (13.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (3.9)	2 (1.0)	3 (3.3)	0	0	0	0	0
体重減少	8 (3.9)	0	2 (2.2)	0	1 (6.7)	0	0	0
血中クレアチニン増加	6 (2.9)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
リンパ球数減少	5 (2.4)	2 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中ビリルビン増加	3 (1.5)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
体重増加	3 (1.5)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0	0	1 (12.5)	0
アミノ酸濃度増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
血中抗利尿ホルモン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
赤芽球数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
単球百分率減少	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ビタミンD減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (27.8)	5 (2.4)	22 (24.2)	4 (4.4)	2 (13.3)	0	2 (25.0)	0
咳嗽	35 (17.1)	0	6 (6.6)	0	1 (6.7)	0	0	0
呼吸困難	16 (7.8)	2 (1.0)	10 (11.0)	3 (3.3)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	8 (3.9)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	1 (12.5)	0
湿性咳嗽	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
副鼻腔痛	2 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
発声障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0	0	1 (12.5)	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
喀血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	1 (0.5)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	46 (22.4)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)	6 (40.0)	0	3 (37.5)	0
食欲減退	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0	6 (40.0)	0	3 (37.5)	0
低カルシウム血症	6 (2.9)	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
高血糖	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	4 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
葉酸欠乏	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
痛風	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.5)	0	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
過食	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
多飲症	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	39 (19.0)	1 (0.5)	40 (44.0)	3 (3.3)	3 (20.0)	0	6 (75.0)	0
発疹	8 (3.9)	0	4 (4.4)	0	1 (6.7)	0	2 (25.0)	0
脱毛症	6 (2.9)	0	12 (13.2)	0	2 (13.3)	0	1 (12.5)	0
そう痒症	6 (2.9)	0	5 (5.5)	0	0	0	0	0
紅斑	5 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
斑状丘疹状皮疹	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.5)	0	2 (2.2)	0	0	0	1 (12.5)	0
爪ジストロフィー	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	19 (20.9)	2 (2.2)	0	0	3 (37.5)	0
丘疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚感作	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (12.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪変色	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
精神障害	27 (13.2)	0	13 (14.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
不眠症	11 (5.4)	0	7 (7.7)	0	0	0	1 (12.5)	0
不安	8 (3.9)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
うつ病	8 (3.9)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
絶望感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
眼障害	19 (9.3)	0	5 (5.5)	0	2 (13.3)	0	2 (25.0)	0
霧視	8 (3.9)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
眼乾燥	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
複視	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
白内障	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
眼刺激	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (0.5)	0	3 (3.3)	0	0	0	1 (12.5)	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼充血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
光視症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
眼の障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (12.5)	0
生殖系および乳房障害	14 (6.8)	0	3 (3.3)	0	2 (13.3)	0	0	0
乳房痛	5 (2.4)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
不規則月経	5 (2.4)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
無月経	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
乳房分泌	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
乳房不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
子宮内膜肥厚	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
骨盤痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血管障害	13 (6.3)	1 (0.5)	13 (14.3)	5 (5.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
ほてり	6 (2.9)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
低血圧	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	2 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
大動脈瘤	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
高血圧	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血腫	0	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	12 (5.9)	1 (0.5)	4 (4.4)	1 (1.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0
排尿困難	6 (2.9)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
水腎症	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
尿意切迫	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
着色尿	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
腎仙痛	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (4.9)	2 (1.0)	6 (6.6)	1 (1.1)	1 (6.7)	0	0	0
乳房損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
挫傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
放射線損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腱断裂	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
損傷	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
放射線皮膚損傷	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
瘢痕	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	8 (3.9)	0	3 (3.3)	0	1 (6.7)	0	0	0
回転性めまい	6 (2.9)	0	1 (1.1)	0	1 (6.7)	0	0	0
耳鳴	2 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害	7 (3.4)	1 (0.5)	3 (3.3)	0	0	0	0	0
動悸	3 (1.5)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0
頻脈	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	3 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
表皮内悪性黒色腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3 (1.5)	0	4 (4.4)	2 (2.2)	0	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
門脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胆管結石	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
免疫系障害	3 (1.5)	0	2 (2.2)	0	1 (6.7)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.5)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
内分泌障害	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.4 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)	15 (100.0)	8 (53.3)	8 (100.0)	5 (62.5)
胃腸障害	154 (75.1)	7 (3.4)	56 (61.5)	3 (3.3)	13 (86.7)	0	6 (75.0)	0
悪心	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)	11 (73.3)	0	5 (62.5)	0
嘔吐	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)	5 (33.3)	0	1 (12.5)	0
下痢	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0	7 (46.7)	0	4 (50.0)	0
便秘	25 (12.2)	1 (0.5)	12 (13.2)	0	2 (13.3)	0	2 (25.0)	0
消化不良	16 (7.8)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0
上腹部痛	15 (7.3)	0	5 (5.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
口内炎	15 (7.3)	0	10 (11.0)	0	4 (26.7)	0	1 (12.5)	0
腹痛	14 (6.8)	2 (1.0)	6 (6.6)	0	1 (6.7)	0	0	0
腹部膨満	7 (3.4)	0	5 (5.5)	0	0	0	2 (25.0)	0
血液およびリンパ系障害	103 (50.2)	38 (18.5)	43 (47.3)	18 (19.8)	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (12.5)	0
貧血	81 (39.5)	32 (15.6)	23 (25.3)	4 (4.4)	6 (40.0)	4 (26.7)	1 (12.5)	0
好中球減少症	37 (18.0)	11 (5.4)	28 (30.8)	12 (13.2)	0	0	0	0
白血球減少症	21 (10.2)	5 (2.4)	9 (9.9)	3 (3.3)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.4 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ球減少症	12 (5.9)	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血小板減少症	12 (5.9)	3 (1.5)	5 (5.5)	1 (1.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	103 (50.2)	9 (4.4)	56 (61.5)	1 (1.1)	11 (73.3)	0	6 (75.0)	0
疲労	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)	4 (26.7)	0	1 (12.5)	0
発熱	29 (14.1)	0	16 (17.6)	0	4 (26.7)	0	2 (25.0)	0
無力症	19 (9.3)	2 (1.0)	12 (13.2)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	5 (2.4)	0	6 (6.6)	0	1 (6.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	80 (39.0)	8 (3.9)	28 (30.8)	3 (3.3)	11 (73.3)	1 (6.7)	4 (50.0)	0
上気道感染	26 (12.7)	1 (0.5)	9 (9.9)	0	3 (20.0)	0	1 (12.5)	0
鼻咽頭炎	15 (7.3)	0	3 (3.3)	0	5 (33.3)	0	1 (12.5)	0
インフルエンザ	11 (5.4)	0	4 (4.4)	0	2 (13.3)	0	1 (12.5)	0
尿路感染	11 (5.4)	1 (0.5)	3 (3.3)	0	1 (6.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	77 (37.6)	8 (3.9)	30 (33.0)	4 (4.4)	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (12.5)	0
背部痛	24 (11.7)	3 (1.5)	8 (8.8)	1 (1.1)	1 (6.7)	0	0	0
関節痛	22 (10.7)	1 (0.5)	8 (8.8)	1 (1.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0

表 2.7.4.11.4 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋骨格痛	13 (6.3)	0	4 (4.4)	1 (1.1)	0	0	0	0
四肢痛	12 (5.9)	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	11 (5.4)	1 (0.5)	5 (5.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	8 (3.9)	0	9 (9.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	0	1 (12.5)	0
神経系障害	72 (35.1)	5 (2.4)	37 (40.7)	3 (3.3)	10 (66.7)	0	6 (75.0)	0
頭痛	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)	5 (33.3)	0	0	0
味覚異常	19 (9.3)	0	6 (6.6)	0	4 (26.7)	0	2 (25.0)	0
浮動性めまい	16 (7.8)	0	7 (7.7)	0	1 (6.7)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.0)	0	9 (9.9)	1 (1.1)	0	0	4 (50.0)	0
臨床検査	68 (33.2)	21 (10.2)	37 (40.7)	19 (20.9)	9 (60.0)	2 (13.3)	7 (87.5)	5 (62.5)
白血球数減少	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)	5 (33.3)	0	4 (50.0)	2 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)	3 (20.0)	0	2 (25.0)	0
好中球数減少	23 (11.2)	10 (4.9)	17 (18.7)	12 (13.2)	4 (26.7)	2 (13.3)	5 (62.5)	3 (37.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	5 (2.4)	15 (16.5)	0	3 (20.0)	0	2 (25.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (5.9)	3 (1.5)	5 (5.5)	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.4 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	全体集団				日本人集団			
器官別大分類 / 基本語	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)		Chemotherapy (N=91)		Olaparib 300mg bd tablet (N=15)		Chemotherapy (N=8)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板数減少	12 (5.9)	5 (2.4)	7 (7.7)	1 (1.1)	2 (13.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (27.8)	5 (2.4)	22 (24.2)	4 (4.4)	2 (13.3)	0	2 (25.0)	0
咳嗽	35 (17.1)	0	6 (6.6)	0	1 (6.7)	0	0	0
呼吸困難	16 (7.8)	2 (1.0)	10 (11.0)	3 (3.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	46 (22.4)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)	6 (40.0)	0	3 (37.5)	0
食欲減退	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0	6 (40.0)	0	3 (37.5)	0
皮膚および皮下組織障害	39 (19.0)	1 (0.5)	40 (44.0)	3 (3.3)	3 (20.0)	0	6 (75.0)	0
脱毛症	6 (2.9)	0	12 (13.2)	0	2 (13.3)	0	1 (12.5)	0
そう痒症	6 (2.9)	0	5 (5.5)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	19 (20.9)	2 (2.2)	0	0	3 (37.5)	0
精神障害	27 (13.2)	0	13 (14.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
不眠症	11 (5.4)	0	7 (7.7)	0	0	0	1 (12.5)	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
因果関係の否定できない有害事象	177 (86.3)	74 (81.3)	15 (100.0)	8 (100.0)
胃腸障害	122 (59.5)	39 (42.9)	13 (86.7)	6 (75.0)
悪心	103 (50.2)	24 (26.4)	11 (73.3)	5 (62.5)
嘔吐	36 (17.6)	8 (8.8)	4 (26.7)	1 (12.5)
下痢	23 (11.2)	13 (14.3)	6 (40.0)	4 (50.0)
口内炎	7 (3.4)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)
上腹部痛	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
便秘	6 (2.9)	5 (5.5)	2 (13.3)	2 (25.0)
消化不良	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (2.4)	0	0	0
腹部膨満	4 (2.0)	4 (4.4)	0	2 (25.0)
腹痛	4 (2.0)	2 (2.2)	0	0
腹部不快感	2 (1.0)	1 (1.1)	2 (13.3)	0
鼓腸	2 (1.0)	0	0	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	4 (4.4)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
胃炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
舌痛	1 (0.5)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.5)	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0	0
腹部硬直	0	1 (1.1)	0	0
消化器痛	0	1 (1.1)	0	0
痔核	0	1 (1.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	86 (42.0)	38 (41.8)	6 (40.0)	1 (12.5)
貧血	66 (32.2)	17 (18.7)	6 (40.0)	1 (12.5)
好中球減少症	31 (15.1)	26 (28.6)	0	0
白血球減少症	17 (8.3)	7 (7.7)	0	0
血小板減少症	9 (4.4)	3 (3.3)	0	0
リンパ球減少症	8 (3.9)	1 (1.1)	0	0
赤血球減少症	1 (0.5)	0	0	0
骨髄機能不全	0	1 (1.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (3.3)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (34.1)	34 (37.4)	10 (66.7)	5 (62.5)
疲労	46 (22.4)	14 (15.4)	3 (20.0)	1 (12.5)
無力症	13 (6.3)	7 (7.7)	0	0
倦怠感	7 (3.4)	3 (3.3)	6 (40.0)	3 (37.5)
発熱	5 (2.4)	7 (7.7)	3 (20.0)	2 (25.0)
粘膜の炎症	4 (2.0)	4 (4.4)	1 (6.7)	0
温度変化不耐症	2 (1.0)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.5)	0	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.5)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	2 (2.2)	0	0
粘膜乾燥	0	1 (1.1)	0	0
末梢腫脹	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	49 (23.9)	29 (31.9)	8 (53.3)	7 (87.5)
白血球数減少	30 (14.6)	17 (18.7)	5 (33.3)	4 (50.0)

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
好中球数減少	19 (9.3)	16 (17.6)	4 (26.7)	5 (62.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (8.8)	9 (9.9)	2 (13.3)	2 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.3)	7 (7.7)	1 (6.7)	2 (25.0)
血小板数減少	10 (4.9)	6 (6.6)	2 (13.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (3.9)	3 (3.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.0)	0	0	0
血中クレアチニン増加	3 (1.5)	0	1 (6.7)	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
リンパ球数減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
体重減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.5)	0	0	0
血中抗利尿ホルモン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.5)	0	0	0
単球百分率減少	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
肝機能検査値上昇	0	1 (1.1)	0	0
赤血球数減少	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	39 (19.0)	23 (25.3)	9 (60.0)	4 (50.0)
味覚異常	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
頭痛	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	0
浮動性めまい	4 (2.0)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
傾眠	3 (1.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.5)	0	0	0
嗜眠	1 (0.5)	0	0	0
神経痛	1 (0.5)	0	0	0
錯感覚	1 (0.5)	3 (3.3)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	5 (5.5)	0	3 (37.5)
アカシジア	0	1 (1.1)	0	0
異常感覚	0	1 (1.1)	0	0
感覚鈍麻	0	2 (2.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
神経毒性	0	1 (1.1)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
感覚消失	0	1 (1.1)	0	0
中毒性ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	28 (13.7)	8 (8.8)	6 (40.0)	3 (37.5)
食欲減退	23 (11.2)	6 (6.6)	6 (40.0)	3 (37.5)
高血糖	2 (1.0)	0	0	0
低カルシウム血症	2 (1.0)	0	0	0
脱水	1 (0.5)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.5)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.5)	0	0	0
低カリウム血症	0	3 (3.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	19 (9.3)	35 (38.5)	1 (6.7)	5 (62.5)
発疹	5 (2.4)	3 (3.3)	0	2 (25.0)
脱毛症	4 (2.0)	12 (13.2)	1 (6.7)	1 (12.5)
そう痒症	4 (2.0)	3 (3.3)	0	0
皮膚色素過剰	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	Chemotherapy (N=91)	Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	Chemotherapy (N=8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
紅斑	1 (0.5)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	0	0
爪破損	1 (0.5)	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
丘疹	1 (0.5)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0
爪変色	0	1 (1.1)	0	0
爪の障害	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
爪甲剥離症	0	2 (2.2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	17 (18.7)	0	2 (25.0)
皮膚亀裂	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (4.9)	14 (15.4)	1 (6.7)	1 (12.5)
背部痛	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
筋肉痛	2 (1.0)	5 (5.5)	1 (6.7)	1 (12.5)
関節痛	1 (0.5)	4 (4.4)	0	0
骨痛	1 (0.5)	0	0	0
関節滲出液	1 (0.5)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
筋力低下	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0	0
血清反応陰性関節炎	1 (0.5)	0	0	0
腱炎	1 (0.5)	0	0	0
四肢不快感	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.1)	0	0
四肢痛	0	2 (2.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.4)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
咳嗽	3 (1.5)	2 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0	1 (6.7)	0
呼吸困難	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0
副鼻腔痛	0	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (2.9)	6 (6.6)	4 (26.7)	0
上気道感染	2 (1.0)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
気管支炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
蜂巣炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
膀胱炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
粘膜感染	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
カンジダ感染	0	1 (1.1)	0	0
結膜炎	0	1 (1.1)	0	0
下気道感染	0	1 (1.1)	0	0
尿路感染	0	2 (2.2)	0	0
腟感染	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	6 (2.9)	2 (2.2)	0	0
不眠症	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
うつ病	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
生殖系および乳房障害	4 (2.0)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
不規則月経	3 (1.5)	0	1 (6.7)	0
乳房痛	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
耳および迷路障害	3 (1.5)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
回転性めまい	3 (1.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
耳鳴	0	1 (1.1)	0	0
眼障害	3 (1.5)	3 (3.3)	1 (6.7)	1 (12.5)
流涙増加	1 (0.5)	3 (3.3)	0	1 (12.5)
霧視	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
血管障害	3 (1.5)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
ほてり	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
鎖骨下動脈血栓症	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
高血圧	0	1 (1.1)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.0)	0	1 (6.7)	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.5 因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
尿意切迫	1 (0.5)	0	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
心臓障害	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
動悸	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0
肝臓痛	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.6 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
因果関係の否定できない有害事象	177 (86.3)	74 (81.3)	15 (100.0)	8 (100.0)
胃腸障害	122 (59.5)	39 (42.9)	13 (86.7)	6 (75.0)
悪心	103 (50.2)	24 (26.4)	11 (73.3)	5 (62.5)
嘔吐	36 (17.6)	8 (8.8)	4 (26.7)	1 (12.5)
下痢	23 (11.2)	13 (14.3)	6 (40.0)	4 (50.0)
口内炎	7 (3.4)	9 (9.9)	3 (20.0)	1 (12.5)
便秘	6 (2.9)	5 (5.5)	2 (13.3)	2 (25.0)
血液およびリンパ系障害	86 (42.0)	38 (41.8)	6 (40.0)	1 (12.5)
貧血	66 (32.2)	17 (18.7)	6 (40.0)	1 (12.5)
好中球減少症	31 (15.1)	26 (28.6)	0	0
白血球減少症	17 (8.3)	7 (7.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (34.1)	34 (37.4)	10 (66.7)	5 (62.5)
疲労	46 (22.4)	14 (15.4)	3 (20.0)	1 (12.5)
無力症	13 (6.3)	7 (7.7)	0	0
発熱	5 (2.4)	7 (7.7)	3 (20.0)	2 (25.0)
臨床検査	49 (23.9)	29 (31.9)	8 (53.3)	7 (87.5)
白血球数減少	30 (14.6)	17 (18.7)	5 (33.3)	4 (50.0)

表 2.7.4.11.6 因果関係の否定できない主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
好中球数減少	19 (9.3)	16 (17.6)	4 (26.7)	5 (62.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (8.8)	9 (9.9)	2 (13.3)	2 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.3)	7 (7.7)	1 (6.7)	2 (25.0)
血小板数減少	10 (4.9)	6 (6.6)	2 (13.3)	0
神経系障害	39 (19.0)	23 (25.3)	9 (60.0)	4 (50.0)
味覚異常	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	2 (25.0)
頭痛	19 (9.3)	6 (6.6)	4 (26.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	5 (5.5)	0	3 (37.5)
代謝および栄養障害	28 (13.7)	8 (8.8)	6 (40.0)	3 (37.5)
食欲減退	23 (11.2)	6 (6.6)	6 (40.0)	3 (37.5)
皮膚および皮下組織障害	19 (9.3)	35 (38.5)	1 (6.7)	5 (62.5)
脱毛症	4 (2.0)	12 (13.2)	1 (6.7)	1 (12.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	17 (18.7)	0	2 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	10 (4.9)	14 (15.4)	1 (6.7)	1 (12.5)
筋肉痛	2 (1.0)	5 (5.5)	1 (6.7)	1 (12.5)

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.7.1 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	Chemotherapy (N=91)	Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	Chemotherapy (N=8)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0	0	0
敗血症	1 (0.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.1)	0	0
呼吸困難	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.7.2 因果関係の否定できない死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

Not Applicable

表 2.7.4.11.8.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
重篤な有害事象	32 (15.6)	16 (17.6)	3 (20.0)	0
血液およびリンパ系障害	6 (2.9)	6 (6.6)	0	0
貧血	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	0
有熱性骨髄無形成	0	1 (1.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	2 (2.2)	0	0
好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	6 (2.9)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
虫垂炎	1 (0.5)	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.5)	0	0	0
消化管感染	1 (0.5)	0	0	0
肺炎	1 (0.5)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
敗血症	1 (0.5)	0	0	0
胆道性敗血症	0	1 (1.1)	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.0)	0	1 (6.7)	0

表 2.7.4.11.8.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
関節痛	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
背部痛	1 (0.5)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.5)	0	0	0
椎間孔狭窄	1 (0.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.0)	3 (3.3)	0	0
呼吸困難	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
肺塞栓症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
胸水	0	1 (1.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.5)	0	0	0
発熱	3 (1.5)	0	0	0
臨床検査	3 (1.5)	0	0	0
好中球数減少	2 (1.0)	0	0	0
血小板数減少	2 (1.0)	0	0	0
神経系障害	3 (1.5)	0	0	0
頭痛	1 (0.5)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.8.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
股関節部骨折	1 (0.5)	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.5)	0	0	0
放射線皮膚損傷	0	1 (1.1)	0	0
心臓障害	1 (0.5)	0	0	0
心房細動	1 (0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (6.7)	0
大動脈瘤	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
塞栓症	0	1 (1.1)	0	0
静脈炎	0	1 (1.1)	0	0
静脈血栓症	0	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	0	3 (3.3)	0	0
腹水	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.8.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
下痢	0	1 (1.1)	0	0
悪心	0	1 (1.1)	0	0
嘔吐	0	1 (1.1)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0
胆管結石	0	1 (1.1)	0	0
免疫系障害	0	1 (1.1)	0	0
薬物過敏症	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.8.2 因果関係の否定できない重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
因果関係の否定できない重篤な有害事象	7 (3.4)	6 (6.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (2.4)	5 (5.5)	0	0
貧血	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
発熱性好中球減少症	0	2 (2.2)	0	0
好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	1 (0.5)	0	0	0
好中球数減少	1 (0.5)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.1)	0	0
下痢	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.9.1 治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
治験薬投与中止に至った有害事象	10 (4.9)	7 (7.7)	0	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
貧血	4 (2.0)	2 (2.2)	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	0
白血球減少症	0	1 (1.1)	0	0
好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
血小板数減少	2 (1.0)	0	0	0
好中球数減少	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
胃腸障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
嘔吐	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.9.1 治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1)	0	0
放射線皮膚損傷	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.9.2 因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
因果関係の否定できない治験薬投与中止に至った有害事象	7 (3.4)	5 (5.5)	0	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	5 (2.4)	2 (2.2)	0	0
貧血	4 (2.0)	2 (2.2)	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	0
白血球減少症	0	1 (1.1)	0	0
好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0
好中球数減少	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	0	1 (1.1)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1



表 2.7.4.11.10.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
休薬に至った有害事象	72 (35.1)	25 (27.5)	6 (40.0)	5 (62.5)
血液およびリンパ系障害	44 (21.5)	12 (13.2)	3 (20.0)	0
貧血	30 (14.6)	2 (2.2)	3 (20.0)	0
好中球減少症	16 (7.8)	11 (12.1)	0	0
白血球減少症	8 (3.9)	2 (2.2)	0	0
血小板減少症	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	17 (8.3)	6 (6.6)	3 (20.0)	3 (37.5)
白血球数減少	8 (3.9)	1 (1.1)	2 (13.3)	0
好中球数減少	7 (3.4)	4 (4.4)	2 (13.3)	3 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	2 (2.2)	1 (6.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.0)	2 (2.2)	0	0
血小板数減少	4 (2.0)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.10.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
胃腸障害	12 (5.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (12.5)
嘔吐	5 (2.4)	0	0	0
悪心	4 (2.0)	0	1 (6.7)	0
下腹部痛	2 (1.0)	0	0	0
腹痛	1 (0.5)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
便秘	1 (0.5)	0	0	0
下痢	1 (0.5)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0
口内炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
歯痛	1 (0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (4.9)	3 (3.3)	0	2 (25.0)
疲労	3 (1.5)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
発熱	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
無力症	2 (1.0)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.10.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
倦怠感	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	6 (2.9)	5 (5.5)	0	1 (12.5)
肺炎	2 (1.0)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.5)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0	0	0
消化管感染	1 (0.5)	0	0	0
気道感染	1 (0.5)	0	0	0
上気道感染	1 (0.5)	0	0	0
医療機器関連感染	0	1 (1.1)	0	0
インフルエンザ	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
下気道感染	0	1 (1.1)	0	0
尿路感染	0	1 (1.1)	0	0
ウイルス感染	0	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.9)	1 (1.1)	0	0
咳嗽	3 (1.5)	0	0	0
呼吸困難	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.10.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	Chemotherapy (N=91)	Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	Chemotherapy (N=8)
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.0)	0	1 (6.7)	0
関節痛	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
背部痛	1 (0.5)	0	0	0
骨痛	1 (0.5)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	5 (5.5)	0	1 (12.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	5 (5.5)	0	1 (12.5)
眼障害	1 (0.5)	0	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
股関節部骨折	1 (0.5)	0	0	0
放射線皮膚損傷	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.10.1 休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	1 (0.5)	0	0	0
うつ病	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	0	0
水腎症	1 (0.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	0	0
不規則月経	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
大動脈瘤	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.10.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
因果関係の否定できない休薬に至った有害事象	61 (29.8)	22 (24.2)	5 (33.3)	4 (50.0)
血液およびリンパ系障害	41 (20.0)	12 (13.2)	3 (20.0)	0
貧血	29 (14.1)	2 (2.2)	3 (20.0)	0
好中球減少症	15 (7.3)	11 (12.1)	0	0
白血球減少症	7 (3.4)	2 (2.2)	0	0
血小板減少症	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	15 (7.3)	5 (5.5)	3 (20.0)	3 (37.5)
白血球数減少	8 (3.9)	1 (1.1)	2 (13.3)	0
好中球数減少	7 (3.4)	4 (4.4)	2 (13.3)	3 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.0)	1 (1.1)	1 (6.7)	0
血小板数減少	4 (2.0)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	8 (3.9)	1 (1.1)	1 (6.7)	1 (12.5)

表 2.7.4.11.10.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
悪心	3 (1.5)	0	1 (6.7)	0
嘔吐	3 (1.5)	0	0	0
腹痛	1 (0.5)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0
口内炎	1 (0.5)	0	1 (6.7)	0
下痢	0	1 (1.1)	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.4)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
無力症	2 (1.0)	0	0	0
疲労	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
咳嗽	2 (1.0)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	5 (5.5)	0	1 (12.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.10.2 因果関係の否定できない休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	5 (5.5)	0	1 (12.5)
眼障害	1 (0.5)	0	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0	0
神経系障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	1 (0.5)	0	0	0
うつ病	1 (0.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (2.2)	0	0
下気道感染	0	1 (1.1)	0	0
尿路感染	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.11.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
減量に至った有害事象	52 (25.4)	28 (30.8)	4 (26.7)	3 (37.5)
血液およびリンパ系障害	36 (17.6)	8 (8.8)	3 (20.0)	0
貧血	28 (13.7)	1 (1.1)	3 (20.0)	0
好中球減少症	10 (4.9)	6 (6.6)	0	0
白血球減少症	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
血小板減少症	3 (1.5)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.5)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	8 (3.9)	8 (8.8)	2 (13.3)	2 (25.0)
好中球数減少	4 (2.0)	6 (6.6)	2 (13.3)	2 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
血小板数減少	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
白血球数減少	2 (1.0)	4 (4.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.4)	2 (2.2)	0	0
疲労	5 (2.4)	1 (1.1)	0	0
無力症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.11.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
発熱	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	5 (2.4)	6 (6.6)	0	0
悪心	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
下腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0
嘔吐	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
便秘	0	1 (1.1)	0	0
下痢	0	3 (3.3)	0	0
消化不良	0	1 (1.1)	0	0
歯肉痛	0	1 (1.1)	0	0
痔核	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
食欲減退	1 (0.5)	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	4 (4.4)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.11.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
頭痛	0	1 (1.1)	0	0
神経痛	0	1 (1.1)	0	0
錯感覚	0	1 (1.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
中毒性ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
うつ病	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	8 (8.8)	0	1 (12.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	7 (7.7)	0	1 (12.5)
皮膚亀裂	0	1 (1.1)	0	0
眼障害	0	1 (1.1)	0	0
流涙増加	0	1 (1.1)	0	0
霧視	0	1 (1.1)	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.1)	0	0
肝臓痛	0	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.11.1 減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	Chemotherapy (N=91)	Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	Chemotherapy (N=8)
粘膜感染	0	1 (1.1)	0	0
上気道感染	0	1 (1.1)	0	0
腟感染	0	1 (1.1)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.1)	0	0
着色尿	0	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.1)	0	0
咳嗽	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.11.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
因果関係の否定できない減量に至った有害事象	50 (24.4)	25 (27.5)	4 (26.7)	3 (37.5)
血液およびリンパ系障害	34 (16.6)	7 (7.7)	3 (20.0)	0
貧血	25 (12.2)	0	3 (20.0)	0
好中球減少症	10 (4.9)	6 (6.6)	0	0
白血球減少症	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
血小板減少症	3 (1.5)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.5)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	7 (3.4)	7 (7.7)	2 (13.3)	2 (25.0)
好中球数減少	4 (2.0)	5 (5.5)	2 (13.3)	2 (25.0)
血小板数減少	3 (1.5)	1 (1.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	1 (1.1)	0	0
白血球数減少	2 (1.0)	4 (4.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.9)	2 (2.2)	0	0
疲労	4 (2.0)	1 (1.1)	0	0
無力症	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.11.11.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
発熱	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	5 (2.4)	4 (4.4)	0	0
悪心	2 (1.0)	2 (2.2)	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0
嘔吐	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0
下痢	0	3 (3.3)	0	0
消化不良	0	1 (1.1)	0	0
痔核	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	1 (0.5)	3 (3.3)	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0
錯感覚	0	1 (1.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
中毒性ニューロパチー	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
うつ病	1 (0.5)	1 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	8 (8.8)	0	1 (12.5)

表 2.7.4.11.11.2 因果関係の否定できない減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	7 (7.7)	0	1 (12.5)
皮膚亀裂	0	1 (1.1)	0	0
眼障害	0	1 (1.1)	0	0
流涙増加	0	1 (1.1)	0	0
霧視	0	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (1.1)	0	0
粘膜感染	0	1 (1.1)	0	0
上気道感染	0	1 (1.1)	0	0
腟感染	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.1)	0	0
低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.1)	0	0
咳嗽	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.12.1.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	15 (100.0)	8 (53.3)	184 (96.8)	67 (35.3)	8 (100.0)	5 (62.5)	80 (96.4)	41 (49.4)
胃腸障害	13 (86.7)	0	141 (74.2)	7 (3.7)	6 (75.0)	0	50 (60.2)	3 (3.6)
悪心	11 (73.3)	0	108 (56.8)	0	5 (62.5)	0	27 (32.5)	1 (1.2)
下痢	7 (46.7)	0	35 (18.4)	1 (0.5)	4 (50.0)	0	16 (19.3)	0
口内炎	4 (26.7)	0	11 (5.8)	0	1 (12.5)	0	9 (10.8)	0
腹部不快感	2 (13.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.2)	0
裂肛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
痔核	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
上腹部痛	0	0	15 (7.9)	0	0	0	5 (6.0)	1 (1.2)
消化不良	0	0	16 (8.4)	0	0	0	4 (4.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3)	0	92 (48.4)	9 (4.7)	6 (75.0)	0	50 (60.2)	1 (1.2)
倦怠感	6 (40.0)	0	1 (0.5)	0	4 (50.0)	0	0	0
発熱	4 (26.7)	0	25 (13.2)	0	2 (25.0)	0	14 (16.9)	0

表 2.7.4.11.12.1.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
無力症	0	0	19 (10.0)	2 (1.1)	0	0	12 (14.5)	0
感染症および寄生虫症	11 (73.3)	1 (6.7)	69 (36.3)	7 (3.7)	4 (50.0)	0	24 (28.9)	3 (3.6)
鼻咽頭炎	5 (33.3)	0	10 (5.3)	0	1 (12.5)	0	2 (2.4)	0
上気道感染	3 (20.0)	0	23 (12.1)	1 (0.5)	1 (12.5)	0	8 (9.6)	0
インフルエンザ	2 (13.3)	0	9 (4.7)	0	1 (12.5)	0	3 (3.6)	0
蜂巣炎	1 (6.7)	0	1 (0.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
膀胱炎	1 (6.7)	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (2.4)	0
大腸菌性菌血症	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
歯周炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	10 (66.7)	0	62 (32.6)	5 (2.6)	6 (75.0)	0	31 (37.3)	3 (3.6)
頭痛	5 (33.3)	0	36 (18.9)	2 (1.1)	0	0	14 (16.9)	2 (2.4)
味覚異常	4 (26.7)	0	15 (7.9)	0	2 (25.0)	0	4 (4.8)	0
異常感覚	1 (6.7)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.2)	0

表 2.7.4.11.12.1.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
てんかん	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	3 (1.6)	0	1 (12.5)	0	1 (1.2)	0
臨床検査	9 (60.0)	2 (13.3)	59 (31.1)	19 (10.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	30 (36.1)	14 (16.9)
白血球数減少	5 (33.3)	0	28 (14.7)	7 (3.7)	4 (50.0)	2 (25.0)	15 (18.1)	7 (8.4)
好中球数減少	4 (26.7)	2 (13.3)	19 (10.0)	8 (4.2)	5 (62.5)	3 (37.5)	12 (14.5)	9 (10.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	0	20 (10.5)	3 (1.6)	2 (25.0)	0	14 (16.9)	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	0	16 (8.4)	5 (2.6)	2 (25.0)	0	13 (15.7)	0
血小板数減少	2 (13.3)	0	10 (5.3)	5 (2.6)	0	0	7 (8.4)	1 (1.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	12 (6.3)	3 (1.6)	0	0	5 (6.0)	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	6 (40.0)	4 (26.7)	97 (51.1)	34 (17.9)	1 (12.5)	0	42 (50.6)	18 (21.7)
白血球減少症	0	0	21 (11.1)	5 (2.6)	0	0	9 (10.8)	3 (3.6)
リンパ球減少症	0	0	12 (6.3)	2 (1.1)	0	0	1 (1.2)	0
好中球減少症	0	0	37 (19.5)	11 (5.8)	0	0	28 (33.7)	12 (14.5)
血小板減少症	0	0	12 (6.3)	3 (1.6)	0	0	5 (6.0)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	6 (40.0)	0	40 (21.1)	3 (1.6)	3 (37.5)	0	13 (15.7)	1 (1.2)

表 2.7.4.11.12.1.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
食欲減退	6 (40.0)	0	27 (14.2)	0	3 (37.5)	0	8 (9.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (26.7)	1 (6.7)	73 (38.4)	7 (3.7)	1 (12.5)	0	29 (34.9)	4 (4.8)
背部痛	1 (6.7)	0	23 (12.1)	3 (1.6)	0	0	8 (9.6)	1 (1.2)
筋骨格系胸痛	0	0	11 (5.8)	1 (0.5)	0	0	5 (6.0)	0
筋骨格痛	0	0	13 (6.8)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.2)
四肢痛	0	0	12 (6.3)	1 (0.5)	0	0	3 (3.6)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	0	36 (18.9)	1 (0.5)	6 (75.0)	0	34 (41.0)	3 (3.6)
脱毛症	2 (13.3)	0	4 (2.1)	0	1 (12.5)	0	11 (13.3)	0
湿疹	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (13.3)	0	17 (8.9)	0	2 (25.0)	0	3 (3.6)	0
眼脂	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (13.3)	1 (6.7)	10 (5.3)	0	0	0	4 (4.8)	1 (1.2)
水腎症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.12.1.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
生殖系および乳房障害	2 (13.3)	0	12 (6.3)	0	0	0	3 (3.6)	0
月経困難症	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	0	55 (28.9)	5 (2.6)	2 (25.0)	0	20 (24.1)	4 (4.8)
咳嗽	1 (6.7)	0	34 (17.9)	0	0	0	6 (7.2)	0
呼吸困難	0	0	16 (8.4)	2 (1.1)	0	0	10 (12.0)	3 (3.6)
免疫系障害	1 (6.7)	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (2.4)	0
造影剤アレルギー	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	0	9 (4.7)	2 (1.1)	0	0	6 (7.2)	1 (1.2)
熱傷	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (6.7)	1 (6.7)	12 (6.3)	0	0	0	13 (15.7)	5 (6.0)
大動脈瘤	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	27 (14.2)	0	1 (12.5)	0	12 (14.5)	0
不眠症	0	0	11 (5.8)	0	1 (12.5)	0	6 (7.2)	0

MedDRA/J ver 19.1



表 2.7.4.11.12.1.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	15 (100.0)	8 (53.3)	184 (96.8)	67 (35.3)	8 (100.0)	5 (62.5)	80 (96.4)	41 (49.4)
臨床検査	9 (60.0)	2 (13.3)	59 (31.1)	19 (10.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	30 (36.1)	14 (16.9)
好中球数減少	4 (26.7)	2 (13.3)	19 (10.0)	8 (4.2)	5 (62.5)	3 (37.5)	12 (14.5)	9 (10.8)
白血球数減少	5 (33.3)	0	28 (14.7)	7 (3.7)	4 (50.0)	2 (25.0)	15 (18.1)	7 (8.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	0	20 (10.5)	3 (1.6)	2 (25.0)	0	14 (16.9)	1 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20.0)	0	16 (8.4)	5 (2.6)	2 (25.0)	0	13 (15.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (12.5)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	12 (6.3)	3 (1.6)	0	0	5 (6.0)	1 (1.2)
血小板数減少	2 (13.3)	0	10 (5.3)	5 (2.6)	0	0	7 (8.4)	1 (1.2)
胃腸障害	13 (86.7)	0	141 (74.2)	7 (3.7)	6 (75.0)	0	50 (60.2)	3 (3.6)
悪心	11 (73.3)	0	108 (56.8)	0	5 (62.5)	0	27 (32.5)	1 (1.2)
下痢	7 (46.7)	0	35 (18.4)	1 (0.5)	4 (50.0)	0	16 (19.3)	0
腹部膨満	0	0	7 (3.7)	0	2 (25.0)	0	3 (3.6)	0
便秘	2 (13.3)	0	23 (12.1)	1 (0.5)	2 (25.0)	0	10 (12.0)	0

表 2.7.4.11.12.1.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
齲歯	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
腹痛	1 (6.7)	0	13 (6.8)	2 (1.1)	0	0	6 (7.2)	0
上腹部痛	0	0	15 (7.9)	0	0	0	5 (6.0)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3)	0	92 (48.4)	9 (4.7)	6 (75.0)	0	50 (60.2)	1 (1.2)
倦怠感	6 (40.0)	0	1 (0.5)	0	4 (50.0)	0	0	0
発熱	4 (26.7)	0	25 (13.2)	0	2 (25.0)	0	14 (16.9)	0
疲労	4 (26.7)	0	55 (28.9)	6 (3.2)	1 (12.5)	0	20 (24.1)	1 (1.2)
無力症	0	0	19 (10.0)	2 (1.1)	0	0	12 (14.5)	0
粘膜の炎症	1 (6.7)	0	4 (2.1)	0	0	0	6 (7.2)	0
神経系障害	10 (66.7)	0	62 (32.6)	5 (2.6)	6 (75.0)	0	31 (37.3)	3 (3.6)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (1.1)	0	4 (50.0)	0	5 (6.0)	1 (1.2)
味覚異常	4 (26.7)	0	15 (7.9)	0	2 (25.0)	0	4 (4.8)	0
傾眠	1 (6.7)	0	3 (1.6)	0	1 (12.5)	0	1 (1.2)	0
浮動性めまい	1 (6.7)	0	15 (7.9)	0	0	0	7 (8.4)	0
頭痛	5 (33.3)	0	36 (18.9)	2 (1.1)	0	0	14 (16.9)	2 (2.4)

表 2.7.4.11.12.1.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0)	0	36 (18.9)	1 (0.5)	6 (75.0)	0	34 (41.0)	3 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.5)	0	3 (37.5)	0	16 (19.3)	2 (2.4)
発疹	1 (6.7)	0	7 (3.7)	0	2 (25.0)	0	2 (2.4)	0
爪の障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (12.5)	0	1 (1.2)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
そう痒症	0	0	6 (3.2)	0	0	0	5 (6.0)	0
感染症および寄生虫症	11 (73.3)	1 (6.7)	69 (36.3)	7 (3.7)	4 (50.0)	0	24 (28.9)	3 (3.6)
蜂巣炎	1 (6.7)	0	1 (0.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
インフルエンザ	2 (13.3)	0	9 (4.7)	0	1 (12.5)	0	3 (3.6)	0
鼻咽頭炎	5 (33.3)	0	10 (5.3)	0	1 (12.5)	0	2 (2.4)	0
代謝および栄養障害	6 (40.0)	0	40 (21.1)	3 (1.6)	3 (37.5)	0	13 (15.7)	1 (1.2)
食欲減退	6 (40.0)	0	27 (14.2)	0	3 (37.5)	0	8 (9.6)	0
眼障害	2 (13.3)	0	17 (8.9)	0	2 (25.0)	0	3 (3.6)	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
流涙増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (12.5)	0	2 (2.4)	0

表 2.7.4.11.12.1.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13.3)	0	55 (28.9)	5 (2.6)	2 (25.0)	0	20 (24.1)	4 (4.8)
発声障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (12.5)	0	1 (1.2)	0
口腔咽頭痛	1 (6.7)	0	7 (3.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
咳嗽	1 (6.7)	0	34 (17.9)	0	0	0	6 (7.2)	0
呼吸困難	0	0	16 (8.4)	2 (1.1)	0	0	10 (12.0)	3 (3.6)
血液およびリンパ系障害	6 (40.0)	4 (26.7)	97 (51.1)	34 (17.9)	1 (12.5)	0	42 (50.6)	18 (21.7)
貧血	6 (40.0)	4 (26.7)	75 (39.5)	28 (14.7)	1 (12.5)	0	22 (26.5)	4 (4.8)
白血球減少症	0	0	21 (11.1)	5 (2.6)	0	0	9 (10.8)	3 (3.6)
好中球減少症	0	0	37 (19.5)	11 (5.8)	0	0	28 (33.7)	12 (14.5)
血小板減少症	0	0	12 (6.3)	3 (1.6)	0	0	5 (6.0)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (26.7)	1 (6.7)	73 (38.4)	7 (3.7)	1 (12.5)	0	29 (34.9)	4 (4.8)
関節痛	2 (13.3)	1 (6.7)	20 (10.5)	0	0	0	8 (9.6)	1 (1.2)
背部痛	1 (6.7)	0	23 (12.1)	3 (1.6)	0	0	8 (9.6)	1 (1.2)
筋骨格系胸痛	0	0	11 (5.8)	1 (0.5)	0	0	5 (6.0)	0
精神障害	0	0	27 (14.2)	0	1 (12.5)	0	12 (14.5)	0

表 2.7.4.11.12.1.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)							
	Olaparib 300mg bd tablet				Chemotherapy			
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)		外国人集団 (N=190)		日本人集団 (N=8)		外国人集団 (N=83)	
最大 CTCAE グレード	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
不眠症	0	0	11 (5.8)	0	1 (12.5)	0	6 (7.2)	0

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.12.2.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
重篤な有害事象	3 (20.0)	29 (15.3)	0	16 (19.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	5 (2.6)	0	2 (2.4)
腎盂腎炎	1 (6.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	3 (1.6)	0	0
関節痛	1 (6.7)	0	0	0
血管障害	1 (6.7)	0	0	3 (3.6)
大動脈瘤	1 (6.7)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.12.2.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)
(OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
重篤な有害事象	3 (20.0)	29 (15.3)	0	16 (19.3)

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.12.3.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	10 (5.3)	1 (12.5)	6 (7.2)

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.12.3.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	10 (5.3)	1 (12.5)	6 (7.2)
臨床検査	0	2 (1.1)	1 (12.5)	0
好中球数減少	0	0	1 (12.5)	0

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.12.4.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
休薬に至った有害事象	6 (40.0)	66 (34.7)	5 (62.5)	20 (24.1)
血液およびリンパ系障害	3 (20.0)	41 (21.6)	0	12 (14.5)
貧血	3 (20.0)	27 (14.2)	0	2 (2.4)
好中球減少症	0	16 (8.4)	0	11 (13.3)
臨床検査	3 (20.0)	14 (7.4)	3 (37.5)	3 (3.6)
好中球数減少	2 (13.3)	5 (2.6)	3 (37.5)	1 (1.2)
白血球数減少	2 (13.3)	6 (3.2)	0	1 (1.2)
胃腸障害	1 (6.7)	11 (5.8)	1 (12.5)	0
悪心	1 (6.7)	3 (1.6)	0	0
口内炎	1 (6.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	3 (1.6)	0	0
関節痛	1 (6.7)	0	0	0
血管障害	1 (6.7)	0	0	1 (1.2)
大動脈瘤	1 (6.7)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.12.4.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
休薬に至った有害事象	6 (40.0)	66 (34.7)	5 (62.5)	20 (24.1)
臨床検査	3 (20.0)	14 (7.4)	3 (37.5)	3 (3.6)
好中球数減少	2 (13.3)	5 (2.6)	3 (37.5)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	10 (5.3)	2 (25.0)	1 (1.2)
疲労	0	3 (1.6)	1 (12.5)	0
倦怠感	0	0	1 (12.5)	0
胃腸障害	1 (6.7)	11 (5.8)	1 (12.5)	0
下痢	0	1 (0.5)	1 (12.5)	0
感染症および寄生虫症	0	6 (3.2)	1 (12.5)	4 (4.8)
インフルエンザ	0	0	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.1)	1 (12.5)	4 (4.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (12.5)	4 (4.8)
血液およびリンパ系障害	3 (20.0)	41 (21.6)	0	12 (14.5)
好中球減少症	0	16 (8.4)	0	11 (13.3)

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.12.5.1 Olaparib 群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
減量に至った有害事象	4 (26.7)	48 (25.3)	3 (37.5)	25 (30.1)
血液およびリンパ系障害	3 (20.0)	33 (17.4)	0	8 (9.6)
貧血	3 (20.0)	25 (13.2)	0	1 (1.2)
好中球減少症	0	10 (5.3)	0	6 (7.2)
臨床検査	2 (13.3)	6 (3.2)	2 (25.0)	6 (7.2)
好中球数減少	2 (13.3)	2 (1.1)	2 (25.0)	4 (4.8)

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.12.5.2 化学療法群において日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団)
(OlympiAD 試験)

	例数 (%)			
	Olaparib 300mg bd tablet		Chemotherapy	
器官別大分類 / 基本語	日本人集団 (N=15)	外国人集団 (N=190)	日本人集団 (N=8)	外国人集団 (N=83)
減量に至った有害事象	4 (26.7)	48 (25.3)	3 (37.5)	25 (30.1)
臨床検査	2 (13.3)	6 (3.2)	2 (25.0)	6 (7.2)
好中球数減少	2 (13.3)	2 (1.1)	2 (25.0)	4 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.5)	1 (12.5)	7 (8.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (12.5)	6 (7.2)
血液およびリンパ系障害	3 (20.0)	33 (17.4)	0	8 (9.6)
好中球減少症	0	10 (5.3)	0	6 (7.2)

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
有害事象	190 (92.7)	5 (2.7)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
胃腸障害						
悪心	105 (51.2)	5 (2.7)	5 (3.6)	4 (3.8)	0	0
嘔吐	43 (21.0)	5 (2.7)	6 (4.4)	4 (3.8)	3 (4.2)	0
下痢	32 (15.6)	3 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.9)	3 (4.2)	0
便秘	16 (7.8)	3 (1.6)	3 (2.2)	2 (1.9)	1 (1.4)	0
消化不良	11 (5.4)	2 (1.1)	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0
上腹部痛	7 (3.4)	3 (1.6)	3 (2.2)	0	2 (2.8)	0
口内炎	6 (2.9)	4 (2.2)	3 (2.2)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
腹痛	5 (2.4)	4 (2.2)	4 (2.9)	0	1 (1.4)	0
腹部膨満	6 (2.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (2.0)	2 (1.1)	0	0	0	0
鼓腸	2 (1.0)	0	2 (1.5)	0	0	0
腹部不快感	3 (1.5)	0	0	0	0	0
歯痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.9)	1 (1.4)	0
下腹部痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	1 (1.4)	0
肛門出血	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
腹水	0	0	1 (0.7)	0	0	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1 (0.5)	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歯肉退縮	0	1 (0.5)	0	0	0	0
舌痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (0.7)	0	0	0
非感染性歯肉炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
口腔内痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0	0	0
舌痙攣	1 (0.5)	0	0	0	0	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0
臍ヘルニア	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
貧血	55 (26.8)	15 (8.1)	6 (4.4)	4 (3.8)	1 (1.4)	0
好中球減少症	23 (11.2)	6 (3.2)	3 (2.2)	2 (1.9)	3 (4.2)	0
白血球減少症	11 (5.4)	5 (2.7)	2 (1.5)	2 (1.9)	1 (1.4)	0
リンパ球減少症	8 (3.9)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
血小板減少症	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	2 (2.8)	0
赤血球減少症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	45 (22.0)	7 (3.8)	5 (3.6)	0	2 (2.8)	0
発熱	17 (8.3)	6 (3.2)	2 (1.5)	3 (2.8)	1 (1.4)	0
無力症	13 (6.3)	4 (2.2)	0	2 (1.9)	0	0
倦怠感	6 (2.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	2 (2.8)	0
粘膜の炎症	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (1.0)	2 (1.1)	0	0	0	0
疼痛	1 (0.5)	0	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0
腋窩痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0
悪寒	2 (1.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.4)	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
温度変化不耐症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歩行障害	0	1 (0.5)	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
埋込み部位離開	1 (0.5)	0	0	0	0	0
炎症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	1 (1.4)	0
限局性浮腫	0	0	0	1 (0.9)	0	0
腫瘤	0	0	1 (0.7)	0	0	0
恥骨上痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	12 (5.9)	3 (1.6)	6 (4.4)	1 (0.9)	4 (5.6)	0
鼻咽頭炎	7 (3.4)	4 (2.2)	0	2 (1.9)	2 (2.8)	0
インフルエンザ	5 (2.4)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.8)	0
尿路感染	5 (2.4)	1 (0.5)	2 (1.5)	3 (2.8)	0	0
気管支炎	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.7)	0	2 (2.8)	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
副鼻腔炎	2 (1.0)	0	2 (1.5)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (1.4)	0
下気道感染	1 (0.5)	0	0	0	2 (2.8)	0
気道感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
鼻炎	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	2 (1.1)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.4)	0
肺炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.4)	0
ウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0
虫垂炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
耳感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
遊走性紅斑	0	0	0	1 (0.9)	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (0.9)	0	0
眼感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
真菌感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
消化管感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.5)	0	0	0	0
肺感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.5)	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
敗血症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
白癬感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
扁桃炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
歯膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0
気管炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
腟感染	0	0	0	1 (0.9)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	7 (3.4)	6 (3.2)	6 (4.4)	1 (0.9)	4 (5.6)	0
関節痛	10 (4.9)	3 (1.6)	3 (2.2)	2 (1.9)	4 (5.6)	0
筋骨格痛	4 (2.0)	3 (1.6)	4 (2.9)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
四肢痛	0	2 (1.1)	4 (2.9)	5 (4.7)	1 (1.4)	0
筋骨格系胸痛	6 (2.9)	1 (0.5)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
筋肉痛	3 (1.5)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
骨痛	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
頚部痛	1 (0.5)	2 (1.1)	4 (2.9)	0	0	0
筋力低下	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
筋痙縮	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	0	0
脊椎痛	0	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
側腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
尾骨痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
関節滲出液	1 (0.5)	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	1 (0.5)	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
顎痛	0	1 (0.5)	0	0	0	0
病的骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血清反応陰性関節炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
腱炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
椎間孔狭窄	0	0	0	1 (0.9)	0	0
神経系障害						
頭痛	35 (17.1)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	4 (5.6)	0
味覚異常	18 (8.8)	1 (0.5)	0	0	0	0
浮動性めまい	12 (5.9)	3 (1.6)	0	1 (0.9)	0	0
傾眠	3 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0
錯感覚	3 (1.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
痙攣発作	0	1 (0.5)	0	1 (0.9)	1 (1.4)	0
異常感覚	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
ホルネル症候群	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0
坐骨神経痛	0	2 (1.1)	0	0	0	0
自律神経失調	0	0	0	1 (0.9)	0	0
灼熱感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
中枢痛症候群	0	1 (0.5)	0	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	1 (33.3)
不全片麻痺	0	1 (0.5)	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.5)	0	0	0	0
嗜眠	1 (0.5)	0	0	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	1 (1.4)	0
神経痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
反回神経麻痺	1 (0.5)	0	0	0	0	0
感覚障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.5)	0	0	0	0
失神	1 (0.5)	0	0	0	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	1 (0.9)	0	0
臨床検査						
白血球数減少	24 (11.7)	5 (2.7)	2 (1.5)	2 (1.9)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	2 (1.1)	2 (1.5)	0	0	0
好中球数減少	17 (8.3)	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (2.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.8)	3 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (4.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
血小板数減少	9 (4.4)	0	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.9)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
体重減少	3 (1.5)	3 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
リンパ球数減少	5 (2.4)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	3 (1.5)	0	0	0	0	0
体重増加	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
アミノ酸濃度増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中抗利尿ホルモン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5)	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	1 (0.9)	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0
赤芽球数増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
単球百分率減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ビタミンD減少	0	1 (0.5)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
咳嗽	16 (7.8)	12 (6.5)	4 (2.9)	1 (0.9)	2 (2.8)	0
呼吸困難	6 (2.9)	5 (2.7)	2 (1.5)	3 (2.8)	0	0
口腔咽頭痛	7 (3.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.5)	0	1 (0.7)	2 (1.9)	0	0
鼻漏	2 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
労作性呼吸困難	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
鼻閉	2 (1.0)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	2 (1.1)	0	0	0	0
副鼻腔痛	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.4)	0
発声障害	0	0	0	1 (0.9)	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.9)	0	0
喀血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胸水	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.9)	0	0
上気道咳症候群	0	1 (0.5)	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	30 (14.6)	2 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
低カルシウム血症	4 (2.0)	0	0	2 (1.9)	0	0
高血糖	4 (2.0)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
脱水	2 (1.0)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
葉酸欠乏	0	1 (0.5)	0	0	0	0
痛風	0	0	1 (0.7)	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	4 (2.0)	4 (2.2)	0	0	0	0
脱毛症	3 (1.5)	1 (0.5)	0	2 (1.9)	0	0
そう痒症	5 (2.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
紅斑	5 (2.4)	0	0	0	0	0
多汗症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪破損	0	1 (0.5)	0	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	1 (0.5)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.5)	0	0	0	0
丘疹	0	1 (0.5)	0	0	0	0
点状出血	0	1 (0.5)	0	0	0	0
乾癬	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚感作	0	0	0	0	1 (1.4)	0
皮膚毒性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.5)	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
精神障害						
不眠症	6 (2.9)	2 (1.1)	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
不安	3 (1.5)	5 (2.7)	0	0	0	0
うつ病	4 (2.0)	3 (1.6)	0	1 (0.9)	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	0	0	0	0
絶望感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ストレス	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼障害						
霧視	5 (2.4)	2 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (1.4)	0
複視	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
白内障	0	1 (0.5)	0	0	0	0
眼脂	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.4)	0
角膜炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
流涙増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	1 (0.7)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
光視症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.5)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
乳房痛	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0
不規則月経	5 (2.4)	0	0	0	0	0
無月経	1 (0.5)	0	0	0	0	0
乳房分泌	1 (0.5)	0	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
月経困難症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
子宮内膜肥厚	1 (0.5)	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.5)	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	1 (0.9)	0	0
血管障害						
ほてり	5 (2.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
低血圧	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
リンパ浮腫	0	0	0	0	2 (2.8)	0
大動脈瘤	0	0	1 (0.7)	0	0	0
高血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
腎および尿路障害						
排尿困難	4 (2.0)	0	2 (1.5)	0	0	0
水腎症	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.4)	0
尿意切迫	2 (1.0)	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
頻尿	0	1 (0.5)	0	0	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
乳房損傷	0	0	1 (0.7)	0	0	0
挫傷	0	1 (0.5)	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
股関節部骨折	1 (0.5)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	1 (1.4)	0
処置による疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
放射線損傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.9)	0	0
腱断裂	0	0	0	1 (0.9)	0	0
熱傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脛骨骨折	0	1 (0.5)	0	0	0	0
外傷性血腫	0	1 (0.5)	0	0	0	0
耳および迷路障害						
回転性めまい	4 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0
耳鳴	0	2 (1.1)	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	2 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	0
頻脈	2 (1.0)	0	0	1 (0.9)	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.9)	0	0
洞性頻脈	0	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=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)						
腫瘍疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0
肝胆道系障害						
肝嚢胞	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.5)	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
免疫系障害						
アナフィラキシー反応	1 (0.5)	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	1 (33.3)
季節性アレルギー	1 (0.5)	0	0	0	0	0
内分泌障害						
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.9)	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
有害事象	86 (94.5)	2 (3.3)	0	0	0	0
胃腸障害						
悪心	27 (29.7)	2 (3.3)	0	1 (5.9)	2 (20.0)	0
嘔吐	14 (15.4)	0	0	0	0	0
下痢	20 (22.0)	0	0	0	0	0
便秘	11 (12.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
消化不良	4 (4.4)	0	0	0	0	0
上腹部痛	5 (5.5)	0	0	0	0	0
口内炎	9 (9.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
腹痛	4 (4.4)	1 (1.6)	0	1 (5.9)	0	0
腹部膨満	5 (5.5)	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	1 (1.6)	0	0	0	0
腹水	1 (1.1)	0	0	0	0	0
口内乾燥	4 (4.4)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
痔核	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
腹部硬直	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肛門の炎症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (1.1)	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	1 (3.6)	0	0	0
消化器痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
舌苔	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	19 (20.9)	3 (4.9)	1 (3.6)	0	0	0
好中球減少症	25 (27.5)	1 (1.6)	1 (3.6)	0	1 (10.0)	0
白血球減少症	8 (8.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1.1)	2 (3.3)	0	0	2 (20.0)	0
骨髄機能不全	1 (1.1)	0	0	0	0	0
有熱性骨髄無形成	0	0	1 (3.6)	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (2.2)	0	0	0	1 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	20 (22.0)	0	1 (3.6)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
発熱	14 (15.4)	1 (1.6)	1 (3.6)	0	0	0
無力症	11 (12.1)	0	1 (3.6)	0	0	0
倦怠感	4 (4.4)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.2)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	6 (6.6)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (2.2)	0	1 (3.6)	0	0	0
悪寒	1 (1.1)	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (3.6)	0	0	0
顔面浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歩行障害	0	1 (1.6)	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0
適用部位疼痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (2.2)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
埋込み部位疼痛	0	1 (1.6)	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血管ステント狭窄	0	1 (1.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
上気道感染	7 (7.7)	2 (3.3)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	1 (10.0)	0
インフルエンザ	2 (2.2)	0	1 (3.6)	1 (5.9)	0	0
尿路感染	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)	1 (10.0)	0
副鼻腔炎	3 (3.3)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
下気道感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
気道感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (3.6)	0	0	0
粘膜感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腟感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
胆道性敗血症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (1.1)	0	1 (3.6)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
細菌性上気道感染	0	0	1 (3.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	8 (8.8)	0	0	0	0	0
関節痛	8 (8.8)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (3.3)	1 (1.6)	0	0	0	0
四肢痛	3 (3.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	5 (5.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	9 (9.9)	0	0	0	0	0
骨痛	2 (2.2)	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋痙縮	2 (2.2)	2 (3.3)	0	0	0	0
脊椎痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	1 (3.6)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	12 (13.2)	2 (3.3)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
味覚異常	6 (6.6)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	7 (7.7)	0	0	0	0	0
傾眠	2 (2.2)	0	0	0	0	0
錯感覚	3 (3.3)	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (2.2)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (2.2)	0	0	1 (5.9)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (6.6)	2 (3.3)	1 (3.6)	0	0	0
記憶障害	0	1 (1.6)	0	0	0	0
神経痛	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
アカシジア	1 (1.1)	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0
神経毒性	1 (1.1)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.6)	0	0	0	0
感覚消失	1 (1.1)	0	0	0	0	0
中毒性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (10.0)	0
臨床検査						
白血球数減少	16 (17.6)	3 (4.9)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (16.5)	0	1 (3.6)	0	0	0
好中球数減少	16 (17.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (13.2)	1 (1.6)	1 (3.6)	1 (5.9)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (5.5)	0	0	0	0	0
血小板数減少	6 (6.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.3)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (1.1)	0	0	0	1 (10.0)	0
リンパ球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (2.2)	0	0	0	0	0
体重増加	0	1 (1.6)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
単球百分率減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (1.1)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
咳嗽	5 (5.5)	0	0	0	1 (10.0)	0
呼吸困難	8 (8.8)	1 (1.6)	0	0	1 (10.0)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.6)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (10.0)	0
肺塞栓症	0	1 (1.6)	0	0	0	0
副鼻腔痛	2 (2.2)	0	0	0	0	0
発声障害	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0
胸水	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
胸膜痛	2 (2.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	10 (11.0)	0	0	0	1 (10.0)	0
低カルシウム血症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (2.2)	1 (1.6)	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (1.1)	0	0	0	1 (10.0)	0
過食	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
鉄欠乏	0	0	0	1 (5.9)	0	0
多飲症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	4 (4.4)	0	0	0	0	0
脱毛症	10 (11.0)	0	0	2 (11.8)	0	0
そう痒症	5 (5.5)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
爪破損	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	1 (1.6)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (18.7)	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)	0
蕁麻疹	0	1 (1.6)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0
爪変色	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	1 (1.1)	0	2 (7.1)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
皮膚亀裂	1 (1.1)	0	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	7 (7.7)	0	0	0	0	0
不安	3 (3.3)	0	0	0	0	0
うつ病	3 (3.3)	0	1 (3.6)	0	0	0
気分変化	1 (1.1)	0	0	0	0	0
激越	1 (1.1)	0	0	0	0	0
多幸気分	1 (1.1)	0	0	0	0	0
眼障害						
霧視	2 (2.2)	0	0	0	0	0
眼痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
流涙増加	2 (2.2)	1 (1.6)	0	0	0	0
眼の障害	1 (1.1)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
乳房痛	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
骨盤痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	3 (3.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
リンパ浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (1.1)	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (3.6)	0	0	0
潮紅	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血腫	2 (2.2)	0	1 (3.6)	0	0	0
蒼白	1 (1.1)	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (1.1)	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	1 (1.6)	0	0	0	0
腎および尿路障害						
排尿困難	2 (2.2)	0	0	0	0	0
着色尿	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (3.6)	0	0	0
腎仙痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
処置による疼痛	0	1 (1.6)	0	0	0	0
転倒	1 (1.1)	0	0	0	0	0
損傷	0	0	0	1 (5.9)	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
肉離れ	0	0	0	1 (5.9)	0	0
放射線皮膚損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0
瘢痕	1 (1.1)	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (1.1)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
回転性めまい	0	0	0	1 (5.9)	0	0
耳鳴	1 (1.1)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	2 (2.2)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.1)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
腫瘍疼痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害						
脂肪肝	0	1 (1.6)	0	0	0	0
胆管結石	0	0	1 (3.6)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
肝臓痛	2 (2.2)	0	0	0	0	0
免疫系障害						
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	1 (10.0)	0
薬物過敏症	0	1 (1.6)	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
有害事象	15 (100.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
胃腸障害						
悪心	11 (73.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (26.7)	0	1 (9.1)	0	0	0
下痢	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (9.1)	0	1 (20.0)	0
便秘	2 (13.3)	0	0	0	0	0
口内炎	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	0	0
腹痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0
腹部不快感	2 (13.3)	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	1 (20.0)	0
胃潰瘍	0	0	1 (9.1)	0	0	0
胃炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (9.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (18.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	3 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)	0
発熱	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	0	0
倦怠感	6 (40.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (20.0)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (9.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	3 (20.0)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	4 (26.7)	0	0	1 (11.1)	0	0
インフルエンザ	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
尿路感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (11.1)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (6.7)	0	0	0	0
歯周炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (11.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0
関節痛	0	1 (6.7)	1 (9.1)	0	0	0
筋肉痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
神経系障害						
頭痛	4 (26.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
味覚異常	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (6.7)	0	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	1 (100.0)
臨床検査						
白血球数減少	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (9.1)	1 (11.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	0
好中球数減少	2 (13.3)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	0
血小板数減少	1 (6.7)	0	0	1 (11.1)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (11.1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (6.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	5 (33.3)	1 (6.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	0	1 (6.7)	0	0	0	0
脱毛症	0	1 (6.7)	0	1 (11.1)	0	0
湿疹	0	0	1 (9.1)	0	0	0
眼障害						
眼脂	1 (6.7)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (6.7)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
不規則月経	1 (6.7)	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (6.7)	0	0	0	0	0
血管障害						
大動脈瘤	0	0	1 (9.1)	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	0	0	0	0	1 (20.0)	0
腎および尿路障害						
水腎症	1 (6.7)	0	0	0	0	0
頻尿	0	1 (6.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
傷害、中毒および処置合併症						
熱傷	1 (6.7)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (6.7)	0	0	0	0	0
免疫系障害						
造影剤アレルギー	0	0	0	0	0	1 (100.0)

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
有害事象	8 (100.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
胃腸障害						
悪心	5 (62.5)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (12.5)	0	0	0	0	0
下痢	4 (50.0)	0	0	0	0	0
便秘	2 (25.0)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (25.0)	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	1 (25.0)	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (12.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1 (12.5)	0	0	0	0	0
発熱	2 (25.0)	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (50.0)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	0	1 (16.7)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (12.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
蜂巣炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	2 (25.0)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (12.5)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (37.5)	0	1 (25.0)	0	0	0
臨床検査						
白血球数減少	3 (37.5)	1 (16.7)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0)	0	0	0	0	0
好中球数減少	4 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (12.5)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (12.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発声障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						

表 2.7.4.11.13.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
食欲減退	3 (37.5)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (25.0)	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (12.5)	0	0	0	0	0
爪の障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (25.0)	0	0	0	1 (100.0)	0
蕁麻疹	0	1 (16.7)	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	1 (12.5)	0	0	0	0	0
眼障害						
流涙増加	1 (12.5)	0	0	0	0	0
眼の障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
因果関係の否定できない有害事象	167 (81.5)	3 (1.6)	4 (2.9)	2 (1.9)	1 (1.4)	0
胃腸障害						
悪心	95 (46.3)	5 (2.7)	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0
嘔吐	32 (15.6)	3 (1.6)	0	1 (0.9)	0	0
下痢	19 (9.3)	1 (0.5)	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0
口内炎	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
便秘	5 (2.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
消化不良	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
腹部膨満	4 (2.0)	0	0	0	0	0
腹痛	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
腹部不快感	2 (1.0)	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
舌痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔内痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0	0	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	44 (21.5)	12 (6.5)	6 (4.4)	3 (2.8)	1 (1.4)	0
好中球減少症	21 (10.2)	4 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.9)	2 (2.8)	0
白血球減少症	9 (4.4)	5 (2.7)	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
血小板減少症	7 (3.4)	0	1 (0.7)	0	1 (1.4)	0
リンパ球減少症	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	1 (1.4)	0
赤血球減少症	0	1 (0.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	37 (18.0)	5 (2.7)	3 (2.2)	0	1 (1.4)	0
無力症	11 (5.4)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
倦怠感	6 (2.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
発熱	4 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
温度変化不耐症	2 (1.0)	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	1 (0.9)	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	1 (0.9)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (0.5)	0	0	0	0
臨床検査						
白血球数減少	22 (10.7)	4 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.9)	0	0
好中球数減少	15 (7.3)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.8)	2 (1.1)	2 (1.5)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.9)	2 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0
血小板数減少	7 (3.4)	0	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.0)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	3 (1.5)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
リンパ球数減少	2 (1.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
体重減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.9)	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中抗利尿ホルモン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5)	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	1 (0.9)	0	0
単球百分率減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	18 (8.8)	1 (0.5)	0	0	0	0
頭痛	18 (8.8)	1 (0.5)	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
傾眠	2 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (0.5)	0	0	0	0	0
神経痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	22 (10.7)	1 (0.5)	0	0	0	0
高血糖	2 (1.0)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.9)	0	0
脱水	1 (0.5)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	3 (1.5)	2 (1.1)	0	0	0	0
脱毛症	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
そう痒症	4 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
結節性紅斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪破損	0	1 (0.5)	0	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (0.5)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.4)	0
筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (1.4)	0
骨痛	0	0	0	1 (0.9)	0	0
関節滲出液	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (0.7)	0	0	0
筋力低下	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血清反応陰性関節炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
腱炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.5)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.5)	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
うつ病	2 (1.0)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
不規則月経	3 (1.5)	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
回転性めまい	3 (1.5)	0	0	0	0	0
眼障害						
流涙増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.5)	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	2 (1.0)	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
腎および尿路障害						
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.1 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=205)	3 -< 6 カ月 (N=185)	6 -< 9 カ月 (N=137)	9 -< 12 カ月 (N=106)	12 -< 24 カ月 (N=72)	24 カ月以上 (N=3)
頻尿	0	1 (0.5)	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	1 (0.5)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
因果関係の否定できない有害事象	70 (76.9)	3 (4.9)	1 (3.6)	0	0	0
胃腸障害						
悪心	23 (25.3)	0	0	1 (5.9)	0	0
嘔吐	8 (8.8)	0	0	0	0	0
下痢	12 (13.2)	1 (1.6)	0	0	0	0
口内炎	8 (8.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
便秘	5 (5.5)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腹部膨満	4 (4.4)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)	0	0
腹部不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0
口内乾燥	4 (4.4)	0	0	0	0	0
腹部硬直	1 (1.1)	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
痔核	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
貧血	13 (14.3)	3 (4.9)	1 (3.6)	0	0	0
好中球減少症	23 (25.3)	1 (1.6)	1 (3.6)	0	1 (10.0)	0
白血球減少症	7 (7.7)	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	1 (1.6)	0	0	2 (20.0)	0
リンパ球減少症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
骨髄機能不全	1 (1.1)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (2.2)	0	0	0	1 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	14 (15.4)	0	0	0	0	0
無力症	7 (7.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	3 (3.3)	0	0	0	0	0
発熱	6 (6.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
粘膜の炎症	4 (4.4)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.2)	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (3.6)	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
臨床検査						
白血球数減少	14 (15.4)	3 (4.9)	0	0	0	0
好中球数減少	14 (15.4)	2 (3.3)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (9.9)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
血小板数減少	5 (5.5)	1 (1.6)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.3)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	1 (10.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0
単球百分率減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (1.1)	0	0	0	0	0
赤血球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	6 (6.6)	0	0	0	0	0
頭痛	6 (6.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
浮動性めまい	3 (3.3)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (1.1)	0	0	0	0	0
錯感覚	3 (3.3)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (4.4)	1 (1.6)	0	0	0	0
アカシジア	1 (1.1)	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (2.2)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.1)	0	0	0	0	0
神経毒性	1 (1.1)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.6)	0	0	0	0
感覚消失	1 (1.1)	0	0	0	0	0
中毒性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (10.0)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	6 (6.6)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (2.2)	1 (1.6)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	3 (3.3)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
脱毛症	10 (11.0)	0	0	2 (11.8)	0	0
そう痒症	3 (3.3)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	1 (1.6)	0	0	0	0
爪変色	1 (1.1)	0	0	0	0	0
爪の障害	0	1 (1.6)	0	0	0	0
爪甲剥離症	1 (1.1)	0	1 (3.6)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (17.6)	0	1 (3.6)	0	0	0
皮膚亀裂	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
筋肉痛	5 (5.5)	0	0	0	0	0
関節痛	4 (4.4)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
筋力低下	1 (1.1)	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
筋骨格痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (2.2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (2.2)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
副鼻腔痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (3.6)	0	0	0
下気道感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.1)	0	0	0	1 (10.0)	0
腟感染	1 (1.1)	0	0	0	0	0
精神障害						
不眠症	1 (1.1)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (1.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.2 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 全体集団, Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=91)	3 -< 6 カ月 (N=61)	6 -< 9 カ月 (N=28)	9 -< 12 カ月 (N=17)	12 -< 24 カ月 (N=10)	24 カ月以上 (N=0)
生殖系および乳房障害						
乳房痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
回転性めまい	0	0	0	1 (5.9)	0	0
耳鳴	1 (1.1)	0	0	0	0	0
眼障害						
流涙増加	2 (2.2)	1 (1.6)	0	0	0	0
霧視	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	2 (2.2)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害						
動悸	2 (2.2)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害						
肝臓痛	1 (1.1)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
因果関係の否定できない有害事象	15 (100.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
悪心	11 (73.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (26.7)	0	0	0	0	0
下痢	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (9.1)	0	0	0
口内炎	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	0
便秘	2 (13.3)	0	0	0	0	0
腹部不快感	2 (13.3)	0	0	0	0	0
胃炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (18.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	3 (20.0)	0	0	0	0	0
倦怠感	6 (40.0)	0	0	0	0	0
発熱	2 (13.3)	0	1 (9.1)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	1 (9.1)	0	0	0
臨床検査						

表 2.7.4.11.13.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
白血球数減少	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (9.1)	1 (11.1)	0	0
好中球数減少	2 (13.3)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (9.1)	1 (11.1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (6.7)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	0	0
頭痛	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	5 (33.3)	1 (6.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	0	1 (6.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (6.7)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (6.7)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害						
不規則月経	1 (6.7)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (6.7)	0	0	0	0	0
眼障害						
硝子体浮遊物	0	1 (6.7)	0	0	0	0
血管障害						
鎖骨下動脈血栓症	0	0	0	0	1 (20.0)	0

表 2.7.4.11.13.2.3 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験, 日本人集団, Olaparib 300mg bd tablet)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=15)	3 -< 6 カ月 (N=15)	6 -< 9 カ月 (N=11)	9 -< 12 カ月 (N=9)	12 -< 24 カ月 (N=5)	24 カ月以上 (N=1)
腎および尿路障害						
頻尿	0	1 (6.7)	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

表 2.7.4.11.13.2.4 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象（安全性解析対象集団）(OlympiAD 試験，日本人集団，Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
因果関係の否定できない有害事象	8 (100.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
悪心	5 (62.5)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (12.5)	0	0	0	0	0
下痢	3 (37.5)	1 (16.7)	0	0	0	0
口内炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0
便秘	2 (25.0)	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (25.0)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (12.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1 (12.5)	0	0	0	0	0
倦怠感	3 (37.5)	0	0	0	0	0
発熱	2 (25.0)	0	0	0	0	0
臨床検査						
白血球数減少	3 (37.5)	1 (16.7)	0	0	0	0
好中球数減少	4 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.4 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象（安全性解析対象集団）(OlympiAD 試験，日本人集団，Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (12.5)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (12.5)	0	0	0	0	0
神経系障害						
味覚異常	2 (25.0)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (37.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	3 (37.5)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (25.0)	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (12.5)	0	0	0	0	0
爪の障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (25.0)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.11.13.2.4 初回発現時期別の因果関係の否定できない有害事象（安全性解析対象集団）(OlympiAD 試験，日本人集団，Chemotherapy)

	例数 (%)					
	初回発現時期					
器官別大分類 / 基本語	0 -< 3 カ月 (N=8)	3 -< 6 カ月 (N=6)	6 -< 9 カ月 (N=4)	9 -< 12 カ月 (N=1)	12 -< 24 カ月 (N=1)	24 カ月以上 (N=0)
眼障害						
流涙増加	1 (12.5)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

表 2.7.4.11.14 注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
注目すべき有害事象	171 (83.4)	69 (75.8)	13 (86.7)	8 (100.0)
胃腸障害	130 (63.4)	36 (39.6)	11 (73.3)	5 (62.5)
悪心	119 (58.0)	32 (35.2)	11 (73.3)	5 (62.5)
嘔吐	61 (29.8)	14 (15.4)	5 (33.3)	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	98 (47.8)	41 (45.1)	6 (40.0)	1 (12.5)
貧血	81 (39.5)	23 (25.3)	6 (40.0)	1 (12.5)
好中球減少症	37 (18.0)	28 (30.8)	0	0
血小板減少症	12 (5.9)	5 (5.5)	0	0
発熱性好中球減少症	0	3 (3.3)	0	0
臨床検査	30 (14.6)	21 (23.1)	5 (33.3)	6 (75.0)
好中球数減少	23 (11.2)	17 (18.7)	4 (26.7)	5 (62.5)
血小板数減少	12 (5.9)	7 (7.7)	2 (13.3)	0
ヘモグロビン減少	2 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (12.5)
赤血球数減少	0	1 (1.1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.11.14 注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiAD 試験)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) 全体集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=205)	全体集団 Chemotherapy (N=91)	日本人集団 Olaparib 300mg bd tablet (N=15)	日本人集団 Chemotherapy (N=8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0

MedDRA/J ver 19.1

[redacted]

2.7.5　参考文献

リムパーザ®錠

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

2.7.5　参考文献

American Cancer Society 2017
American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2017.　Accessed 20 June 2017 from URL: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf

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

Bachelot et al 2015
Bachelot T, Lavergne E, Romieu G, Rios M, Heudel PE, BEcuwe C et al.　SToRM: a prospective clinical trial of 1502 metastatic breast cancer patients with detail of clinical presentation, molecular subtype, treatment modalities, prognosis and GWAS genotyping: preliminary results. San Antonio Breast Cancer Symposium.　December 8-12, 2015; San Antonio, Texas.　Abstract P1-08-06.

Bayraktar et al 2013
Bayraktar S, Gutierrez-Barrera AM, Lin H, Elsayegh N, Tasbas T, Litton JK, et al. Outcome of metastatic breast cancer in selected women with or without deleterious BRCA mutations. Clin Exp Metastasis. 2013 Jun;30(5):631-42.

Byrski et al 2012
Byrski T, Dent R, Blecharz P, Foszczynska-Kloda M, Gronwald J, Huzarski T, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res. 2012 Jul 20;14(4):R110.

CaCom-Database March 2010
Internal AstraZeneca analysis: CaCom-Database, March 2010. (Data on file. Available on request)

Cardoso et al 2012
Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al.　1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). Breast 2012;21(3):242-52.

Chappuis et al 2002
Chappuis PO, Goffin J, Wong N, Perret C, Ghadirian P, Tonin PN, et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. J Med Genet. 2002 Aug;39(8):608-10.

CHMP Appendix 2 to Guidance 2012
EMA/CHMP/292464/2014. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies (01 April 2016). Accessed 16 May 2016 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf

CHMP Guidance 2010
EMEA/CHMP/SWP/150115/2006. Reflection paper on non-clinical evaluation of druginduced liver injury (DILI), EMA 2010;1-12　Available online at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094591.pdf. Last accessed 31 January 2017.

CHMP Guidance 2012
EMA/CHMP/205/95/Rev 4. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012. Accessed 12 May 2016 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

CHMP Guidance 2014
EMA/CHMP/EWP/280/96. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. Nov 2014. Accessed 24 January 2017 from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf

Coleman et al 2015
Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, Aghajanian C, Gray HJ, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2015 Jun;137(3):386-91.

Cortes et al 2010
Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3922-8.

Cortes et al 2011
Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.

Dear et al 2013
Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 18;(12):CD008792.

Drew and Plummer 2009
Drew Y, Plummer R. PARP inhibitors in cancer therapy: two modes of attack on the cancer cell widening the clinical applications. Drug Resist Updat. 2009 Dec;12(6):153-6.

EUCAN 2017
EUCAN European cancer estimates. Estimated incidence and mortality from breast cancer,2012. EUCAN 2017;1-1. Available at: http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f.

FDA Guidance 2007
FDA Guidance for Industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics (US department of health and human services, food and drug administration, centre for drug evaluation and research (CDER) centre for biologics evaluation and research (CBER)). May 2007. Accessed 12 May 2016 from URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf

FDA Guidance 2009
FDA Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER) Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 2009.　Available online at: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm174090.pdf. Last accessed 31 January 2017.

Fong et al 2009
Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009 Jul 9;361(2):123-34.

Global Status of Advanced /Metastatic Breast Cancer, 2005-2015 Decade Report
Cardoso F, Beishon M, Cardoso, MJ, Corneliussen J, Gralow J, Mertz S, et al. Global Status of Advanced /Metastatic Breast Cancer. 2005-2015 Decade Report 2016;1-250.　Accessed 08 June 2017 from URL: http://www.breastcancervision.com/sites/default/files/Decade%20Report_Full%20Report_Final.pdf.

Gooley et al 1999
Gooley TA, Leisenring W, Crowley J and Storer BE.　Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators.　Stat Med 1999:18:695 706

Graziani and Szabo 2005
Graziani G and Szabó C.　Clinical perspectives of PARP inhibitors.　Pharmacol Res 2005;52(1):109-18.

Kalis et al 2015
Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. J Oncol Pract. 2015 Mar;11(2):e139-43.

Kaplan et al 2013
Kaplan H, Malmgren J, De Roos AJ. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2013 Feb;137(3):863-7.

Kaufman et al 2015
Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):594-601.

Kriege et al 2009
Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Collee JM, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3764-71.

Kristeleit et al 2016
Kristeleit RS, Shapira-Frommer RL, Oaknin A, Balmaña J, Ray-Coquard I, Domchek S, et al. Clinical Activity of the Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Rucaparib in Patients with High-Grade Ovarian Carcinoma and a BRCA Mutation: Analysis of Pooled Data from Study 10 (Parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (Parts 1 and 2). Annals of Oncology (2016) 27 (6): 296-312.

Lan & DeMets 1983
Lan K, DeMets D. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70:659-63.

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

Lobbezoo et al 2013
Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast Cancer Res Treat. 2013 Oct;141(3):507-14.

Martín et al 2007
Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):219-25.

Marty et al 1992
Marty M, Extra JM, Dieras V, Giacchetti S, Ohana S, Espié M. A review of the antitumour activity of vinorelbine in breast cancer. Drugs. 1992;44 Suppl 4:29-35; discussion 66-9.

MHLW 2012
Attachment 1 of Division-Notification 0229 No. 10 of the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, dated February 29, 2012
Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products

MHLW 2014
Ministry of Health, labour and Welfare. Patient Survey (2014)
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/xls/hyo.xls

Mirza et al 2016
Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.

Moreno-Aspitia and Perez 2009
Moreno-Aspitia A, Perez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. Mayo Clin Proc. 2009 Jun;84(6):533-45.

NCC 2016a
National Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services. Number of cancer patients 1975-2012
http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidence(1975-2012).xls

NCC 2016b
National Cancer Center, Cancer death data by the dynamic of population statistics
http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/odjrh3000000hwsa-att/cancer_mortality(1958-2015).xls

NCCN 2017
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology.　Breast cancer; 2017.　Accessed 19 June 2017 from URL: https://www.NCCN.org/patients.　(Available on request)

Newton et al, 2015
Newton PK, Mason J, Venkatappa N, Jochelson MS, Hurt B, Nieva J, et al. Spatiotemporal progression of metastatic breast cancer: a Markov chain model highlighting the role of early metastatic sites. NPJ Breast Cancer. 2015 Oct 21;1:15018.

Osoba et al 1998
Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44.

Raghu et al 2006
Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):810-6.

Richards et al 2008
Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med. 2008 Apr;10(4):294-300.

Richards et al 2015
Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.

Stalberg et al 2012
Stålberg K, Svensson T, Granath F, Kieler H, Tholander B, Lönn S. Evaluation of prevalent and incident ovarian cancer co-morbidity. Br J Cancer. 2012 May 22;106(11):1860-5.

Takei et al 2015
Takei J, Yamauchi E. Frequency, a diagnosis and treatment of the familial Breast cancer. Clinical Oncology 2015;16(3): 211-8

Tentori et al 2002
Tentori L, Portarena I, Graziani G. Potential clinical applications of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. Pharmacol Res. 2002 Feb;45(2):73-85.

Tutt et al 2014
Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). Program and abstracts of the 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9-13, 2014; San Antonio, Texas. Abstract S3-01.

Vahdat et al 2009
Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27(18):2954-61.

Weide et al 2014
Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. Springerplus. 2014 Sep 17;3:535.

Zhuang et al 2009
Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009 Sep-Oct;15(5):395-400.

日本乳癌学会 2015
科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2015 年版（第 3 版）、日本乳癌学会

[redacted]

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 20
2.7.6.1　臨床試験の一覧表 24
2.7.6.2　個々の試験の概要 39
2.7.6.2.1　食事の影響試験［海外試験］（D0816C00004 試験） 39
2.7.6.2.1.1　試験方法 39
2.7.6.2.1.2　試験成績 41
2.7.6.2.1.2.1　症例の内訳 41
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 42
2.7.6.2.1.2.3　薬物動態の結果 44
2.7.6.2.1.2.4　薬力学の結果 46
2.7.6.2.1.2.5　安全性の結果 46
2.7.6.2.1.2.5.1　曝露状況 46
2.7.6.2.1.2.5.2　有害事象 47
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 50
2.7.6.2.1.2.5.4　臨床検査値 51
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 51
2.7.6.2.1.3　結論 51
2.7.6.2.2　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） 52
2.7.6.2.2.1　試験方法 52
2.7.6.2.2.2　試験成績 61
2.7.6.2.2.2.1　症例の内訳 61
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 66
2.7.6.2.2.2.3　有効性の結果 70
2.7.6.2.2.2.4　薬物動態の結果 72
2.7.6.2.2.2.4.1　相対バイオアベイラビリティ試験パート 72
2.7.6.2.2.2.4.2　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） 73
2.7.6.2.2.2.4.3　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） 74
2.7.6.2.2.2.4.4　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） 75
2.7.6.2.2.2.5　薬力学の結果 77
2.7.6.2.2.2.6　安全性の結果 77
2.7.6.2.2.2.6.1　曝露状況 77
2.7.6.2.2.2.6.2　有害事象 78
2.7.6.2.2.2.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 92

2.7.6.2.2.2.6.4 臨床検査値 92
2.7.6.2.2.2.6.5 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 92
2.7.6.2.2.3 結論 92
2.7.6.2.3 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） 94
2.7.6.2.3.1 試験方法 94
2.7.6.2.3.2 試験成績 96
2.7.6.2.3.2.1 症例の内訳 96
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 97
2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果 98
2.7.6.2.3.2.3.1 客観的奏効率 98
2.7.6.2.3.2.3.2 腫瘍サイズのベースラインからの変化率 99
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果 101
2.7.6.2.3.2.4.1 単回経口投与 101
2.7.6.2.3.2.4.2 反復経口投与 102
2.7.6.2.3.2.5 安全性の結果 104
2.7.6.2.3.2.5.1 曝露状況 104
2.7.6.2.3.2.5.2 有害事象 104
2.7.6.2.3.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 108
2.7.6.2.3.2.5.4 臨床検査値 108
2.7.6.2.3.2.5.5 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 108
2.7.6.2.3.3 結論 108
2.7.6.2.4 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） 109
2.7.6.2.4.1 試験方法 109
2.7.6.2.4.2 試験成績 114
2.7.6.2.4.2.1 症例の内訳 114
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 114
2.7.6.2.4.2.3 薬物動態の結果 116
2.7.6.2.4.2.4 安全性の結果 123
2.7.6.2.4.2.4.1 曝露状況 123
2.7.6.2.4.2.4.2 有害事象 123
2.7.6.2.4.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 128
2.7.6.2.4.2.4.4 臨床検査値 128
2.7.6.2.4.2.4.5 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 128
2.7.6.2.4.3 結論 128
2.7.6.2.5 中国人進行固形癌患者を対象とした薬物動態試験［海外試験］（D081BC00002 試験） 130
2.7.6.2.5.1 試験方法 130
2.7.6.2.5.2 試験成績 134
2.7.6.2.5.2.1 症例の内訳 134
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 135

2.7.6.2.5.2.3 薬物動態の結果 137
2.7.6.2.5.2.3.1 薬物動態解析対象集団及び解析除外症例 137
2.7.6.2.5.2.3.2 単回投与 137
2.7.6.2.5.2.3.3 反復投与 137
2.7.6.2.5.2.3.4 パクリタキセルとの併用投与時のオラパリブの薬物動態 138
2.7.6.2.5.2.4 安全性の結果 138
2.7.6.2.5.2.4.1 曝露状況 138
2.7.6.2.5.2.4.1.1 オラパリブ 138
2.7.6.2.5.2.4.1.2 パクリタキセル 138
2.7.6.2.5.2.4.2 有害事象 138
2.7.6.2.5.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 143
2.7.6.2.5.2.4.4 臨床検査値 143
2.7.6.2.5.2.4.5 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 143
2.7.6.2.5.3 結論 143
2.7.6.2.6 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） 145
2.7.6.2.6.1 試験方法 145
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 148
2.7.6.2.6.2.3 有効性の結果 151
2.7.6.2.6.2.3.1 最良総合効果 151
2.7.6.2.6.2.3.1.1 全患者 151
2.7.6.2.6.2.3.1.2 *BRCA1/2* 変異を有する卵巣癌/乳癌/前立腺癌患者 151
2.7.6.2.6.2.3.1.3 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 153
2.7.6.2.6.2.3.2 奏効期間（DOR） 154
2.7.6.2.6.2.3.3 安定期間 154
2.7.6.2.6.2.3.4 病勢進行までの期間 154
2.7.6.2.6.2.4 薬物動態の結果 154
2.7.6.2.6.2.4.1 単回投与 154
2.7.6.2.6.2.4.2 反復投与 157
2.7.6.2.6.2.5 薬力学の結果 159
2.7.6.2.6.2.6 安全性の結果 159
2.7.6.2.6.2.6.1 曝露状況 159
2.7.6.2.6.2.6.2 有害事象 160
2.7.6.2.6.2.6.3 用量制限毒性（DLT） 163
2.7.6.2.6.2.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 163
2.7.6.2.6.2.6.5 臨床検査値 164
2.7.6.2.6.2.6.6 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 164
2.7.6.2.6.3 結論 165
2.7.6.2.7 肝機能障害患者における薬物動態試験［海外試験］（D0816C00005 試験） 166

2.7.6.2.7.1 試験方法 166
2.7.6.2.7.2 試験成績 168
2.7.6.2.7.2.1 症例の内訳 168
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 169
2.7.6.2.7.2.3 薬物動態の結果 171
2.7.6.2.7.2.4 安全性の結果 174
2.7.6.2.7.2.4.1 曝露状況 174
2.7.6.2.7.2.4.2 有害事象 174
2.7.6.2.7.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 180
2.7.6.2.7.2.4.4 臨床検査値 181
2.7.6.2.7.2.4.5 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 181
2.7.6.2.7.3 結論 181
2.7.6.2.8 腎機能障害患者における薬物動態試験［海外試験］（D0816C00006 試験） 182
2.7.6.2.8.1 試験方法 182
2.7.6.2.8.2 試験成績 183
2.7.6.2.8.2.1 症例の内訳 184
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 184
2.7.6.2.8.2.3 薬物動態の結果 186
2.7.6.2.8.2.4 安全性の結果 190
2.7.6.2.8.2.4.1 曝露状況 191
2.7.6.2.8.2.4.2 有害事象 191
2.7.6.2.8.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 192
2.7.6.2.8.2.4.4 臨床検査値 192
2.7.6.2.8.2.4.5 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 193
2.7.6.2.8.3 結論 193
2.7.6.2.9 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） 194
2.7.6.2.9.1 試験方法 194
2.7.6.2.9.2 試験成績 196
2.7.6.2.9.2.1 症例の内訳 196
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 202
2.7.6.2.9.2.4.1 曝露状況 202
2.7.6.2.9.2.4.2 有害事象 203
2.7.6.2.9.2.4.2.1 パート A 及び B の有害事象 203
2.7.6.2.9.2.4.2.2 パート C の有害事象 205
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 206
2.7.6.2.9.2.4.4 臨床検査値 207
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 207
2.7.6.2.9.3 結論 207

2.7.6.2.10 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）....209
2.7.6.2.10.1 試験方法....209
2.7.6.2.10.2 試験成績....212
2.7.6.2.10.2.1 症例の内訳....212
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....213
2.7.6.2.10.2.3 薬物動態の結果....215
2.7.6.2.10.2.4 安全性の結果....217
2.7.6.2.10.2.4.1 曝露状況....217
2.7.6.2.10.2.4.2 有害事象....218
2.7.6.2.10.2.4.2.1 パート A の有害事象....218
2.7.6.2.10.2.4.2.2 パート B の有害事象....219
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....221
2.7.6.2.10.2.4.4 臨床検査値....221
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....222
2.7.6.2.10.3 結論....222
2.7.6.2.11 生殖細胞系 *BRCA* 変異を有する転移性乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験［国際共同試験］（D0819C00003 試験）....223
2.7.6.2.11.1 試験方法....223
2.7.6.2.11.2 試験成績....239
2.7.6.2.11.2.1 症例の内訳....239
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....241
2.7.6.2.11.2.3 有効性の結果....245
2.7.6.2.11.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）....245
2.7.6.2.11.2.3.2 副次的評価項目....253
2.7.6.2.11.2.3.3 健康関連の生活の質（HRQoL）....259
2.7.6.2.11.2.4 薬物動態の結果....262
2.7.6.2.11.2.5 安全性の結果....262
2.7.6.2.11.2.5.1 曝露状況....262
2.7.6.2.11.2.5.2 有害事象....265
2.7.6.2.11.2.5.2.1 有害事象の分類....265
2.7.6.2.11.2.5.2.2 器官別大分類及び基本語別有害事象....266
2.7.6.2.11.2.5.3 注目すべき有害事象....270
2.7.6.2.11.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....271
2.7.6.2.11.2.5.4.1 死亡....271
2.7.6.2.11.2.5.4.2 重篤な有害事象（死亡例を含む）....272
2.7.6.2.11.2.5.4.3 投与中止に至った有害事象....273
2.7.6.2.11.2.5.4.4 休薬・減量に至った有害事象....274
2.7.6.2.11.2.5.4.5 その他の重要な有害事象....275
2.7.6.2.11.2.5.5 臨床検査値....275
2.7.6.2.11.2.5.5.1 血液学的検査....275
2.7.6.2.11.2.5.5.2 血液生化学検査....276
2.7.6.2.11.2.5.5.3 尿検査....276
2.7.6.2.11.2.5.6 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....276
2.7.6.2.11.3 結論....277

2.7.6.2.12 *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）....278
2.7.6.2.12.1 試験方法....278
2.7.6.2.12.2 試験成績....279
2.7.6.2.12.2.1 症例の内訳....279
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....280
2.7.6.2.12.2.3 有効性の結果....281
2.7.6.2.12.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率....281
2.7.6.2.12.2.3.2 副次的評価項目....282
2.7.6.2.12.2.3.2.1 臨床的ベネフィット率（CBR）....282
2.7.6.2.12.2.3.2.2 腫瘍サイズの変化率....282
2.7.6.2.12.2.3.2.3 無増悪生存期間（PFS）....284
2.7.6.2.12.2.3.2.4 ECOG PS のベースラインからの変化....284
2.7.6.2.12.2.3.3 探索的評価項目（FACT-B）....284
2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果....284
2.7.6.2.12.2.4.1 曝露状況....284
2.7.6.2.12.2.4.2 有害事象....285
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....287
2.7.6.2.12.2.4.3.1 死亡....287
2.7.6.2.12.2.4.3.2 重篤な有害事象....288
2.7.6.2.12.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象....288
2.7.6.2.12.2.4.4 臨床検査値....288
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....288
2.7.6.2.12.3 結論....288
2.7.6.2.13 *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）....289
2.7.6.2.13.1 試験方法....289
2.7.6.2.13.2 試験成績....292
2.7.6.2.13.2.1 症例の内訳....292
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....293
2.7.6.2.13.2.3 有効性の結果....295
2.7.6.2.13.2.3.1 主要項目：客観的奏効率（ORR）....295
2.7.6.2.13.2.3.1.1 卵巣癌患者....295
2.7.6.2.13.2.3.1.2 乳癌患者....296
2.7.6.2.13.2.3.2 副次的項目....296
2.7.6.2.13.2.3.2.1 病勢コントロール率（DCR）....296
2.7.6.2.13.2.3.2.2 奏効期間（DOR）....297
2.7.6.2.13.2.3.2.3 腫瘍サイズ....297
2.7.6.2.13.2.3.2.4 CA-125 レベル（卵巣癌患者のみ）....299
2.7.6.2.13.2.3.2.5 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）....300
2.7.6.2.13.2.3.2.6 無増悪生存期間（PFS）....300
2.7.6.2.13.2.3.2.7 ECOG PS....302
2.7.6.2.13.2.4 安全性の結果....302

2.7.6.2.13.2.4.1 曝露状況 302
2.7.6.2.13.2.4.1.1 卵巣癌患者 302
2.7.6.2.13.2.4.1.2 乳癌患者 303
2.7.6.2.13.2.4.2 有害事象 303
2.7.6.2.13.2.4.2.1 卵巣癌患者 303
2.7.6.2.13.2.4.2.2 乳癌患者 305
2.7.6.2.13.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 307
2.7.6.2.13.2.4.3.1 死亡 307
2.7.6.2.13.2.4.3.2 重篤な有害事象 308
2.7.6.2.13.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象 308
2.7.6.2.13.2.4.4 臨床検査値 308
2.7.6.2.13.2.4.5 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 308
2.7.6.2.13.3 結論 309
2.7.6.2.14 *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） 310
2.7.6.2.14.1 試験方法 310
2.7.6.2.14.2 試験成績 311
2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳 311
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 312
2.7.6.2.14.2.3 有効性の結果 314
2.7.6.2.14.2.3.1 主要評価項目：奏効率 314
2.7.6.2.14.2.3.2 副次的評価項目 315
2.7.6.2.14.2.3.2.1 客観的奏効率（ORR） 315
2.7.6.2.14.2.3.2.2 無増悪生存期間（PFS） 315
2.7.6.2.14.2.3.2.3 全生存期間（OS） 316
2.7.6.2.14.2.3.2.4 奏効期間（DOR） 316
2.7.6.2.14.2.3.2.5 病勢コントロール率（DCR） 316
2.7.6.2.14.2.4 安全性の結果 317
2.7.6.2.14.2.4.1 曝露状況 317
2.7.6.2.14.2.4.2 有害事象 317
2.7.6.2.14.2.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 319
2.7.6.2.14.2.4.3.1 死亡 319
2.7.6.2.14.2.4.3.2 重篤な有害事象 319
2.7.6.2.14.2.4.3.3 投与中止に至った有害事象 320
2.7.6.2.14.2.4.4 臨床検査値 320
2.7.6.2.14.2.4.5 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 320
2.7.6.2.14.3 結論 320
2.7.6.2.15 *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） 321
2.7.6.2.15.1 試験方法 321
2.7.6.2.15.2 試験成績 341
2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳 341
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 343

2.7.6.2.15.2.3 有効性の結果....346
2.7.6.2.15.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）....346
2.7.6.2.15.2.3.2 副次的評価項目....351
2.7.6.2.15.2.3.3 健康関連の生活の質（HRQoL）....361
2.7.6.2.15.2.4 薬物動態の結果....361
2.7.6.2.15.2.5 安全性の結果....362
2.7.6.2.15.2.5.1 曝露状況....362
2.7.6.2.15.2.5.2 有害事象....364
2.7.6.2.15.2.5.2.1 有害事象の分類....364
2.7.6.2.15.2.5.2.2 器官別大分類及び基本語別有害事象....364
2.7.6.2.15.2.5.2.3 因果関係が否定できない有害事象....370
2.7.6.2.15.2.5.2.4 CTCAE グレード 3 以上の有害事象....370
2.7.6.2.15.2.5.2.5 注目すべき有害事象....371
2.7.6.2.15.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....372
2.7.6.2.15.2.5.3.1 死亡....372
2.7.6.2.15.2.5.3.2 重篤な有害事象....373
2.7.6.2.15.2.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象....374
2.7.6.2.15.2.5.3.4 治験薬の休薬及び減量に至った有害事象....376
2.7.6.2.15.2.5.3.5 その他の重要な有害事象....378
2.7.6.2.15.2.5.4 臨床検査値....378
2.7.6.2.15.2.5.4.1 血液学的検査....378
2.7.6.2.15.2.5.4.2 血液生化学検査....379
2.7.6.2.15.2.5.4.3 尿検査....379
2.7.6.2.15.2.5.5 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....380
2.7.6.2.15.3 結論....380

表目次

表 1 臨床試験一覧....24
表 2 試験方法の概略（D0816C00004 試験）....39
表 3 症例の内訳（D0816C00004 試験）....41
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）....42
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）....45
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）....46
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）....48

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）.....48
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）.....50
表 10　試験方法の概略（D0810C00024 試験）.....52
表 11　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）.....62
表 12　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）.....63
表 13　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）.....64
表 14　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）.....65
表 15　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）.....66
表 16　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）.....67
表 17　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）.....68
表 18　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）.....69
表 19　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）.....69
表 20　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）.....71
表 21　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）.....71
表 22　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）.....72
表 23　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）.....73
表 24　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）.....74
表 25　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）.....75
表 26　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）.....76
表 27 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）.....77
表 28 有害事象の分類別発現例数：継続投与フェーズ（CSP）、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）.....78
表 29 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）.....79
表 30 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）.....79
表 31 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：継続投与フェーズ（CSP）、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）.....81
表 32 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）.....85
表 33 CTCAE グレード 3 以上の有害事象：継続投与フェーズ（CSP）、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）.....89
表 34 試験方法の概略（D081BC00001 試験）.....94
表 35 症例の内訳（D081BC00001 試験）.....97
表 36 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D081BC00001 試験）.....98
表 37 最良総合効果の要約（抗腫瘍効果解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....99
表 38 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）.....100
表 39 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）.....102
表 40 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）.....103
表 41 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D081BC00001 試験）.....105
表 42 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）.....106
表 43 試験方法の概略（D081CC00001 試験）.....109
表 44 症例の内訳（D081CC00001 試験）.....114
表 45 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）.....115
表 46 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）.....119
表 47　$C_{ss,max}$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）.....120
表 48　$C_{ss,max}$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）.....120
表 49　$C_{ss,max}$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）.....121
表 50　$C_{ss,max}$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）.....122
表 51　$C_{ss,max}$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）.....122
表 52　$C_{ss,max}$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）.....123
表 53　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）.....124
表 54　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）.....127
表 55　試験方法の概略（D081BC00002 試験）.....130
表 56　症例の内訳：パート A（全患者）（D081BC00002 試験）.....134
表 57　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）（D081BC00002 試験）.....135
表 58　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）（D081BC00002 試験）.....139
表 59　主な有害事象（器官別大分類で 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）（D081BC00002 試験）.....141
表 60　試験方法の概略（D0810C00002 試験）.....145
表 61　症例の内訳（ITT 解析対象集団）（D0810C00002 試験）.....148
表 62　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）.....149
表 63　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）.....150
表 64　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）.....151
表 65　*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）.....152

表 66　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）.....156
表 67　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）.....158
表 68　曝露期間の要約：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）.....159
表 69　有害事象の分類別発現例数：安全性解析対象集団（D0810C00002 試験）.....160
表 70　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）.....161
表 71　試験方法の概略（D0816C00005 試験）.....166
表 72　症例の内訳（全患者）（D0816C00005 試験）.....168
表 73　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）.....169
表 74　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者並びに軽度又は中等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）.....172
表 75　C_{max}、AUC 及び CL/F の幾何最小二乗平均値の比（軽度又は中等度肝機能障害患者／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）.....173
表 76　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）.....174
表 77　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）（D0816C00005 試験）.....175
表 78　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）.....177
表 79　有害事象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）（D0816C00005 試験）.....179
表 80　試験方法の概略（D0816C00006 試験）.....182
表 81　症例の内訳（全患者）（D0816C00006 試験）.....184
表 82　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）.....185
表 83　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）.....188
表 84　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）.....190
表 85　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）.....190
表 86　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）.....191
表 87　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）.....192
表 88　試験方法の概略（D0816C00007 試験）.....194

表 89 症例の内訳（パート A 及び B）（D0816C00007 試験）.....197
表 90 症例の内訳（パート C）（D0816C00007 試験）.....198
表 91 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）.....199
表 92 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）.....201
表 93 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）.....202
表 94 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）.....203
表 95 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）.....204
表 96 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）.....205
表 97 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）.....206
表 98 試験方法の概略（D0816C00008 試験）.....209
表 99 症例の内訳：パート A（D0816C00008 試験）.....212
表 100 症例の内訳：パート B（D0816C00008 試験）.....213
表 101 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）.....214
表 102 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）.....216
表 103 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）.....217
表 104 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）.....218
表 105 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）.....219
表 106 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）.....220
表 107 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）.....220
表 108 試験方法の概略（D0819C00003 試験）.....223
表 109 治験スケジュールースクリーニング、治験薬投与中、中止時及び追跡調査（D0819C00003 試験）.....235
表 110 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0819C00003 試験）.....241
表 111 ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0819C00003 試験）.....243
表 112 PFS の結果（log-rank 検定による主要解析）（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）.....246

表 113　PFS の中央値（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）.....246
表 114　PFS の感度分析（FAS）（D0819C00003 試験）.....250
表 115　PFS2 の結果（log-rank 検定による解析）（FAS）（D0819C00003 試験）.....254
表 116　PFS2 の中央値（FAS）（D0819C00003 試験）.....254
表 117　OS の結果（log-rank 検定による副次的解析）（FAS）（D0819C00003 試験）.....256
表 118　OS の中央値（FAS）（D0819C00003 試験）.....256
表 119　盲検下での独立中央評価に基づく ORR（奏効評価可能集団）（D0819C00003 試験）.....258
表 120　ベースラインの全般的 HRQoL スコアが 10 ポイント以上の患者における HRQoL 悪化までの期間（FAS）（D0819C00003 試験）.....260
表 121　曝露状況（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）.....263
表 122　休薬及び減量例（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）.....264
表 123　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）.....266
表 124　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）.....267
表 125　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%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）（D0819C00003 試験）.....270
表 126　全死亡例（FAS）（D0819C00003 試験）.....271
表 127　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 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）（D0819C00003 試験）.....272
表 128　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）（D0819C00003 試験）.....273
表 129　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）.....274
表 130　試験方法の概略（D0810C00008 試験）.....278
表 131　症例の内訳（D0810C00008 試験）.....280
表 132　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）.....280
表 133　最良総合効果（RECIST ガイドラインに基づく）の要約：PPS（D0810C00008 試験）.....281
表 134　PFS（中央値）及び Kaplan-Meier 推定値：PPS（D0810C00008 試験）.....284
表 135　有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00008 試験）.....285
表 136　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）.....286
表 137　試験方法の概略（D0810C00020 試験）.....289
表 138　症例の内訳（卵巣癌患者）：全患者（D0810C00020 試験）.....292
表 139　症例の内訳（乳癌患者）：全患者（D0810C00020 試験）.....293

表 140　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）.....294
表 141　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）.....294
表 142　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）.....295
表 143　ORR の要約（卵巣癌患者）：RECIST 有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....295
表 144　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）.....296
表 145　DCR（16 週）の要約（卵巣癌患者）：有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....297
表 146　DCR（16 週）の要約（乳癌患者）：有効性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....297
表 147　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）.....300
表 148　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）.....301
表 149　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）.....303
表 150　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）.....304
表 151　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）.....305
表 152　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）.....306
表 153　試験方法の概略（D0810C00042 試験）.....310
表 154　症例の内訳：全患者（D0810C00042 試験）.....312
表 155　人口統計学的及びその他の基準値の特性（D0810C00042 試験）.....313
表 156　奏効率の要約：FAS（D0810C00042 試験）.....314
表 157　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）.....315
表 158　PFS（中央値）の要約：FAS（D0810C00042 試験）.....316
表 159　有害事象の発現状況の要約：安全性解析対象集団（D0810C00042 試験）.....317
表 160　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）.....318
表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）.....321
表 162　スクリーニング（来院 1）スケジュール（D0816C00002 試験）.....331
表 163　治験スケジュールー治験薬投与中及び中止時（D0816C00002 試験）.....334
表 164　治験スケジュールー治験薬投与中止後の追跡（D0816C00002 試験）.....337
表 165　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）.....339

表 166　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0816C00002 試験）.....343
表 167　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0816C00002 試験）.....344
表 168　PFS の主要解析の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....347
表 169　PFS の感度分析（FAS）（D0816C00002 試験）.....349
表 170　PFS2 の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....351
表 171　OS の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....352
表 172　TDT の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....354
表 173　TFST の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....355
表 174　TSST の解析結果の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....356
表 175　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）.....358
表 176　最良総合効果（FAS）（D0816C00002 試験）.....360
表 177　曝露状況（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....362
表 178　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）.....363
表 179　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0816C00002 試験）.....364
表 180　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）.....365
表 181　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）.....371
表 182　死亡の要約（FAS）（D0816C00002 試験）.....372
表 183　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）.....374
表 184　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）.....375
表 185　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）.....377
表 186　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）.....378

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）.....44
図 2　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）.....58
図 3　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）.....59

図 4　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）.....60
図 5　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）.....61
図 6　試験のフローチャート（D081BC00001 試験）.....96
図 7　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）.....101
図 8　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）.....103
図 9　試験のフローチャート：パート A（D081CC00001 試験）.....113
図 10　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）.....117
図 11　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）.....117
図 12　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）.....118
図 13　コホート 1 の試験デザイン（D081BC00002 試験）.....133
図 14　コホート 2 の試験デザイン（D081BC00002 試験）.....133
図 15　用量漸増の概略図（D0810C00002 試験）.....147
図 16　*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）.....153
図 17　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）.....155
図 18　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）.....157
図 19　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者並びに軽度又は中等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）.....172
図 20　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）.....188
図 21　試験のフローチャート（D0816C00007 試験）.....196
図 22　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）.....201

図 23 試験のフローチャート（D0816C00008 試験）.....211
図 24 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）.....216
図 25 試験のフローチャート（D0819C00003 試験）.....234
図 26 症例の内訳（D0819C00003 試験）.....240
図 27 PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）.....248
図 28 PFS のサブグループ別フォレストプロット（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）.....253
図 29 PFS2 の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0819C00003 試験）.....255
図 30 OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0819C00003 試験）.....257
図 31 HRQoL 悪化までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0819C00003 試験）.....261
図 32 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）.....283
図 33 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）.....283
図 34 試験のフローチャート（D0810C00020 試験）.....291
図 35 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）.....298
図 36 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）.....299
図 37 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）.....301
図 38 PFS の Kaplan-Meier プロット（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）.....302
図 39 試験のフローチャート（D0816C00002 試験）.....330
図 40 症例の内訳（D0816C00002 試験）.....342
図 41 PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....348
図 42 PFS のサブグループ別フォレストプロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....350
図 43 PFS2 の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....352
図 44 OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....353
図 45 TDT の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....354
図 46 TFST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....356
図 47 TSST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）.....357
図 48 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）.....359

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
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
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

略語及び専門用語	用語の説明
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
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
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
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}

略語及び専門用語	用語の説明
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
TCP	Temporal Change Parameter：AUC_{ss} を単回投与後の AUC で除した値
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 番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：** 有効性/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 **参考資料**： 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

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	5.3.3.2.2	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
海外第 I 相 **参考資料：** 臨床薬理	D081BC00002 中国	5.3.3.2.3	薬物動態	2 つのコホートがそれぞれ 2 つのパートから構成される非盲検試験	オラパリブ 100 mg 錠及び 150 mg 錠 パクリタキセル コホート 1：オラパリブ 300 mg 単回又は 300 mg bd コホート 2：オラパリブ 100 mg 単回又は 100 mg bd 及びオラパリブ 100 mg bd とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回の併用投与	36 例 （コホート 1：20 例、コホート 2：16 例）	効果的な標準治療がなく、標準治療が無効又は耐性を示す進行固形癌患者	オラパリブ投与による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可能とした。	継続中/完全な報告書（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**：有効性/安全性	D0810C00002 英国、オランダ、ベルギー、ポーランド	5.3.3.2.4	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：8 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）	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	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

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	D0819C00003 日本他 計 19 カ国	5.3.5.1.1	有効性	非盲検、無作為化、対照比較、多施設共同	オラパリブ 150 mg 錠/100 mg 錠 300 mg bd 医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン） 用法用量は実施国の添付文書に基づく	割付け例数：合計 302 例（オラパリブ群 205 例 化学療法群 97 例）	g*BRCA1/2* 変異を有する転移性乳癌患者で、アントラサイクリン系（禁忌でない場合）及びタキサン系抗癌剤の投与を受けたことがある患者	画像診断により RECIST ガイドラインに基づく客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は許容できない毒性が認められるまで、その他の中止基準に抵触しない限り、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）

bd：1 日 2 回投与、g*BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、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 **参考資料：** 有効性/安全性	D0810C00008 英国他計 6 カ国	5.3.5.1.2	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：** 有効性/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：** 有効性/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
国際共同 第 III 相 **参考資料：** 安全性	D0816C00002 日本他 計 16 カ国	5.3.5.4.1	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

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}、$AUC_{(0\text{-}12)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、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。

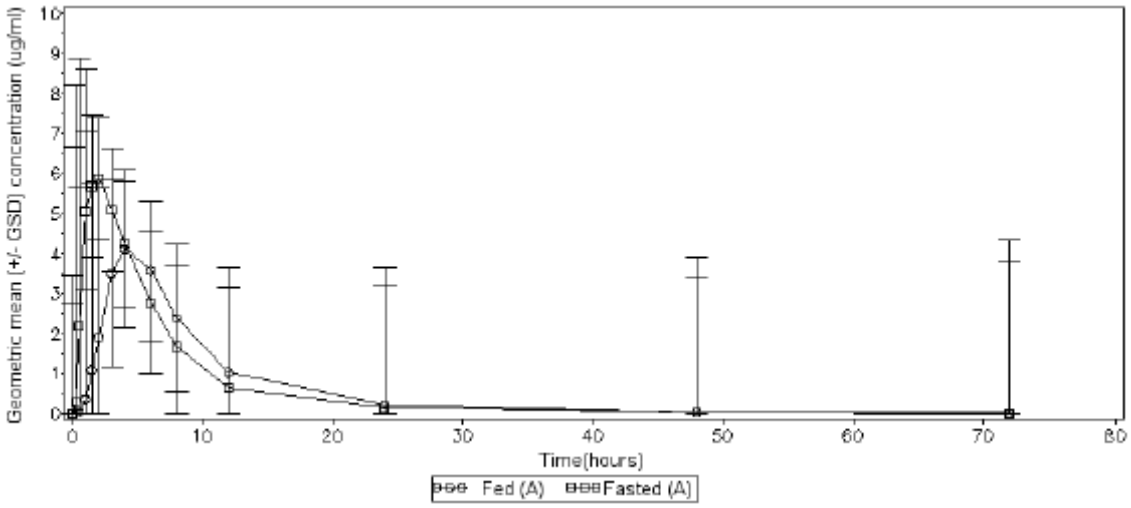


図 1　　オラパリブ錠 300 mg を食後又は空腹時に単回投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（D0816C00004 試験）

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
$AUC_{(0-t)}$ (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 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）

2.7.6.2.2.1 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（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 10　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 2参照） • 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 3、図 4及び図 5参照） • 継続投与拡大フェーズ（CSEP）（図 3参照） 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 4参照） 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 10　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 5参照） 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 10　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 10　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 10　　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）

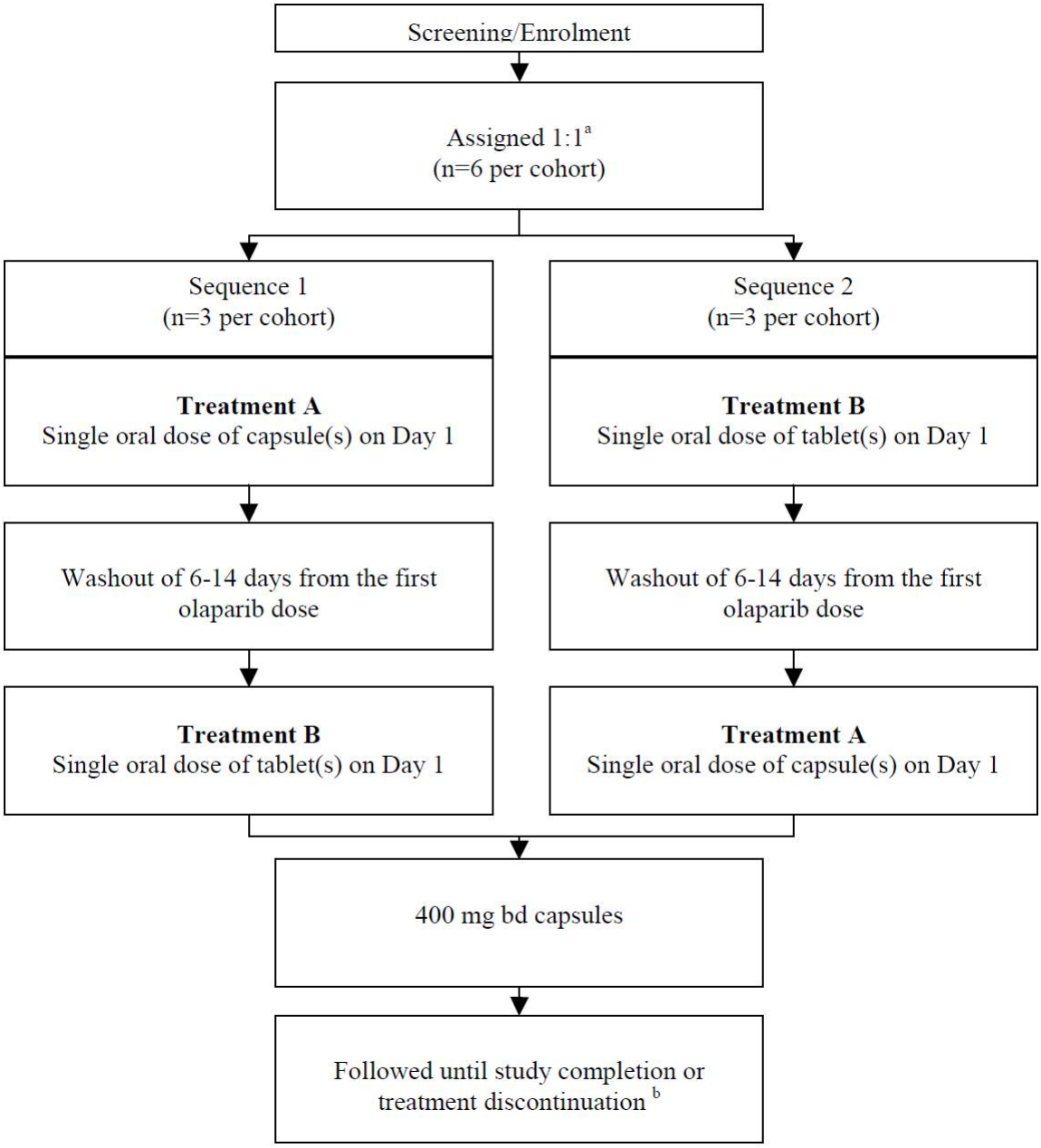


図 2　　薬物動態フェーズ（PKP）及び継続投与フェーズ（CSP）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

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

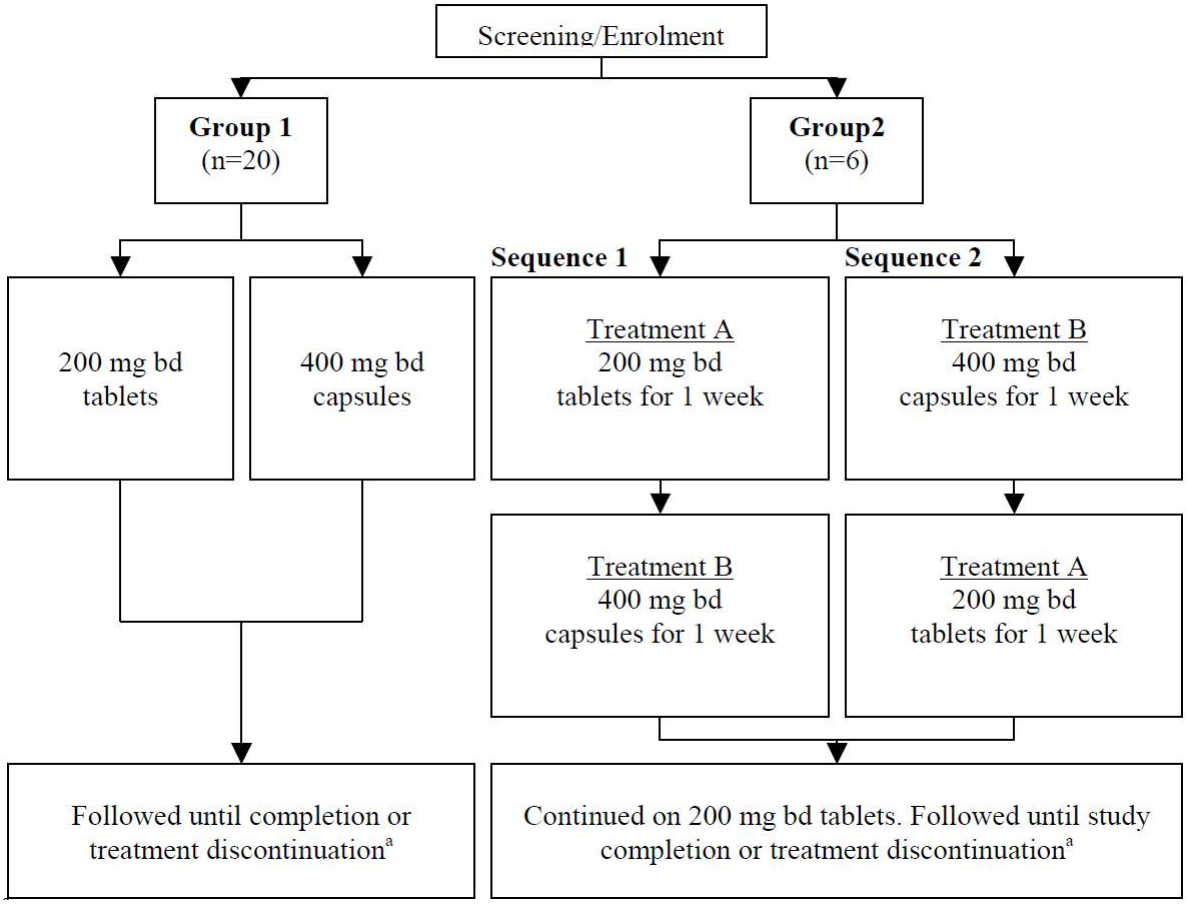


図 3　　継続投与拡大フェーズ（CSEP）（グループ 1 及び 2）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

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

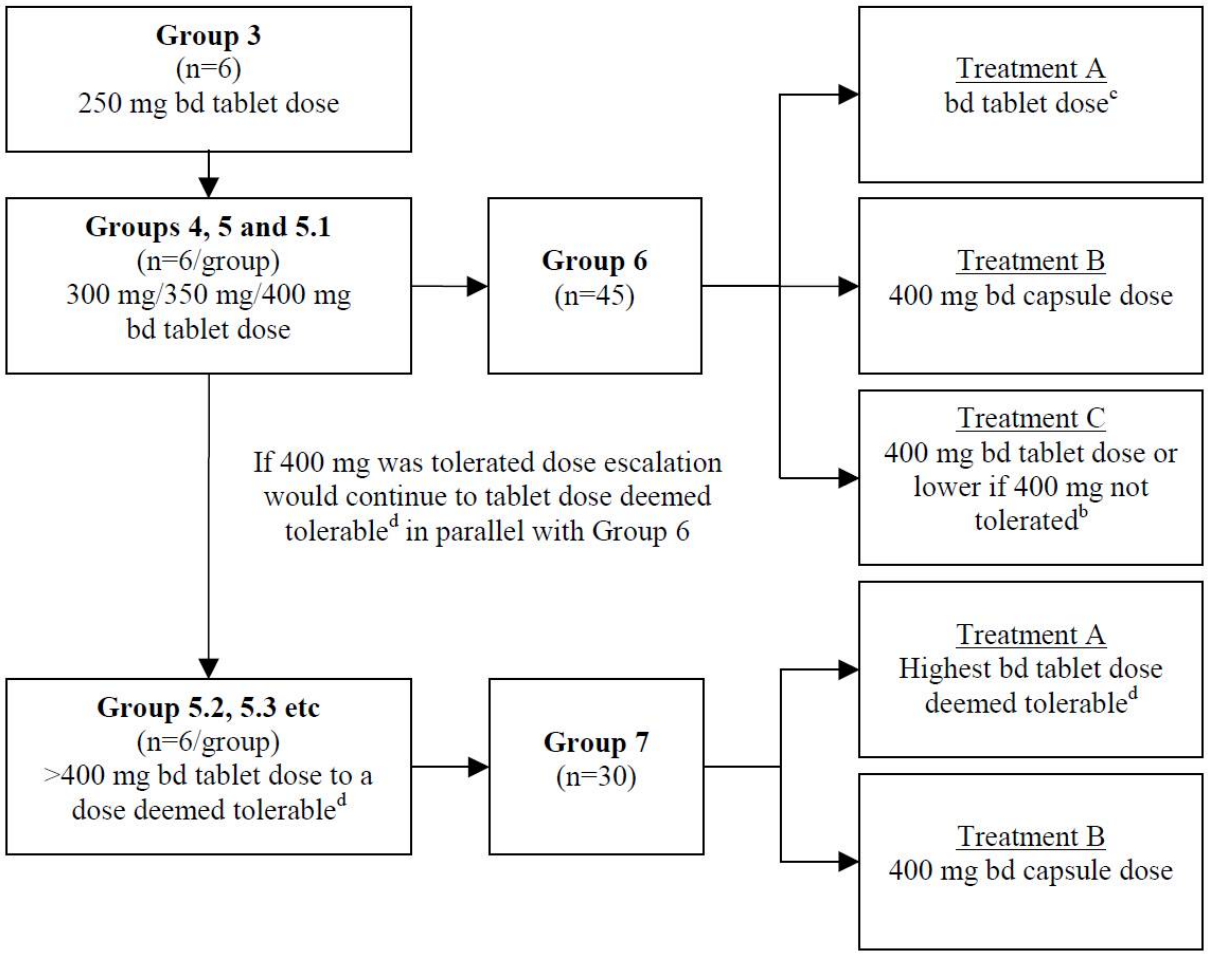


図 4　　継続投与拡大の用量漸増フェーズ（CSEP）a（グループ 3、4、5〔5.1、5.2、5.3 他〕、6 及び 7）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

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

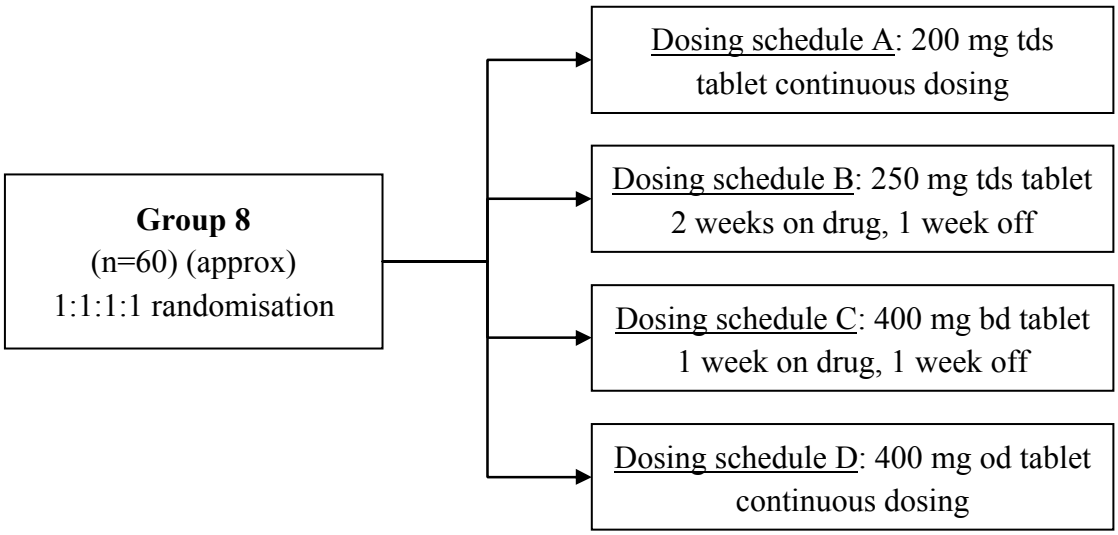


図 5　　継続投与拡大（CSEP）の錠剤無作為割付けフェーズ [a]（グループ 8）の試験フローチャート（D0810C00024 試験）

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

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1　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 11）。

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 11　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 12）。

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 12　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 13）。

表 13　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 14）。

表 14　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。

2.7.6.2.2.2.2 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 15）。

表 15 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 16）。

表 16　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 17）。

表 17　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 18）。すべての患者の ECOG PS は 0 又は 1 であった（表 19）。

表 18　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 19　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。

2.7.6.2.2.2.3 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 20）。

- 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 20　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 21）。

表 21　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

2.7.6.2.2.2.4 薬物動態の結果

2.7.6.2.2.2.4.1 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 22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 22 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 23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 23　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

2.7.6.2.2.2.4.2　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 24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 24　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

2.7.6.2.2.2.4.3　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 25）。

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 25）。

表 25　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

2.7.6.2.2.2.4.4　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 26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 26　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

2.7.6.2.2.2.5　　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 27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 27　　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

2.7.6.2.2.2.6　　安全性の結果

2.7.6.2.2.2.6.1　　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。

2.7.6.2.2.2.6.2 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 28、表 29、表 30）。

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 28 有害事象の分類別発現例数：継続投与フェーズ（CSP）、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 29　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 30　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 31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 32に示す。また、CTCAE グレード 3 以上の有害事象を表 33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 31　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：継続投与フェーズ（CSP）、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 31　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：継続投与フェーズ（CSP）、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 31　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：継続投与フェーズ（CSP）、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 31　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：継続投与フェーズ（CSP）、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 32　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 32　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 32　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 32　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 33　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：継続投与フェーズ（CSP）、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 33　CTCAE グレード 3 以上の有害事象：継続投与フェーズ（CSP）、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

2.7.6.2.2.2.6.3 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。

2.7.6.2.2.2.6.4 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。

2.7.6.2.2.2.6.5 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。

2.7.6.2.2.3 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。t½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。

2.7.6.2.3 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）

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 34に示す。

表 34 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 6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 34　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、$t_{½}$、$AUC_{(0\text{-}12)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、CL/F、V_z/F、平均滞留時間 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。 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

表 34　　試験方法の概略（D081BC00001 試験）

項目	内容
	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）

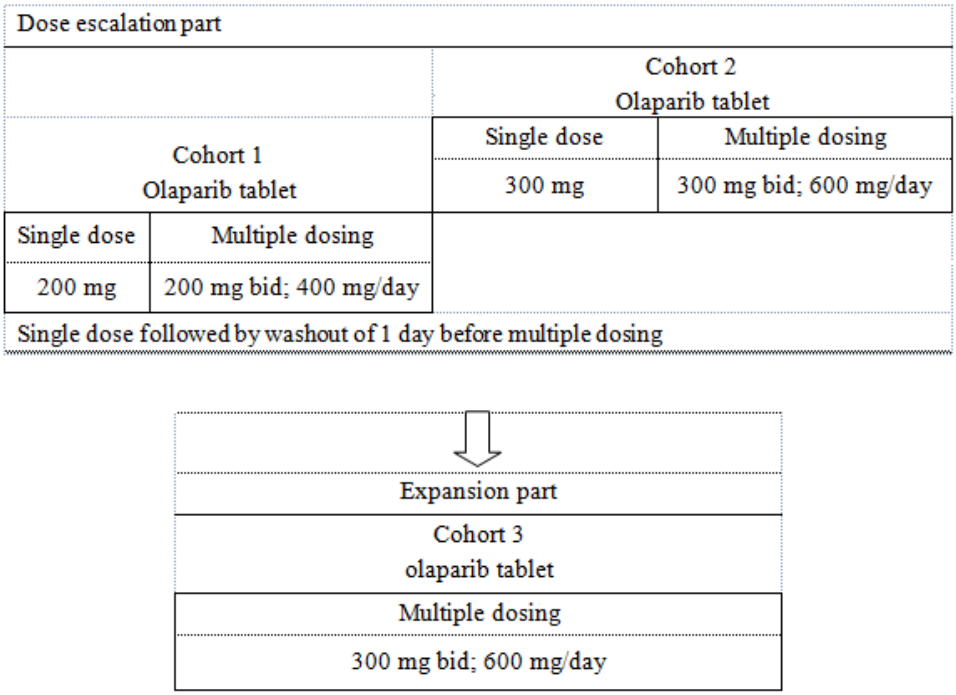


図 6　　試験のフローチャート（D081BC00001 試験）

D081BC00001 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 35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 35　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

2.7.6.2.3.2.2　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 36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 36　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

2.7.6.2.3.2.3　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。

2.7.6.2.3.2.3.1　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 37）。

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 37　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

2.7.6.2.3.2.3.2　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 38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 38　　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

2.7.6.2.3.2.4 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。

2.7.6.2.3.2.4.1 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 7に、薬物動態パラメータを表 39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。

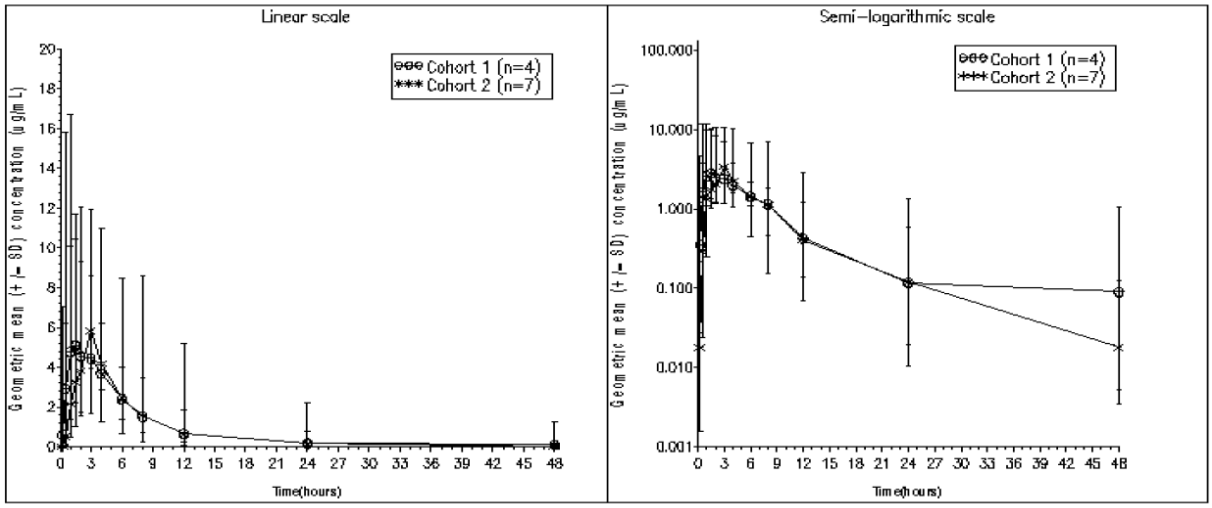


図 7　オラパリブ単回経口投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

D081BC00001 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 39　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

2.7.6.2.3.2.4.2　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 8、薬物動態パラメータを表40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。

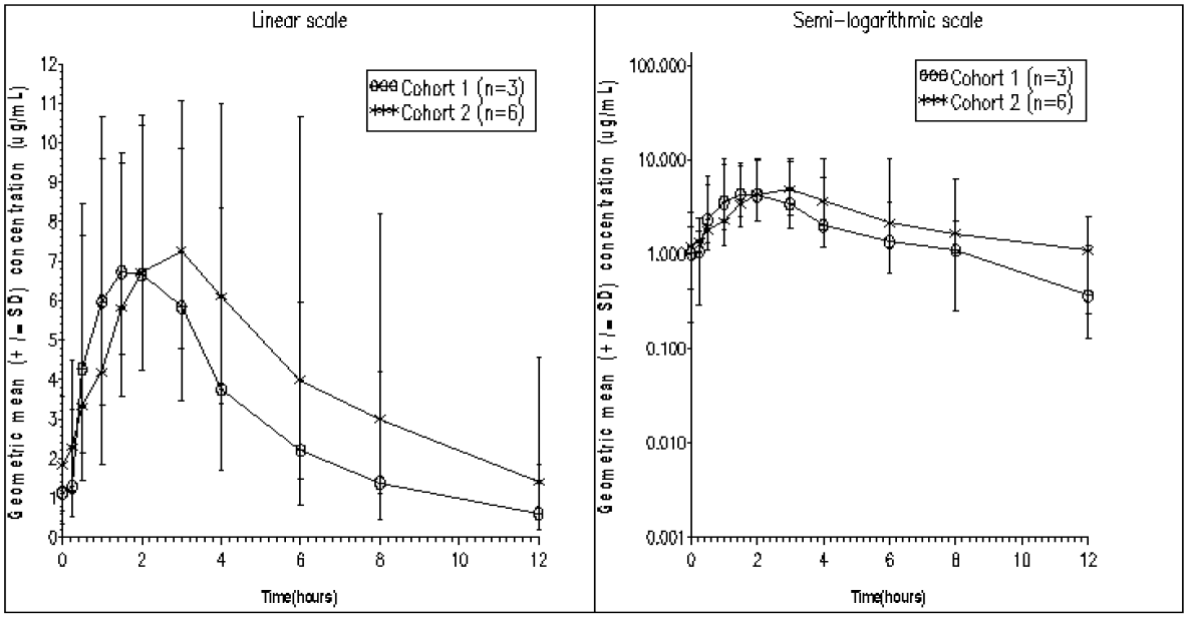


図 8　　オラパリブ反復経口投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）（D081BC00001 試験）

D081BC00001 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

表 40　　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 40　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
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

2.7.6.2.3.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.3.2.5.1　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。

2.7.6.2.3.2.5.2　有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 41に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 42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 41　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 42　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)
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)

表 42　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
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)
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

2.7.6.2.3.2.5.3　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。

2.7.6.2.3.2.5.4　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。

2.7.6.2.3.2.5.5　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。

2.7.6.2.3.3　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。

2.7.6.2.4 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）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 43に示す。

表 43 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 9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 43　試験方法の概略（D081CC00001 試験）

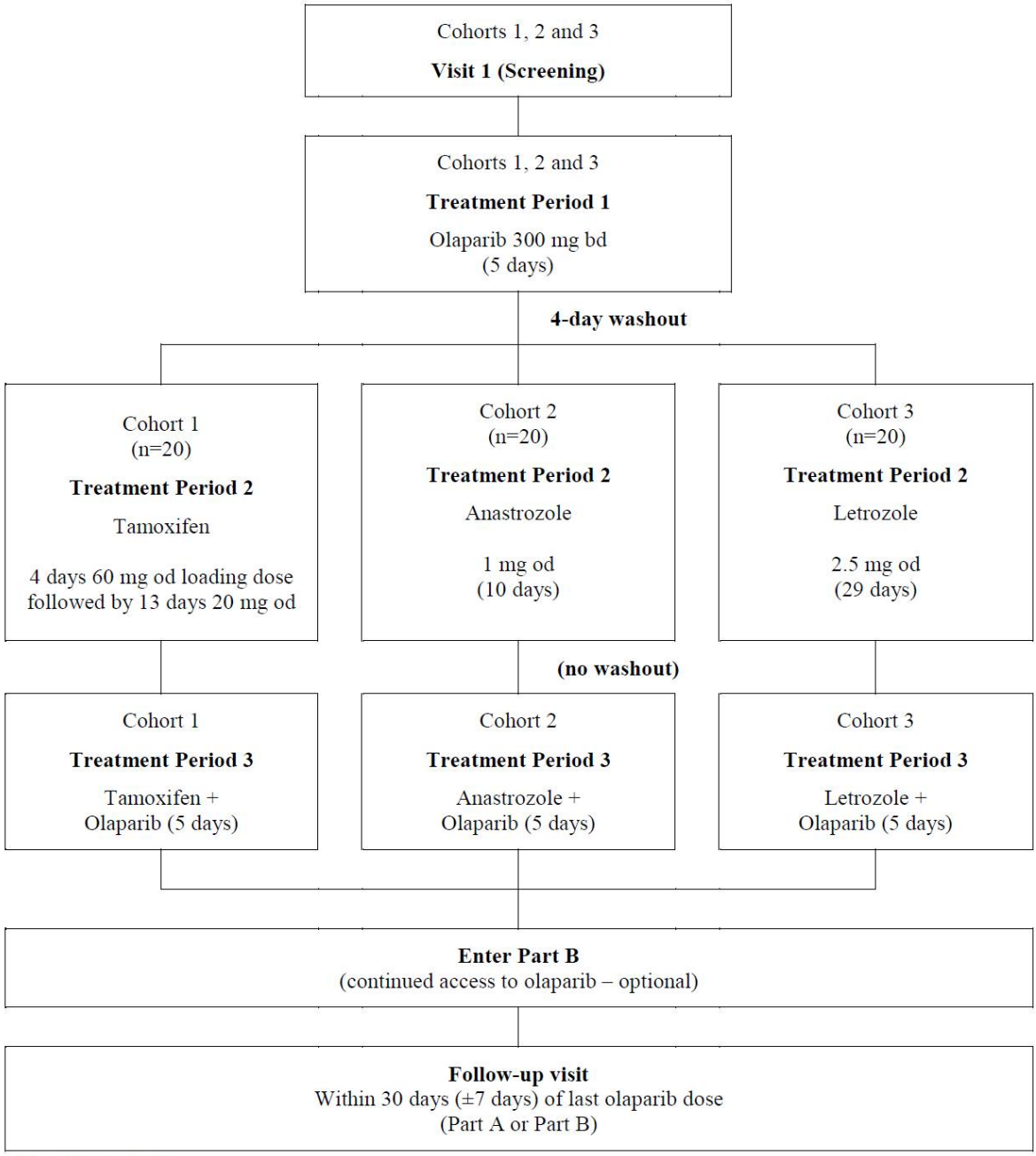
項目	内容
	コホート 1：タモキシフェン 60 mg od（負荷用量）を 4 日間経口投与し、その後 20 mg od（維持用量）を 13 日間経口投与した。 コホート 2：アナストロゾール 1 mg od を 10 日間経口投与した。 コホート 3：レトロゾール 2.5 mg od を 29 日間経口投与した。 投与期間 3 投与期間 2 に引き続き、それぞれ以下を投与した。 コホート 1：オラパリブ 300 mg bd とタモキシフェン 20 mg od を 5 日間併用投与した。 コホート 2：オラパリブ 300 mg bd とアナストロゾール 1 mg od を 5 日間併用投与した。 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 43　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 43　　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 9　　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

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 44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 44　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

2.7.6.2.4.2.2 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 45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 45　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

2.7.6.2.4.2.3 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 10、図 11及び図 12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 46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 47、表 48及び表 49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 47）。

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 48）。

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 49）。

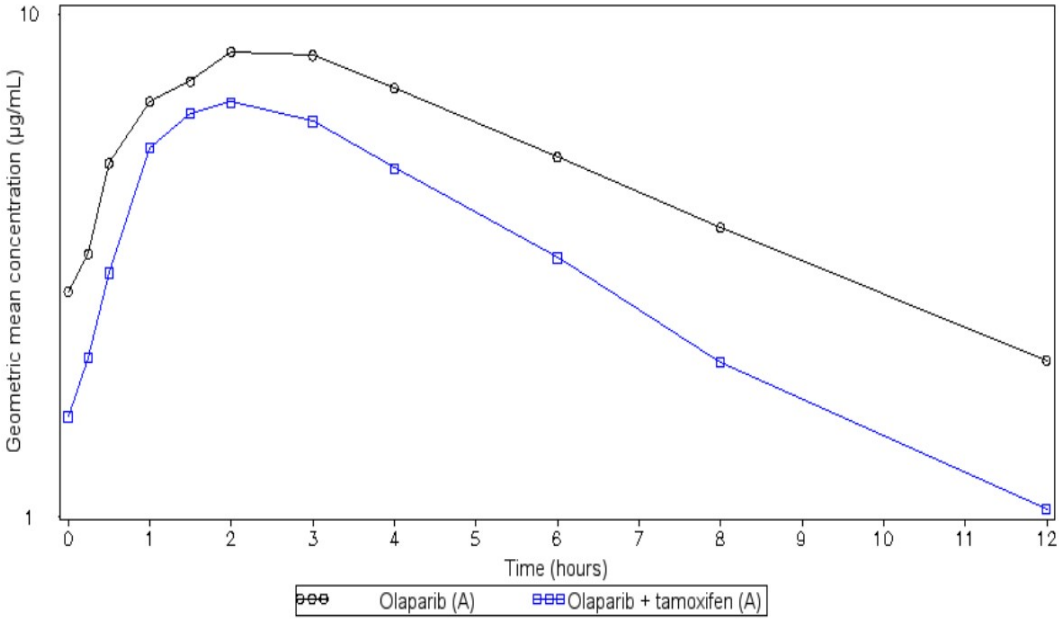


図 10　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びタモキシフェン（20 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 1（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

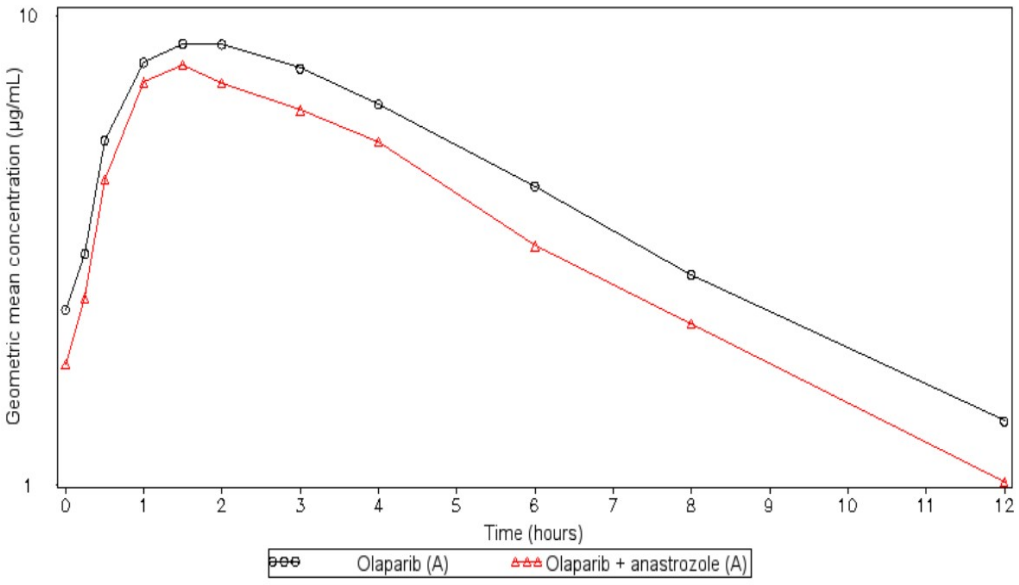


図 11　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びアナストロゾール（1 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 2（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

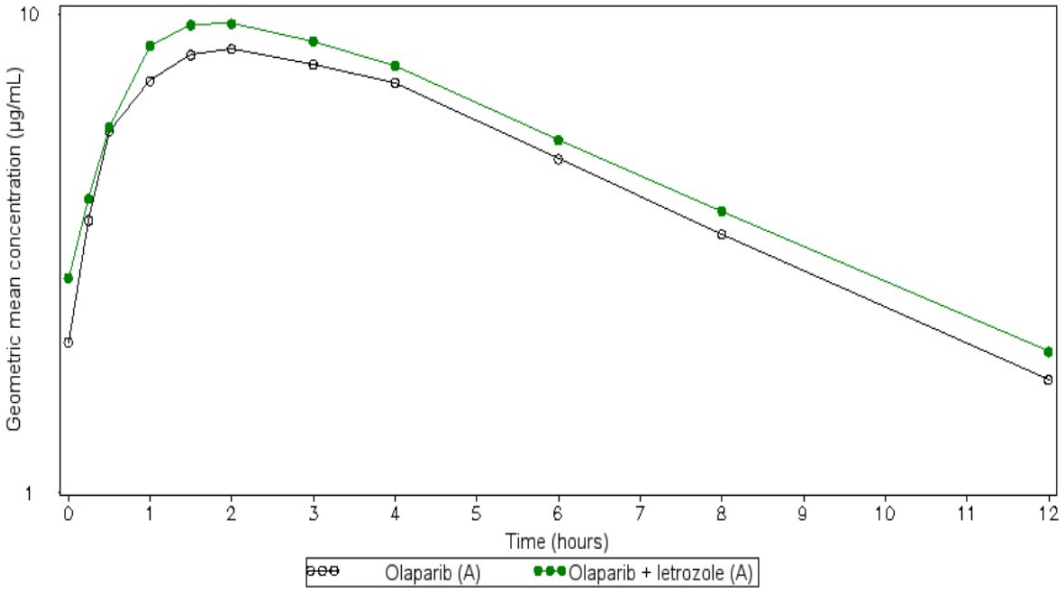


図 12　　オラパリブ単独投与（300 mg bd）及びレトロゾール（2.5 mg od）と併用投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：コホート 3（薬物動態解析対象集団）（D081CC00001 試験）

D081CC00001 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

表 46　　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 47　$C_{ss,max}$ 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 48　$C_{ss,max}$ 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 49　$C_{ss,max}$ 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 50、表 51及び表 52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 50）。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 51）。

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 52）。

表 50　$C_{ss,max}$ 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 51　$C_{ss,max}$ 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 52 $C_{ss,max}$ 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

2.7.6.2.4.2.4 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。

2.7.6.2.4.2.4.1 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。

2.7.6.2.4.2.4.2 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 53）。

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 54）、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 53　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 53　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 53　　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 54　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

2.7.6.2.4.2.4.3 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。

2.7.6.2.4.2.4.4 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。

2.7.6.2.4.2.4.5 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。

2.7.6.2.4.3 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。

2.7.6.2.5 中国人進行固形癌患者を対象とした薬物動態試験［海外試験］（D081BC00002 試験）

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 55に示す。

表 55 試験方法の概略（D081BC00002 試験）

項目	内容
治験の課題	中国人進行固形癌患者を対象にオラパリブ 300 mg 1 日 2 回の単独投与、オラパリブ 100 mg 1 日 2 回の単独投与及びオラパリブとパクリタキセルの併用投与（オラパリブ 100 mg 1 日 2 回+パクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回）の薬物動態を確認する 2 つのパートからなる非盲検第 I 相試験
治験の目的	主要目的： ● 中国人患者にオラパリブ 300 mg 及び 100 mg を単独投与したときの単回投与後の薬物動態を評価する。 ● オラパリブ 300 mg bd を単独投与したとき、100 mg bd を単独投与したとき及びオラパリブ 100 mg bd とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回を併用投与したときの定常状態における薬物動態を評価する。 副次的目的： ● 進行固形癌患者にオラパリブを単独投与（300 mg bd）したとき及びパクリタキセルと併用投与（オラパリブ 100 mg bd とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回の併用）したときの安全性と忍容性を検討する。 ● オラパリブ（100 mg bd）の定常状態にパクリタキセル（80 mg/m^2 週 1 回）を併用投与したときのオラパリブ（100 mg bd）の曝露に対する影響を探索的に評価する。
治験デザイン	2 つのコホートがそれぞれパート A（薬物動態の検討）及びパート B（継続投与）の 2 つのパートから構成される非盲検第 I 相試験 コホート 1 のパート A ではオラパリブ 300 mg を単回投与及び 300 mg bd を 8 日間反復投与し、パート B ではオラパリブ 300 mg bd を 28 日間反復投与した（図 13）。薬物動態評価用の採血は、パート A において単回投与時（Visit 2）及び反復投与 8 日目（Visit 5）に行った。 コホート 2 のパート A ではオラパリブ 100 mg を単回投与、100 mg bd を 8 日間反復投与及びオラパリブ 100 mg bd とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回を 28 日間併用投与し（パクリタキセル併用は 1、8 及び 15 日目）、パート B（サイクル 2～9）ではオラパリブ 100 mg bd とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回を併用投与（各 28 日間サイクルの 1、8 及び 15 日目）した（図 14）。薬物動態評価用の採血は、パート A の単回投与時（Visit 2）、反復投与 8 日目（Visit 5）及びパクリタキセル併用投与時（反復投与 9 日目〔Visit 6〕）に行った。
対象	標準治療が奏効しない又は有効な標準治療のない、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	目標症例数：30 例（コホート 1：15 例、コホート 2：15 例）

表 55　試験方法の概略（D081BC00002 試験）

項目	内容
	割付け例数：36 例（コホート 1：20 例、コホート 2：16 例）
治験薬	オラパリブ 100 mg 錠及びオラパリブ 150 mg 錠 パクリタキセル（30 mg/5 mL）溶液
用法・用量	コホート 1 ではオラパリブ 300 mg 単回及び 300 mg bd 反復投与。 コホート 2 ではオラパリブ 100 mg 単回、100 mg bd 反復及びオラパリブ 100 mg bd とパクリタキセル 80 mg/m^2 週 1 回を併用投与。パクリタキセルは 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目にオラパリブ投与 1 時間後より約 1 時間かけて静脈内投与。 なお、薬物動態評価用の採血日は、オラパリブ投与 1 時間前及び投与後 2 時間は絶食（水は可）とした。薬物動態評価用の非採血日は、軽食摂取可とした（悪心又は嘔吐の管理のため）。
投与期間	コホート 1 ではオラパリブ投与による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可能とした。 コホート 2 ではオラパリブとパクリタキセルの併用投与（6～9 サイクル）を継続可能とした。治験担当医師が併用投与による臨床上のベネフィットがあると判断した場合、継続投与可能とした。また、オラパリブに忍容性が認められない場合、試験治療中止後も予定されていた 6～9 サイクルのパクリタキセルの投与を可能とした。パクリタキセルに忍容性が認められない場合、治験担当医師の判断に基づきオラパリブの 300 mg bd の単独投与に変更することも可能とした。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態パラメータ 単回投与：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-12)}$、$AUC_{(0-t)}$、λ_z、AUC、V_z/F、CL/F、$t_{½}$、t_{last} 反復投与：$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC_{ss}、R_{ac}(AUC)、CL_{ss}/F、TCP 反復投与（パクリタキセルとの併用投与時）：$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,last}$、$AUC_{(0-t)}$、$t_{ss,max}$、AUC_{ss}、CL_{ss}/F 副次的評価項目： 安全性：有害事象、重篤な有害事象、身体所見、ECOG PS、バイタルサイン（脈拍、血圧含む）、心電図検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、併用薬 薬物動態：定常状態における薬物動態パラメータの比（パクリタキセル併用投与時/オラパリブ単独投与時）：$C_{ss,max}$ 比、$C_{ss,min}$ 比、AUC_{ss} 比
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対象とした。薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、オラパリブの薬物動態プロファイルを評価可能であり、薬物動態の評価に影響を及ぼす可能性のある有害事象又は治験実施計画書からの重要な逸脱が認められなかったすべての患者を対象とした。 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、心電図検査、臨床検査及び身体所見より評価した。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。 薬物動態は薬物動態解析対象集団で評価した。 コホート 2 において、パクリタキセルの併用がオラパリブの定常状態の薬物動態に与える影響について $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び AUC_{ss} の幾何最小二乗平均値の比の点推定値と 90% CI（両側）を算出することで評価した。薬物動態パラメータを対数変換した

表 55　　試験方法の概略（D081BC00002 試験）

項目	内容
	データについて、処置を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルにより解析し、オラパリブ単独投与とパクリタキセルとの併用投与間の差について点推定値と 90% CI を算出した。これらの値を逆変換することで幾何平均の比の点推定値とその 90% CI を求めた。90% CI が 0.7～1.43 の範囲内の場合、パクリタキセルの併用はオラパリブの薬物動態へ影響を与えないと判断した。
治験実施施設	中国 3 施設
治験期間	2015 年 6 月 10 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート A における最終来院日）

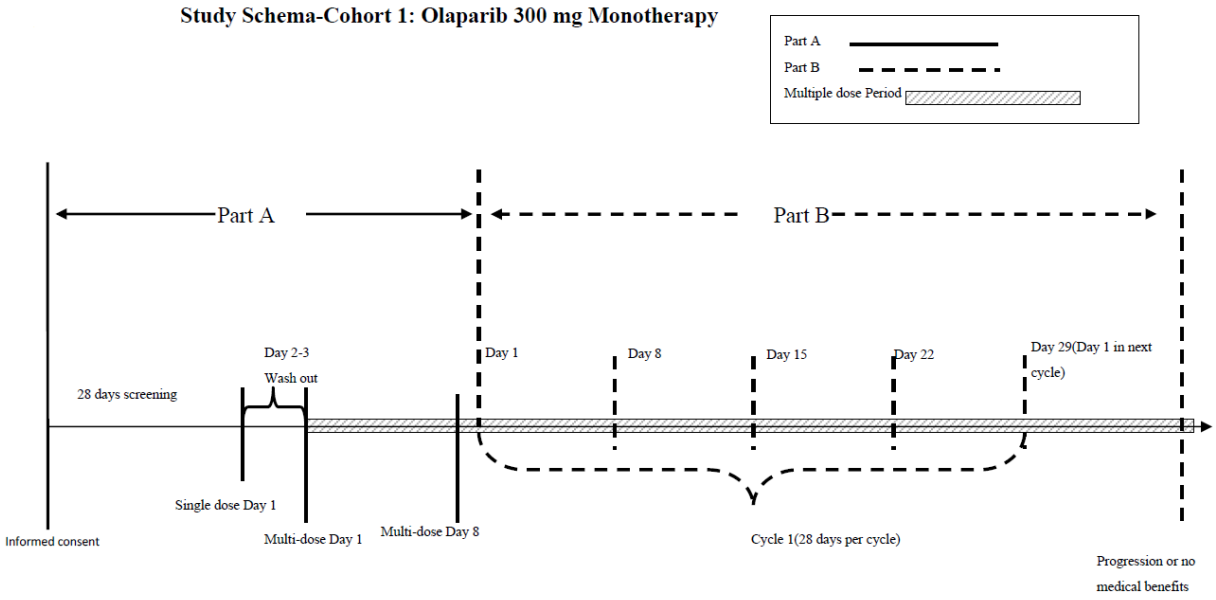


図 13　　コホート 1 の試験デザイン（D081BC00002 試験）

D081BC00002 試験の治験総括報告書　図 1 より引用

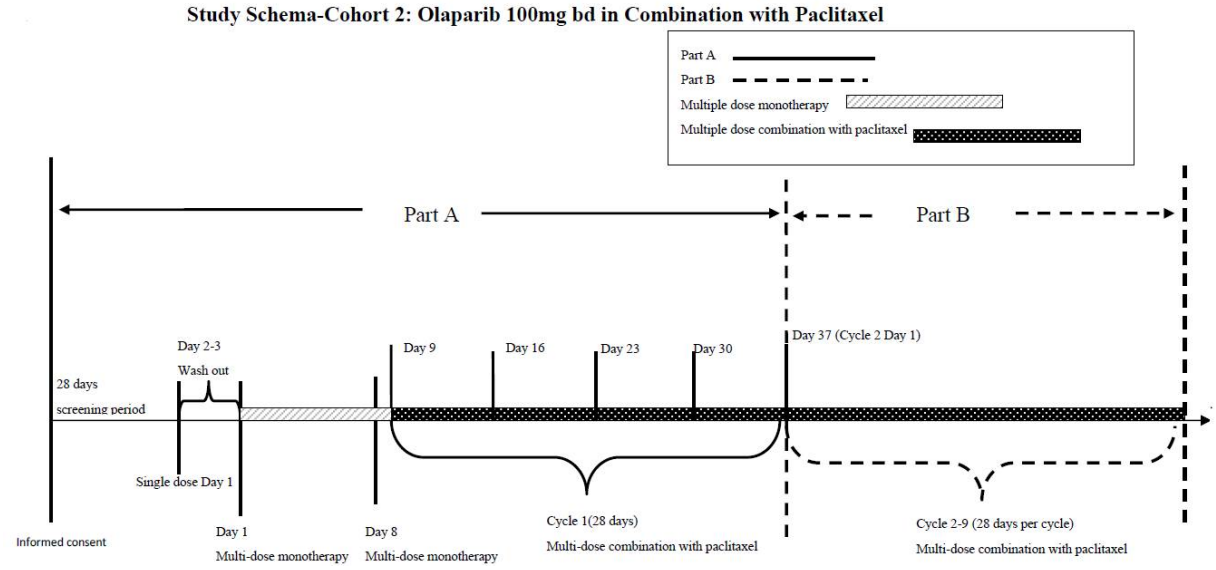


図 14　　コホート 2 の試験デザイン（D081BC00002 試験）

D081BC00002 試験の治験総括報告書　図 2 より引用

2.7.6.2.5.2 試験成績

本報告書ではパート A の結果のみを記載し、パート B については別途報告する。

2.7.6.2.5.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 56に示す。

パート A の登録例 47 例中、治験薬を割付けされた患者は 36 例であった。治験薬を割付けされなかった患者は 11 例であり、その理由は選択基準不適格のためであった。

治験薬が割り付けられた 36 例の患者のうち全例が治験薬の投与を受けた。すなわち、コホート 1 の全例 20 例がオラパリブ 300 mg bd 単独投与、コホート 2 の全例 16 例がオラパリブ 100 mg bd とパクリタキセルとの併用投与を受けた。治験薬が割り付けられた 36 例全例にオラパリブが投与され、パクリタキセルはコホート 2 の全例（16 例）に投与された。

合計 34 例（94.4%）の患者がパート A を完了し、治験薬を継続したままパート B へと移行した。パート A でのオラパリブ投与中止例は 2 例（5.6%）、パクリタキセル投与中止例は 1 例（6.3%）であった。試験中止例は 2 例（5.6%）であり、内訳は同意撤回が 1 例（コホート 1）、死亡が 1 例（コホート 2）であった。

表 56 症例の内訳：パート A（全患者）（D081BC00002 試験）

	例数（%）		
	コホート 1	コホート 2	合計
登録例 [a]	—	—	47
割付け例	20	16	36
非割付け例	—	—	11
選択基準不適格	—	—	11 (100)
投与例 [b]	20 (100)	16 (100)	36 (100)
オラパリブ投与例 [b]	20 (100)	16 (100)	36 (100)
パクリタキセル投与例 [b]	NA	16 (100)	16 (44.4)
パート A 完了例 [b]	19 (95.0)	15 (93.8)	34 (94.4)
パート A 中止例 [c]	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (5.6)
患者の意思	1 (100)	0	1 (50.0)
有害事象	0	1 (100)	1 (50.0)
パート B 移行（投与継続）例 [b]	19 (95.0)	15 (93.8)	34 (94.4)
パート A（オラパリブ投与）中止例 [c]	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (5.6)
患者の意思	1 (100)	0	1 (50.0)
有害事象	0	1 (100)	1 (50.0)
パート A（パクリタキセル投与）中止例 [d]	NA	1 (6.3)	1 (6.3)
有害事象	NA	1 (100)	1 (100)
パート B 移行（投与継続）例 [b]	19 (95.0)	15 (93.8)	33 (94.4)
試験中止例 [b]	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (5.6)
同意撤回	1 (100)	0	1 (50.0)

表 56　　症例の内訳：パート A（全患者）（D081BC00002 試験）

	例数（%）		
	コホート 1	コホート 2	合計
死亡	0	1 (100)	1 (50.0)

a　同意取得例
b　割合は割付け例数を分母として算出
c　割合はオラパリブ投与例数を分母として算出
d　割合はパクリタキセル投与例数を分母として算出
コホート 1：オラパリブ 300 mg bd 単独投与
コホート 2：オラパリブ 100 mg bd + パクリタキセル併用投与
NA：該当なし
D081BC00002 試験の治験総括報告書　表 7 から引用

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

人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 57に示す。

年齢の中央値は 48.0 歳（範囲 32～67 歳）であり、年齢区分は過半数が 50 歳未満であった。性別は女性が大半（28 例、77.8%）を占めた。

疾患特性においては、原発腫瘍部位として最も多かったのは乳房（21 例、58.3%）であり、その大部分（20 例、55.6%）が浸潤性乳管癌であった。次いで、卵巣（6 例、16.7%）、胃（5 例、13.9%）、その他（4 例、11.1%）であった。転移部位として最も多かったものは、リンパ節（24 例、66.7%）で、次いで呼吸器系（14 例、38.9%）、肝（13 例、36.1%）、及び骨ならびに運動器官（9 例、25%）であった。ECOG PS は大部分の患者（25 例、69.4%）が 0（日常生活が制限なく行える）であった。

人口統計学的及びその他の基準値の特性について、コホート間で臨床的に重要な違いは認められなかった。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、これらの特性のうち、本試験の結果に顕著な影響を及ぼしたと考えられるものはなかった。

表 57　　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）（D081BC00002 試験）

人口統計学的特性		コホート 1 20 例	コホート 2 16 例	合計 36 例
年齢（歳）	例数	20	16	36
	平均値	47.7	49.3	48.4
	SD	10.43	9.49	9.92
	中央値	48.5	48.0	48.0
	最小値	32	36	32
	最大値	62	67	67
年齢区分（歳）、 例数（%）	50 歳未満	11 (55.0)	9 (56.3)	20 (55.6)
	50 歳以上 65 歳未満	9 (45.0)	6 (37.5)	15 (41.7)

表 57　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）（D081BC00002 試験）

人口統計学的特性		コホート 1 20 例	コホート 2 16 例	合計 36 例
	65 歳以上 75 歳未満	0	1 (6.3)	1 (2.8)
	75 歳以上	0	0	0
	合計	20 (100)	16 (100)	36 (100)
民族、例数（%）	ヒスパニック系/ラテン系以外	20 (100)	16 (100)	36 (100)
国籍、例数（%）	中国人	20 (100)	16 (100)	36 (100)
人種、例数（%）	アジア人	20 (100)	16 (100)	36 (100)
性別、例数（%）	男性	7 (35.0)	1 (6.3)	8 (22.2)
	女性	13 (65.0)	15 (93.8)	28 (77.8)
	合計	20 (100)	16 (100)	36 (100)
身長（cm）	例数	20	16	36
	平均値	164.9	160.3	162.8
	SD	6.25	4.81	6.04
	中央値	164.5	159.0	162.5
	最小値	152	154	152
	最大値	180	171	180
体重（kg）	例数	20	16	36
	平均値	64.8	60.9	63.1
	SD	10.35	8.71	9.71
	中央値	62.5	60.0	62.0
	最小値	49	46	46
	最大値	91	81	91
BMI（kg/m^2）	例数	20	16	36
	平均値	23.91	23.78	23.85
	SD	4.144	3.599	3.857
	中央値	23.30	23.10	23.25
	最小値	18.2	18.0	18.0
	最大値	32.5	29.0	32.5

注： 有効なデータを有する患者を分母として算出（したがって算出不能なカテゴリはなし）。年齢は同意取得時点

コホート 1：オラパリブ 300 mg bd 単独投与

コホート 2：オラパリブ 100 mg bd + パクリタキセル併用投与

SD：標準偏差

D081BC00002 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

2.7.6.2.5.2.3 薬物動態の結果

2.7.6.2.5.2.3.1 薬物動態解析対象集団及び解析除外症例

薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 処置期間でオラパリブの薬物動態プロファイルが評価可能であったすべての患者を対象とした。

コホート 1 及び 2 の薬物動態解析対象集団の例数はそれぞれ 16 例及び 15 例であり、安全性解析対象集団からコホート 1 で 4 例、コホート 2 で 1 例を除外した（主な除外理由：過去の胃手術）。

2.7.6.2.5.2.3.2 単回投与

オラパリブ単回投与後の吸収は 100 mg 群及び 300 mg 群とも速やかで、t_{max}（中央値）はそれぞれ 1.95 時間及び 1.50 時間であり、範囲も同程度であった（2 用量合計の範囲：0.50～4.00 時間）。C_{max} 到達後、オラパリブの血漿中濃度は二相性の消失を示し、最終相の $t_{½}$は 2 用量間で同程度であったが、範囲は 100 mg 群の方がわずかに大きかった（算術平均値〔範囲〕：100 mg 群 7.17 時間〔3.60～11.5 時間〕、300 mg 群 6.52 時間〔4.62～8.82 時間〕）。

AUC は概ね用量比例的に増加し、100 mg と 300 mg の用量比 3 に対し AUC 比（幾何平均値）は 2.9 であった。C_{max} の増加は用量比例的な増加より低く、用量比 3 に対し C_{max} 比（幾何平均値）は 2.3 であった。

個体間変動は 2 用量群とも大きく、C_{max} の変動係数はそれぞれ 41.8%及び 39.7%、AUC の変動係数はそれぞれ 76.7%及び 59.9%であった。

CL/F は 2 用量間で同程度の値を示したが、範囲は 300 mg 群の方が大きかった（算術平均値〔範囲〕：100 mg 群 9.22 L/h〔1.13～18.8 L/h〕、300 mg 群 8.11 L/h〔1.36～26.6 L/h〕）。

V_z/F は 2 用量間で同程度の値を示したが、範囲は 300 mg 群の方が大きかった（算術平均値〔範囲〕：100 mg 群 88.3 L〔16.9～187 L〕、300 mg 群 74.8L〔14.1～332 L〕。

2.7.6.2.5.2.3.3 反復投与

オラパリブ反復投与時の定常状態における吸収は 100 mg 群及び 300 mg 群とも速やかで、$t_{ss,max}$（中央値）はそれぞれ 2.00 時間及び 1.50 時間であり、範囲も同程度であった（2 用量合計の範囲：0.97～4.02 時間）。$t_{ss,max}$ の値は単回投与後の t_{max} と同程度であった。

反復投与時の曝露量の増加は用量比例的な増加よりわずかに低く、100 mg と 300 mg の用量比 3 に対し、AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 2.6、2.2 及び 2.5 であった。

個体間変動は 2 用量群とも大きく、AUC_{ss} の変動係数はそれぞれ 61.4%及び 48.4%、$C_{ss,max}$ の変動係数はそれぞれ 41.0%及び 35.0%、$C_{ss,min}$ の変動係数はそれぞれ 129%及び 118%であった。

CL_{ss}/F は 2 用量間で同程度の値を示し（算術平均値〔範囲〕：100 mg 群 6.75 L/h〔1.44～11.7 L/h〕、300 mg 群 7.51 L/h〔3.05～15.7 L/h〕）、単回投与後の CL/F より小さかった。

R_{ac}(AUC)は 100 mg 及び 300 mg で同程度であり、それぞれの算術平均値（範囲）は 1.57（1.22～2.23）及び 1.44（1.09～1.93）であった。反復投与による蓄積はわずかであった。

TCP は 100 mg 及び 300 mg で同程度であり、それぞれの算術平均値（範囲）は 1.35（0.783～2.02）及び 1.25（0.971～1.69）であった。オラパリブの体内動態はわずかに時間依存的であることが示唆された。

2.7.6.2.5.2.3.4 パクリタキセルとの併用投与時のオラパリブの薬物動態

パクリタキセル併用投与時のオラパリブの定常状態における吸収は速やかであり、$t_{ss,max}$（中央値）はオラパリブ単独投与時と同程度であったが、範囲は大きかった（中央値〔範囲〕：単独投与時 2.00 時間〔0.97～4.02 時間〕、パクリタキセル併用投与時 1.48 時間〔0.28～5.95 時間〕）。

オラパリブの AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ は、オラパリブ単独投与時に比べ、パクリタキセル併用投与時の方がいずれも低かった。個体間変動は単独及び併用投与時のいずれも大きかった。

オラパリブの CL_{ss}/F は単独投与時よりパクリタキセル併用投与時の方が大きかった（算術平均値〔範囲〕：単独投与時 6.75 L/h〔1.44～11.7 L/h〕、併用投与時 8.97 L/h〔2.26～15.4 L/h〕）。

AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の幾何最小二乗平均値の比（併用/単独）及び 90% CI は、それぞれ 0.744（90% CI：0.682～0.811）、0.808（90% CI：0.664～0.983）及び 0.606（90% CI：0.534～0.687）であり、定常状態におけるオラパリブの曝露量はパクリタキセル併用投与時に有意に低下した。

2.7.6.2.5.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.5.2.4.1 曝露状況

2.7.6.2.5.2.4.1.1 オラパリブ

コホート 1 では、総投与期間の中央値は 9 日（範囲 6～9 日）、休薬期間を除いた実投与期間の中央値は 9 日（範囲 6～9 日）であった。

コホート 2 では、単回投与期間の総投与期間の中央値は 1 日（範囲 1～1 日）、休薬期間を除いた実投与期間の中央値は 1 日（範囲 1～1 日）であった。オラパリブ単独反復投与期間では、総投与期間の中央値は 8 日（範囲 8～8 日）であった。パクリタキセルとの併用投与期間では、総投与期間の中央値は 30.5 日（範囲 6～42 日）、休薬期間を除いた実投与期間の中央値は 28 日（範囲 6～36 日）であった。

2.7.6.2.5.2.4.1.2 パクリタキセル

コホート 2 では、全患者にパクリタキセルを投与した。オラパリブと併用投与期間におけるパクリタキセルの総投与期間の中央値は 28 日（範囲 28～28 日）であった。

2.7.6.2.5.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 58に、有害事象の器官別大分類別及び基本語別の要約を表 59にそれぞれ示す。

有害事象は、コホート 1 では 20 例中 11 例（55.0%）、コホート 2 のオラパリブ単独投与期間では 16 例中 8 例（50.0%）、パクリタキセルとの併用投与期間では 16 例全例（100.0%）に認められた。このうち、コホート 1 における 20 例中 9 例（45.0%）、コホート 2 のオラパリブ単独投

与期間における 16 例中 6 例（37.5%）、パクリタキセルとの投与期間における 16 例中 1 例（6.3%）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。パクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象は 16 例中 10 例（62.5%）であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、コホート 1 では 2 例（10.0%）に、コホート 2 のオラパリブ単独投与期間では 2 例（12.5%）に、パクリタキセルとの投与期間では 10 例（62.5%）に認められた。重篤な有害事象（死亡を含む）はパクリタキセルとの併用投与期間に 4 例（25.0%、いずれもコホート 2 の併用投与期間）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はコホート 2 のオラパリブ単独投与期間に 1 例（6.3%）認められた。

表 58　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）（D081BC00002 試験）

有害事象の分類	例数(%)[a]		
	コホート 1	コホート 2[b]	
	オラパリブ 300 mg 20 例	オラパリブ 100 mg 単独投与 16 例	オラパリブ 100 mg/パクリタキセル 併用投与 16 例
全有害事象	11 (55.0)	8 (50.0)	16 (100)
オラパリブ及びパクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象[c]	NA	2 (12.5)[d]	15 (93.8)
オラパリブとの因果関係が否定できない有害事象[c]	9 (45.0)	6 (37.5)	1 (6.3)
パクリタキセルとの因果関係が否定できない有害事象[c]	NA	0	10 (62.5)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	2 (10.0)	2 (12.5)	10 (62.5)
オラパリブ及び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[c]	NA	0	10 (62.5)
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[c]	1 (5.0)	1 (6.3)	10 (62.5)
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[c]	NA	0	10 (62.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0
オラパリブ及び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[c]	NA	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[c]	0	0	0
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[c]	NA	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	0	4 (25.0)
オラパリブ及び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）[c]	NA	0	4 (25.0)
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）[c]	0	0	4 (25.0)

表 58　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）（D081BC00002 試験）

有害事象の分類	例数(%)[a]		
	コホート 1	コホート 2[b]	
	オラパリブ 300 mg 20 例	オラパリブ 100 mg 単独投与 16 例	オラパリブ 100 mg/パクリタキセル 併用投与 16 例
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）[c]	NA	0	4 (25.0)
オラパリブの投与中止に至った有害事象	0	1 (6.3)[e]	0
パクリタキセルの投与中止に至った有害事象	NA	1 (6.3)[e]	0
オラパリブの用量変更に至った有害事象	1 (5.0)	1 (6.3)	8 (50.0)
パクリタキセルの用量変更に至った有害事象	NA	0	6 (37.5)
オラパリブの投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
パクリタキセルの投与中止に至った重篤な有害事象	NA	0	0
オラパリブの用量変更に至った重篤な有害事象	0	0	3 (18.8)
パクリタキセルの用量変更に至った重篤な有害事象	NA	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　オラパリブ単独投与期に発現した有害事象は、併用投与期では集計しなかった。
c　治験担当医師による判断及び個々の因果関係の評価に基づき、評価した。
d　パクリタキセル投与開始前から発現していたが、パクリタキセル投与中も継続していた有害事象。
e　オラパリブ単独投与期に発現し、併用投与期に治験薬の投与中止に至った有害事象。
パート B に移行した患者に認められた有害事象については、初回投与日以降からパート B の初回投与日前日までに認められた事象を含めた。パート B に移行しなかった患者に認められた有害事象については、初回投与日以降から最終投与 30 日後までに認められた事象を含めた。
D081BC00002 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 59に示す。

最も多く認められた有害事象は、器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」（コホート 2 の併用投与期間：15 例、93.8%）及び「胃腸障害」（コホート 1：9 例、45.0%）に分類される事象であった。

表 59　主な有害事象（器官別大分類で 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）（D081BC00002 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数(%)[a]		
	コホート 1	コホート 2	
	オラパリブ 300 mg 20 例	オラパリブ 100 mg 単独投与 16 例	オラパリブ 100 mg/パクリタキセル併用投与 16 例
有害事象発現例数	11 (55.0)	8 (50.0)	16 (100)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.3)	1 (6.3)
口腔ヘルペス	0	1 (6.3)	0
上気道感染	0	0	1 (6.3)
血液およびリンパ系障害	5 (25.0)	4 (25.0)	15 (93.8)
白血球減少症	3 (15.0)	1 (6.3)	12 (75.0)
好中球減少症	1 (5.0)	1 (6.3)	14 (87.5)
貧血	3 (15.0)	2 (12.5)	6 (37.5)
血小板減少症	3 (15.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
代謝および栄養障害	2 (10.0)	1 (6.3)	2 (12.5)
食欲減退	0	1 (6.3)	1 (6.3)
低蛋白血症	1 (5.0)	0	1 (6.3)
高カリウム血症	1 (5.0)	0	0
低クロール血症	0	0	1 (6.3)
低カリウム血症	0	0	1 (6.3)
低ナトリウム血症	0	0	1 (6.3)
低リン酸血症	0	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (5.0)	0	3 (18.8)
神経毒性	0	0	3 (18.8)
浮動性めまい	1 (5.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
咳嗽	0	1 (6.3)	1 (6.3)
呼吸困難	1 (5.0)	0	0
胃腸障害	9 (45.0)	5 (31.3)	7 (43.8)
悪心	4 (20.0)	2 (12.5)	5 (31.3)
嘔吐	2 (10.0)	2 (12.5)	2 (12.5)
下痢	1 (5.0)	0	1 (6.3)
腹部不快感	1 (5.0)	0	0
腹痛	1 (5.0)	0	0
腹水	0	1 (6.3)	0
便秘	0	0	1 (6.3)
硬便	0	1 (6.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (6.3)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	9 (56.3)
脱毛症	0	0	9 (56.3)

表 59　主な有害事象（器官別大分類で 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）（D081BC00002 試験）

器官別大分類/ 基本語	例数(%)[a]		
	コホート 1	コホート 2	
	オラパリブ 300 mg 20 例	オラパリブ 100 mg 単独投与 16 例	オラパリブ 100 mg/パクリタキセル併用投与 16 例
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0	8 (50.0)
筋肉痛	0	0	4 (25.0)
関節痛	0	0	2 (12.5)
背部痛	1 (5.0)	0	0
側腹部痛	0	0	1 (6.3)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	3 (18.8)	9 (56.3)
疲労	0	2 (12.5)	8 (50.0)
無力症	0	1 (6.3)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (6.3)
倦怠感	1 (5.0)	0	0
発熱	0	0	1 (6.3)
臨床検査	2 (10.0)	2 (12.5)	7 (43.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.3)	3 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.3)	2 (12.5)
体重減少	0	1 (6.3)	1 (6.3)
白血球数減少	0	0	2 (12.5)
血中アルブミン減少	0	0	1 (6.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (6.3)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (6.3)
血中カリウム増加	1 (5.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.3)
ヘモグロビン減少	1 (5.0)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (6.3)

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、基本語別では頻度の高い順に表示した。

同一症例で、同じ器官別大分類に該当する複数の基本語の事象が報告されている場合がある。その場合、その器官別大分類として 1 例でカウントした。

パート B に移行した患者に認められた有害事象については、初回投与日以降からパート B の初回投与日前日までに認められた事象を含めた。パート B に移行しなかった患者に認められた有害事象については、初回投与日以降から最終投与 30 日後までに認められた事象を含めた。

MedDRA/J Version 19.1

D081BC00002 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

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

本試験において認められた 1 例（6.3%）の死亡は、コホート 2 のパクリタキセルの併用投与期間に発現し、治験担当医師により原疾患に関連するものと判断された。

重篤な有害事象はコホート 2 のパクリタキセルの併用投与期間中に 4 例（25.0%）に認められた。3 例（18.8%）は器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」（基本語：好中球減少症）、1 例（6.3%）は「肝胆道系障害」（基本語：肝損傷）に分類される事象を発現した。発現したすべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

コホート 2 の 1 例（6.3%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。本患者はオラパリブ単独投与期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を認め、パクリタキセルとの併用投与期間中に悪化したためオラパリブ及びパクリタキセルの投与を中止した。

2.7.6.2.5.2.4.4 臨床検査値

ベースライン時及び以降の評価時点との間において、臨床的に重要な臨床検査値（血液学的検査及び生化学検査）の変動はなく、ほとんどの患者の CTCAE グレードにも変化は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.4.5 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心電図検査において、臨床的に重要な傾向は認められず、バイタルサインに関連する有害事象も認められなかった。また、臨床的に重要な身体所見は認められなかった。

2.7.6.2.5.3 結論

- 各コホートで 12 例以上の患者において薬物動態評価が可能であった（コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 16 例及び 15 例）。
- 中国人進行固形癌患者にオラパリブ錠経口投与後の薬物動態プロファイルを以下に示す。
  - 単回及び反復投与時の吸収は速やかであった（t_{max}：1.5～2 時間）。
  - 単回投与時の $t_{½}$は約 7 時間であった。
  - 100 mg 及び 300 mg の用量比 3 に対し、単回投与後の AUC はほぼ用量比例的に増加したが（2.9 倍）、単回投与後の C_{max}（2.3 倍）、反復投与後の AUC_{ss}（2.6 倍）、$C_{ss,max}$（2.2 倍）及び $C_{ss,min}$（2.5 倍）は用量比例的な増加よりもわずかに低かった。
  - 個体間変動は大きかった。
  - R_{ac}(AUC)は 100 mg bd 及び 300 mg bd でそれぞれ 1.57 及び 1.44 であり、反復投与による蓄積はわずかであった。
  - TCP は 100 mg bd 及び 300 mg bd でそれぞれ 1.35 及び 1.25 であり、オラパリブの体内動態はわずかに時間依存的であることが示唆された。
  - オラパリブ 100 mg bd 投与時の定常状態における曝露量は、オラパリブ単独投与時に比べ、パクリタキセル併用投与時に有意に低下した。AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ の併用/単独の比（90% CI）は、0.744（0.682～0.811）、0.808（0.664～0.983）及び 0.606（0.534～0.687）であった。
- 本試験のパート A において、安全性に関する新たな知見は認められなかった。

- 安全性のデータはオラパリブ及びパクリタキセルの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.2.6 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）

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 60に示す。

表 60 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 15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 60　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）

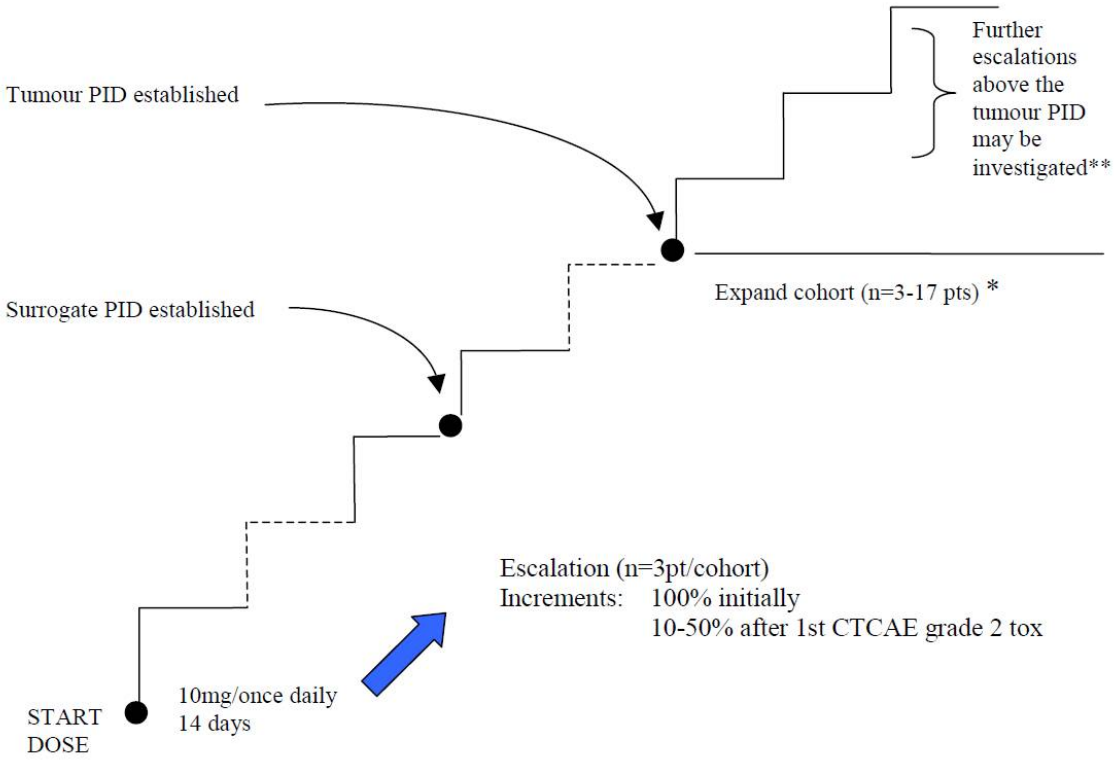


図 15　　用量漸増の概略図（D0810C00002 試験）

D0810C00002 試験の治験実施計画書　6.4 から引用

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 61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、Intent-to-treat（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 61　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

2.7.6.2.6.2.2　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 62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 62　　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 63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 63　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

2.7.6.2.6.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.6.2.3.1 最良総合効果

2.7.6.2.6.2.3.1.1 全患者

全患者での最良総合効果の要約を表 64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 64 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

2.7.6.2.6.2.3.1.2 *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 65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 65　*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 16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。

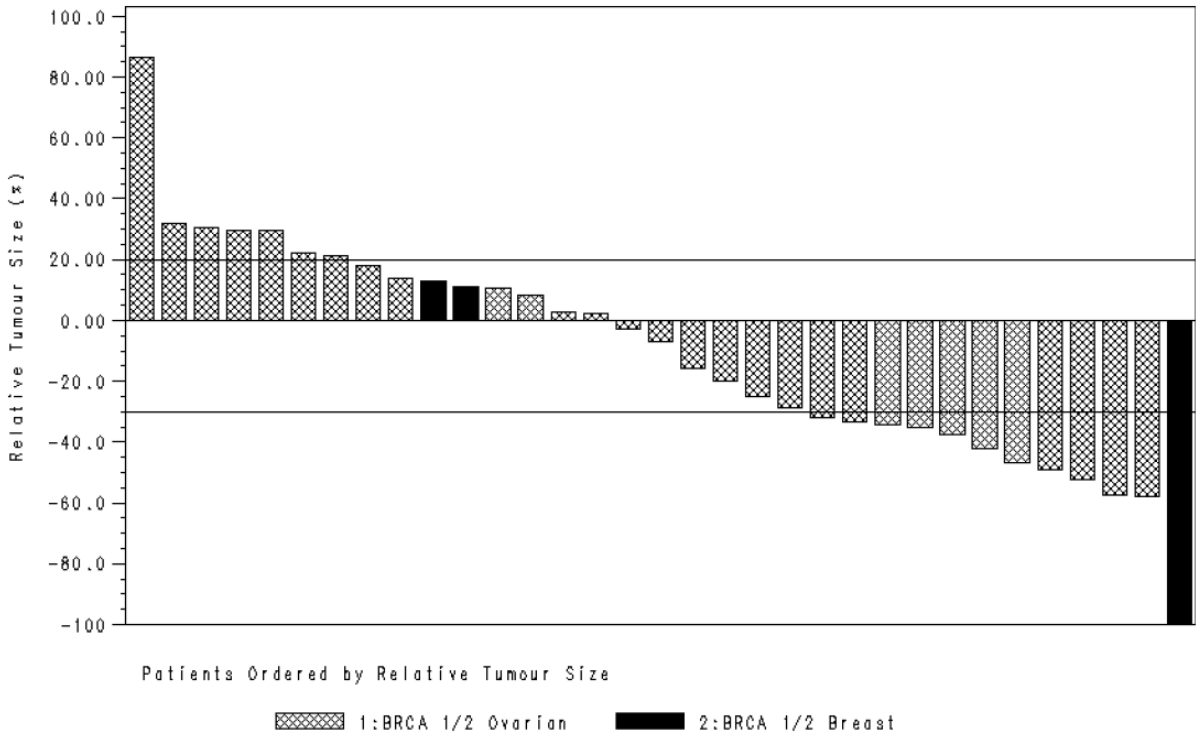


図 16　*BRCA1/2* 変異陽性患者における腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット：ITT 解析対象集団（33 例）（D0810C00002 試験）

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。

2.7.6.2.6.2.3.1.3　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。

2.7.6.2.6.2.3.2 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。

2.7.6.2.6.2.3.3 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。

2.7.6.2.6.2.3.4 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。

2.7.6.2.6.2.4 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。

2.7.6.2.6.2.4.1 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 17に、薬物動態パラメータを表 66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）。

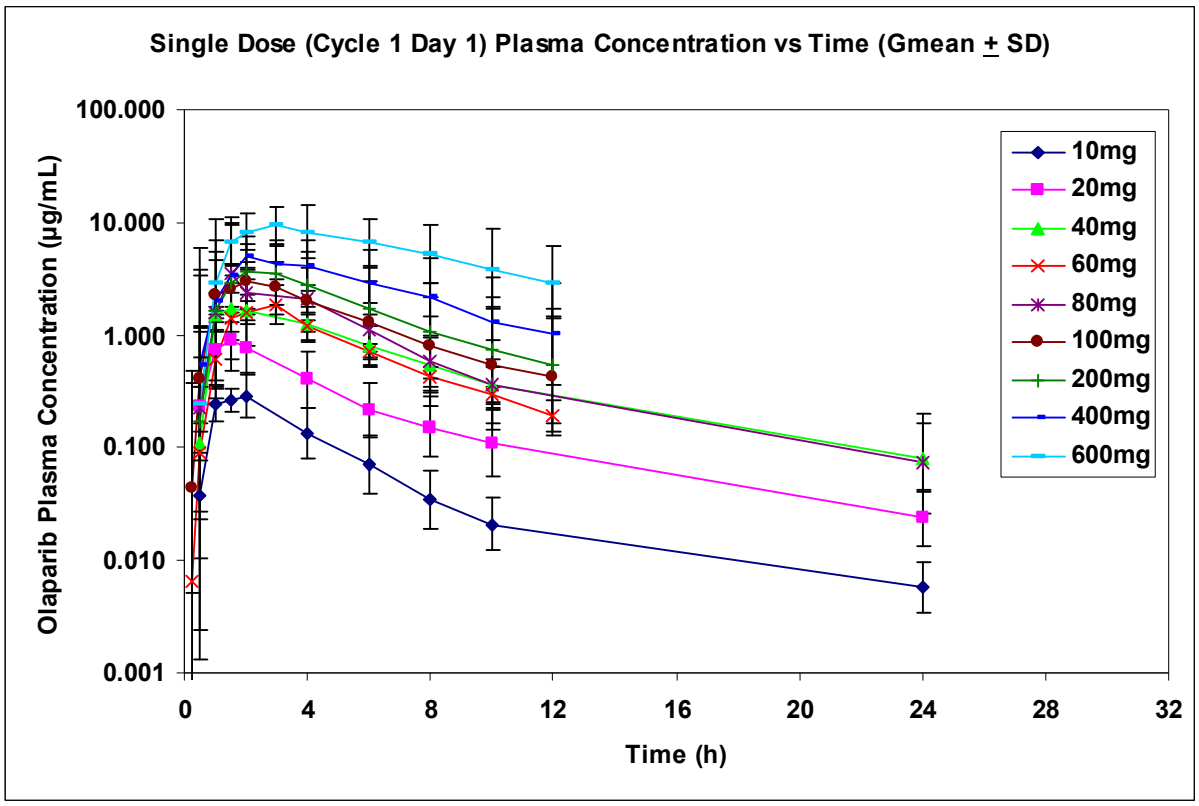


図 17　　オラパリブ単回投与後の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）

D0810C00002 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

表 66　　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

2.7.6.2.6.2.4.2　　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 18に、薬物動態パラメータを表 67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。

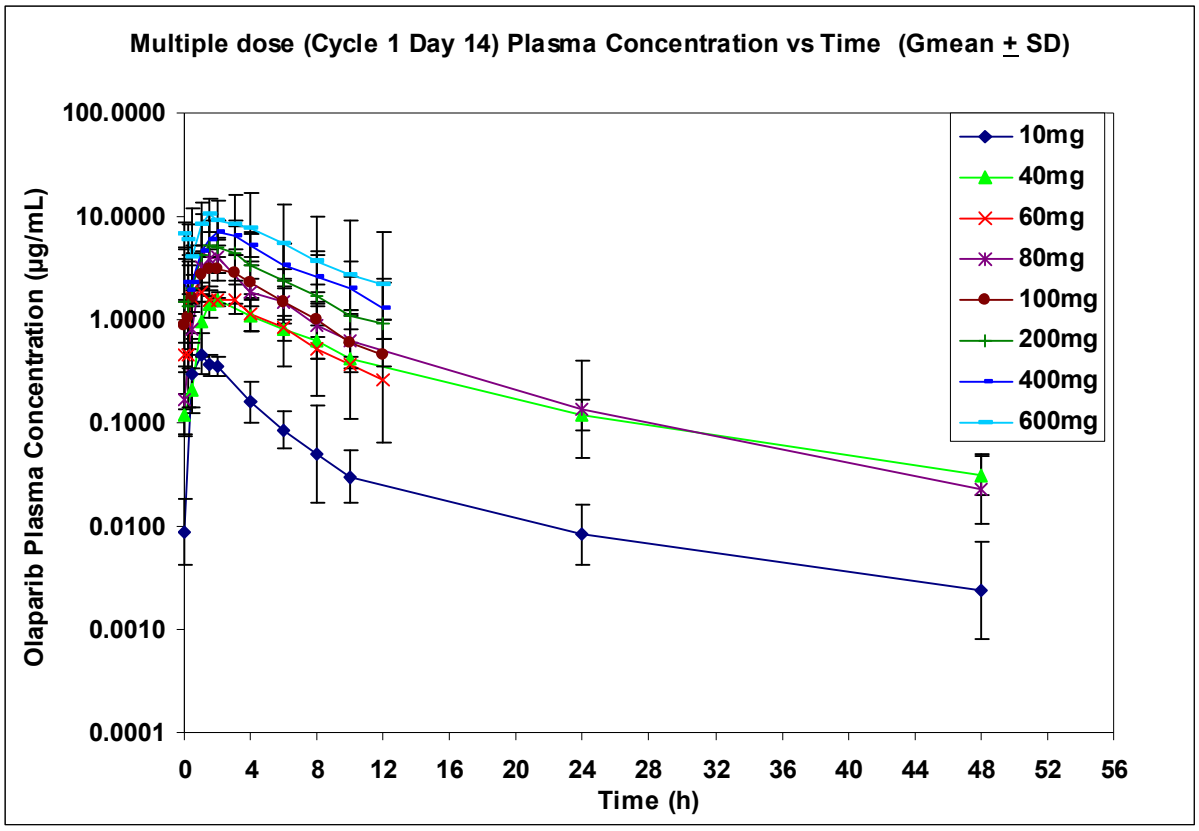


図 18　　オラパリブ反復投与後（投与 14 日後）の血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値±SD）：薬物動態解析対象集団（D0810C00002 試験）

D0810C00002 試験の治験総括報告書　図 12 から引用

表 67　　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

2.7.6.2.6.2.5 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。

2.7.6.2.6.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.6.2.6.1 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 68）。*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 68 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。

2.7.6.2.6.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 69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 70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 69　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 69　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 70　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 70　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。

2.7.6.2.6.2.6.3 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。

2.7.6.2.6.2.6.4 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。

2.7.6.2.6.2.6.5 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。

2.7.6.2.6.2.6.6 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。

2.7.6.2.6.3 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。

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

2.7.6.2.7.1 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（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）：8 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 71　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。この解析対象集団はパート A 及び B にそれぞれ適用した。 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。 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 B における中等度肝機能障害患者の最終来院日）

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。

52 例が登録され、このうち 31 例がパート A で治験薬の投与を受けた。31 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 8 例であった。全例がパート B（継続投与）に移行し、全例がパート B の期間中に治験薬投与を中止した。

表 72　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]	―	―	―	52
治験薬割付け例	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
治験薬非割付け例	―	―	―	21
選択基準不適格 [b]	―	―	―	20 (95.2)
その他 [b]	―	―	―	1 (7.7)
パート A での投与例 [c]	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
パート A での非投与例 [c]	0	0	0	0
パート A 完了例 [d]	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
パート A での試験中止例 [d]	0	0	0	0
パート B 移行例 [e]	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
パート B での投与例	13	10	8	31
パート B 完了例 [f]	0	0	0	0
パート B での試験中止例 [f]	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
患者の意思 [g]	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)
選択基準不適格 [g]	0	0	0	0
死亡 [g]	0	0	3 (37.5)	3 (9.7)
有害事象 [g]	0	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (9.7)
重度のプロトコール不順守 [g]	0	0	0	0
原疾患による症状の悪化 [g]	8 (61.5)	6 (60.0)	2 (25.0)	16 (51.6)
治療効果の欠如 [g]	3 (23.1)	3 (30.0)	1 (12.5)	7 (22.6)
追跡不能 [g]	0	0	0	0
その他 [g]	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)

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
f　割合はパート B に移行した例数を分母として算出
g　割合は試験中止例（パート B）を分母として算出
D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　表 9 から引用

オラパリブの投与を受けた 31 例全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、治験実施計画書からの重要な逸脱があった軽度肝機能障害患者 1 例については、薬物動態の要約の表、図及び正式な解析から除外した。

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。

性別は男性 17 例（54.8%）、女性 14 例（45.2%）、平均年齢は 59.7 歳（範囲 41～78 歳）、人種は大半が白人（96.8%）、民族はヒスパニック系/ラテン系が 2 例（6.5%）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 73 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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
年齢（歳）				
例数	13	10	8	31
平均値	56.4	57.4	67.9	59.7
SD	8.35	10.70	9.22	10.32
中央値	59.0	58.0	67.0	61.0
最小値	43	41	52	41
最大値	66	70	78	78
年齢区分、例数（%）				
40 歳未満	0	0	0	0
40 歳以上 65 歳未満	11 (84.6)	7 (70.0)	2 (25.0)	20 (64.5)
65 歳以上	2 (15.4)	3 (30.0)	6 (75.0)	11 (35.5)
合計	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
身長（cm）				
例数	13	10	8	31
平均値	170.8	170.1	167.9	169.8
SD	11.50	9.31	7.74	9.71
中央値	168.0	169.5	170.5	170.0
最小値	153	156	157	153
最大値	188	184	176	188
体重（kg）				
例数	13	10	8	31
平均値	68.0	70.4	69.6	69.2
SD	14.61	15.23	16.68	14.87
中央値	72.0	69.5	71.5	71.0
最小値	47	45	45	45

表 73　　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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
最大値	88	96	103	103
BMI（kg/m^2）				
例数	13	10	8	31
平均値	23.11	24.11	24.62	23.82
SD	3.335	3.561	5.317	3.907
中央値	22.86	23.36	24.34	23.59
最小値	17.9	18.5	18.3	17.9
最大値	30.5	30.1	35.6	35.6
性別、例数（%）				
女性	8 (61.5)	4 (40.0)	2 (25.0)	14 (45.2)
男性	5 (38.5)	6 (60.0)	6 (75.0)	17 (54.8)
合計	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
人種、例数（%）				
白人	13 (100)	10 (100)	7 (87.5)	30 (96.8)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	0	0	0
アジア人	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
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	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)
民族、例数（%）				
ヒスパニック系/ラテン系	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
ヒスパニック系/ラテン系以外	13 (100)	8 (80.0)	7 (87.5)	28 (90.3)
不明	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
合計	13 (100)	10 (100)	8 (100)	31 (100)

SD：標準偏差
D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　表 11 から引用

パート A に組み入れられた 31 例のうち、30 例（96.8%）はベースライン時の ECOG PS が 1 以下（0：日常生活が制限なく行える 14 例〔45.2%〕、1：激しい活動は制限される 16 例〔51.6%〕）であった。また、パート B のベースライン時点では、29 例（93.5%）の ECOG PS が 1 以下（0：12 例〔38.7%〕、1：17 例〔54.8%〕）であった。

癌診断時の American Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類は、IV 期（10 例、32.3%）又は IIIC 期（6 例、19.4%）の患者が大半を占めた。IVA 期はなく、IVB 期の患者は 3 例（9.7%）であった。その他の患者は I～IIIB 期であった（9 例、29.0%）。

原発腫瘍部位は肝臓（8 例〔25.8%〕）が最も多く、次いで卵巣、結腸（各 4 例〔12.9%〕）、乳房（3 例〔9.7%〕） 前立腺及び胆道 （各 2 例〔6.5%〕）であった。中等度肝機能障害患者の半数以上（6 例〔75%〕）が、肝臓が原発腫瘍部位であった。その他の原発腫瘍は、頭頸部、腎臓、膵臓及び原発性腹膜（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 22 例（71.0%）、局所進行病変のみを有していた患者は 5 例（16.1%）、局所進行病変及び転移病変の両方を有していた患者は 4 例（12.9%）であった。

2.7.6.2.7.2.3 薬物動態の結果

オラパリブ 300 mg を肝機能正常患者並びに軽度又は中等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 19に、薬物動態パラメータを表 74に、薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（軽度又は中等度肝機能障害患者／肝機能正常患者）及びその 90% CI を表 75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［軽度肝機能障害患者／肝機能正常患者］：1.13、90% CI：0.82～1.56）、AUC は 15%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：0.72～1.83）。

中等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%低く（幾何最小二乗平均値の比［中等度肝機能障害患者／肝機能正常患者］：0.87、90% CI：0.63～1.22）、AUC は 8%高かった（幾何最小二乗平均値の比：1.08、90% CI：0.66～1.74）。

C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比の 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、軽度又は中等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、軽度又は中等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。

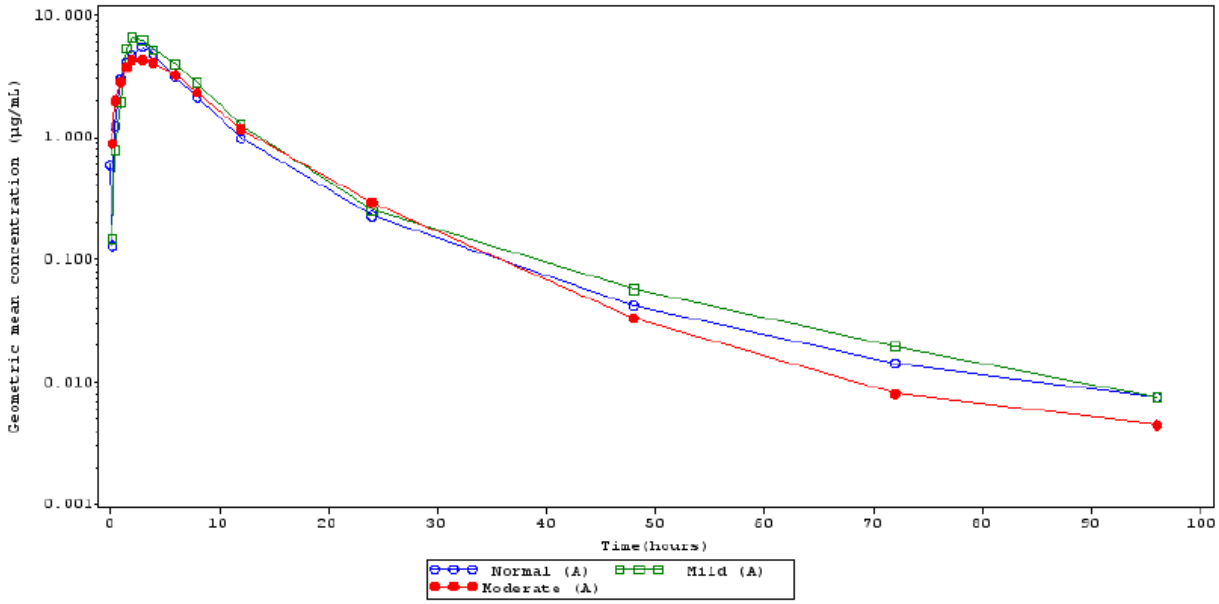


図 19　　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者並びに軽度又は中等度肝機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00005 試験）

D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　図 2 から引用

表 74　　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者並びに軽度又は中等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）	中等度肝機能障害患者（8 例）
C_{max} (µg/mL)	例数	13	9[b]	8
	幾何平均値 [a]	7.320	8.250	6.402
	CV (%)[a]	47.6	39.9	49.9
t_{max} (h)	例数	13	9	8
	中央値	1.53	2.05	1.54
	最小値	0.93	1.5	0.50
	最大値	6	6.08	6.00
AUC (µg·h/mL)	例数	13	9	8
	幾何平均値 [a]	52.33	60.25	56.29
	CV (%)[a]	65.6	48.2	97.8
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (µg·h/mL)	例数	13	9	8
	幾何平均値 [a]	51.82	59.64	55.97
	CV (%)[a]	64.2	46.8	96.3

表 74　オラパリブ（300 mg）を肝機能正常患者並びに軽度又は中等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）	中等度肝機能障害患者（8 例）
CL/F (L/h)	例数	13	9	8
	算術平均値	6.612	5.403	6.628
	SD	3.237	2.062	3.761
V_z/F (L)	例数	13	9	8
	算術平均値	166.4	134.5	129.0
	SD	91.71	67.36	81.72
$t_{½}$ (h)	例数	13	9	8
	算術平均値	20.34	18.39	14.38
	SD	12.54	9.62	4.048

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 第 2 版　表 15 から抜粋

表 75　C_{max}、AUC 及び CL/F の幾何最小二乗平均値の比（軽度又は中等度肝機能障害患者／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）	
	肝機能正常患者（13 例）	軽度肝機能障害患者（9 例）	中等度肝機能障害患者（8 例）	軽度肝機能障害／肝機能正常	中等度肝機能障害／肝機能正常
C_{max} (µg/mL)	7.32 (5.95, 9.00)	8.25 (6.43, 10.58)	6.40 (4.92, 8.34)	1.13 (0.82, 1.56)	0.87 (0.63, 1.22)
AUC (µg·h/mL)	52.33 (38.88, 70.43)	60.25 (42.17, 86.10)	56.29 (38.55, 82.20)	1.15 (0.72, 1.83)	1.08 (0.66, 1.74)
$AUC_{(0-t)}$ (µg·h/mL)	51.82 (38.69, 69.40)	59.64 (41.99, 84.73)	55.97 (38.57, 81.22)	1.15 (0.73, 1.82)	1.08 (0.67, 1.73)
CL/F (L/h)	5.73 (4.26, 7.72)	4.98 (3.48, 7.11)	5.33 (3.65, 7.78)	0.87 (0.55, 1.38)	0.93 (0.57, 1.50)

D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　表 16 から引用

2.7.6.2.7.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.7.2.4.1 曝露状況

パート A において 31 例全例にオラパリブ 300 mg を単回経口投与した。パート B において 31 例全例に、治験参加期間中はオラパリブ 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回経口投与した。

総投与期間の平均値は、肝機能正常患者 155.8 日、軽度肝機能障害患者 132.3 日、中等度肝機能障害患者 42.0 日であった。休薬期間を除いた実投与期間の平均値は、肝機能正常患者 150.7 日、軽度肝機能障害患者 130.2 日、中等度肝機能障害患者 34.4 日であった。

2.7.6.2.7.2.4.2 有害事象

パート A 及び B における有害事象の分類別発現例数を表 76及び表 77に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 78及び表 79にそれぞれ示す。

パート A において、安全性解析対象集団 31 例のうち 20 例（64.5%）に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%）及び中等度肝機能障害患者で 5 例（62.5%）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 6 例（19.4%）に認められた。その内訳は肝機能正常患者 3 例（23.1%）、軽度肝機能障害患者 1 例（10.0%）及び中等度肝機能障害患者 2 例（25.0%）であった。

表 76 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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
全有害事象	10 (76.9)	5 (50.0)	5 (62.5)	20 (64.5)
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)	2 (25.0)	6 (19.4)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	0	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (9.7)
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]	0	0	0	0
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（死亡以外）	1 (7.7)	0	1 (12.5)	2 (6.5)
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (7.7)	0	1 (12.5)	3 (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]	0	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	0	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	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

表 76　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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 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
その他の重要な有害事象[c]	NA	NA	NA	NA
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

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。
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 version 19.0
D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　表 18 から引用

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%）に有害事象が認められた。その内訳は、肝機能正常患者 13 例（100%）、軽度肝機能障害患者 10 例（100%）及び中等度肝機能障害患者 7 例（87.5%）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、21 例（67.7%）に認められ、その内訳は、肝機能正常患者 9 例（69.2%）、軽度肝機能障害患者 7 例（70.0%）及び中等度肝機能障害患者 5 例（62.5%）であった。

表 77　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）（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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
全有害事象	13 (100)	10 (100)	7 (87.5)	30 (96.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	9 (69.2)	7 (70.0)	5 (62.5)	21 (67.7)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	4 (30.8)	4 (40.0)	5 (62.5)	13 (41.9)
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 (7.7)	3 (30.0)	2 (25.0)	6 (19.4)
死亡に至った有害事象	1 (7.7%)	0	1 (12.5)	2 (6.5)
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（死亡以外）	3 (23.1)	3 (30.0)	3 (37.5)	9 (29.0)

表 77　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）（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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
重篤な有害事象（死亡を含む）	3 (23.1)	3 (30.0)	4 (50.0)	10 (32.3)
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	3 (30.0)	2 (25.0)	5 (16.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	1 (10.0)	3 (37.5)	4 (12.9)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った重篤な有害事象[b]	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
投与中止に至った有害事象	0	1 (10.0)	3 (37.5)	4 (12.9)
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]	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
その他の重要な有害事象[c]	NA	NA	NA	NA
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

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。
パート B 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めた。発現時間によらず、事象発現日のみで判断した。
MedDRA version 19.0
D0816C00005 試験の治験総括報告書第 2 版　表 19 から引用

パート A において、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」（9 例〔29.0%〕）であり、次いで「血液およびリンパ系障害」が 4 例（12.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系及び結合組織障害」がそれぞれ 3 例（9.7%）、「臨床検査」、「代謝及び栄養障害」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 2 例（6.5%）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（12.9%）、貧血及び下痢各 3 例（9.7%）、腹痛、便秘、無力症及び四肢痛各 2 例（6.5%）であった。CTCAE グレード 3 の有害事象は、中等度肝機能障害患者の各 1 例で発現した腎不全及びリンパ球減少症、並びに軽度肝機能障害患者の 1 例で発現した高血圧であった（いずれも因果関係は否定された）。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 12 例、CTCAE グレード 2 が 5 例であった。

表 78　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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
有害事象発現例数	10 (76.9)	5 (50.0)	5 (62.5)	20 (64.5)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (25.0)	4 (12.9)
貧血	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (9.7)
リンパ球減少症	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
胃腸障害	7 (53.8)	1 (10.0)	1 (12.5)	9 (29.0)
腹痛	1 (7.7)	0	1 (12.5)	2 (6.5)
便秘	1 (7.7)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
下痢	3 (23.1)	0	0	3 (9.7)
口腔内潰瘍形成	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)
悪心	4 (30.8)	0	0	4 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	1 (10.0)	1 (12.5)	3 (9.7)
無力症	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
疲労	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)
肝胆道系障害	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
肝臓痛	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
尿路感染	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
臨床検査	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
代謝および栄養障害	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
食欲減退	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
高血糖	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	0	2 (25.0)	3 (9.7)
筋痙縮	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
四肢痛	1 (7.7)	0	1 (12.5)	2 (6.5)
神経系障害	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)
頭痛	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)
精神障害	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
不眠症	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
腎及び尿路障害	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)
腎不全	0	0	1 (12.5)	1 (3.2)

表 78　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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
紅斑	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
そう痒症	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
そう痒性皮疹	1 (7.7)	0	0	1 (3.2)
血管障害	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)
高血圧	0	1 (10.0)	0	1 (3.2)

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 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 19.0
D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　表 20 から引用

パート B において、最も多く認められた有害事象の器官別大分類（全体の 25%超）は、「胃腸障害」（25 例〔80.6%〕）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15 例（48.4%）、「血液およびリンパ系障害」が 13 例（41.9%）、「代謝および栄養障害」が 12 例（38.7%）、「感染症および寄生虫症」が 11 例（35.5%）、筋骨格系および結合組織障害が 10 例（32.3%）、「臨床検査」が 8 例（25.8%）であった。最も多く認められた有害事象（基本語、10%超）は、悪心 14 例（45.2%）、貧血 10 例（32.3%）、疲労 8 例（25.8%）、嘔吐及び食欲減退各 7 例（22.6%）、無力症 6 例（19.4%）、リンパ球減少症及び血小板減少症各 5 例（16.1%）並びに背部痛 4 例（12.9%）であった。その他の事象の発現はすべて 3 例以下であった。肝機能正常患者の 1 例において、注目すべき有害事象である CTCAE グレード 2 の慢性骨髄性白血病が認められた。当該事象は、オラパリブ投与開始 28 日後に発現し、転機は未回復であった。オラパリブの用量変更はなされず、治験薬との因果関係は否定された。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、13 例（41.9%）に認められた。CTCAE グレード 3 の有害事象は、肝機能正常患者の 3 例、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者の各 2 例に認められ、CTCAE グレード 4 の有害事象は、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者の各 2 例に認められた。CTCAE グレード 5 の有害事象は肝機能正常患者及び中等度肝機能障害患者の各 1 例に認められた。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（16.1%）、無力症及び食欲減退各 3 例（9.7%）、血小板減少症 2 例（6.5%）であった。

表 79　有害事象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）（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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
有害事象発現例数	13 (100)	10 (100)	7 (87.5)	30 (96.8)
血液およびリンパ系障害	4 (30.8)	5 (50.0)	4 (50.0)	13 (41.9)
貧血	2 (15.4)	5 (50.0)	3 (37.5)	10 (32.3)
リンパ球減少症	2 (15.4)	2 (20.0)	1 (12.5)	5 (16.1)
血小板減少症	1 (7.7)	3 (30.0)	1 (12.5)	5 (16.1)
胃腸障害	12 (92.3)	7 (70.0)	6 (75.0)	25 (80.6)
腹部膨満	2 (15.4)	0	0	2 (6.5)
腹痛	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
上腹部痛	3 (23.1)	0	0	3 (9.7)
腹水	0	0	3 (37.5)	3 (9.7)
便秘	2 (15.4)	0	1 (12.5)	3 (9.7)
下痢	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
悪心	7 (53.8)	5 (50.0)	2 (25.0)	14 (45.2)
嘔吐	5 (38.5)	1 (10.0)	1 (12.5)	7 (22.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (69.2)	4 (40.0)	2 (25.0)	15 (48.4)
無力症	2 (15.4)	3 (30.0)	1 (12.5)	6 (19.4)
疲労	6 (46.2)	1 (10.0)	1 (12.5)	8 (25.8)
インフルエンザ様疾患	1 (7.7)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
末梢性浮腫	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
発熱	1 (7.7)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
感染症および寄生虫症	6 (46.2)	2 (20.0)	3 (37.5)	11 (35.5)
鼻咽頭炎	2 (15.4)	0	0	2 (6.5)
口腔カンジダ症	2 (15.4)	0	0	2 (6.5)
肺炎	1 (7.7)	0	1 (12.5)	2 (6.5)
臨床検査	4 (30.8)	3 (30.0)	1 (12.5)	8 (25.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (15.4)	1 (10.0)	0	3 (9.7)
血中ビリルビン増加	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
白血球数減少	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
代謝および栄養障害	4 (30.8)	3 (30.0)	5 (62.5)	12 (38.7)
食欲減退	2 (15.4)	2 (20.0)	3 (37.5)	7 (22.6)
低アルブミン血症	0	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (6.5)
低マグネシウム血症	1 (7.7)	0	1 (12.5)	2 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害	9 (69.2)	0	1 (12.5)	10 (32.3)
背部痛	3 (23.1)	0	1 (12.5)	4 (12.9)
側腹部痛	2 (15.4)	0	0	2 (6.5)

表 79　有害事象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）（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	中等度肝機能障害患者 8 例	合計 31 例
筋骨格痛	3 (23.1)	0	0	3 (9.7)
神経系障害	3 (23.1)	2 (20.0)	1 (12.5)	6 (19.4)
浮動性めまい	1 (7.7)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
精神障害	3 (23.1)	0	0	3 (9.7)
不眠症	2 (15.4)	0	0	2 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	2 (20.0)	0	6 (19.4)
呼吸困難	1 (7.7)	2 (20.0)	0	3 (9.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1)	2 (20.0)	0	5 (16.1)
皮膚乾燥	2 (15.4)	0	0	2 (6.5)

a　有害事象の発現例数（%）は、各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 B 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めた。発現時間によらず、事象発現日のみで判断した。
MedDRA/J Version 19.0
D0816C00005 試験の治験総括報告書 第 2 版　表 22 から引用

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

死亡例はパート A では認められなかった。

パート B において、合計 6 例の死亡が認められ、その内訳は肝機能正常患者 1 例（7.7%）、軽度肝機能障害患者 1 例（10.0%）及び中等度肝機能障害患者 4 例（50.0%）であった。このうち 4 例は疾患進行のみによる死亡であった（軽度肝機能障害患者 1 例及び中等度肝機能障害患者 3 例）。肝機能正常患者及び中等度肝機能障害患者の各 1 例の死亡は、疾患進行及び有害事象（眼帯状疱疹及び肝不全、いずれも因果関係は否定された）によるものであった。死亡例の一覧については、D0816C00005 試験の治験総括報告書第 2 版の 11.3.3 項を参照のこと。

重篤な有害事象は、パート A において、肝機能正常患者及び中等度肝機能障害患者各 1 例に認められた。肝機能正常患者の 1 例は 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、因果関係は否定された。中等度肝機能障害患者の 1 例は、単回投与 4 日後に CTCAE グレード 3 の腎不全を発症し、パート B 期間中に肝不全により死亡した。治験薬と腎不全の因果関係は否定された。

パート B において、肝機能正常患者 3 例（23.1%、気道感染及び敗血症、痙攣発作及び低ナトリウム血症、イレウス）、軽度肝機能障害患者 3 例（30.0%、血小板減少症及び不安定狭心症、無力症及び食欲減退、貧血）、中等度肝機能障害患者 4 例（50.0%、腎不全及び肝不全、血小板減少症、正色素性正球性貧血及び腎盂腎炎、肺炎）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上で報告された重篤な有害事象は血小板減少症のみであった。報告された重篤な有害事象のうち、軽度肝機能障害で認められた血小板減少症、無力症、食欲減退及び貧血、中等度腎機能障害で認め

られた血小板減少症及び正色素性正球性貧血については、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、D0816C00005 試験の治験総括報告書第 2 版の表 26 及び 27 並びに 11.3.4 項を参照のこと。

投与中止に至った有害事象は、パート A では認められず、パート B では 4 例（12.9%）に認められた。その内訳は、軽度肝機能障害患者 1 例（10.0%、血小板減少症）及び中等度肝機能障害患者 3 例（37.5%、肝不全、血小板減少症及び肺炎）であり、これらの事象はすべて重篤な有害事象であった。

2.7.6.2.7.2.4.4 臨床検査値

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。また、血液学的検査において、一部の患者で CTCAE グレード 2 以上の変動が認められた。さらに、5 例の患者で肝機能検査値の異常が認められたが、検査値異常は他の要因により説明可能であった。

2.7.6.2.7.2.4.5 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。

2.7.6.2.7.3 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［軽度肝機能障害患者／肝機能正常患者］：1.13、90% CI：0.82～1.56）及び 15%（幾何最小二乗平均値の比：1.15、90% CI：0.72～1.83）高い値を示した。
- オラパリブ 300 mg を中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）に単回投与したとき、オラパリブの C_{max} は肝機能正常患者に比べ、13%（幾何最小二乗平均値の比［中等度肝機能障害患者／肝機能正常患者］：0.87、90% CI：0.63～1.22）低い値を示し、AUC は 8%（幾何最小二乗平均値の比：1.08、90% CI：0.66～1.74）高い値を示した。
- C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比の両側 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、軽度又は中等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。
- 軽度又は中等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、軽度又は中等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又は 12 カ月間の 1 日 2 回投与で、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。

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

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 80に示す。

表 80 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 80　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）

2.7.6.2.8.2　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。

2.7.6.2.8.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 81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 81　　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。

2.7.6.2.8.2.2　　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 82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 82　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 82　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。

2.7.6.2.8.2.3　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 20に、オラパリブの薬物動態パラメータを表 83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 84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 85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 84）。

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 83）。

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 85）。

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 83）。

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 82）。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。

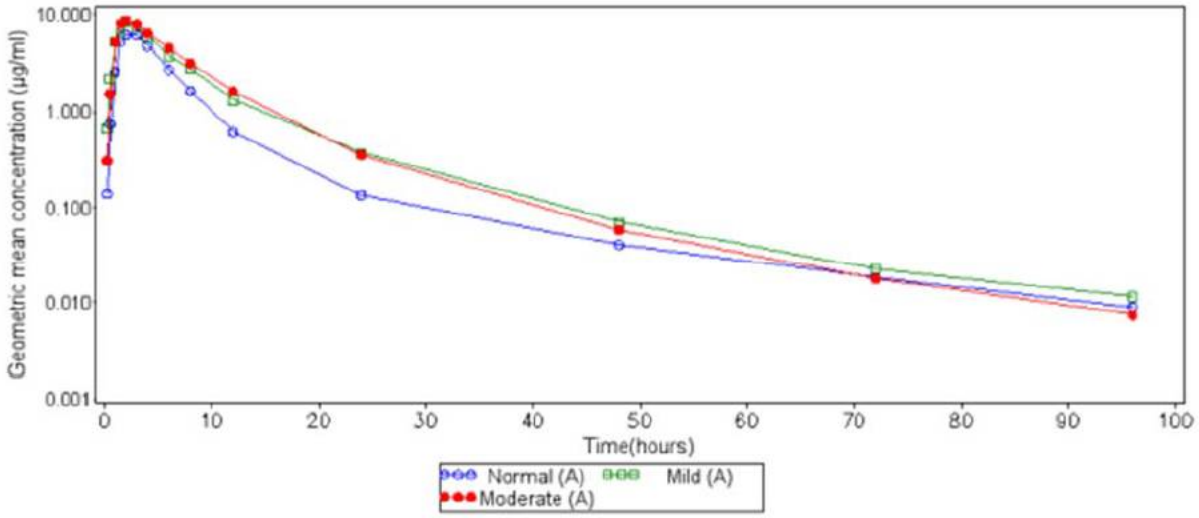


図 20　　オラパリブ（300 mg）を腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者に単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00006 試験）

D0816C00006 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 83　　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 83　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 84　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 85　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

2.7.6.2.8.2.4　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。

2.7.6.2.8.2.4.1 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。

2.7.6.2.8.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 86に、有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約を表 87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 86 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 87　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

2.7.6.2.8.2.4.3　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。

2.7.6.2.8.2.4.4　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。

2.7.6.2.8.2.4.5 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。

2.7.6.2.8.3 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。

2.7.6.2.9 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）

2.7.6.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 88に示す。

表 88 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 21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 88　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）

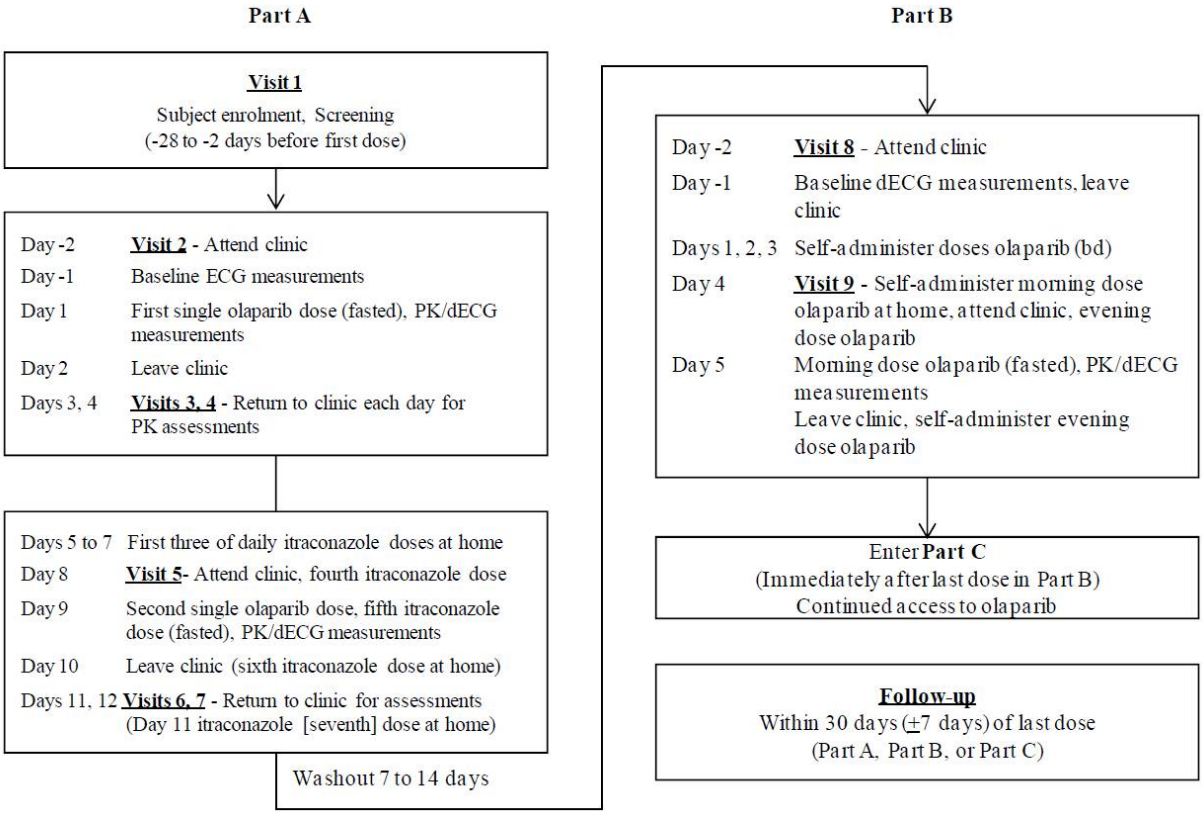


図 21　　試験のフローチャート（D0816C00007 試験）

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

2.7.6.2.9.2　試験成績

2.7.6.2.9.2.1　　症例の内訳

症例の内訳を表 89（パート A 及び B）、表 90（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 89　　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 90　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

2.7.6.2.9.2.2　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 91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 91　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 91　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

2.7.6.2.9.2.3　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 22に、オラパリブの薬物動態パラメータを表 92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 93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。

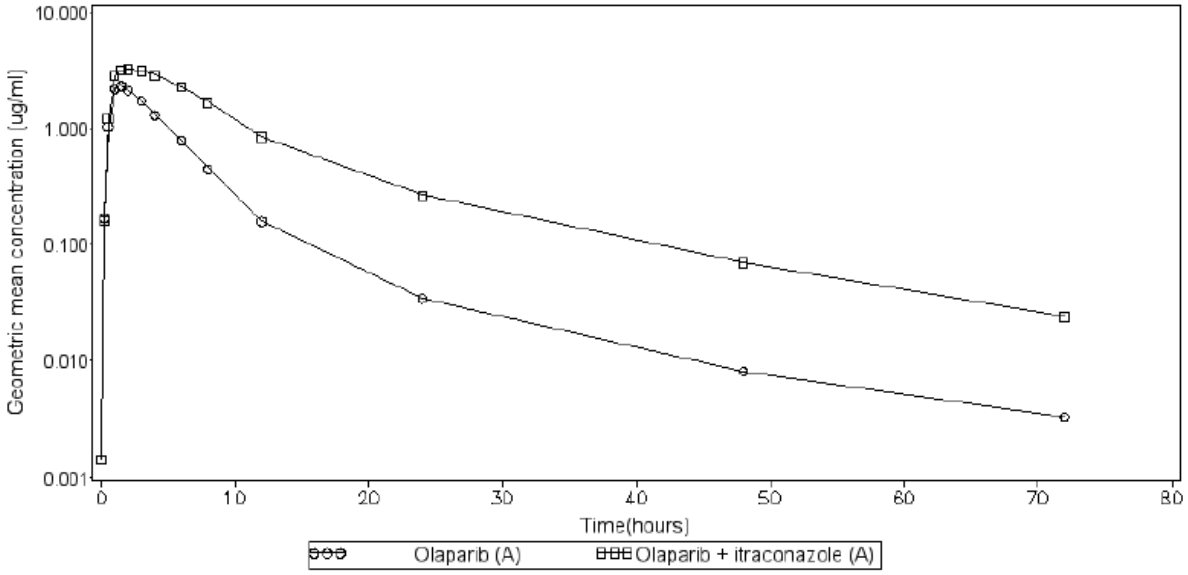


図 22　　オラパリブ 100 mg を単独及びイトラコナゾール（200 mg od）と併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）：パート A（薬物動態解析対象集団）（D0816C00007 試験）

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 92　　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
$AUC_{(0-t)}$ (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 92　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 93　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

2.7.6.2.9.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.9.2.4.1　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）。

2.7.6.2.9.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.9.2.4.2.1 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 94）。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 95）。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 94 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 95　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

2.7.6.2.9.2.4.2.2　　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 96）。

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 97）。

表 96　　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 97　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

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

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。

2.7.6.2.9.2.4.4 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。

2.7.6.2.9.2.4.5 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

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。

2.7.6.2.9.3 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。

2.7.6.2.10 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）

2.7.6.2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 98に示す。

表 98 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 23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 98　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 98　　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）

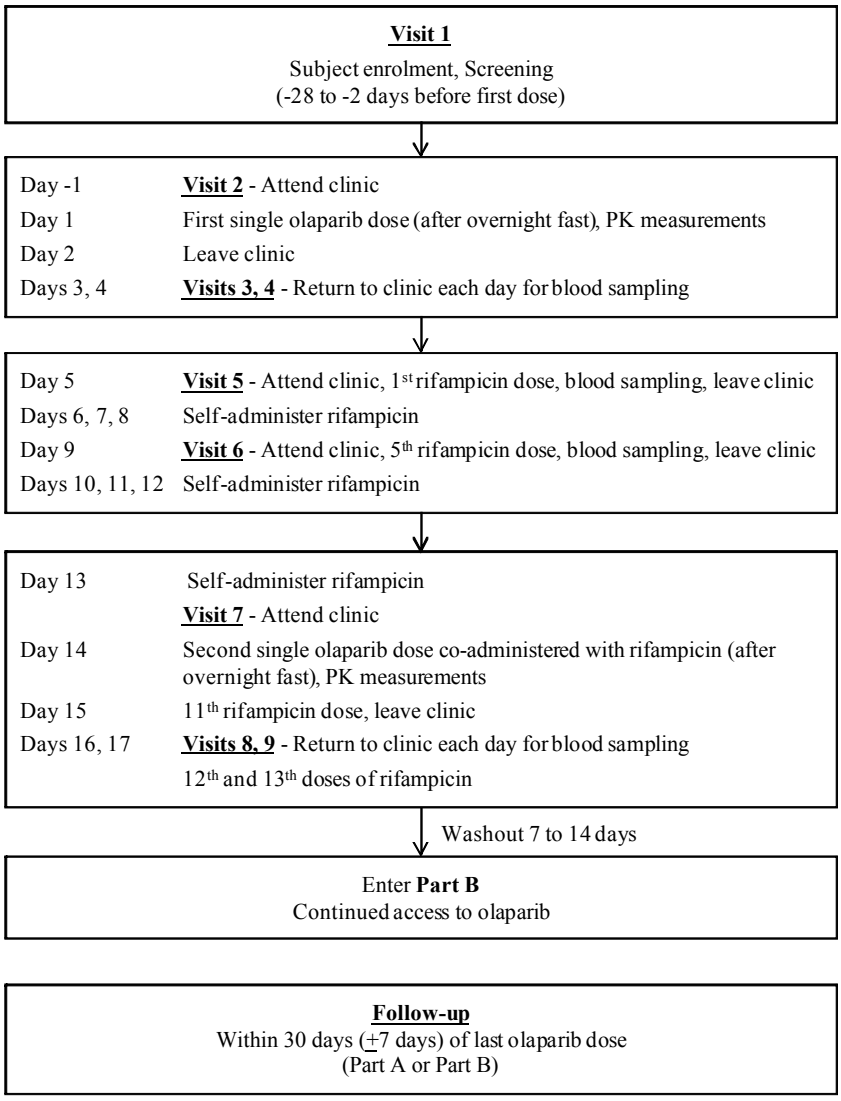


図 23　　試験のフローチャート（D0816C00008 試験）

PK：薬物動態
D0816C00008 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1　症例の内訳

症例の内訳を表 99（パート A）及び表 100（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 99　　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 100　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

2.7.6.2.10.2.2　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（パート A）を表 101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 101　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 101　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

2.7.6.2.10.2.3　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 24に、オラパリブの薬物動態パラメータを表 102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 103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。

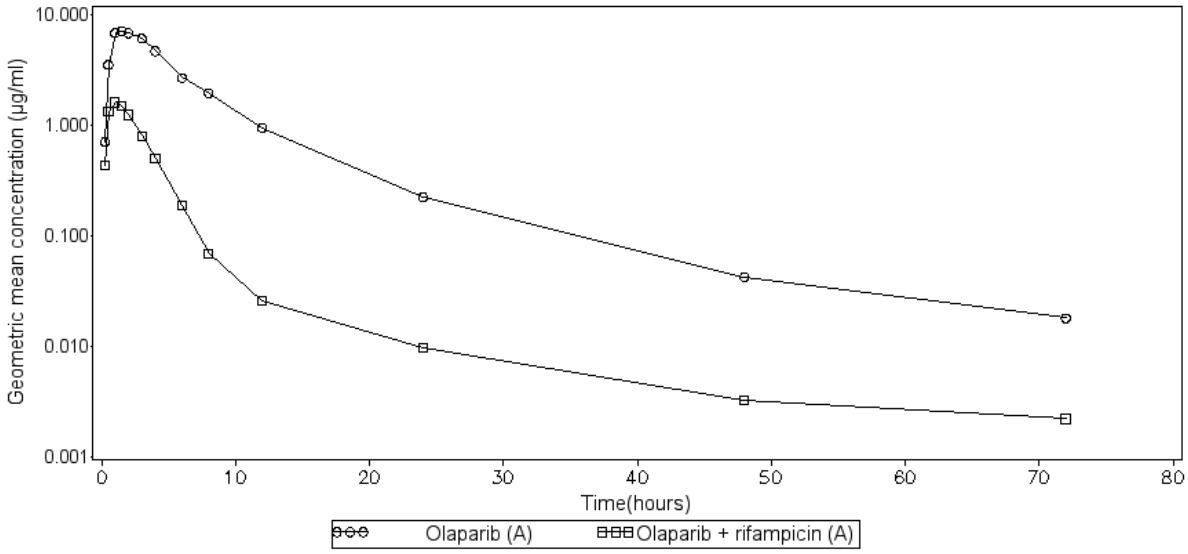


図 24　オラパリブ（300 mg、錠剤）を単独及びリファンピシン（600 mg）と併用で単回投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示）（薬物動態解析対象集団）（D0816C00008 試験）

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 102　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 102 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 103 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

2.7.6.2.10.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.10.2.4.1 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）。

2.7.6.2.10.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.10.2.4.2.1 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 104）。

表 104 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 105）。

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 105　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

2.7.6.2.10.2.4.2.2　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 106）。

表 106　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 107）。

表 107　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 107　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

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

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。

2.7.6.2.10.2.4.4　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。

2.7.6.2.10.2.4.5 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

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。

2.7.6.2.10.3 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。

2.7.6.2.11 生殖細胞系 *BRCA* 変異を有する転移性乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験［国際共同試験］（D0819C00003 試験）

2.7.6.2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 108に示す。

表 108 試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
治験の課題	生殖細胞系 *BRCA1/2* 変異を有する転移性乳癌患者を対象としてオラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法の有効性と安全性を比較検討する非盲検無作為化対照比較多施設共同第 III 相試験
治験の目的	主要目的： オラパリブを単独投与したときの有効性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）を対照として、RECIST ガイドライン（第 1.1 版）に基づき盲検下独立中央評価を実施したデータから求めた PFS の評価により比較検討する。 副次的目的： 1. オラパリブを単独投与したときの有効性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）を対照として、全生存期間（OS）、無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間（PFS2）及び RECIST ガイドラインに基づき盲検下での独立中央評価を実施したデータから求めた ORR の評価により比較検討する。 2. 生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-C30）による全般的な生活の質（QOL）判定を評価し、オラパリブが健康関連の生活の質（HRQoL）に与える影響を検討する。 3. *BRCA* 遺伝子に病的変異を有する又は病的変異が疑われる患者において、オラパリブの有効性を評価する。変異の特定には、現在の及び将来開発される *BRCA* 遺伝子検査（塩基配列の解析及び転座等の検出）を用いる。 4. オラパリブ単剤療法群におけるオラパリブ曝露量を測定する。 安全性目的： オラパリブを単独投与したときの安全性及び忍容性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン）を対照として比較評価する。 探索的目的： 1. オラパリブが症状及び HRQoL に与える影響を、EORTC QLC-C30 の疾患関連多項目尺度である症状尺度及び機能尺度によって探索的に検討する。 2. オラパリブで治療中の患者の治療法満足度（がん治療法の満足度に関するアンケート調査〔CTSQ〕の治療法満足度尺度並びに CTSQ の他の下位尺度及び項目から評価）を、医師が選択した化学療法と比較して探索的に検討する。 3. 治療が医療経済に与える影響と病院関連の医療資源の利用について検討する。 4. 化学療法群が後治療として PARP 阻害剤を投与したときの影響又は有効と思われ

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	る他の治験薬の投与を受けた場合の投与群間の不均衡を調整した OS の推定方法を探索的に検討する。 5. 保存腫瘍サンプル（入手可能な場合は必須）、ベースライン及び病勢進行時に採取する血液サンプル（必須）並びにベースライン及び病勢進行時に採取する逐次生検サンプル（任意）を分析し、オラパリブ耐性機序を確認できるか探索的に検討する。 6. 腫瘍サンプルにおける *BRCA* 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。 7. 保存腫瘍サンプル（入手可能な場合は必須）、ベースライン及び病勢進行時に採取する血液サンプル（必須）並びにベースライン及び病勢進行時に採取する逐次生検サンプル（任意）を採取・保管し、癌の発現及び/又は治験薬に対する反応（反応には有効性、忍容性及び安全性を含める）に影響を与える可能性のある因子を将来的に探索的に検討する。 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）。
治験デザイン	本試験は、g*BRCA1/2* 変異を有する転移性乳癌患者を対象に、オラパリブを単独投与したときの有効性及び安全性を、医師が選択したカペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンによる標準治療と比較して評価する非盲検無作為化対照比較多施設共同第 III 相試験である。対照群では選択する治療により投与方法及び投与スケジュールが異なることに加え、毒性プロファイルが異なることから、本試験は盲検化することができない。本試験は非盲検デザインで行われるため、主要評価項目の評価の頑健性を確保する目的で、主要解析である PFS 解析はすべての患者のスキャン画像について盲検下独立中央評価を実施した結果に基づいて行うという厳密な方法を採用した。副次的評価項目には、OS、盲検下独立中央評価に基づく ORR、PFS2、安全性評価及び HRQoL が含まれる。
選択基準	患者は下記の基準をすべて満たしていなければならない。また、*BRCA* 変異の有無が不明な患者は、*BRCA* 遺伝子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。 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 歳以上の男性又は女性患者（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. * 組織診又は細胞診により乳癌が確認されている患者で、転移を有する者 4. *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子に病的変異を有する又は病的変異が疑われる（有害/機能の喪失につながることが既知又は予測される）と記録されている。 5. * 術前・術後補助療法又は転移病変に対する治療としてアントラサイクリン系（禁忌でない場合。例、ドキソルビシン、エピルビシン）及びタキサン系（例、パクリタキセル、ドセタキセル）の投与を受けたことのある患者

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	6. * 進行乳癌に対して白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン、単独投与又は併用療法として）の投与を受けている患者は、白金製剤による化学療法中に病勢進行が認められていない場合、試験への組入れに適格とする。 7. 白金製剤による治療歴がある患者は、以下のいずれかに当てはまる場合に適格とする。 (a) 乳癌以外の先行癌（卵巣癌等）に対する根治的治療として白金製剤による治療歴があり、組入れの前 5 年以上にわたり再発していない又は (b) 乳癌に対する術前/術後補助療法として白金製剤による治療歴があり、白金製剤の最終投与から無作為割付けまでに 12 カ月以上経過している。 8. エストロゲン受容体（ER）及び/又はプロゲステロン受容体（PgR）陽性病変を有する患者は、内分泌療法による治療（術前・術後補助療法又は転移病変に対する治療として）を一次治療以上受けて病勢が進行しているか、又は治療担当医師により内分泌療法が不適切であると考えられた病変を有していなければならない。 9. ベースライン時に CT（CT が禁忌の場合は、磁気共鳴画像診断〔MRI〕）検査で RECIST ガイドラインに従って正確に評価することができ、繰り返して評価することに適した 1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有する患者 10. 以下の定義に従い、投与開始前 28 日以内の臓器及び骨髄機能が正常である患者 - 過去 28 日以内に輸血（赤血球濃縮液及び血小板の輸血）を受けておらず、ヘモグロビンが 10.0 g/dL 以上 - 絶対好中球数（ANC）が 1.5×10^9/L 以上 - 血小板数が 100×10^9/L 以上 - 総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下 - AST（SGOT）/ALT（SGPT）が施設基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は基準値上限の 5 倍以下） - 血清又は血漿クレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍以下 11. * 無作為割付け前 21 日以内の ECOG PS が 0～1 の患者 12. * 閉経後又は子宮摘出をした女性患者。妊娠が可能な女性患者は、尿検査又は血清検査による妊娠検査において陰性で妊娠していない状態が証明される場合は試験への組入れに適格とする。 閉経後とは以下の定義のいずれかに該当すること。 - 年齢 60 歳以上 - 60 歳未満の女性患者は化学療法及び/又はホルモン療法を受けておらず、1 年以上無月経である。 - 60 歳未満の女性患者は、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び血漿エストラジオールの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。 - 両側卵巣摘出術を受けている。 13. * 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

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	14. 提供可能な場合、原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を提供する意思があること。 任意の探索的薬理遺伝学研究、及び/又は任意のバイオマーカー研究には、以下の基準を満たしている患者を組み入れる。 - 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。また、*BRCA* 変異の有無が不明な患者は、*BRCA* 遺伝子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のいずれにも抵触してはならない。 1. * 本試験の計画及び実施に関与する患者（治験依頼者、Breast Cancer Alliance 及び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「意義不明の変異」又は「変異あり、良性と思われる多型（favour polymorphism）」又は「良性の多型（benign polymorphism）」等） 3. サイクル 1 の 1 日目の前 21 日以内に細胞傷害性化学療法又は非ホルモン製剤による標的治療薬を受けた患者は組み入れない。内分泌療法はサイクル 1 の 1 日目の 7 日以上前に中止していなければならない。緩和目的の放射線治療はサイクル 1 の 1 日目の 14 日以上前に終了していなければならない。骨転移に対するビスホスホネート又はデノスマブは、投与開始の 5 日以上前に開始している場合に限り、試験開始前及び試験期間中に安定した用量で使用してもよい。 4. * ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）陽性病変を有する患者（免疫組織化学 3+ 又は *in situ* ハイブリダイゼーション比 2.0 以上の増幅陽性） 5. * 過去に本試験に無作為割付けされた患者 6. 無作為割付け前 30 日又は 5 半減期（いずれか長い方の期間）以内に投与を受けた患者 7. * 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 8. * 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非黒色腫性皮膚癌、根治治療を受けている子宮頸部上皮内癌、腺管上皮内癌、I 期のグレード 1 の子宮内膜癌、及び根治療法を受け、試験組入れ前 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。 9. 安静時心電図測定において、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患者。心電図測定で QTc が 470 msec を超えた場合でも、心電図再測定時の QTc が 470 msec 以下を示した患者は組入れ可とする。 10. * 転移病変に対して三次治療以上の細胞傷害性化学療法を受けている患者。ホルモン療法及び非ホルモン製剤による標的療法の前治療は可とし、細胞傷害性化学療法の前治療として数えない。本試験では、アロマターゼ阻害剤とエベロリムス

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	の併用は細胞傷害性化学療法とみなさない。 11. * 既知の強力な CYP3A 阻害剤、例えば、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の併用がある患者 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、脱毛及び CTCAE グレード 2 の末梢神経障害を除く。 13. * 骨髄異形成症候群（MDS）/治療に関連する急性骨髄性白血病（AML）の患者 14. 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。 15. * 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） 16. * 重度で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など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（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、高解像度 CT スキャンで確認された広範な両側性肺疾患、試験手順に従う能力を制限する精神障害、及び患者を容認できない毒性リスクにさらすと治験担当医師が判断したその他の内科疾患 17. * 中枢神経系転移に対する治療歴のある患者は、以下の基準をすべて満たす場合は適格とする。中枢神経系以外に病変がある。中枢神経系病変に対する治療の終了以降に進行の臨床徴候を認めない。放射線療法の終了からサイクル 1 の 1 日目までの期間が少なくとも 2 週間あり、重大な（グレード 3 以上）急性毒性から回復しており、プレドニゾン 1 日当たり 10 mg を超える又はこれに相当する量の他のコルチコステロイドを必要としていない。 18. * 内服薬を飲み込めない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 19. 妊娠又は授乳中の女性 20. * 同種骨髄移植の治療歴がある患者 21. * オラパリブ又はオラパリブの賦形剤に対する過敏症を有する患者 22. * *gBRCA* 遺伝子検査に影響する可能性があるため、組入れ前 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 10 を参照）
症例数	目標症例数：約 310 例の患者を 2：1（オラパリブ：化学療法）の割合で無作為割付けする。 割付け例数：302 例（オラパリブ群 205 例、医師が選択した化学療法群〔以下、化学療法群〕97 例）
治験薬	オラパリブ錠：150 mg 及び 100 mg 錠 カペシタビン、エリブリン、ビノレルビン（実施医療機関で調達）
用法・用量	オラパリブ群：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。 化学療法群：カペシタビン、ビノレルビン及びエリブリンの用法・用量は、実施国の薬剤の添付文書に基づく。以下、日本で本試験を実施した場合の用法・用量を示

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	す。 • カペシタビン 3000 mg（体表面積 1.33 m^2 未満）、3600 mg（体表面積 1.33 m^2 以上 1.57 m^2 未満）、4200 mg（体表面積 1.57 m^2 以上 1.81 m^2 未満）又は 4800 mg（体表面積 1.81 m^2 以上）（2 投与に分ける）を 1 サイクル 21 日として 14 日間連日経口投与 • ビノレルビン 25 mg/m^2 を 1 サイクル 21 日として 1 日目と 8 日目に静脈内投与 • エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 又はエリブリン（有効成分）1.23 mg/m^2 を 1 サイクル 21 日として 1 日目と 8 日目に静脈内投与
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。当該試験結果より、*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すと考えられた。錠剤 300 mg bd 投与時の曝露量（AUC、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$）は、カプセル剤 400 mg bd 投与時の曝露量と同程度以上である。D0810C00024 試験における錠剤 300 mg bd の忍容性プロファイルは、カプセル剤 400 mg bd と同程度と考えられた。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	患者は、画像診断により RECIST ガイドラインに基づく客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は許容できない毒性が認められるまで、その他の中止基準に抵触しない限り、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（骨関連事象予防のためのビスホスホネート製剤又は RANKL 阻害剤は使用可能） • 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	*BRCA* 変異の判定 病的変異又は病的変異であることが疑われる *BRCA* 変異を有している患者を無作為割付けした。無作為割付け前に *BRCA* 変異が不明な患者は中央 Myriad 検査により *BRCA* 変異の有無を確認した（図 25及び表 109スクリーニング Part 1 参照）。 無作為割付け 約 310 例の患者を 2：1（オラパリブ：化学療法）の割合で、オラパリブ錠 300 mg を 1 日 2 回連日経口投与する群又は医師が選択した化学療法を投与する群のいずれかに無作為割付けした。治験担当医師は無作為割付けする前に、カペシタビン、ビノレルビン、エリブリンの中から選択した化学療法を明らかにした。 無作為割付け表は、以下により層別化した。 • 転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし） • ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性 • 乳癌に対する白金製剤による治療歴（あり/なし） 治験薬投与期 無作為割付け後、両投与群の患者は、投与開始直後の 3 週間は毎週来院した（1、8、及び 15 日目）。その後、投与期間中は、3 週ごとに来院した（表 109）。患者は、画像診断により RECIST ガイドラインに基づく客観的病勢進行であると治験担

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	当医師により判定されるまで、又は許容できない毒性が認められるまで、その他の中止基準に抵触しない限り、投与を継続した。
評価項目	主要評価項目： 盲検下独立中央評価による RECIST ガイドラインに基づく無増悪生存期間（PFS） 副次的評価項目： • OS • 無作為割付けから二次進行（画像診断又は症状による客観的病勢進行、又は死亡と定義）までの期間（PFS2） • 盲検下独立中央評価による RECIST ガイドラインに基づく客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BoR） • 中央検査機関での検査で g*BRCA* 変異を有することが確認された患者を対象とした PFS、PFS2 及び OS • EORTC QLQ-C30 質問票から得た全般的 QOL スコアのベースラインからの調整済み平均変化量 • 薬物動態 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍数を含む）、心電図検査、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査を含む） 探索的評価項目： • EORTC QLQ-C30 の疾患関連多項目尺度である症状尺度及び機能尺度のベースラインからの平均変化量 • 治療法満足度スコア（CTSQ-16 の治療法満足度尺度並びにその他の下位尺度及び項目から測定） • 入院の回数、タイプ及び理由、通院状況、行われた処置及び入院期間 • 化学療法群は後治療として PARP 阻害剤を投与したときの影響又は有効と思われる他の治験薬の投与を受けた場合の投与群間の不均衡を調整した OS の推定方法 • 腫瘍及び血液サンプルのバイオマーカー解析
解析方法	有効性のすべての解析に ITT 解析対象集団を用いた。また、PFS、PFS2 及び OS の主な解析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* 変異が確認された患者に対し解析を行った。当該サブグループの人口統計学的及び他の基準値の特性及び疾患特性、安全性に関するデータ（有害事象及び臨床検査値を含む）を示した。解析の結果はすべて 95% CI 及び両側 p 値を用いて示した。 主要評価項目の PFS 及び安全性に関する主な解析は、既承認の適応症（詳細は SAP の 4.2 項を参照）では認められなかった新たな *BRCA* 変異を有する患者のサブセットに対し繰り返して行った。この手順は US Center for Drug Evaluation and Research 及び US Center for Devices and Radiological Health により規定されている。 最初の患者登録約 33 カ月後に PFS の主要解析を行った（データカットオフ日 2016 年 12 月 9 日）。この時点で得られたデータ（234 例、イベント発現割合 77.5%）に基づいて、すべての有効性、全般的 HRQoL、薬物動態及び安全性の項目について必要に応じ解析した。OS の最終解析は、死亡例数（OS データのイベント発現割合）

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	が約 190 例となった時点で行う予定である。 多重性調整 第 1 種の過誤を片側 2.5%に確実にコントロールするため、主要評価項目（PFS）及び副次的評価項目（PFS2 及び OS）に反復検定手順を使用した。 PFS2 は、PFS について統計学的有意性が示された場合に限り検定を行った。OS は、PFS2 について統計学的有意性が示された場合に限り検定を行った。この検定は、PFS の主要解析の時点（約 230 例の PFS イベント）で行い、約 60%の患者が死亡した時点（約 190 例の OS イベント）で再度実施する。O'Brien-Fleming の消費関数に近似した Lan-DeMets 法を用い、全体での第 1 種の過誤を片側 2.5%に抑える（Lan and DeMets 1983）。 主要評価項目 主要解析は盲検下独立中央評価の画像診断に基づいて行った。感度分析は治験担当医師の記録に基づく評価による PFS を用いて行った。PFS 解析は盲検下独立中央評価により約 230 例の病勢進行イベントが生じた時点で行った。規制当局から要求のない限り、この時点以降に PFS について更なる解析は計画していない。 PFS 解析は、転移性乳癌に対する化学療法の有無、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性、乳癌に対する白金製剤治療の有無を要因に含めた層別 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。層別化された変数は電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）/web を使った応答システムからのデータに基づいて定義した。 ハザード比（HR）（オラパリブ対化学療法）とその 95% CI 及び p 値を示した（HR が 1 未満の場合、オラパリブが化学療法に比べ PFS を延長することを示す）。PFS の Kaplan-Meier プロットを投与群別に示した。投与群別に、PFS イベントが生じた患者の割合及びイベントの種類（RECIST による判定又は死亡）を、PFS の中央値とともに示した。 比例ハザード性の仮定を評価した。比例ハザード性は最初に、log-log（生存関数）対 log（時間）のプロットによって検討し、その結果疑念が生じた場合、時間依存的な共変量を当てはめた Cox 比例ハザードモデルにより、この変数がどの程度変動の割合を示すかを評価した。 6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存割合を要約し（Kaplan-Meier 法で推定）、投与群別に示した。 早期に打ち切られた患者数を、早期打切り例のベースラインにおける予後因子とともに投与群別に要約した。投与群間の人口統計学的因子の不均衡も報告されるよう計画された。 サブグループ解析 サブグループ解析では、潜在的又は予想される予後因子における治療効果の一貫性を検討するために投与群間の PFS を比較した。特定のサブグループにおいて意義のある解析を行うために必要とされるイベント数が非常に少ない場合、適切な場合に関連するサブグループを統合することを検討した。これ以外の場合、サブグループと PFS の関係について検定を用いた解析は行わず、記述統計を用いて要約した。 各サブグループについて、HR（オラパリブ：化学療法）及びその CI を、投与、要

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	因及び投与×要因の交互作用の効果を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。HR とその CI を、この単独モデルを用いてサブグループの各レベルに対して求めた。全対象集団からの HR 及び 95% CI（主要解析結果）とともにサブグループ別の HR 及び 95% CI を示したフォレストプロットを作成した。 すべてのサブグループ解析は探索的なため、また、PFS の主要解析の補助的な解析であるため、検定の有意水準に対する調整は行わなかった。 感度分析 主要評価項目 PFS に対する感度分析として、g*BRCA* 変異が Myriad BRACAnalysis CDx®検査で確認されていない患者を除いて、主要解析を繰り返した。同じ方法とモデルを使用し（イベント数に基づき最終化した層別因子を含む）、HR 及びその 95% CI を示した。PFS の中央値及び Kaplan-Meier プロットを投与群別に示した。層別化されていない log-rank 検定を用いた主要解析を繰り返し、HR とその 95% CI を示した。 補助的解析 PFS の補助的解析として、無作為割付けから最初の後治療又は死亡までの期間（TFST）について PFS の主要解析と同じ方法とモデルを用いて解析した。また、OS のイベント発現割合が約 60%（イベント数：約 190 例）となった時点でも TFST の解析を行うことを計画した。治療効果の HR 及びその 95% CI を示した。TFST の中央値及び Kaplan-Meier プロットを投与群別に示した。これらの解析は g*BRCA* 変異が Myriad BRACAnalysis CDx®検査で確認されていない患者を除いて、繰り返し行った。 最初の後治療について投与群別に要約表を示した。 副次的評価項目 PFS2 最初の PFS2 解析は、PFS の主要解析と同じ方法とモデル（イベント数に基づき最終化した層別因子を含む）を用いて行った。更に、OS のイベント発現割合が約 60%（イベント数：約 190 例）となった時点でも PFS2 解析を行うことを計画した。 投与群別に Kaplan-Meier プロットを PFS2 の中央値とともに示した。PFS2 のイベントを示した患者数及び割合並びに病勢進行の種類（画像診断による客観的病勢進行、症状による病勢進行又は死亡）を投与群別に示した。 主な感度分析として、g*BRCA* 変異が Myriad BRACAnalysis CDx®検査で確認されている患者において PFS2 解析を繰り返した。これらサブセット患者の Kaplan-Meier プロットを投与群別に示した。PFS 同様、層別化されていない解析を行い、HR とその 95% CI を示した。 PFS2 の補助的解析として無作為割付けから 2 番目の後治療開始又は死亡までの期間（TSST）について、PFS の主要解析と同じ方法とモデルを用いて解析を行った。また、OS のイベント発現割合が約 60%（イベント数：約 190 例）となった時点でも再解析を行うことを計画した。治療効果に対する HR 及びその 95% CI を示した。更に、Kaplan-Meier プロットを TSST の中央値とともに投与群別に示した。これらの解析は g*BRCA* 変異が Myriad BRACAnalysis CDx®検査で確認されていない患者を除いて、繰り返し行った。2 番目の後治療について投与群別に要約表を示した。

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	OS 解析 OS は、PFS の主要解析と同時点に、同じ方法とモデル（イベント数に基づき最終化した層別因子を含む）を用いて解析した（意義のある解析を行うために十分なイベント数〔20 例を超える死亡〕があること。そうでない場合は、記述的に要約した）。また、OS のイベント発現割合が約 60%（イベント数：約 190 例）となった時点でも再解析を行うことを計画した。 主な感度分析として、g*BRCA* 変異が Myriad BRACAnalysis CDx®検査で確認されている患者において OS 解析を繰り返した。これらサブセット患者の OS の Kaplan-Meier プロットを投与群別に示した。 PFS 同様、層別化されていない解析を行い、HR とその 95% CI を示した。主要解析で行ったような感度分析は、OS では繰り返し行わなかったが、OS の打切り指標を逆にした打切りまでの時間について Kaplan-Meier プロットで示した。 RECIST ガイドラインに基づく最良総合効果（BoR）及び ORR 投与群別の BoR（盲検下独立中央評価及び治験担当医師の評価）は各カテゴリー（CR、PR、SD、PD 及び NE）について例数（%）で要約した。検定を用いた統計解析は行わなかった。 ORR は投与群別にベースラインで測定可能病変を有する有効性解析対象集団における CR 又は PR の患者の割合に基づいた例数（%）で要約した。ORR は盲検下独立中央評価データ及び治験担当医師の評価に基づくデータについて要約した。盲検下独立中央評価データに基づく客観的奏効の期間と開始までの時間について Kaplan-Meier 法を用いて、投与群別に補助的に要約した。FAS（ITT）における盲検下独立中央評価データに基づく病勢コントロール率（DCR）についても投与群別に要約した。 患者報告アウトカム（PRO）評価項目：HRQoL のスコア 全般的 HRQoL の主要評価は、投与群間の全般的 HRQoL スコア（EORTC QLQ-C30 より）のベースラインからの平均変化量を比較した。解析対象は FAS（ITT）とし、ベースライン及びベースライン後少なくとも 1 回以上評価可能なデータのある無作為割付けした全患者を含めた。それぞれの投与群に全般的 HRQoL スコアを有する患者が 20 例以上の場合、ベースライン後の各来院時のすべてのスコアを含めて、反復測定混合モデル（MMRM）を用いてベースラインからの変化量を評価した。制限付き最尤法を用いた。MMRM モデルには説明変数として投与、来院、投与×来院の交互作用を含め、共変量としてベースライン時の全般的 HRQoL スコア及び全般的 HRQoL スコア×来院の交互作用を含めた。 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 安全性及び忍容性は、全患者を対象に、有害事象（重篤な有害事象を含む）、死

表 108　試験方法の概略（D0819C00003 試験）

項目	内容
	亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査（スクリーニング時のみ実施し、その後は臨床的な必要性に応じて実施）及びオラパリブ又は医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン、又はエリブリン）への曝露により評価した。 安全性データは記述的に要約し、一覧表を作成した。検定を用いた解析は行わなかった。
治験実施施設	125 施設（日本他計 19 カ国）
治験期間	2014 年 3 月 27 日～2016 年 12 月 9 日（データカットオフ日）

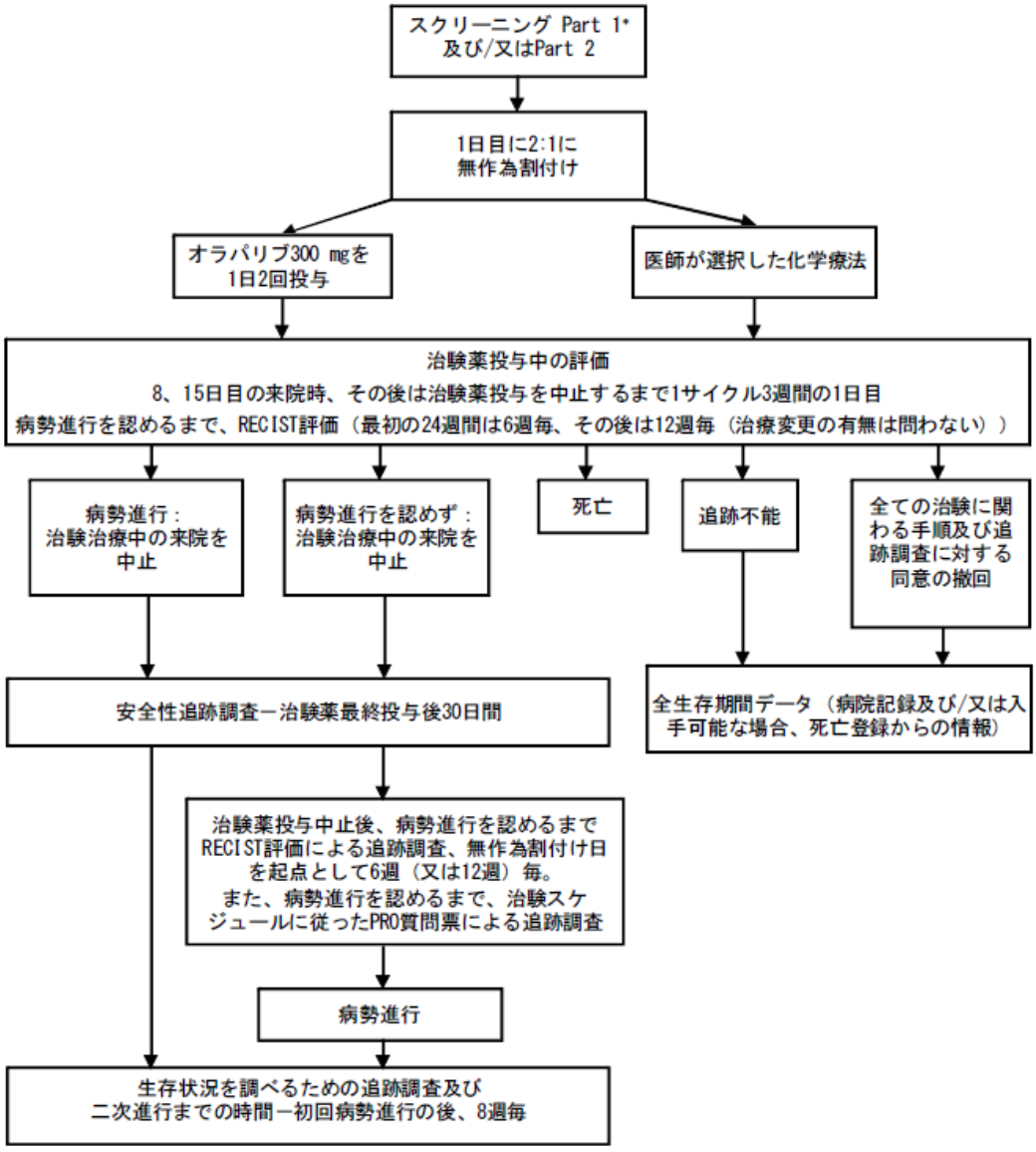


図 25　　試験のフローチャート（D0819C00003 試験）

*：患者の *gBRCA* 変異の有無が不明の場合にのみ実施
PRO：患者報告アウトカム
D0819C00003 試験の治験実施計画書　図 1 から引用

表 109　治験スケジュールースクリーニング、治験薬投与中、中止時及び追跡調査（D0819C00003 試験）

来院番号	スクリーニング Part 1（*BRCA* 変異の有無が不明な患者のみ）	スクリーニング Part 2（全患者）	投与中 サイクル 1			投与中 3 週ごとの来院時	投与中止時	治験薬最終投与 30 日後の追跡調査	生存状況追跡調査
日目		-28～0	1	8	15	各サイクルの 1 日目			8 週ごと
許容範囲				±3 日	±3 日	±3 日	±7 日	±7 日	±7 日
同意取得	X	X							
無作為割付け			X[c]						
人口統計学的データ	X	X							
病歴及び手術歴[b]		X							
癌に対する前治療		X							
癌の家族歴		X							
選択基準/除外基準	X[a]	X							
ECOG PS		X					X		X
バイタルサイン		X	X[d]			X（12 週ごと）	X	X	
血液学的検査/血液生化学検査		X	X[e]	X	X	X	X	X	
身体所見[f]		X	X			X	X	X	
腫瘍評価（RECIST ガイドライン）		X[g]				X[g]			
心電図検査[h]		X							
尿検査[i]		X							
妊娠検査[j]	X	X	X						
BRCA 遺伝子検査用血液サンプル[k]	X		X[l]						
有害事象	X[m]	X	X	X	X	X	X	X	
輸血を含む併用薬の確認		X	X	X	X	X	X	X	

表 109　治験スケジュールースクリーニング、治験薬投与中、中止時及び追跡調査（D0819C00003 試験）

来院番号	スクリーニング Part 1（*BRCA* 変異の有無が不明な患者のみ）	スクリーニング Part 2（全患者）	投与中 サイクル 1			投与中 3 週ごとの来院時	投与中止時	治験薬最終投与 30 日後の追跡調査	生存状況追跡調査
日目		-28～0	1	8	15	各サイクルの 1 日目			8 週ごと
許容範囲				±3 日	±3 日	±3 日	±7 日	±7 日	±7 日
EORTC QLQ-C30		X[Λ]				X[n]（病勢進行まで 6 週ごと）			
CTSQ-16						X（投与中止まで 6 週ごと）	X		
医療資源の利用[o]			X	X	X	X	X	X	
薬理遺伝学研究用血液サンプル（任意）			X						
保存腫瘍サンプル（入手可能な場合は必須）[t]		X							
腫瘍生検サンプル（任意）[p]		X				X（病勢進行時のみ）			
薬物動態評価用血液サンプル（一部の患者）[μ]						X			
バイオマーカー解析用血液サンプル（必須）[q]			X			X（病勢進行時のみ）			
オラパリブ投与[u]			←1 日 2 回連日投与→						
エリブリン投与[v]			X	X		X			
ビノレルビン投与[w]			X	X		X			

表 109　治験スケジュールースクリーニング、治験薬投与中、中止時及び追跡調査（D0819C00003 試験）

来院番号	スクリーニング Part 1（*BRCA* 変異の有無が不明な患者のみ）	スクリーニング Part 2（全患者）	投与中 サイクル 1			投与中 3 週ごとの来院時	投与中止時	治験薬最終投与 30 日後の追跡調査	生存状況追跡調査
日目		-28～0	1	8	15	各サイクルの 1 日目			8 週ごと
許容範囲				±3 日	±3 日	±3 日	±7 日	±7 日	±7 日
カペシタビン投与 [x]			1～14 日目のみ			X			
投与中止後の癌に対する後治療 [r]								X	X
二次進行までの期間									X
生存調査 [s]									X
オラパリブの交付/回収			X			X	X		

a　これらのスクリーニング評価は、eCRF で収集する必要はないが、結果を診療録に記録する。*BRCA* 変異の有無が不明な患者は、*BRCA* 遺伝子検査が実施される前に、表 108の選択/除外基準にアスタリスク（*）でマークされた基準を満たした。

b　投与開始前 120 日間における輸血歴及びその理由（出血又は骨髄抑制等）を含む。

c　患者は無作為割付け後、速やかに（3 日以内が望ましい）投与を開始する。

d　バイタルサインは、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、投与開始前 7 日以内に評価が行われている場合は投与 1 日目に繰り返す必要はない。

e　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、投与開始前 7 日以内に測定されている場合は投与 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、ベースラインのみで実施する。

f　身体所見はスケジュールに従って評価する。ベースライン評価後は、評価の詳細を eCRF に記録する必要はないが、病勢進行と明らかに関連のない臨床的に重大な変化があれば有害事象として報告する。

g　ベースラインの RECIST 評価は胸部、腹部及び骨盤で CT スキャン（CT が禁忌の場合は MRI）を用いて行い、投与開始前 28 日以内で、かつ無作為割付け前の投与開始にできるだけ近い日に行う。RECIST 評価による追跡は無作為割付けの後、最初の 24 週間は 6 週ごと（±1 週）、それ以降は治療変更の有無にかかわらず RECIST ガイドラインで定義される病勢進行が認められるまで 12 週ごと（±1 週）に行う。CT（CT が禁忌の場合は MRI）による追跡評価はすべての患者の胸部、腹部及び骨盤で行う。その他の部位に新病変が疑われる場合、適宜画像検査を実施する。予定外の評価が行われ、患者に病勢進行が認められなかった場合、その後の RECIST 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。PFS の主要解析を行う前に、すべてのスキャン画像を独立評価のために送付する。中央評価で病勢進行が認められなかった場合、次に予定されている RECIST 評価来院時に追加の RECIST 評価を行う。病勢進行が認められた後は、それ以上の RECIST 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　心電図検査は、投与開始前 7 日以内に実施する。スクリーニング後は、臨床的に必要な場合のみ実施する。
i　尿検査はスクリーニング時に実施する。スクリーニング後は、臨床的に必要な場合のみ実施する。
j　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、患者は直ちに投与を中止する。
k　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 *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。
l　スクリーニング Part 1 を実施していない *BRCA* 変異を有することが判明している患者のみ、投与 1 日目にサンプルを採取する。
m　同意取得以降の有害事象を記録する。ただし、スクリーニング Part 1 では、試験手順に関連する重篤な有害事象のみ収集する。
n　EORTC QLQ-C30 質問票は病勢進行が認められるまで 6 週ごとに記入を実施する。
o　医療資源の利用については病勢進行が認められるまで、又は投与中止（及び 30 日後の追跡調査）までのいずれか遅い方まで収集する。
p　スクリーニング中及び病勢進行が認められた時点で、任意で腫瘍生検サンプルを採取する。サンプルは患者が無作為割付けされた後、本試験の Biobank に送付する。
q　1 日目の投与前及び病勢進行が認められた時点で、必須の血液サンプルを採取する。
r　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）について詳細に記録する。
s　定期的な 8 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。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公開情報源から可能な限り入手する。
t　サンプルは患者が無作為割付けされた後、本試験の Biobank に送付する。
u　オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与を継続。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。
v　エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 又はエリブリン（有効成分）1.23 mg/m^2 を 1 サイクル 21 日として 1 日目と 8 日目に静脈内投与する。
w　ビノレルビン 25 mg/m^2 を 1 サイクル 21 日として 1 日目と 8 日目に静脈内投与する。
x　カペシタビン 3000 mg（体表面積 1.33 m^2 未満）、3600 mg（体表面積 1.33 m^2 以上 1.57 m^2 未満）、4200 mg（体表面積 1.57 m^2 以上 1.81 m^2 未満）又は 4800 mg（体表面積 1.81 m^2 以上）（2 投与に分ける）を 1 サイクル 21 日として 14 日間連日経口投与する。
Λ　患者の適格性を確認した後、無作為割付け前にベースラインの EORTC QLC-C30 質問票への記入を実施する。
μ　一部の患者について薬物動態評価用血液サンプルを採取する。採取時点：サイクル 2 の 1 日目投与前、投与後 0～0.5 時間、0.5～1.5 時間、3～6 時間及び 6～12 時間

D0819C00003 試験の治験実施計画書　表 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

全患者の症例の内訳を図 26に示す。

本試験では 344 例が登録され、このうち 302 例が無作為割付けされた。無作為割付けされた 302 例のうち、135 例は Myriad 検査又は BGI 検査（中国人患者のみで実施された BGI Clinical Laboratories による検査）のみで *BRCA* 変異を有することが判明した患者であった。残り 167 例は事前に g*BRCA* 変異を有することが判明していた患者であった。スクリーニング不適格は 42 例であり、その主な理由は選択基準不適格であった。

無作為割付けされた 302 例の内訳は、オラパリブ群が 205 例、医師が選択した化学療法群（以下、化学療法群）が 97 例であった。化学療法群で最も多く選択された化学療法は、カペシタビン（41 例）であり、次いでエリブリン（34 例）、ビノレルビン（16 例）の順であった。オラパリブ群の 205 例全例及び化学療法群の 91 例（93.8%）に治験薬が投与された。主要解析のデータカットオフ時点（2016 年 12 月 9 日）における治験薬投与継続例は、オラパリブ群で 36 例（17.6%）、化学療法群で 3 例（3.3%）であった。

FAS での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。有害事象により投与を中止した患者の割合は低かった（オラパリブ群 4.9%、化学療法群 6.6%）。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査において g*BRCA* 変異が確認された HER2 陰性患者（297 例）のサブグループでの症例の内訳は、FAS（302 例）と一致していた。

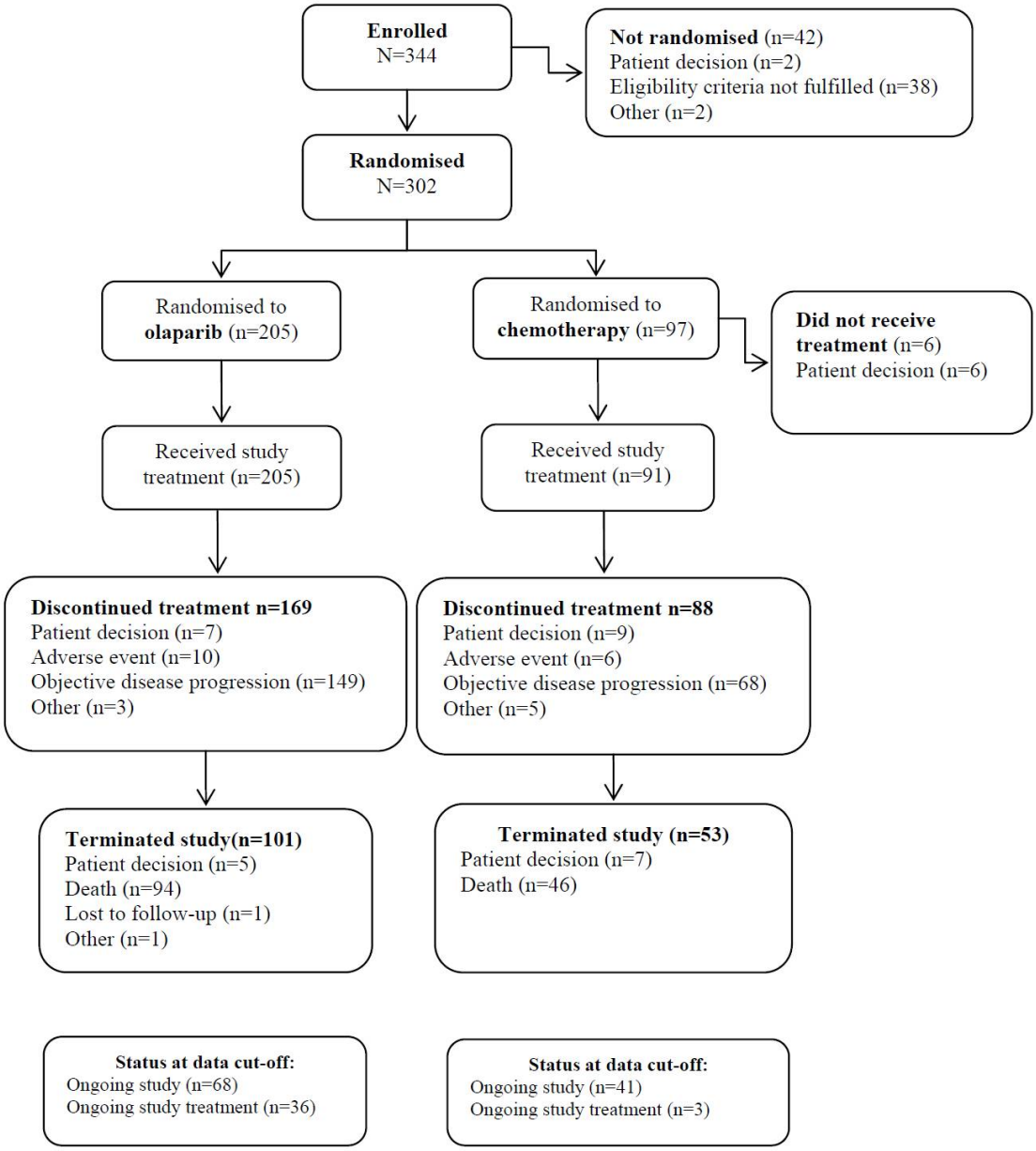


図 26　　症例の内訳（D0819C00003 試験）

N：合計、n：カテゴリー又は解析ごとの例数
D0819C00003 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

FAS に含めた患者のうち、有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある、試験の選択基準又は除外基準、試験の実施方法、患者の管理又は患者の評価に関する治験実施計画書からの重要な逸脱により解析対象から除外された患者はいなかった。

治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 つ以上認められた患者の割合は 4.0%であり、両群間で均衡がとれていた（オラパリブ群 3.9%、化学療法群 4.1%）。全体で 14 件の治験実施計画書からの

重要な逸脱が認められた（オラパリブ群 9 件、化学療法群 5 件）。最も多く認められた治験実施計画書からの重要な逸脱は除外基準抵触であり、オラパリブ群で 5 例（2.4%）、化学療法群で 4 例（4.1%）に認められた。

本試験で認められた重要な治験実施計画書からの逸脱は、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。試験の結論は頑健であり、全試験データが反映されたものであると考えられた。

解析集団

本試験では、FAS（302 例）、薬物動態解析対象集団（41 例）、奏効評価可能集団、安全性解析対象集団（296 例）の 4 つの解析対象集団を用いた。

治験実施計画書では実施医療機関、Myriad 検査、又は BGI 検査のいずれかの結果に基づき患者を FAS に含めたため、それぞれの検査間における不一致により、解析対象から除外された患者はいなかった。FAS に含まれた患者のうち、1 例は実施医療機関での検査により病的変異の疑いと判定されたが、Myriad 検査では g*BRCA* 変異が確認されなかった。別の 1 例は Myriad CLIA Integrated BRAC*Analysis*®検査の結果に基づき無作為割付けされたが、Myriad BRACAnalysis CDx® 検査では g*BRCA* 変異が確認されなかった。また、前述の 2 例に加えて、Myriad BRACAnalysis CDx®検査が実施されなかった患者が 3 例存在した。したがって、これらの 5 例の患者は Myriad BRACAnalysis CDx®検査で g*BRCA* 変異が確認された患者の解析対象集団からは除外された。

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 110に示す。

年齢、性別、人種及び民族では特筆すべき両群間の差異は認められなかった。FAS の 302 例中、男性は 7 例（オラパリブ群 5 例〔2.4%〕、化学療法群 2 例〔2.1%〕）であった。年齢（中央値）はオラパリブ群が 44 歳、化学療法群が 45 歳であった。人種は大半が白人（65.2%）であり、それ以外のほとんどはアジア人（31.3%）であった。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査において g*BRCA* 変異が確認された患者及び新規の変異を有するサブグループでの人口統計学的及びその他の基準値の特性は、FAS と一致していた。

表 110 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0819C00003 試験）

		オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例	合計 302 例
年齢（歳）	例数	205	97	302
	平均値	45.0	45.9	45.3
	SD	10.90	10.26	10.69
	最小値	22	24	22
	Q1	37.0	38.0	37.0
	中央値	44.0	45.0	44.0
	Q3	52.0	52.0	52.0
	最大値	76	68	76
年齢区分（歳）、例数（%）	<50	138 (67.3)	63 (64.9)	201 (66.6)
	≥50 to <65	56 (27.3)	30 (30.9)	86 (28.5)

表 110　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（D0819C00003 試験）

		オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例	合計 302 例
	≥65	11 (5.4)	4 (4.1)	15 (5.0)
	合計	205 (100)	97 (100)	302 (100)
性別、例数（%）	女性	200 (97.6)	95 (97.9)	295 (97.7)
	男性	5 (2.4)	2 (2.1)	7 (2.3)
人種、例数（%）	白人	134 (65.4)	63 (64.9)	197 (65.2)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	4 (4.1)	5 (1.7)
	アジア人	66 (33.2)	28 (28.9)	94 (31.1)
	アメリカンインディアン/アラスカ先住民	3 (1.5)	1 (1.0)	4 (1.3)
	その他	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
	不明	1 (0.5)	0	1 (0.3)
	回答拒否	0	1 (1.0)	1 (0.3)
	合計	205 (100)	97 (100)	302 (100)
民族、例数（%）	ヒスパニック系/ラテン系	11 (5.4)	6 (6.2)	17 (5.6)
	ヒスパニック系/ラテン系以外	194 (94.6)	91 (93.8)	285 (94.4)
	合計	205 (100)	97 (100)	302 (100)

注：年齢は同意取得日に基づき算出
Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数、SD：標準偏差
D0819C00003 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 111に示す。

ベースラインにおける疾患特性は両群間でほぼ均衡がとれており、対象となる患者集団の特性から予測できるものであった。組入れ時の患者の病勢進行の割合は両群間で均衡がとれていた。すべての患者が転移病変を有しており、治験実施計画書の規定と一致していた。

ECOG PS は両群で多くの患者が 0 であった（210 例、69.5%）。ECOG PS が 1 であった患者の割合は、オラパリブ群 27.8%（57 例）に対し化学療法群 36.1%（35 例）とやや高かった。

組入れ時に g*BRCA* 変異が確認された 302 例のうち、実施医療機関で g*BRCA* 変異を有することが確認された患者は 167 例（55.3%）であり、内訳は *BRCA1* が 99 例（32.8%）、*BRCA2* が 67 例（22.2%）、両方が 1 例（0.3%）であった。Myriad BRACAnalysis CDx®検査で g*BRCA* 変異を有することが確認された患者は 297 例（98.3%）、確認されなかった患者は 5 例（*BRCA* 意義不明の変異が 2 例、非 g*BRCA* 患者が 3 例）であった。*BRCA* 変異の内訳は両群間で均衡がとれていた。

診断時の腫瘍悪性度（分化度）は、大半が低分化（G3）であり、内訳はオラパリブ群が 108 例（52.7%）、化学療法群が 55 例（56.7%）であった。腫瘍の悪性度は両群間で均衡がとれていた。

初回診断から無作為割付けまでの期間（平均値）は約 5 年、直近の病勢進行から無作為割付けまでの期間（中央値）は 38 日であり、いずれの期間も両群間で同程度であった。

ベースラインにおける ER/PgR 発現状態は、ER 陽性及び/又は PgR 陽性 HER2 陰性が 152 例（50.3%）、ER 陰性及び PgR 陰性、すなわちトリプルネガティブ乳癌（TNBC）が 150 例（49.7%）であった。ベースライン時に 1 箇所の転移病変を有していた患者数は 71 例（23.5%）、2 箇所以上は 231 例（76.5%）であった。ベースラインにおける ER/PgR 発現状態及びベースライン時の転移病変数は両群間で均衡がとれていた。

表 111　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0819C00003 試験）

	例数 (%)		
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例	合計 302 例
ECOG PS			
（0）日常生活が制限なく行える	148 (72.2)	62 (63.9)	210 (69.5)
（1）激しい活動は制限される	57 (27.8)	35 (36.1)	92 (30.5)
（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
情報なし	0	0	0
実施医療機関で確認された *BRCA* 遺伝子変異			
BRCA1	73 (35.6)	26 (26.8)	99 (32.8)
BRCA2	44 (21.5)	23 (23.7)	67 (22.2)
両方	0	1 (1.0)	1 (0.3)
報告なし	88 (42.9)	47 (48.5)	135 (44.7)
Myriad BRACAnalysis CDx®で確認された *BRCA* 遺伝子変異			
BRCA1	114 (55.6)	50 (51.5)	164 (54.3)
BRCA2	84 (41.0)	45 (46.4)	129 (42.7)
両方	4 (2.0)	0	4 (1.3)
検査不能/*gBRCA* 変異なし	3 (1.5)	2 (2.1)	5 (1.7)
実施医療機関で確認された *gBRCA* 変異状態			
BRCA 変異陽性	117 (57.1)	50 (51.5)	167 (55.3)
BRCA 意義不明の変異	0	0	0
BRCA 野生型	0	0	0
報告なし	88 (42.9)	47 (48.5)	135 (44.7)
Myriad BRACAnalysis CDx®で確認された *gBRCA* 変異状態			
BRCA 変異陽性	202 (98.5)	95 (97.9)	297 (98.3)
BRCA 意義不明の変異	2 (1.0)	0	2 (0.7)
BRCA 野生型	0	0	0
検査不能/*gBRCA* 変異なし	1 (0.5)	2 (2.1)	3 (1.0)
診断時の腫瘍悪性度			
高分化（G1）	5 (2.4)	2 (2.1)	7 (2.3)
中分化（G2）	52 (25.4)	23 (23.7)	75 (24.8)
低分化（G3）	108 (52.7)	55 (56.7)	163 (54.0)

表 111　ベースライン時の疾患特性（FAS）（D0819C00003 試験）

	例数 (%)		
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例	合計 302 例
未分化（G4）	4 (2.0)	0	4 (1.3)
評価不能（GX）	27 (13.2)	15 (15.5)	42 (13.9)
欠測	9 (4.4)	2 (2.1)	11 (3.6)
初回診断から無作為割付けまでの期間（年）			
平均値	4.8	4.7	4.8
SD	4.21	3.49	3.99
直近の病勢進行から無作為割付けまでの期間（日）			
中央値	36.0	41.0	38.0
最小値、最大値	1, 2610	3, 704	1, 2610
無作為割付け時の乳癌の進行有無			
あり	159 (77.6)	73 (75.3)	232 (76.8)
なし	46 (22.4)	24 (24.7)	70 (23.2)
全体の疾患分類			
転移性 [a]	205 (100)	97 (100)	302 (100)
局所進行性 [b]	0	0	0
不明	0	0	0
情報なし	0	0	0
ER/PgR 発現状態 [c, e]			
ER 陽性及び/又は PgR 陽性 HER2 陰性	103 (50.2)	49 (50.5)	152 (50.3)
ER 陰性及び PgR 陰性（TNBC）	102 (49.8)	48 (49.5)	150 (49.7)
ベースライン時の転移病変数			
1	46 (22.4)	25 (25.8)	71 (23.5)
≥2	159 (77.6)	72 (74.2)	231 (76.5)
ベースライン時の原発腫瘍部位			
骨及び運動器系（転移性部位のみ）	16 (7.8)	6 (6.2)	22 (7.3)
その他 [d]	189 (92.2)	91 (93.8)	280 (92.7)
治療レジメン数 [f]			
0	68 (33.2)	31 (32.0)	99 (32.8)
1	80 (39.0)	42 (43.3)	122 (40.4)
2	57 (27.8)	24 (24.7)	81 (26.8)
例数	205	97	302
平均値	0.9	0.9	0.9
SD	0.78	0.75	0.77
中央値	1.0	1.0	1.0

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のみを有する患者
c　全患者が HER2 陰性であった。4 例は初回の診断で HER2 陽性と判定されたが、転移部位は HER2 陰性であった。ER 及び PgR 陰性の患者をトリプルネガティブ乳癌（TNBC）とした。うち 1 例は PgR 発現状態を未評価であったが、「ER 陰性及び PgR 陰性」に分類された。

d　内臓転移（副腎、膀胱、中枢神経系、食道、肝臓、肺、腹膜、胸膜、腎臓、小腸、胃、膵臓、甲状腺、結腸、直腸、卵巣、胆管、腹水、心嚢液貯留、脾臓、胸水）を有する患者（骨/運動器系部位の腫瘍の有無は問わない）
e　IVRS 収集データ
f　転移病変に対する細胞傷害性化学療法のみ
SD：標準偏差
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 13 及び表 16 から作成

電話を使った音声応答による登録システムからのデータに基づく層別因子（過去の化学療法、ER/PgR 発現状態、白金製剤による治療歴）は、両群間で均衡がとれていた。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者のサブグループでの疾患特性は FAS と一致しており、両群間で均衡がとれていた。新規の変異を有するサブグループでも両群間で均衡がとれていた。ただし、FAS とは異なり *BRCA1* より *BRCA2* の遺伝子変異が多く認められ、その比率は両群間で均衡がとれていた。

2.7.6.2.11.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.11.2.3.1　主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

データカットオフ時点（2016 年 12 月 9 日）で 234 例の病勢進行（又は病勢進行を認めない死亡）イベント（発現割合 77.5%）が発現し、オラパリブ群では 163 例、化学療法群では 71 例であった。解析時における無増悪例はオラパリブ群 36 例（17.6%）化学療法群 16 例（16.5%）であった。

RECIST ガイドラインに基づく病勢進行を認めない死亡は、オラパリブ群 2 例（1.0%、乳癌の進行 1 例、転移性乳癌の進行 1 例）、化学療法群 3 例（3.1%、乳癌病勢進行 2 例及び呼吸不全 1 例）であった。

PFS の主要解析の結果を表 112に、中央値を表 113に示す。

化学療法群に対するオラパリブ群の PFS に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。これは、化学療法群に対しオラパリブ群で病勢進行又は死亡リスクの 42%の軽減が認められ、PFS の中央値はオラパリブ群 7.0 カ月、化学療法群 4.2 カ月という結果から裏付けられた。PFS の中央値で 2.8 カ月の改善は、化学療法群に対しオラパリブ群が相対的に 67%改善したことを示している。

表 112　PFS の結果（log-rank 検定による主要解析）（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）

投与群	例数	治療効果			
		群間比較			
		イベント発現例数（%）[a]	HR	95% CI	両側 p 値
オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 97	163 (79.5) 71 (73.2)	0.58	0.43, 0.80	0.0009

a　PFS：無作為割付けから RECIST ガイドラインに基づく進行又は死亡までの期間
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 RECIST ガイドライン（第 1.1 版）による最終評価可能時点で、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）1 日目で、それぞれ打切りとした。

注：　HR<1 はオラパリブ 300 mg bd の方が優れていることを示す。転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし）、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性で層別化した log-rank 検定を用いて p 値を求めた。HR 及び CI は層別 log-rank 検定から推定した。本解析は、独立中央評価による画像診断に基づいた。治験担当医師の評価に基づき、1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有することを選択除外基準において規定したにもかかわらず、独立中央評価によるベースライン時の画像診断において無病状態（NED）と評価されることもある。この場合、盲検下の独立中央評価においてのみ、改変した RECIST ガイドライン第 1.1 版を使用し、来院時の腫瘍評価を新病変の発現の有無に基づいて実施できるようにした。

D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 19 から引用

6 カ月時点での無増悪生存割合は、オラパリブ群及び化学療法群でそれぞれ 54.1%及び 32.9%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 25.9%及び 15.0%であった。無作為割付けから打切りまでの期間（中央値）はオラパリブ群 13.6 カ月、化学療法群 4.3 カ月であり、推定された PFS の中央値は追跡期間に対しても頑健であった。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者における PFS の結果も FAS の結果と同じであった（HR：0.57、95% CI：0.41～0.78、p=0.0005〔両側検定〕）。

表 113　PFS の中央値（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）

	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例
イベント発現例数[a]	163	71
PFS（中央値）（月）[b]	7.03	4.17
95% CI	5.68, 8.31	2.79, 4.27
6 カ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	54.1	32.9
12 カ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	25.9	15.0
無作為化割付けから打切りまでの期間（中央値）（月）[c]	13.62	4.29

a　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 RECIST ガイドライン（第 1.1 版）による最終評価可能時点で、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）1 日目で、それぞれ打切りとした。

b　Kaplan-Meier 法を用いて算出

c　打ち切られた患者のみ

注： 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。進行又は死亡していない患者を無増悪とした。本解析は、画像診断に従った独立中央評価に基づいた。治験担当医師の評価に基づき、1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有することを選択除外基準において規定したにもかかわらず、独立中央評価によるベースライン時の画像診断において無病状態（NED）と評価されることもある。この場合、盲検下の独立中央評価においてのみ、改変した RECIST ガイドライン第 1.1 版を使用し、来院時の腫瘍評価を新病変の発現の有無に基づいて実施できるようにした。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

改変した RECIST ガイドラインに基づいた盲検下での独立中央評価による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 27に示す。オラパリブが優れていることを示す曲線の明らかな乖離がみられ、この乖離は、投与 6 週目の最初の画像診断時点より始まっていることが確認された。

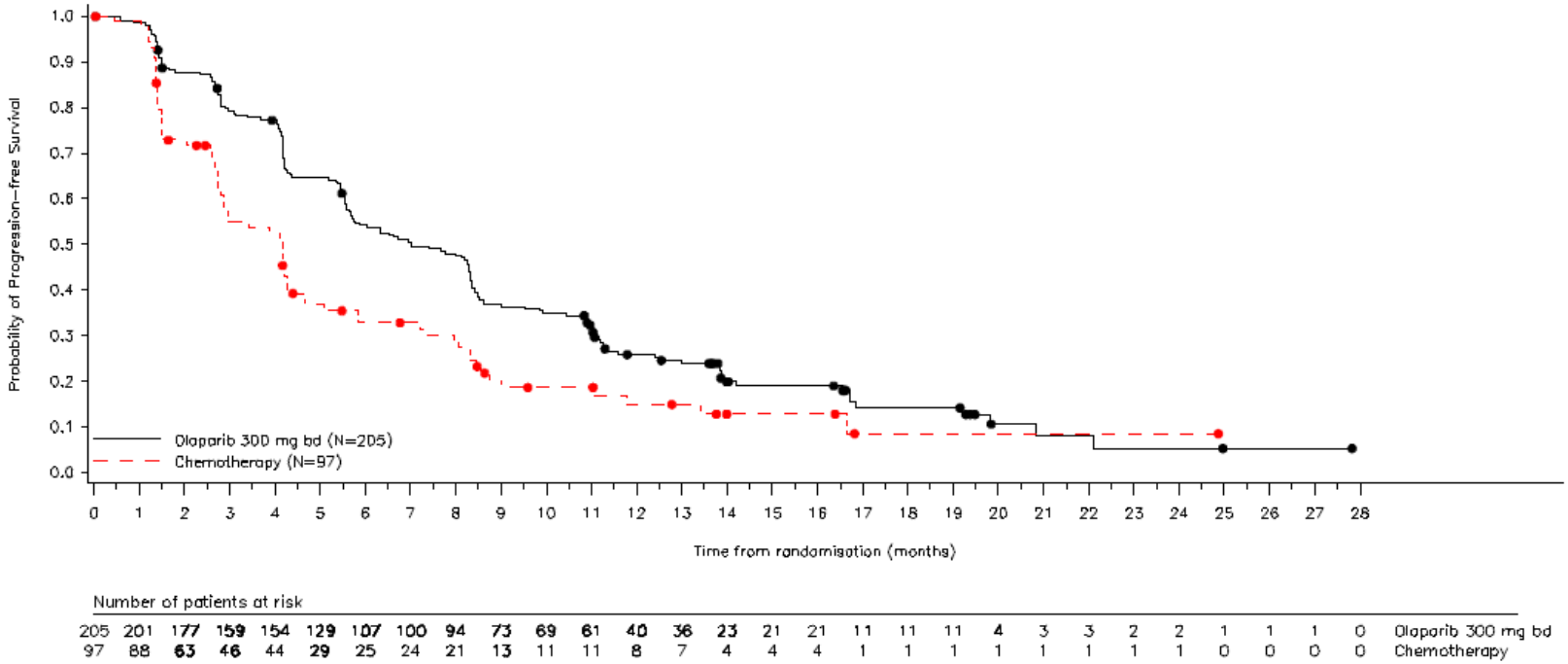


図 27　　PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）

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 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）1 日目で、それぞれ打切りとした。
本解析は、改変した RECIST ガイドライン（第 1.1 版）を用いた独立中央評価による画像診断に基づいた。
治験担当医師の評価に基づき、1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有することを選択除外基準において規定したにもかかわらず、独立中央評価によるベースライン時の画像診断において無病状態（NED）と評価されることもある。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

(a)　　感度分析

FAS における多くの PFS の感度分析では、log-rank 検定からすべての層別因子を含まない効果の頑健性を評価した。診断バイアス（独立中央評価よりむしろ治験担当医師による画像解析）、評価-時間バイアス、脱落バイアス、逸脱バイアス（検討する意義のある場合）及び無作為割付け時点における病勢進行を調整した解析、層別因子に対して eCRF データを用いた感度分析を行った。

感度分析の結果は、独立中央評価に基づいた主要 PFS 解析と一致し、主要解析の頑健性が確認された（表 114）。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者における感度分析の結果も FAS の結果と同じであった。

表 114　PFS の感度分析（FAS）（D0819C00003 試験）

解析	投与群	例数	治療効果			
			イベント例数（%）	群間比較		
				HR	95% CI	両側 p 値
層による調整を外した解析 [a,f]	オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 97	163 (79.5) 71 (73.2)	0.59	0.43, 0.80	0.0009
診断バイアス [b,g]	オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 97	165 (80.5) 80 (82.5)	0.50	0.36, 0.68	<0.0001
評価-時間バイアス [d,b,f]	オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 97	163 (79.5) 71 (73.2)	0.59	0.43, 0.81	0.0012
脱落バイアス [c,b,f]	オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 97	154 (75.1) 66 (68.0)	0.53	0.38, 0.74	0.0002
無作為化時の病勢進行による調整 [e,f]	オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 97	163 (79.5) 71 (73.2)	0.59	0.45, 0.79	0.0004
層別因子の定義に eCRF データを使用 [h]	オラパリブ 300 mg bd 群 化学療法群	205 96	163 (79.5) 71 (74.0)	0.58	0.42, 0.79	0.0007

a　層別化されていない log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
b　転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし）、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性で層別化した log-rank 検定を用いて p 値を求めた。
c　2 回以上来院せずその後進行又は死亡した患者は打切りとしなかった。進行又は死亡前に後治療を受けた患者は、後治療を受ける直前の RECIST ガイドラインによる最終評価可能時点で打切りとした。
d　進行と前回の RECIST ガイドラインによる評価可能時点との中点を PFS とした。
e　治療、転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし）、無作為割付け時点の進行（あり/なし）、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性、乳癌に対する白金製剤による治療歴（あり/なし）を要因として、Cox 比例ハザードモデルを用いて p 値を求めた。モデルから HR を推定し、プロファイル尤度法を用いて CI を算出した。
f　本解析は、独立中央評価による画像診断に基づいた。
g　本解析は、治験担当医師による画像診断に基づいた。
h　転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし）、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性について、eCRF データを用いて層別化し、規定した log-rank 検定を用いて p 値を求めた。HR 及び CI は層別 log-rank 検定から推定した。
ER 陰性であった 1 例は PgR の発現状態が評価できず、解析から除外された。

注：　PFS は無作為割付けから RECIST ガイドラインに基づく進行又は死亡までの期間と定義した。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 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）1 日目で、それぞれ打切りとした。HR 及び CI は log-rank 検定から推定した。HR<1 はオラパリブ 300 mg bd の方が優れていることを示す。本解析は、独立中央評価による画像診断に基づいた。

独立中央評価には改変した RECIST ガイドライン（第 1.1 版）を用いた。治験担当医師の評価に基づき、1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有することを選択除外基準において規定したにもかかわらず、独立中央評価によるベースライン時の画像診断において無病状態（NED）と評価されることもある。

D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 21 から引用

全体として病勢進行の判定において治験担当医師と独立中央評価の間に 9%の不一致があった。非盲検で行われる試験において、独立中央評価は病勢進行の客観的な判定方法として最も頑健であり、本試験における不一致率が低かったことは大きなバイアスがなかったことを示唆している。

早期の不一致率は、独立中央評価の前に治験担当医師により病勢進行が判定された患者（独立中央評価の 2 週間以上前に治験担当医師により病勢進行が判定されたが、独立中央評価では病勢進行と判定されていない患者）の、治験担当医師により病勢進行が判定された患者全体に占める割合と定義した。また、後期の不一致率は独立中央評価後に治験担当医師により病勢進行が判定された患者（独立中央評価で病勢進行と判断された時点から 2 週間以上後で治験責任医師により病勢進行と判定された患者）の、不一致が認められた患者全体に占める割合と定義した（早期と後期の不一致を含む）。

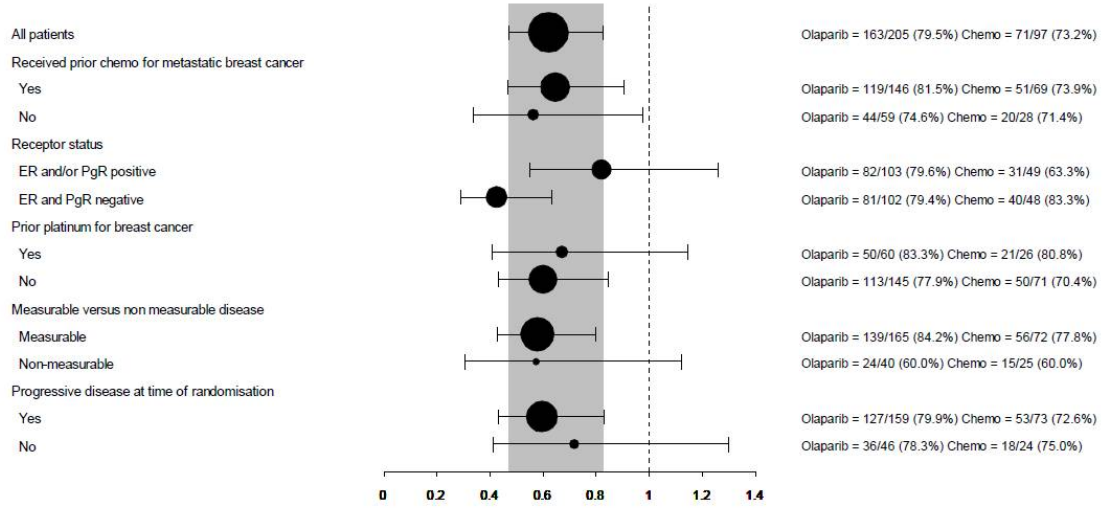
治験担当医師の評価と盲検下独立中央評価による PFS 解析結果の差は、早期の不一致率-4.89%、後期の不一致率 7.71%であった。

(b)　　サブグループ解析

FAS における PFS の探索的サブグループ解析の目的は、潜在的又は予測される予後因子における治療効果の一貫性を検討することである。

PFS のサブグループ別のフォレストプロットを図 28に示す。

PFS の包括的な交互作用検定は FAS を対象に、治療、すべての共変量及びすべての治療交互作用を含む Cox 比例ハザードモデルの適合度を、交互作用項を除外して得られた適合度と比較することで行った。PFS の包括的な交互作用検定の結果、事前に特定したすべてのサブグループにおいて治療効果に差があるとする証拠は認められなかった（p=0.1933）。事前に特定したすべてのサブグループにおいて、オラパリブ群では臨床的に意義のある病勢進行又は死亡のリスクの軽減（18～61%）が認められた。



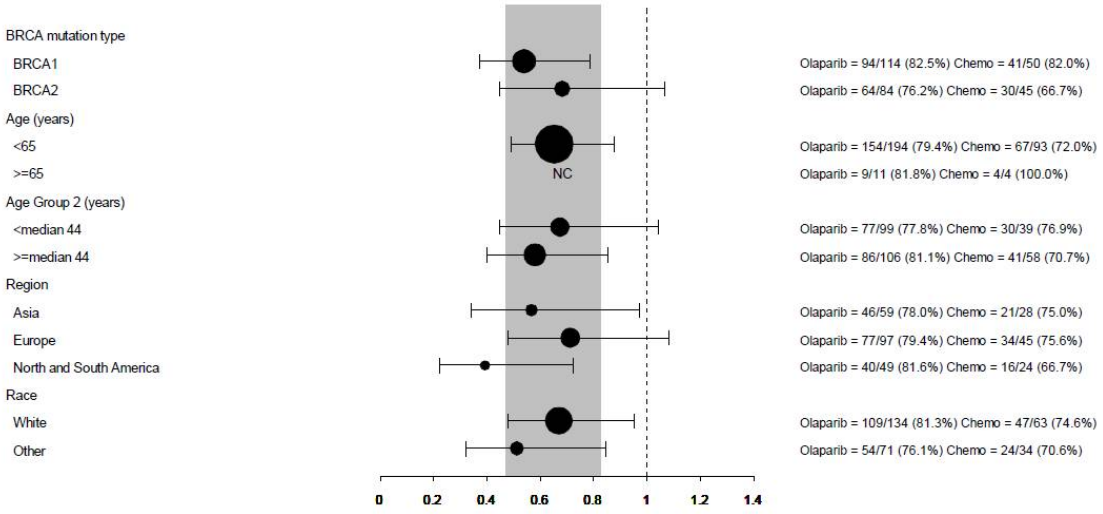


図 28　PFS のサブグループ別フォレストプロット（FAS；盲検下独立中央評価）（D0819C00003 試験）

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
本解析は、独立中央評価による画像診断に基づいた。
BRCA1/2 変異（両方）を有する患者は、イベント数が 20 件未満のため SAP の規定どおり本解析から除外した。
NC：算出せず
イベント数が 20 件未満のサブグループの HR 及び 95% CI は提示していない。
独立中央評価には改変した RECIST ガイドライン（第 1.1 版）を用いた。治験担当医師の評価に基づき、1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有することを選択除外基準において規定したにもかかわらず、独立中央評価によるベースライン時の画像診断において無病状態（NED）と評価されることもある。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.11.2.3.2　副次的評価項目

(a)　無作為割付けから二次進行までの期間（PFS2）

両群において、二次進行又は死亡の患者の多くは治験担当医師による画像診断によるものであった。主要解析時点で二次進行又は死亡のイベントを有していなかった患者は、オラパリブ群 32.7%、化学療法群 24.7%であった。

FAS における log-rank 検定による PFS2 の解析結果を表 115に、中央値を表 116に示す。また、Kaplan-Meier プロットを図 29に示す。

オラパリブ群において最初の病勢進行を超えた持続的なベネフィットが認められ、二次進行又は死亡までの期間に、化学療法群と比較し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。PFS2 の延長は、オラパリブの投与によるベネフィットが治療の終了後も継続していることを示している。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者における PFS2 の結果も FAS の結果と同じであった（HR：0.56、95% CI：0.39～0.82、p=0.0024〔両側検定〕）。

表 115　PFS2 の結果（log-rank 検定による解析）（FAS）（D0819C00003 試験）

投与群	例数	治療効果			
		群間比較			
		イベント例数（%）[a]	HR	95% CI	両側 p 値
オラパリブ 300 mg bd 群	205	104 (50.7)	0.57	0.40, 0.83	0.0033
化学療法群	97	53 (54.6)			

a　解析時に二次進行がない又は死亡していない患者、2 回以上来院せずその後二次進行又は死亡した患者は、生存及び二次進行がないことを確認した最終評価可能時点で打切りとした。
注：HR<1 はオラパリブ 300 mg bd の方が優れていることを示す。転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし）、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性で層別化した log-rank 検定を用いて p 値を求めた。HR 及び CI は層別 log-rank 検定から推定した。本解析は、治験担当医師の二次進行評価に基づいた。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 23 から引用

表 116　PFS2 の中央値（FAS）（D0819C00003 試験）

解析	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例
イベント発現例数[a]	104	53
PFS2（中央値）（月）[b]	13.17	9.26
95% CI	10.94, 15.34	7.29, 10.35
6 カ月時点で二次進行していない症例の割合（%）[b]	85.3	68.4
12 カ月時点で二次進行していない症例の割合（%）[b]	54.7	32.6
PFS2 に対する追跡調査期間（中央値）（月）[c]	11.79	9.71

a　解析時に二次進行がない又は死亡していない患者、2 回以上来院せずその後二次進行又は死亡した患者は、生存及び二次進行がないことを確認した最終評価可能時点で打切りとした。
b　Kaplan-Meier 法を用いて算出
c　打ち切られた患者のみ
注：本解析は、治験担当医師の二次進行評価に基づいた。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

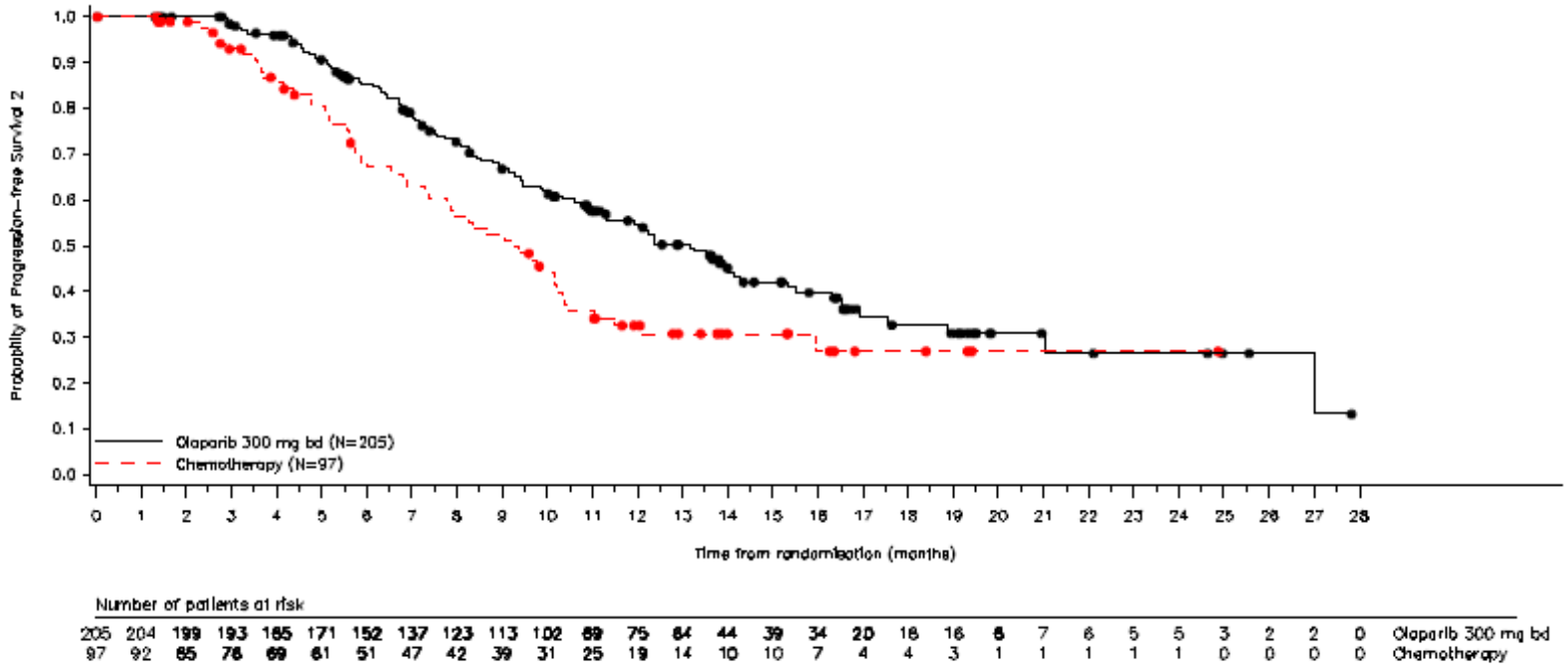


図 29　　PFS2 の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0819C00003 試験）

解析時に二次進行がない又は死亡していない患者、2 回以上来院せずその後二次進行又は死亡した患者は、生存及び二次進行がないことを確認した最終評価可能時点で打切りとした。
データカットオフ日：2016 年 12 月 9 日
D0819C00003 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

(b) 全生存期間（OS）

PFS の主要解析のデータカットオフ時点において、OS データのイベント発現割合は 46%（140 例：オラパリブ群 94 例、化学療法群 46 例）であった。OS の最終解析はイベント発現割合が 60%の時点で実施する計画である。

OS について、化学療法群よりオラパリブ群で HR が数値的に良好であり、OS への悪影響は示唆されなかった（表 117）。オラパリブ群と化学療法群で OS（中央値）の群間差は認められなかった（表 118）。Kaplan-Meier プロットを図 30に示す。打切りとなった患者の追跡期間（中央値）は、オラパリブ群 16.2 カ月、化学療法群 16.1 カ月であった。両群において、追跡期間（中央値）が OS（中央値）より短いのは、データカットオフ時点の OS（中央値）に頑健性が欠如していることを示している。

表 117 OS の結果（log-rank 検定による副次的解析）（FAS）（D0819C00003 試験）

投与群	例数	イベント例数（%）[a]	治療効果		
			群間比較		
			HR	95% CI	両側 p 値
オラパリブ 300 mg bd 群	205	94 (45.9)	0.90	0.63, 1.29	0.5665
化学療法群	97	46 (47.4)			

a OS：無作為割付けから死亡（死因不問）までの期間。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。

注： HR<1 はオラパリブ 300 mg bd の方が優れていることを示す。転移性乳癌に対する化学療法歴（あり/なし）、ER 及び/又は PgR 陽性対 ER 及び PgR 陰性で層別化した log-rank 検定を用いて p 値を求めた。HR 及び CI は層別 log-rank 検定から推定した。

D0819C00003 試験の治験総括報告書 表 25 から引用

表 118 OS の中央値（FAS）（D0819C00003 試験）

解析	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例
死亡例数	94	46
OS（中央値）（月）[a]	19.25	19.61
95% CI	16.66, 21.82	14.09, 24.18
6 カ月時点での生存割合（%）[a]	93.1	85.8
12 カ月時点での生存割合（%）[a]	72.7	69.2
18 カ月時点での生存割合（%）[a]	53.5	51.4
全患者の OS に対する追跡調査期間（中央値）（月）[b]	14.52	14.06
打切り患者の OS に対する追跡調査期間（中央値）（月）[c]	16.23	16.13

a Kaplan-Meier 法を用いて算出

b 無作為割付けから死亡又は打切り（打切り患者の場合）までの期間

c 解析時に生存していた患者については、無作為割付けから打切り日（生存の最終確認時点）までの期間

D0819C00003 試験の治験総括報告書 表 26 から引用

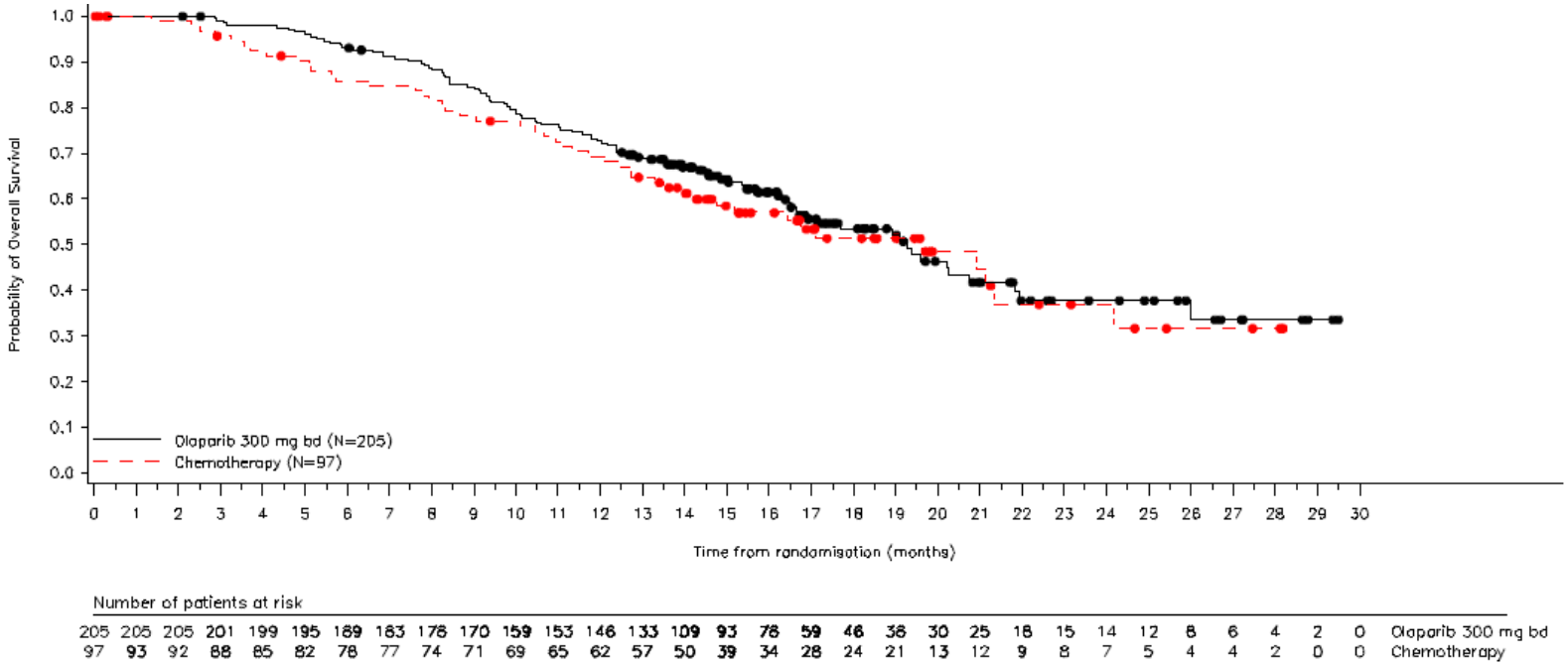


図 30　　OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0819C00003 試験）

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。
データカットオフ日：2016 年 12 月 9 日
D0819C00003 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

オラパリブへの切り替えは試験デザインでは認められていなかったが、後治療として試験外での PARP 阻害剤投与が可能であった。中止後の後治療で PARP 阻害剤を使用した患者は、オラパリブ群で 1 例（0.5%）、化学療法群で 8 例（8.2%）であった。白金製剤による後治療を受けた患者は、オラパリブ群 60 例（29.3%）、化学療法群 41 例（42.3%）であった。

(c)　TFST

TFST 解析の結果、化学療法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延長が認められた（HR：0.34、95% CI：0.24～0.47、p<0.0001〔両側検定〕）。

TFST（中央値）はオラパリブ群で 9.4 カ月、化学療法群で 4.2 カ月であった。この結果は、画像による病勢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、次の抗癌療法開始までの期間を遅らせることを示唆している。

独立中央評価による病勢進行の判定前に他の抗癌治療を受けた患者の割合は低かった（オラパリブ群 4.4%、化学療法群 6.2%）。データカットオフ時点で他の抗癌治療を受けた患者の割合は、化学療法群（78.4%）よりオラパリブ群（64.9%）で低かった。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者における TFST の結果も FAS の結果と同じであった（HR：0.33、95% CI：0.23～0.45、p<0.0001〔両側検定〕）。

(d)　TSST

TSST（中央値）は化学療法群（10.5 カ月）と比較しオラパリブ群（14.3 カ月）でより長かった。TSST 解析の結果、化学療法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延長が認められた（HR：0.53、95% CI：0.38～0.74、p=0.0002〔両側検定〕）。この結果は PFS、TFST 及び PFS2 で認められたベネフィットと一致した。

Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者における TSST の結果も FAS の結果と同じであった（HR：0.52、95% CI：0.37～0.72、p=0.0001〔両側検定〕）。

(e)　客観的奏効率（ORR）

盲検下での独立中央評価に基づく ORR は、オラパリブ群（59.9%）では化学療法群（28.8%）の約 2 倍であった（表 119）。治験担当医師の評価に基づく ORR は、盲検下での独立中央評価に基づく ORR と一致していた。

表 119　盲検下での独立中央評価に基づく ORR（奏効評価可能集団）（D0819C00003 試験）

	例数	奏効例数（%）[a]	95% CI[b]
オラパリブ 300 mg bd 群	167	100 (59.9)	52.03, 67.38
化学療法群	66	19 (28.8)	18.30, 41.25

a　確定の必要なし

b　二項比率に対する Clopper-Pearson exact method を用いて奏効率の CI を算出

独立中央評価には改変した RECIST ガイドライン（第 1.1 版）を用いた。治験担当医師の評価に基づき、1 つ以上の測定可能病変及び/又は測定不能病変を有することを選択除外基準において規定したにもかかわらず、独立中央評価によるベースライン時の画像診断において無病状態（NED）と評価されることもある。

D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 31 から引用

盲検下での独立中央評価に基づく最良総合効果の結果、CR はオラパリブ群 15 例（9.0%）、化学療法群 1 例（1.5%）であった。治験担当医師の評価に基づく最良総合効果の結果では、CR はオラパリブ群 7 例（4.2%）、化学療法群 1 例（1.4 %）であった。

無作為割付けから奏効が認められるまでの期間（中央値）はオラパリブ群 47.0 日、化学療法群 45.0 日と両群間で類似しており、これは最初の画像診断予定時点であった投与 6 週目とほぼ一致した。効果が認められてからの客観的奏効期間（中央値）もオラパリブ群 196 日、化学療法群 216 日と両群間で類似していた。

(f) 病勢コントロール率（DCR）

DCR は、FAS を対象にベースライン以降の効果判定の来院で 1 回以上の CR 又は PR を認めた患者、又は病勢進行（盲検下における独立中央評価のみ）を認める前 11 週以上継続して SD 又は NED を認めた患者の割合と定義した。12 週時点における DCR は、化学療法群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群：79.5%、化学療法群 47.4%）。

2.7.6.2.11.2.3.3 健康関連の生活の質（HRQoL）

全般的 QoL スコア及びその他の項目のスコア

全般的 HRQoL スコアのベースラインからの変化（全来院時の平均値）は、化学療法群と比較しオラパリブ群の患者が名目上統計学的に有意に優れていた。ベースラインからの変化の差は全来院時において認められ、最大の差は来院 12 週目の 12.7（95% CI：5.45～19.95）であった。全般的 HRQoL のベースラインからの変化量の全体的な推定平均差は、100 ポイントスケール換算で 7.5（95% CI：2.48～12.44、p=0.0035）であり、オラパリブ群の 3.9 ポイント改善に対し化学療法群では 3.6 ポイントの悪化であった。

全般的 HRQoL スコアの最良総合 QoL において改善（最低 21 日間の間隔を置いた 2 回の来院時の QOL が「改善」で、その間に「悪化」がないこと）を示した患者数は、オラパリブ群では 69 例（33.7%）、化学療法群では 13 例（13.4%）であった。変化なし又は悪化（10 ポイント以上の減少）を示した患者の割合は、化学療法群（不変：25.8%、悪化：19.6%）と比較しオラパリブ群（不変：41.5%、悪化：11.7%）で優っていた。

全般的 HRQoL スコア改善の結果は、全来院時の AUC を用いた感度分析により支持された。各来院すべての全般的 HRQoL スコアの AUC 解析におけるオラパリブ群と化学療法群間の差の推定値は、6.1（95% CI：1.42～10.72、p=0.0108）であった。

ベースラインの全般的 HRQoL スコアが 10 ポイント以上の患者における HRQoL 悪化までの期間を表 120に、HRQoL 悪化までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 31に示す。化学療法群と比較しオラパリブ群の患者で名目上統計学的に有意で臨床的に意義のある全般的 HRQoL 悪化までの期間に差が認められた（HR：0.44、95% CI：0.25～0.77、p=0.0043）。

化学療法群と比較したオラパリブ群における全般的 HRQoL スコア悪化の遅延の結果は、評価可能な脱落バイアスに対するベースラインの全般的 HRQoL スコアが 10 ポイント以上の患者における全般的 HRQoL 悪化までの期間の感度分析により支持された（HR：0.43、95% CI：0.23～0.78、p=0.0061）。

表 120　ベースラインの全般的 HRQoL スコアが 10 ポイント以上の患者における HRQoL 悪化までの期間（FAS）（D0819C00003 試験）

投与群	例数	治療効果			
		群間比較			
		イベント例数（%）[a]	HR	95% CI	両側 p 値
オラパリブ 300 mg bd 群	201	49 (24.4)	0.44	0.25, 0.77	0.0043
化学療法群	93	25 (26.9)			

a　HRQoL の悪化までの期間は、無作為割付けから臨床的に重要な悪化（全般的 HRQoL スコアに 10 ポイント以上の低下がある、又は HRQoL 調査票未記入理由が「原疾患の症状がきつすぎるため」となっている場合）までの期間と定義し、次の来院予定時まで維持した。全般的 HRQoL スコアが臨床的に重要な悪化を示さず解析時に生存していた患者、2 回以上来院せずその後 HRQoL で悪化又は死亡した患者は、EORTC QLQ-C30 による最終評価可能時点で打切りとした。

注：　HR<1 はオラパリブ 300 mg bd が優れていることを示す。層別化されていない log-rank 検定を用いて p 値を求めた。HR 及び CI は log-rank 検定から推定した。

D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 35 から引用

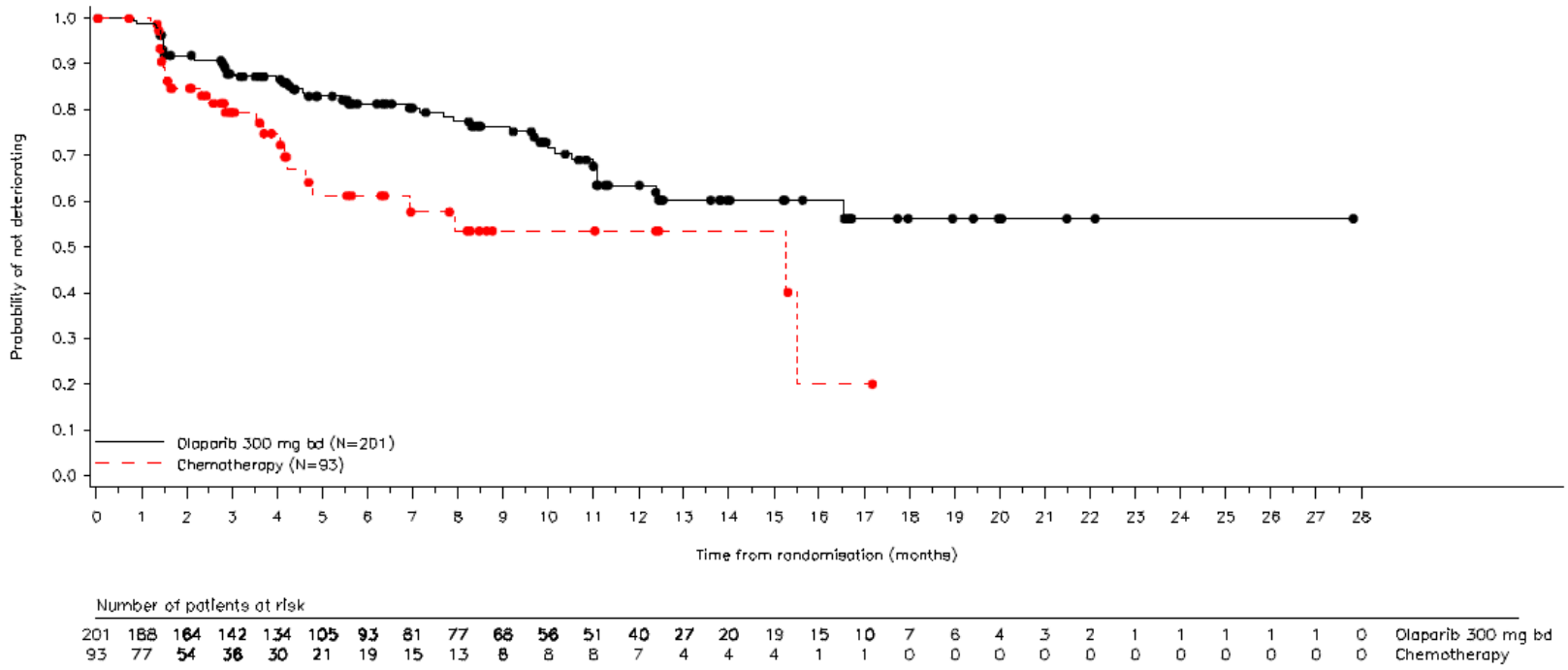


図 31　　HRQoL 悪化までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0819C00003 試験）

全般的 HRQoL スコアが臨床的に重要な悪化を示さず解析時に生存していた患者、2 回以上来院せずその後 HRQoL で悪化又は死亡した患者は、EORTC QLQ-C30 による最終評価可能時点で打切りとした。
全般的 HRQoL スコアが 10 ポイント以上の患者のみ含めた。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

追加項目のスコア

EORTC QLQ-C30 の疾患関連多項目機能尺度及び症状尺度は、副次的評価項目である全般的 HRQoL のエンドポイントスコアを補助するための探索的なものである。

すべての機能ドメインに対する最良総合 HRQoL においてオラパリブ群は化学療法群と比較し全般的に改善する傾向であった。全般的に、ほとんどの来院時において EORTC QLQ-C30 の機能尺度及び疾患関連多項目尺度の平均スコア及びベースラインからの変化量は、化学療法群と比較しオラパリブ群で高かった。

癌治療法満足度調査

CTSQ-16 の主な目的は治療に対する満足度を評価することであり、質問票の記入はベースラインから 6 週間ごと及び治療中止後に行われた。遵守率は試験を通して比較的高く、50%を下回ることはなかった。

CTSQ-16 は 0～100 スケールでスコア化される。より高いスコアは、より良い治療への期待度、副作用の影響の低減度、治療に対するより大きな満足度と関連する。ほとんどの来院を通して、治療に対する満足度の平均スコアは、化学療法群（範囲 62.5～77.8）と比較しオラパリブ群（範囲 71.6～89.3）で高かった。同様な傾向は治療への期待度及び副作用の低減度における平均スコアが化学療法群よりオラパリブ群で高かったことから認められた。

医療経済への影響

オラパリブ群の患者と化学療法群の患者において、医療資源利用に顕著な差はみられなかった。

2.7.6.2.11.2.4 薬物動態の結果

オラパリブ群 205 例中、血漿中オラパリブ濃度が得られた 41 例を薬物動態解析対象集団とした。当該 41 例のうち、採血日及びその前 3 日間の薬剤投与時に嘔吐が認められた 2 例並びに得られたサンプルの処理が不適切であった又は安定性が保証された期間内にサンプルが測定に供されなかった 3 例の合計 5 例を解析から除外した。36 例から得られた 174 点の血漿中濃度データを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。結果は報告書（Olaparib-MS-05）を参照のこと。

2.7.6.2.11.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.11.2.5.1 曝露状況

治験薬への曝露状況を表 121に示す。

総投与期間（中央値）はオラパリブ群（251.0 日〔8.2 カ月〕）の方が化学療法群（105.0 日〔3.4 カ月〕）より約 2.5 倍長かった。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 230.0 日及び 251.0 日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示唆された。

化学療法群では、投与期間はサイクル数（21 日間/1 サイクル）より算出し、平均サイクル数は 6.9 サイクル（中央値 5.0、範囲 0～33）であった。

g*BRCA* 変異を有することが確認された患者及び新規の変異を有するサブグループでの曝露期間は、安全性解析対象集団と類似していた。

表 121　曝露状況（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

治療期間（日）		オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
総投与期間（日）[a]	平均値	272.2	153.1
	SD	177.23	140.87
	中央値	251.0	105.0
	最小値	14	21
	最大値	875	700
	投与期間の合計	55795	13934
実投与期間（日）[b]	平均値	262.5	NA
	SD	174.94	－
	中央値	230.0	－
	最小値	14	－
	最大値	875	－
	投与期間の合計	53803	－
割り当てられた用量の実投与期間（日）[c]	平均値	210.8	NA
	SD	166.75	－
	中央値	162.0	－
	最小値	3	－
	最大値	775	－
	投与期間の合計	42793	－

a　オラパリブの総投与期間（日）=（最終投与日-初回投与日+1）、化学療法の総投与期間（日）=（最終サイクルの初回投与日-初回投与日+21）
b　実投与期間（日）=総投与期間-総休薬期間
c　割り当てられた用量の実投与期間（日）=オラパリブ 300 mg bd の投与日数
注：治験薬の休薬には患者の飲み忘れも含めた。投与継続例では、投与期間の算出にデータカットオフ日を用いた。
NA：該当なし、SD：標準偏差
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 37 から引用

休薬及び減量の要約を表 122に示す。

有害事象管理の第一段階として、オラパリブの休薬及び化学療法の延期を行った。休薬に至った有害事象を発現した患者の割合はオラパリブ群で数値的に高かったが（オラパリブ群 35.1%、化学療法群 27.5%）、オラパリブ群では曝露期間が 2.5 倍長かったことを考慮する必要がある。休薬/延期のほとんどは有害事象によるものであった。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血液毒性に関する事象であった（貧血、好中球減少症、白血球数減少、白血球減少症）。化学療法群で最も多く認められた延期に至った有害事象は好中球減少症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

減量に至った有害事象を発現した患者は化学療法群よりオラパリブ群で少なかった（オラパリブ群 25.4%、化学療法群 30.8%）。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血液毒性に関する事象（貧血、白血球減少症、好中球減少症、好中球数減少）及び疲労であった。

化学療法群で最も多く認められた減量に至った有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群、好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少であった。

表 122　休薬及び減量例（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

		例数（%）	
		オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
計画どおりの開始用量が投与された	Yes	200 (97.6)	NA
休薬なし		103 (50.2)	NA
休薬あり	休薬例	102 (49.8)	—
	休薬回数：1 回	45 (22.0)	—
	休薬回数：2 回	30 (14.6)	—
	休薬回数：3 回	14 (6.8)	—
	休薬回数：4 回	7 (3.4)	—
	休薬回数：5 回	2 (1.0)	—
	休薬回数：7 回	1 (0.5)	—
	休薬回数：8 回	3 (1.5)	—
休薬理由 [a]	有害事象	70 (34.1)	—
	患者の意思	9 (4.4)	—
	外科的手術	6 (2.9)	—
	その他	44 (21.5)	—
減量なし		150 (73.2)	63 (69.2)
減量あり	減量例	55 (26.8)	28 (30.8)
	減量回数：1 回	37 (18.0)	24 (26.4)
	減量回数：2 回	17 (8.3)	4 (4.4)
	減量回数：3 回	1 (0.5)[b]	0
減量理由 [c]	有害事象	52 (25.4)	28 (30.8)
	有害事象でない臨床検査異常値	1 (0.5)	0
	その他	5 (2.4)	0
用量変更なし		98 (47.8)	43 (47.3)
用量変更あり [d]	用量変更例	107 (52.2)	48 (52.7)
	用量変更回数：1 回	35 (17.1)	25 (27.5)
	用量変更回数：2 回	27 (13.2)	14 (15.4)
	用量変更回数：3 回	18 (8.8)	4 (4.4)
	用量変更回数：4 回	11 (5.4)	1 (1.1)
	用量変更回数：5 回	8 (3.9)	3 (3.3)
	用量変更回数：6 回	3 (1.5)	0
	用量変更回数：7 回	1 (0.5)	1 (1.1)
	用量変更回数：9 回	2 (1.0)	0
	用量変更回数：10 回	2 (1.0)	0
用量変更理由 [e]	有害事象	76 (37.1)	38 (41.8)
	有害事象でない臨床検査異常値	1 (0.5)	0

表 122　休薬及び減量例（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

		例数（%）	
		オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
	患者の意思	9 (4.4)	0
	外科的手術	6 (2.9)	0
	その他	49 (23.9)	18 (19.8)
	化学療法の延期（その他の理由）	—	4 (4.4)
	化学療法の延期（造血回復の遅延）	—	6 (6.6)
	化学療法の延期（物流上の問題）	—	8 (8.8)
休薬及び減量あり	休薬及び減量回数：2 回	13 (6.3)	NA

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　2 回を超える減量は治験実施計画書で認められていないため、残る試験期間は減量した用量を維持した。オラパリブ群の 1 例で 3 回の減量（最初に 250 mg bd へ減量後、200 mg od を 1 日間投与し、その後は 200 mg bd を投与）があった。
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。
d　休薬及び/又は減量（オラパリブ群）若しくは延期及び/又は減量（化学療法群）、いずれかの例数。データカットオフ時点で休薬継続中の患者は、用量変更として集計した。
e　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。
注：治験薬の減量及び休薬は、治験担当医師の判断に基づく。本表の減量及び休薬には、患者の飲み忘れは含めない。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

2.7.6.2.11.2.5.2　有害事象

2.7.6.2.11.2.5.2.1　有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 123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が、その多くは非重篤、低グレード（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、投与中止に至る事象ではなかった。このことから、オラパリブは本試験で対象とした疾患及びその治療において、許容できる安全性及び忍容性プロファイルを有していることが示された。

g*BRCA* 変異を有することが確認された患者及び新規の変異を有するサブグループの結果は、安全性解析対象集団と類似していた。

表 123　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

有害事象の分類	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
全有害事象	199 (97.1)	88 (96.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	177 (86.3)	74 (81.3)
CTCAE グレード 3 以上の有害事象	75 (36.6)	46 (50.5)
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]	50 (24.4)	30 (33.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.1)
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
重篤な有害事象（死亡を含む）	32 (15.6)	16 (17.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象[b]	7 (3.4)	6 (6.6)
オラパリブ/化学療法の投与中止に至った有害事象[b]	10 (4.9)	7 (7.7)
治験薬との因果関係が否定できないオラパリブ/化学療法の投与中止に至った有害事象[b]	7 (3.4)	5 (5.5)

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
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。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。
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.11.2.5.2.2　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）の基本語別の要約を表 124に示す。

オラパリブ群で最も多く発現した有害事象は、器官別大分類では「胃腸障害」（154 例、75.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（103 例、50.2%）、「血液およびリンパ系障害」（103 例、50.2%）であった。化学療法群で最も多く発現した有害事象は、器官別大分類では「胃腸障害」（56 例、61.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（56 例、61.5%）、「血液およびリンパ系障害」（43 例、47.3%）であった。

オラパリブ群で最も多く認められた有害事象（基本語）は、悪心（119 例、58.0%）、貧血（81 例、39.5%）、嘔吐（61 例、29.8%）であった。化学療法群で最も多く認められた有害事象は、悪心（32 例、35.2%）、好中球減少症（28 例、30.8%）、貧血（23 例、25.3%）であった。最も多く認められた有害事象は、オラパリブ又は医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン、又はエリブリン）の既知の安全性プロファイルと一致していた。

化学療法群と比較し、オラパリブ群での発現率が 5%超高かった有害事象（各群での発現率が 10%超以上）のほとんどは、オラパリブの既知の副作用（貧血、疲労、悪心、嘔吐）であった。オラパリブ群での発現率が 5%以上高かった有害事象で、既知の副作用に含まれていなかった唯一の事象は咳嗽であった。

オラパリブ群と比較し、化学療法群での発現率が 5%超高かった有害事象は、好中球減少症/好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、筋肉痛、脱毛症、末梢性感覚ニューロパチー、手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

g*BRCA* 変異を有することが確認された患者及び新規の変異を有するサブグループで最も多く認められた有害事象は、安全性解析対象集団と類似していた。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象についても、安全性解析対象集団と類似したパターンが認められた。

表 124　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
有害事象発現例数	199 (97.1)	88 (96.7)
悪心	119 (58.0)	32 (35.2)
貧血	81 (39.5)	23 (25.3)
好中球減少症	37 (18.0)	28 (30.8)
嘔吐	61 (29.8)	14 (15.4)
疲労	59 (28.8)	21 (23.1)
下痢	42 (20.5)	20 (22.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	19 (20.9)
白血球数減少	33 (16.1)	19 (20.9)
頭痛	41 (20.0)	14 (15.4)
好中球数減少	23 (11.2)	17 (18.7)
発熱	29 (14.1)	16 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (11.2)	16 (17.6)
咳嗽	35 (17.1)	6 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (9.3)	15 (16.5)
食欲減退	33 (16.1)	11 (12.1)
便秘	25 (12.2)	12 (13.2)
無力症	19 (9.3)	12 (13.2)
脱毛症	6 (2.9)	12 (13.2)
上気道感染	26 (12.7)	9 (9.9)
背部痛	24 (11.7)	8 (8.8)
呼吸困難	16 (7.8)	10 (11.0)
口内炎	15 (7.3)	10 (11.0)
関節痛	22 (10.7)	8 (8.8)
白血球減少症	21 (10.2)	9 (9.9)

a　医師が選択した化学療法：カペシタビン、エリブリン、ビノレルビンのいずれか
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。有害事象発現例数（%）は、いずれかの群における基本語の発現率の高い順に示した。

MedDRA/J Version 19.1
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 42 から引用

以下に、いずれかの群で 20%超の患者に認められ、両群での発現率の差が 5%超の有害事象（悪心、嘔吐、下痢、疲労及び無力症、貧血、咳嗽）について、記載する。

悪心

悪心の発現率は化学療法群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 58.0%、化学療法群 35.2%）。

無作為割付け時点で悪心が認められていた患者数は、オラパリブ群 13 例（6.3%）及び化学療法群 7 例（7.2%）であった。

試験期間中の悪心の発現率は化学療法群と比較しオラパリブ群で高く、曝露期間で調整した発現率はオラパリブ群で 1535.86、化学療法群で 980.04 であった。悪心を発現した患者のうち、オラパリブ群の 94 例（45.9%）が投与後 28 日以内に初回の事象を発現したのに対し、化学療法群では 23 例（25.3%）であった。

制吐剤や抗嘔吐薬が用いられた患者数はオラパリブ群 61 例（29.8%）、化学療法群 33 例（34.0%）と、両群で同程度であった。

嘔吐

嘔吐の発現率は化学療法群と比較しオラパリブ群で高かった（オラパリブ群 29.8%、化学療法群 15.4%）。曝露期間で調整した発現率はオラパリブ群で 466.39、化学療法群で 349.28 であった。

発現した嘔吐の重症度は、化学療法群で認められた CTCAE グレード 3 の 1 件を除き、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

無作為割付け時点で嘔吐が認められていた患者数は、オラパリブ群 6 例（2.9%）及び化学療法群 1 例（1.0%）であった。

発現した嘔吐の大半が投与後 28 日以内に発現した。

下痢

下痢の発現率はオラパリブ群で 20.5%、化学療法群で 22.0%と同程度であったが、1000 患者・年あたりの発現率はオラパリブ群と比較し化学療法群で高かった（オラパリブ群 296.41、化学療法群 614.95）。

発現した下痢の重症度は、オラパリブ群で認められた CTCAE グレード 3 の 1 件を除き、いずれも CTCAE グレード 1 又は 2 であった。

投与後 28 日以内に発現した下痢の発現率は両群で同程度であった（オラパリブ群 10.2%、化学療法群 13.2%）。

疲労及び無力症

疲労及び無力症の発現率は両群でほぼ同じであった（オラパリブ群 36.6%、化学療法群 36.3%）。

投与後 28 日以内に発現した疲労の発現率は両群で同程度であった（オラパリブ群 17.1%、化学療法群 16.5%）。

貧血

貧血の発現率は、CTCAE 全グレード及びグレード 3 以上のいずれにおいても化学療法群と比較しオラパリブ群で高かった（CTCAE 全グレード：オラパリブ群 39.5%、化学療法群 25.3%、CTCAE グレード 3 以上：同 15.6%、4.4%）。

臨床検査値データより、CTCAE グレード 2 以上のヘモグロビン値の減少は化学療法群の 4.4%に対し、オラパリブ群では 28.0%に認められた。

貧血は早期に認められ、概ねオラパリブの投与開始後 3 カ月以内の発現であったが、治験薬の投与期間中は貧血発現のリスクが経時的にほぼ一定であった。

輸血を実施した患者数はオラパリブ群 37 例（18.0%）、化学療法群 5 例（5.5%）であった。赤血球造血刺激因子を使用した患者数はオラパリブ群 12 例（5.9%）、化学療法群 1 例（1.0%）であった。

咳嗽

咳嗽の発現率はオラパリブ群 17.1%（35 例）、化学療法群 6.6%（6 例）であった。咳嗽は、化学療法群と比較しオラパリブ群での発現率が 5%以上高く、既知の副作用に含まれていなかった唯一の有害事象であった。

咳嗽及び湿性咳嗽のうち CTCAE グレード 3 以上の事象はいずれの投与群でも認められなかった。咳嗽はほとんどが軽度又は中等度であった。咳嗽は肺臓炎の一症状となりうるが、本試験では肺臓炎を発現した患者は認められなかった。

(a)　因果関係が否定できない有害事象

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、オラパリブ群 86.3%（177 例）、化学療法群 81.3%（74 例）と両群で均衡がとれていた。因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類は大半が「胃腸障害」（オラパリブ群 122 例〔59.5%〕、化学療法群 39 例〔42.9%〕）及び「血液およびリンパ系障害」（オラパリブ群 86 例〔42.0%〕、化学療法群 38 例〔41.8%〕）であった。最も多く認められた因果関係が否定できない有害事象（基本語）は、悪心（オラパリブ群 103 例〔50.2%〕、化学療法群 24 例〔26.4%〕）及び貧血（オラパリブ群 66 例〔32.2%〕、化学療法群 17 例〔18.7%〕）であった。

(b)　CTCAE グレード 3 以上の有害事象

CTCAE グレード 3 以上の有害事象を表 125に示す。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現率は、オラパリブ群と比較し化学療法群で高かった（オラパリブ群 36.6%〔75 例〕、化学療法群 50.5%〔46 例〕）。

最も多く認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象は血液疾患であり、群別ではオラパリブ群では貧血、化学療法群では好中球減少症/好中球数減少が最も多かった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象のうち、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の発現率は両群で同程度であった（オラパリブ群 18.5%、化学療法群 19.8%）。

オラパリブ群において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象を発現した患者のうち、CTCAE グレード 3 の 5 例及びグレード 2 の 1 例は、臨床検査値所見でも CTCAE グレード 3 の AST 増加が認められた。これら 6 例のうち、4 例は肝転移を有しており、残り 2 例は一過性の AST 増加が発現し、治療中に回復した。

表 125　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%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）（D0819C00003 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
CTCAE グレード 3 以上の有害事象発現例数	75 (36.6)	46 (50.5)
血液およびリンパ系障害	38 (18.5)	18 (19.8)
貧血	32 (15.6)	4 (4.4)
発熱性好中球減少症	0	3 (3.3)
白血球減少症	5 (2.4)	3 (3.3)
好中球減少症	11 (5.4)	12 (13.2)
臨床検査	21 (10.2)	19 (20.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	0
好中球数減少	10 (4.9)	12 (13.2)
白血球数減少	7 (3.4)	9 (9.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.4)	4 (4.4)
呼吸困難	2 (1.0)	3 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.4)	1 (1.1)
疲労	6 (2.9)	1 (1.1)
神経系障害	5 (2.4)	3 (3.3)
頭痛	2 (1.0)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	3 (3.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (2.2)

a　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。
注：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した。治験薬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。
MedDRA/J Version 19.1
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 49 から引用

2.7.6.2.11.2.5.3　注目すべき有害事象

骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病

MDS 及び AML はいずれの投与群でも認められなかった。本試験の追跡期間は、オラパリブ群 14.5 カ月（範囲 2.1～29.5 カ月）、化学療法群 14.1 カ月（範囲 0～28.2 カ月）であった。

二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍はオラパリブ群の 1 例（0.5%）に認められた。この事象は非重篤、CTCAE グレード 1 の表皮内悪性黒色腫で、患者は黒色腫の病歴を有していた。この事象は投与 458 日目に発現し、1 日間持続し、転帰は回復となった。治験薬との因果関係は否定された。この患者は無力症の有害事象により 10 日間オラパリブを休薬し、投与 50 日後以降は 250 mg に減量した用量を投与した。投与 682 日目に病勢進行によりオラパリブの投与を中止した。

化学療法群では二次性悪性腫瘍の発現はなかった。

肺臓炎

肺臓炎はオラパリブ群の 1 例（0.5%）に認められた（CTCAE グレード 1、非重篤、無症候性、投与 419 日目の画像診断による偶発的所見）。この事象は治験薬との因果関係が否定できない事象とされ、投与 423 日目にオラパリブの投与を中止した。データカットオフ時点でこの有害事象は継続していた。データカットオフ以降に実施医療機関から得た情報では、肺臓炎とされた画像診断は誤診であり、実際には病勢進行に関連する所見であった。

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

2.7.6.2.11.2.5.4.1 死亡

死亡の要約を表 126に示す。

試験期間中、オラパリブ群の 94 例（45.9%）、化学療法群の 46 例（47.4%）が死亡した。

治験担当医師による因果関係の評価では、ほとんどが原疾患に関連した死亡と判断された。

表 126 全死亡例（FAS）（D0819C00003 試験）

	例数（%）	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 97 例
総死亡例	94 (45.9)	46 (47.4)
原疾患に関連した死亡	3 (1.5)	1 (1.0)
原疾患に関連した死亡（最終投与後 30 日以降に死亡）	85 (41.5)	44 (45.4)
有害事象による死亡	1 (0.5)	0
原疾患及び有害事象に関連した死亡	0	1 (1.0)
有害事象による死亡（有害事象の発現日が最終投与後 30 日以降）	0	0
原疾患に関連しない又は有害事象に関連のない死亡（最終投与後 30 日以降に死亡）	5 (2.4)[a]	0
原疾患に関連した死亡及び死亡に至った有害事象（最終投与後 30 日以降に死亡）	0	0
死亡理由不明	0	0

注：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 5 例の内訳は、死亡理由不明が 2 例、右室不全が 1 例、その他 2 例は有害事象一覧での原疾患との関連は不明であったが、死亡理由は乳癌の病勢進行とされた。

D0819C00003 試験の治験総括報告書 表 50 から引用

死亡に至った有害事象

全体で 2 例が有害事象により死亡した。内訳は、オラパリブ群の 1 例（0.5%）が敗血症、化学療法群の 1 例（1.1%）が呼吸困難であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。呼吸困難を発現した患者は、病勢進行による死亡も報告された。

2.7.6.2.11.2.5.4.2 重篤な有害事象（死亡例を含む）

主な重篤な有害事象を表 127に示す。

重篤な有害事象はオラパリブ群の 32 例（15.6%）、化学療法群の 16 例（17.6%）に認められた。

オラパリブ群で最も多く発現した重篤な有害事象は、器官別大分類では「血液およびリンパ系障害」であった。オラパリブ群で最も多く発現した重篤な有害事象（基本語）は貧血（5 例、2.4%）であった。

重篤な有害事象は、オラパリブ群の 32 例（15.6%）に 43 件、化学療法群の 16 例（17.6%）に 23 件発現した。個別の事象では、重篤な貧血がオラパリブ群の 5 例（2.4%）に 7 件、化学療法群の 2 例（2.2%）に 2 件認められた。オラパリブ群の 1 例に 3 件発現した重篤な痙攣発作を除き、ほとんどの患者で重篤な有害事象は 2 件以下であった。

オラパリブとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象で、2 例以上に発現した事象は貧血のみであった（5 例、2.4%）。それ以外のオラパリブとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、いずれの群でも 1 例のみに認められた。

表 127 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 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）（D0819C00003 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
重篤な有害事象発現例数	32 (15.6)	16 (17.6)
血液およびリンパ系障害	6 (2.9)	6 (6.6)
貧血	5 (2.4)	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	0	2 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.0)	3 (3.3)
呼吸困難	3 (1.5)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.5)	0
発熱	3 (1.5)	0
臨床検査	3 (1.5)	0
好中球数減少	2 (1.0)	0
血小板数減少	2 (1.0)	0

a 重篤な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した。

注：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オラパリブ/化学療法の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。

MedDRA/J Version 19.1

D0819C00003 試験の治験総括報告書 表 52 から引用

2.7.6.2.11.2.5.4.3 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 128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く、オラパリブ群では 205 例中 10 例（4.9%）、化学療法群では 91 例中 7 例（7.7%）であった。治験薬の投与中止に至った主な有害事象は血液疾患であった。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群では貧血及び血小板数減少、化学療法群では貧血であった。それ以外の投与中止に至った有害事象は、いずれの群でも 1 例のみに発現した事象であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群の 7 例（3.4%）及び化学療法群の 5 例（5.5%）に認められた。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のうち、2 例以上に発現した事象は貧血のみであり、オラパリブ群で 4 例、化学療法群で 2 例に認められた。それ以外の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、いずれの群でも 1 例のみに発現した事象であった。

表 128 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）（D0819C00003 試験）

器官別大分類 基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
投与中止に至った有害事象発現例数	10 (4.9)	7 (7.7)
血液およびリンパ系障害	5 (2.4)	2 (2.2)
貧血	4 (2.0)	2 (2.2)
白血球減少症	0	1 (1.1)
好中球減少症	0	1 (1.1)
血小板減少症	1 (0.5)	0
神経系障害	1 (0.5)	1 (1.1)
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	0
呼吸困難	1 (0.5)	0
胃腸障害	1 (0.5)	1 (1.1)
上腹部痛	1 (0.5)	0
嘔吐	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	1 (1.1)
結節性紅斑	1 (0.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (1.1)
臨床検査	2 (1.0)	1 (1.1)
好中球数減少	0	1 (1.1)
血小板数減少	2 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.1)
放射線皮膚損傷	0	1 (1.1)

a 投与中止に至った有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類（国際合意順）及び基本語（英語）のアルファベット順に示した。
注：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オラパリブ/化学療法の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.1
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 53 から引用

2.7.6.2.11.2.5.4.4　休薬・減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った主な有害事象を表 129に示す。

治験薬の減量に至った有害事象は、オラパリブ群 52 例（25.4%）、化学療法群 28 例（30.8%）に認められた。最も多く認められた減量に至った有害事象は、オラパリブ群では貧血（28 例、13.7%）、好中球減少症（10 例、4.9%）、疲労（5 例、2.4%）、白血球減少症（4 例、2.0%）、好中球数減少（4 例、2.0%）、化学療法群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（7 例、7.7%）、好中球減少症（6 例、6.6%）、好中球数減少（6 例、6.6%）、白血球数減少（4 例、4.4%）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、オラパリブの既知の有害事象とされている事象とほぼ一致した。最も多く認められた化学療法の延期に至った有害事象は、好中球減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、好中球数減少であった。

オラパリブの休薬は化学療法の延期と同等とみなした。休薬に至った患者数は、数値的にオラパリブ群の方が化学療法群より多かった。休薬又は延期に至った有害事象はオラパリブ群で 72 例（35.1%）、化学療法群で 25 例（27.5%）に認められたが、オラパリブ群の総投与期間が約 2.5 倍長かったことを考慮しなければならない。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、好中球減少症、白血球数減少、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、オラパリブの既知の有害事象とされている事象とほぼ一致した。化学療法群で最も多く認められた休薬に至った有害事象は、好中球減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、好中球数減少であった。

休薬・減量に至った有害事象は、オラパリブ群で 78 例（38.0%）、化学療法群で 38 例（41.8%）に認められた。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、オラパリブの既知の有害事象とされている事象とほぼ一致した。

表 129　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

	例数（%）[a]	
基本語	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
減量に至った有害事象発現例数	52 (25.4)	28 (30.8)
貧血	28 (13.7)	1 (1.1)
好中球減少症	10 (4.9)	6 (6.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	7 (7.7)
好中球数減少	4 (2.0)	6 (6.6)

表 129　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）の基本語別集計（安全性解析対象集団）（D0819C00003 試験）

基本語	例数（%）[a]	
	オラパリブ 300 mg bd 群 205 例	化学療法群 91 例
疲労	5 (2.4)	1 (1.1)
白血球減少症	4 (2.0)	1 (1.1)
白血球数減少	2 (1.0)	4 (4.4)
血小板減少症	3 (1.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	1 (1.1)
血小板数減少	3 (1.5)	1 (1.1)
下痢	0	3 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	1 (1.1)
悪心	2 (1.0)	2 (2.2)
嘔吐	1 (0.5)	2 (2.2)

a　減量に至った有害事象の発現例数（%）は、基本語（英語）のアルファベット順に示した。
注：オラパリブ/化学療法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オラパリブ/化学療法の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を含めた。
MedDRA/J Version 19.1
D0819C00003 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

2.7.6.2.11.2.5.4.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.11.2.5.5　臨床検査値

2.7.6.2.11.2.5.5.1　血液学的検査

貧血はオラパリブの既知の副作用であり、化学療法群と比較しオラパリブ群で多く認められた。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が、CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値を示した患者がオラパリブ群で認められ（16.6%、34 例）、CTCAE グレード 3 以上の貧血の頻度と一致した。CTCAE グレード 2 のヘモグロビン値減少は、化学療法群と比較しオラパリブ群で多く認められた。試験中のヘモグロビン値は両群の大半の患者で正常範囲内であったことから、貧血は概ね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る。オラパリブ群の大半の患者で CTCAE グレード 2 以下の好中球数減少が認められたが、化学療法群では約 3 分の 1 の患者で CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数減少が認められた。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（8.9%、18 例又は 2.0%、4 例）であり、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。グレード 2 以上の好中球数減少は、オラパリブ群の 202 例中 64 例（30.2%）、化学療法群の 89 例中 52 例（58.4%）に認められた。

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 12 例（5.9%）、化学療法群で 1 例（1.1%）に認められた。リンパ球数減少の有害事象はオラパリブ群で 5 例（2.4%）、化学療法群で 1 例（1.1%）に認められた。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。

ベースライン時の MCV が正常範囲内であった患者での MCV の増加は、オラパリブ群では約 70%に、化学療法群では約 30%にそれぞれ認められた。MCV（中央値）は両群で約 90 fL であり、オラパリブ群では最悪値 103 fL（最大 121 fL）、化学療法群では 97 fL（最大 113 fL）までそれぞれ増加した。これらの値は追跡調査期間及び追跡調査後の検査では正常範囲内に戻り、臨床上の重要性はないと考えられた。

2.7.6.2.11.2.5.5.2 血液生化学検査

血液生化学検査の結果で、オラパリブについての新たな安全性に関する懸念は確認されなかった。

血液生化学検査値の変化は、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 以下であった。CTCAE グレード 3 の患者はごく少数であった。CTCAE グレード 4 の患者は各群 2 例のみであった。CTCAE グレード 3 の変化が認められた患者数は両群で均衡がとれていた。

試験期間を通した ALT、AST、ALP、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びビリルビンの測定値の変化及びベースラインからの変化量は、両群で同程度であった。

クレアチニンの増加はオラパリブの副作用と考えられる。クレアチニン値の増加は投与早期よりみられた。投与 8 日目（来院 3）でのベースライン値からの変化量（平均値）は、オラパリブ群では 8.84 µmol/L、化学療法群では-0.15 µmol/L であった。この点を除き、オラパリブ群ではほとんどの患者のクレアチニン値は CTCAE グレード 1 であり正常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。クレアチニン絶対値はオラパリブにより若干の増加がみられたが、試験期間を通して正常値範囲内にとどまり安定していた。

一過性の AST 増加（CTCAE グレード 2）及びビリルビン増加の併発がオラパリブ群の 1 例に認められたが、化学療法群では認められなかった。

また、ALT 増加及びビリルビン増加の併発が化学療法群で 2 例に認められたが、オラパリブ群では認められなかった。

詳細を確認した結果、いずれの事象も Hy’s law の定義に該当するものではなかった。

2.7.6.2.11.2.5.5.3 尿検査

本試験では、尿検査はスクリーニング検査時のみ実施した。

尿糖、尿蛋白、尿潜血は、両群のほとんどの患者で陰性であった。オラパリブ群の 1 例は尿蛋白及び尿潜血反応が+++であった。オラパリブ群のもう 1 例は尿潜血反応が+++であった。オラパリブ群の別の 1 例は尿潜血反応が+++超であった。

2.7.6.2.11.2.5.6 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

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ず、両群のほとんどの患者は試験を通して正常であった。

臨床的に重要な個々のバイタルサインの変化は認められなかった。

臨床的に重要な身体所見の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

- 本試験では医師が選択した化学療法に対しオラパリブ 300 mg bd 単剤投与の PFS に統計学的に有意で臨床的にも意義のある延長が認められ、主要目的を達成した（HR：0.58、95% CI：0.43～0.80、p=0.0009、オラパリブ群の中央値：7.0 カ月、化学療法群の中央値：4.2 カ月）。治験担当医師の評価に基づく PFS の感度分析の結果は主要評価の結果と一致していた。
- すべてのサブグループにわたる治療効果の一貫性を検討するための統計解析より、すべてのサブグループにおいて効果の一貫性が認められた。
- PFS2 に対し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：0.57、p=0.0033、オラパリブ群の中央値：13.2 カ月、化学療法群の中央値：9.3 カ月）。
- 他の副次評価項目（TFST 及び TSST）に対しても化学療法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延長が認められ、これらの結果は、主要評価項目である PFS の解析結果を支持するものであった。TFST の HR は 0.34（p<0.0001）、オラパリブ群の TFST（中央値）は 9.4 カ月、化学療法群の TFST（中央値）は 4.2 カ月であった。TSST の HR は 0.53（p=0.0002）、オラパリブ群の TSST（中央値）は 14.3 カ月、化学療法群の TSST（中央値）は 10.5 カ月であった。
- OS について、化学療法群よりオラパリブ群で HR が数値的に良好であり、OS への悪影響は示唆されなかった。オラパリブ群の 1 例（0.5%）、化学療法群の 8 例（8.2%）で PARP 阻害剤による後治療が実施されていた。
- 盲検下での独立中央評価に基づく ORR は、オラパリブ群 59.9%（95% CI：52.0～67.4）であり、化学療法群 28.8%（95% CI：18.3～41.3）の約 2 倍であった。
- Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者における有効性の結果（PFS、PFS2、OS、TFST 及び TSST）も FAS の結果と同じであった。
- 化学療法群と比較しオラパリブ群の患者において、全般的 HRQoL スコアに名目上統計学的に有意に優れた改善が認められた。ベースラインからの変化量の推定平均差は 7.5（95% CI：2.48～12.44、p=0.0035）であり、オラパリブ群が優れていた。
- ベースラインの全般的 HRQoL スコアが 10 ポイント以上の患者において、化学療法群と比較しオラパリブ群の患者で名目上統計学的に有意な全般的 HRQoL 悪化までの期間に差が認められた（HR：0.44、95% CI：0.25～0.77、p=0.0043）。
- CTSQ の治療法満足度領域の平均スコアは、化学療法群と比較しオラパリブ群で一貫して高かった。
- オラパリブ群の患者と化学療法群の患者において、医療資源利用（入院）に顕著な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は、過去の試験での結果と一致していた。Myriad BRACAnalysis CDx®検査により g*BRCA* 変異が確認された患者での安全性プロファイルは、安全性解析対象集団全体の安全性プロファイルと一致していると考えられた。
- 対照群とした医師が選択した化学療法の安全性は、想定していた結果と一致していた。

2.7.6.2.12 *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）

2.7.6.2.12.1 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（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 130　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。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	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）

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1　症例の内訳

症例の内訳を表 131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 131　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]	29 (53.7)
データカットオフ時点での投与継続例 [c]	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。

2.7.6.2.12.2.2　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を表 132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 132　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（%）			

表 132 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
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)
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。

2.7.6.2.12.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.12.2.3.1 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 133）。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 133 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)

表 133 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
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)
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。

2.7.6.2.12.2.3.2 副次的評価項目

2.7.6.2.12.2.3.2.1 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。

2.7.6.2.12.2.3.2.2 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 32（400 mg bd 群）及び図 33（100 mg bd 群）にそれぞれ示す。

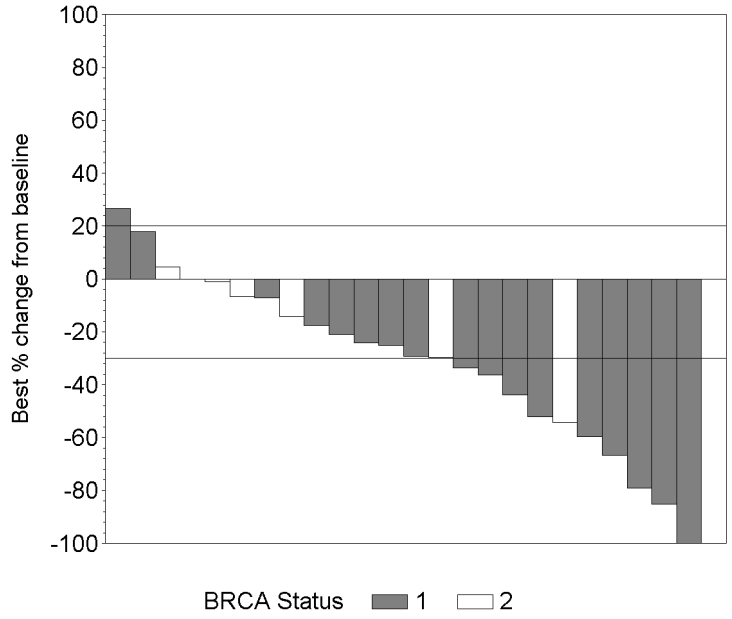


図 32　　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（400 mg bd 群）：PPS（D0810C00008 試験）

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

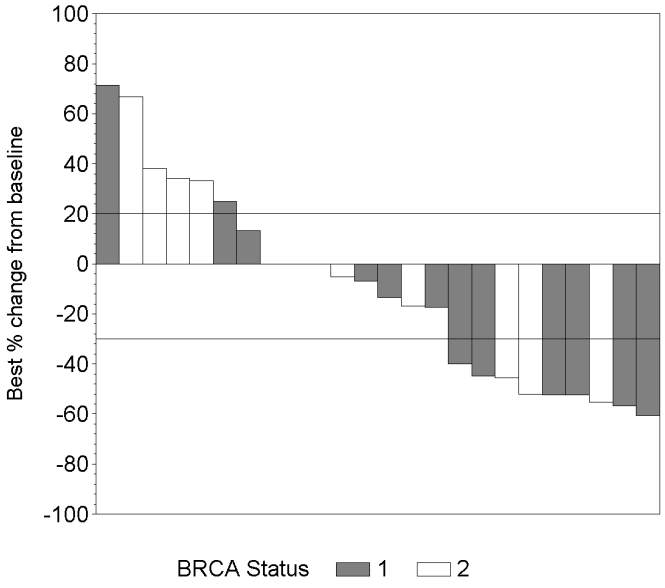


図 33　　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロット（100 mg bd 群）：PPS（D0810C00008 試験）

D0810C00008 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.12.2.3.2.3 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 134）。

表 134 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

2.7.6.2.12.2.3.2.4 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。

2.7.6.2.12.2.3.3 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。

2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.12.2.4.1 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。

2.7.6.2.12.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 135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 136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 135 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 136　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 136　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。

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

2.7.6.2.12.2.4.3.1　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。

2.7.6.2.12.2.4.3.2 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。

2.7.6.2.12.2.4.3.3 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。

2.7.6.2.12.2.4.4 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。

2.7.6.2.12.2.4.5 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

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。

2.7.6.2.12.3 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。

2.7.6.2.13 *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）

2.7.6.2.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 137に示す。

表 137　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、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 TNBC（ER、PgR、HER2 陰性）患者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

表 137　試験方法の概略（D0810C00020 試験）

項目	内容
	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 34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 34参照）
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

表 137　　試験方法の概略（D0810C00020 試験）

項目	内容
	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）

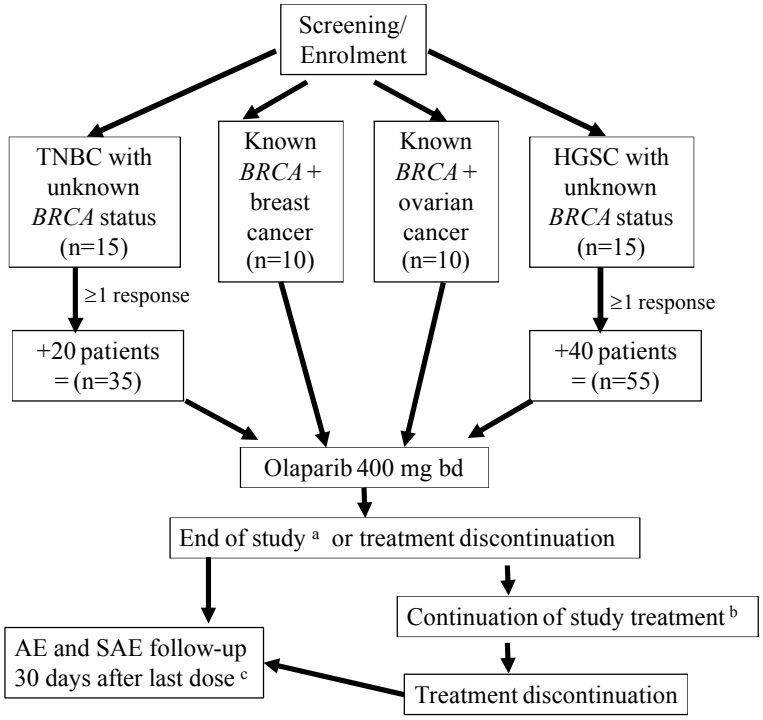


図 34　　試験のフローチャート（D0810C00020 試験）

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

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 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 138及び表 139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 138 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 139　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）。

2.7.6.2.13.2.2　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 140及び表 141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 140　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 141　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

2.7.6.2.13.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.13.2.3.1 主要項目：客観的奏効率（ORR）

2.7.6.2.13.2.3.1.1 卵巣癌患者

最良総合効果の要約を表 142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 142 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 143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 143 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。

2.7.6.2.13.2.3.1.2 乳癌患者

最良総合効果の要約を表 144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 144 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。

2.7.6.2.13.2.3.2 副次的項目

2.7.6.2.13.2.3.2.1 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 145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 145　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 146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 146　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

2.7.6.2.13.2.3.2.2　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。

2.7.6.2.13.2.3.2.3　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 35に示す。

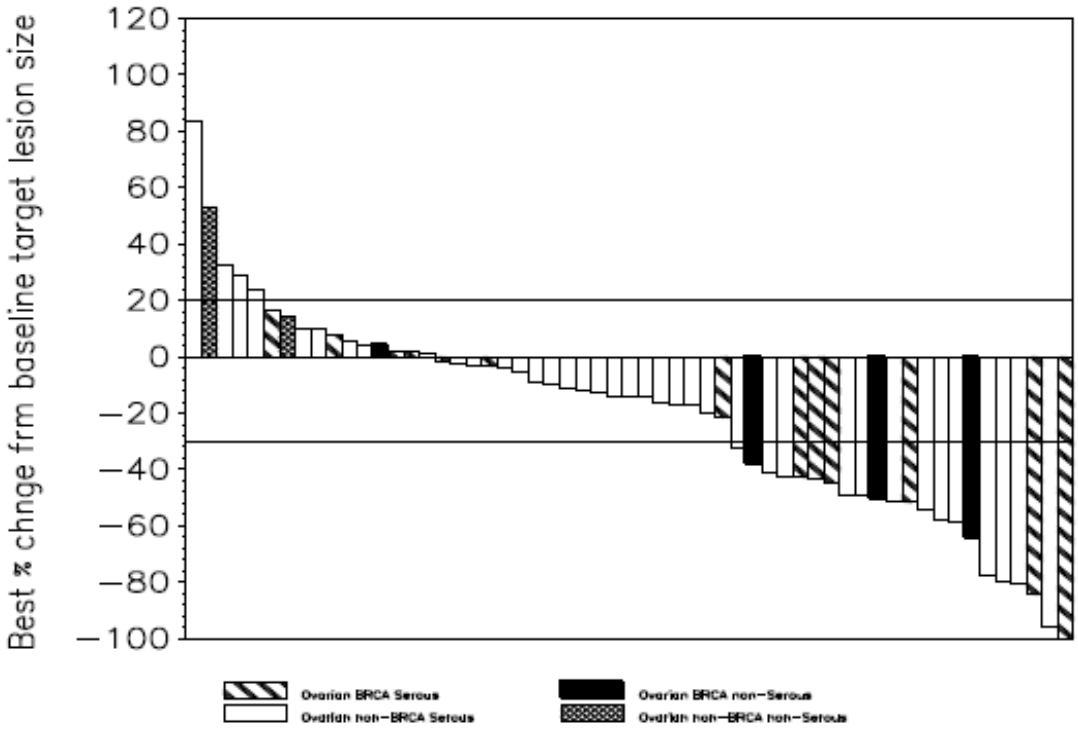


図 35　　標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（卵巣癌患者）：FAS（D0810C00020 試験）

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 36に示す。

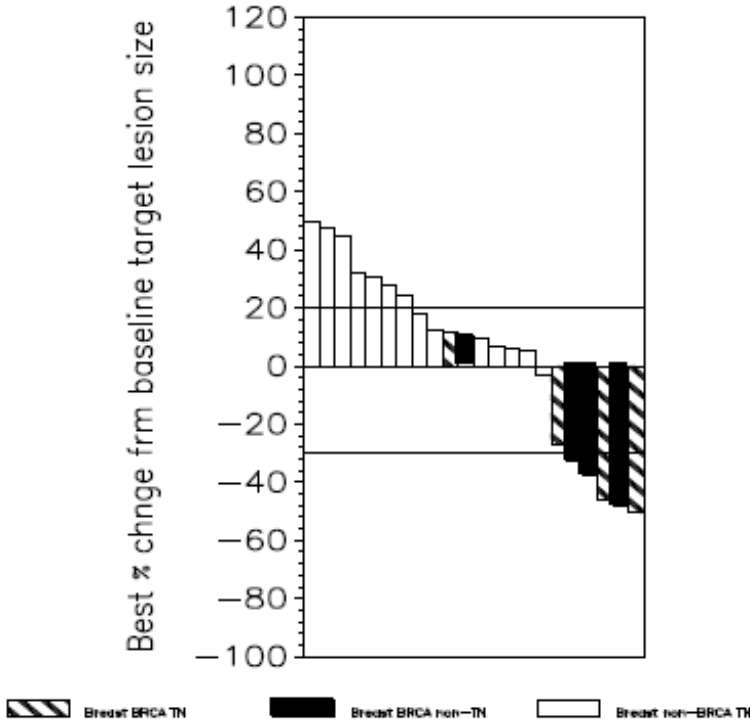


図 36　　標的病変の腫瘍サイズの最良変化率のウォーターフォールプロット（乳癌患者）：FAS（D0810C00020 試験）

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。

2.7.6.2.13.2.3.2.4　　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。

2.7.6.2.13.2.3.2.5　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。

2.7.6.2.13.2.3.2.6　無増悪生存期間（PFS）

卵巣癌患者

PFS の中央値の要約を表 147に、PFS の Kaplan-Meier プロットを図 37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 147　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

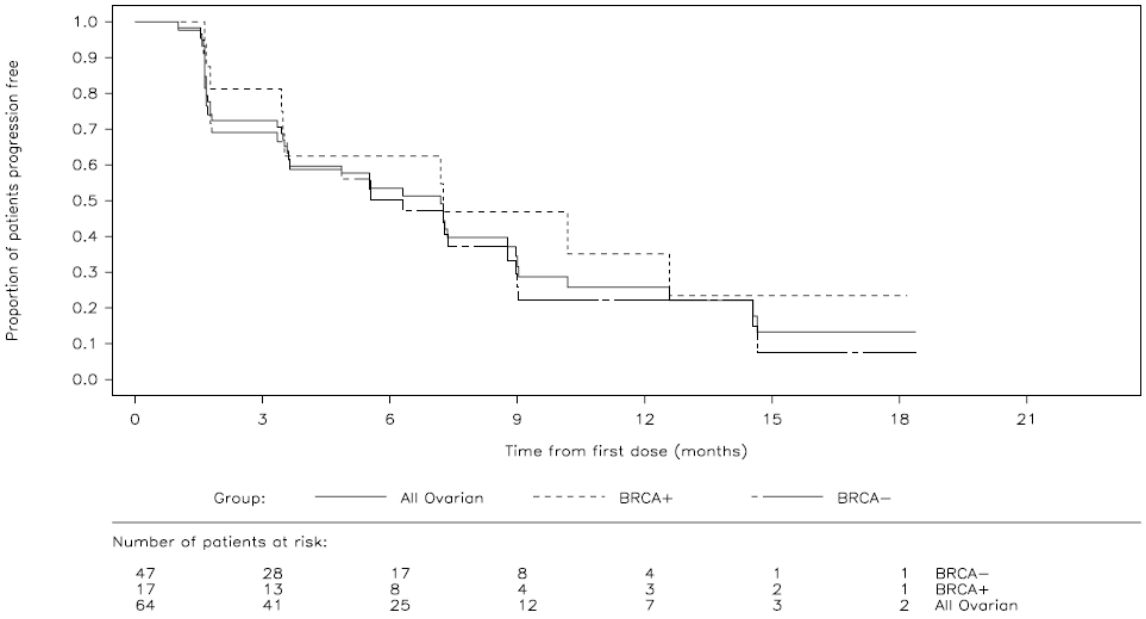


図 37　PFS の Kaplan-Meier プロット（卵巣癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

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 148に、PFS の Kaplan-Meier プロットを図 38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 148　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

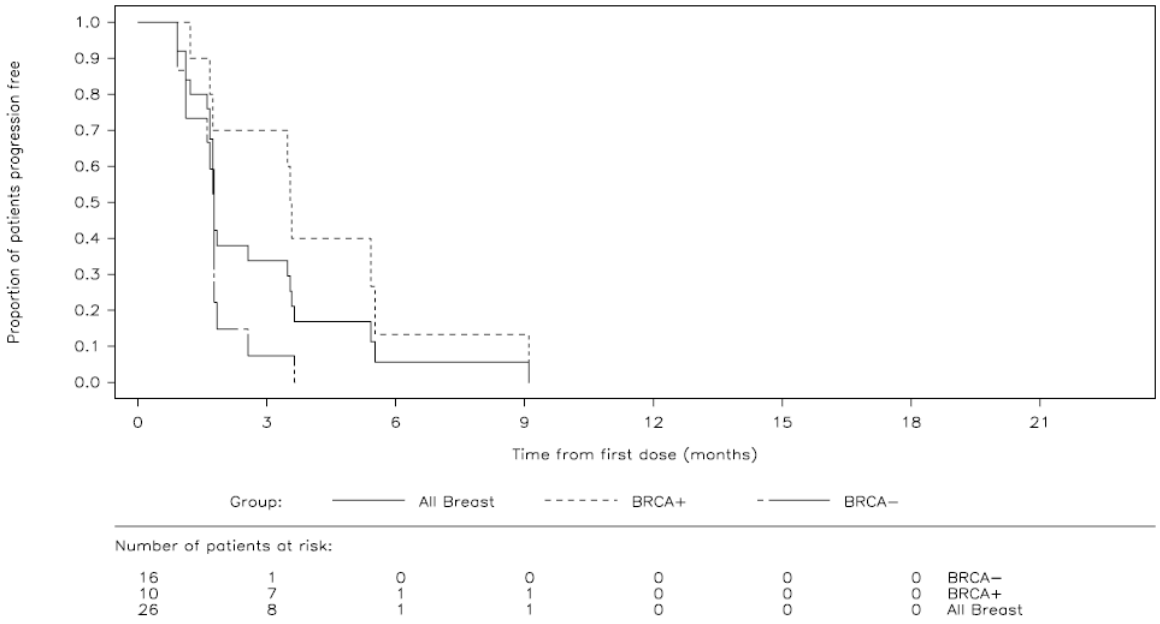


図 38　PFS の Kaplan-Meier プロット（乳癌患者）：安全性解析対象集団（D0810C00020 試験）

D0810C00020 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.13.2.3.2.7　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。

2.7.6.2.13.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.13.2.4.1　曝露状況

2.7.6.2.13.2.4.1.1　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。

2.7.6.2.13.2.4.1.2 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。

2.7.6.2.13.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.13.2.4.2.1 卵巣癌患者

有害事象の分類別発現例数を表 149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 150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 149 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 150　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。

2.7.6.2.13.2.4.2.2　乳癌患者

有害事象の分類別発現例数を表 151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 152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 151　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 151　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 152　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 152　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。

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

2.7.6.2.13.2.4.3.1　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。

2.7.6.2.13.2.4.3.2　　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。

2.7.6.2.13.2.4.3.3　　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。

2.7.6.2.13.2.4.4　　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。

2.7.6.2.13.2.4.5　　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。

2.7.6.2.13.3 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。

2.7.6.2.14 *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）

2.7.6.2.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 153に示す。

表 153 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 153 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

2.7.6.2.14.2 試験成績

2.7.6.2.14.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 154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 154　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。

2.7.6.2.14.2.2　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 155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 155　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。

2.7.6.2.14.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.14.2.3.1　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 156）。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 156　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

2.7.6.2.14.2.3.2　副次的評価項目

2.7.6.2.14.2.3.2.1　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 157）。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 157　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

2.7.6.2.14.2.3.2.2　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 158）。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 158　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

2.7.6.2.14.2.3.2.3　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。

2.7.6.2.14.2.3.2.4　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。

2.7.6.2.14.2.3.2.5　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。

2.7.6.2.14.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.14.2.4.1 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。

2.7.6.2.14.2.4.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 159に、主な有害事象（発現率 10%以上）の基本語別の集計を表 160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 159 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 159　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 160　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 160 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。

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

2.7.6.2.14.2.4.3.1 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。

2.7.6.2.14.2.4.3.2 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。

2.7.6.2.14.2.4.3.3 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。

2.7.6.2.14.2.4.4 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。

2.7.6.2.14.2.4.5 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。

2.7.6.2.14.3 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。

2.7.6.2.15 *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）

2.7.6.2.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 161に示す。

表 161 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 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 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 TFST、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、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。

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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、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 39参照）
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。

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	- 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、LH 及び 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 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

表 161 試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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. *MDS/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 HIV 陽性の患者等） 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）

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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 162）。 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 163～表 165）に明記されている時点でそれぞれ所定の評価を行う。
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

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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、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

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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）。 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

表 161　試験方法の概略（D0816C00002 試験）

項目	内容
	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、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 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）

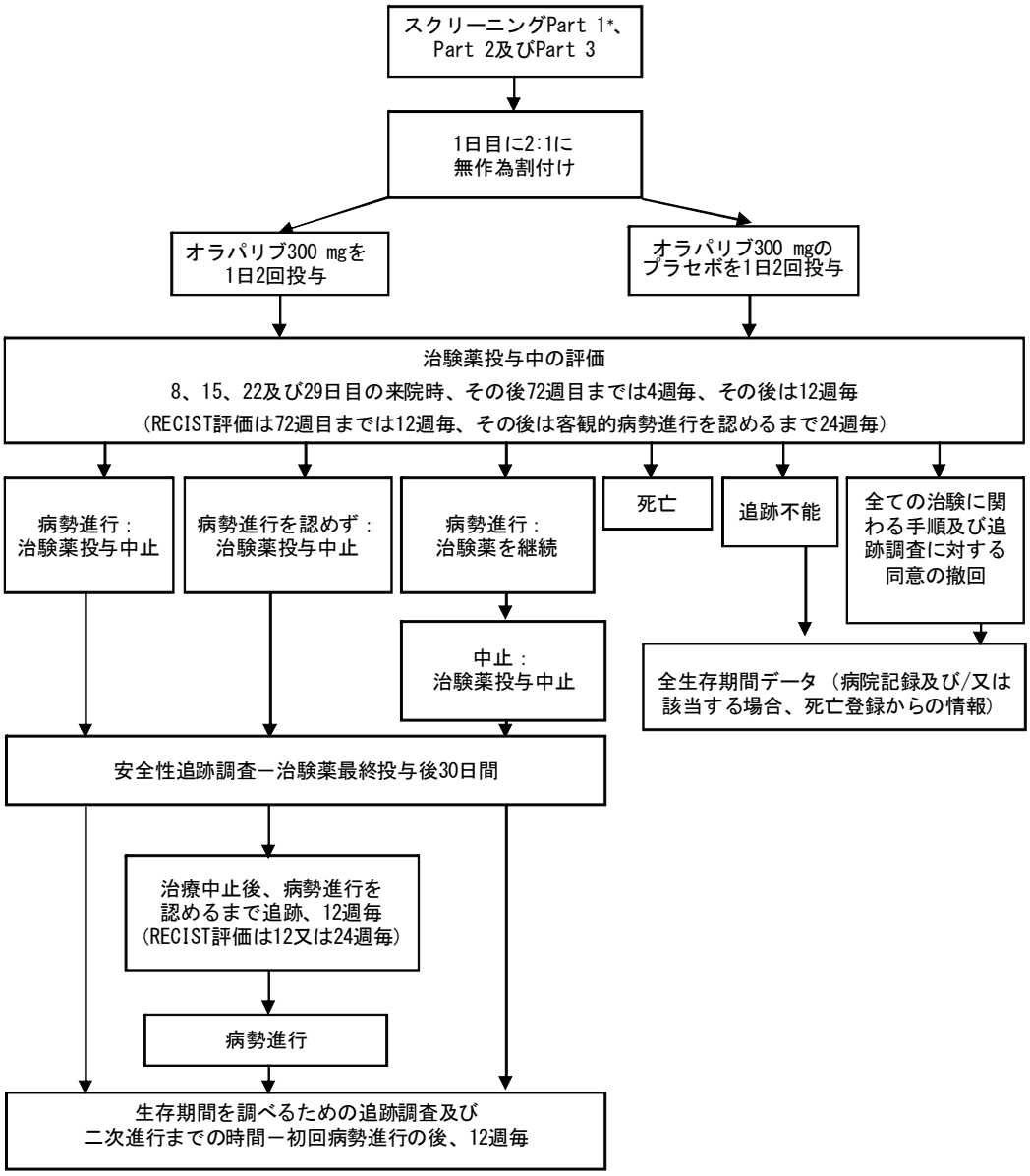


図 39　　試験のフローチャート（D0816C00002 試験）

*　　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 162　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 162　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 161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 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 161）。
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 163　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 163　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 164　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 165　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 164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

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 症例の内訳

全患者の症例の内訳を図 40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。

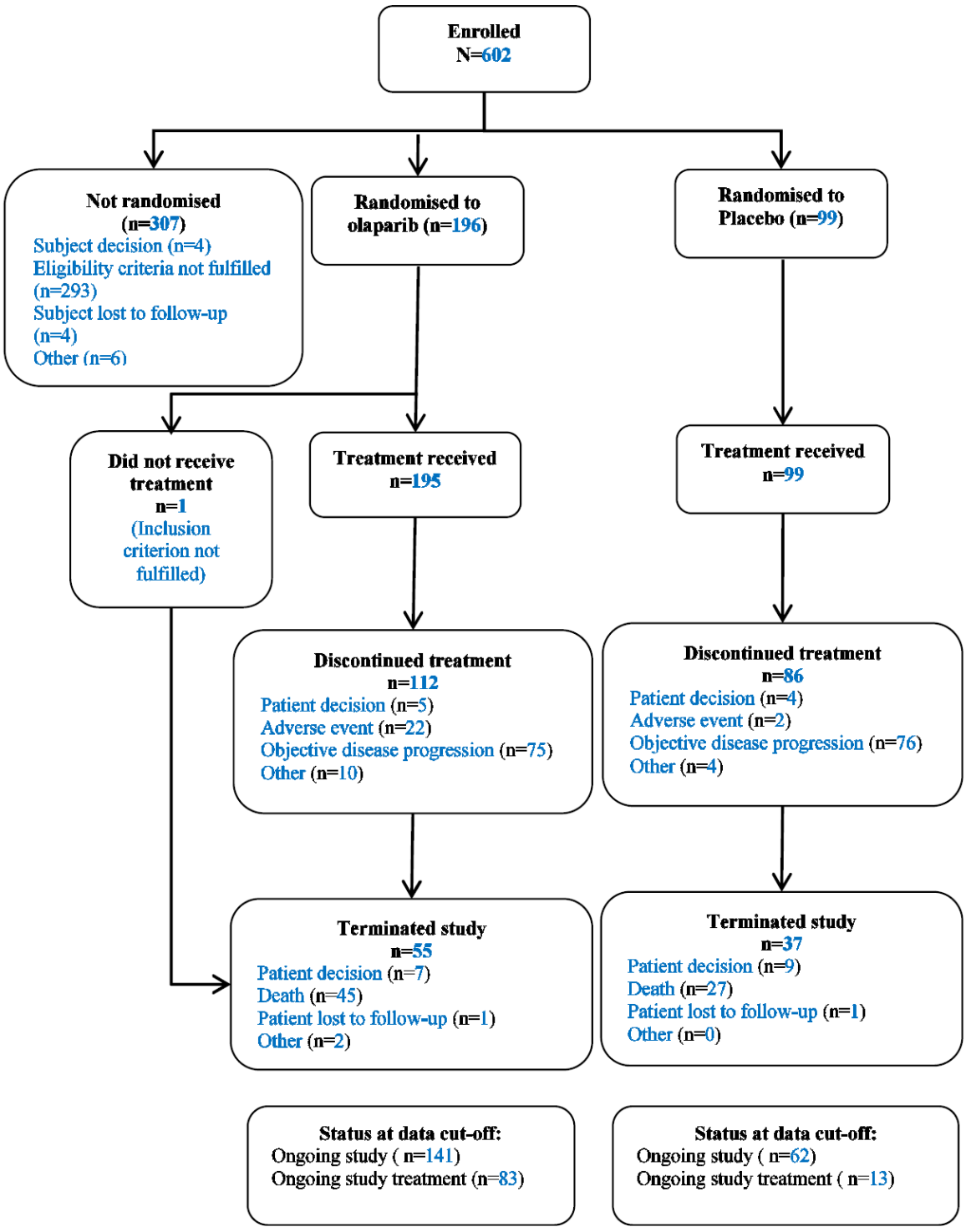


図 40　　症例の内訳（D0816C00002 試験）

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。

2.7.6.2.15.2.2 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 166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 166 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 167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 167　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 167　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 (0.3)
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 167　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 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

2.7.6.2.15.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.15.2.3.1　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 168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 168　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 41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。

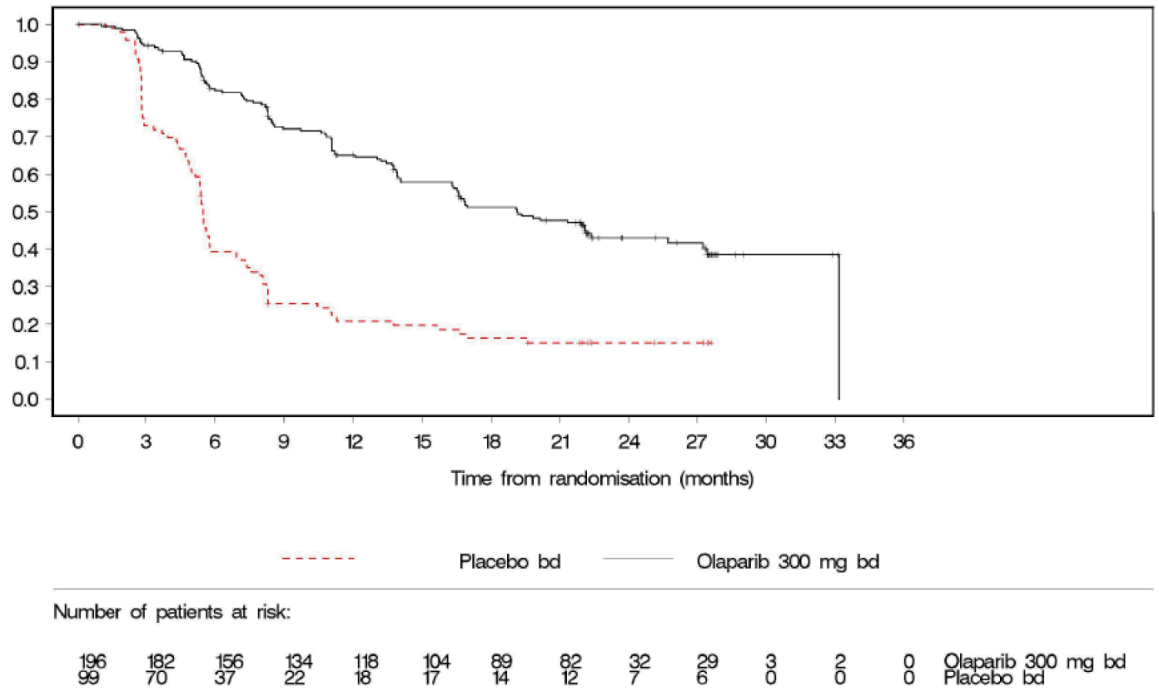


図 41　　PFS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 169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 169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 169　PFS の感度分析（FAS）（D0816C00002 試験）

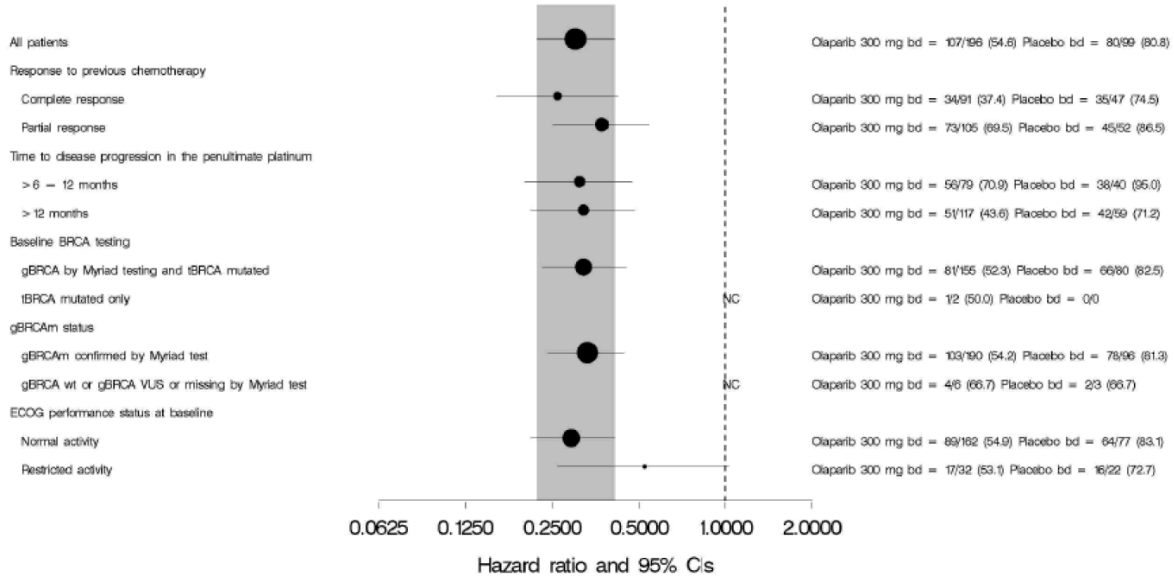
解析	投与群：イベント例数（%）	HR	95% CI	p 値
感度分析：評価-時間バイアス	オラパリブ群：107 (54.6) プラセボ群：80 (80.8)	0.30	0.23, 0.41	<0.0001
感度分析：脱落バイアス	オラパリブ群：104 (53.1) プラセボ群：78 (78.8)	0.28	0.21, 0.38	<0.0001
感度分析：診断バイアス	オラパリブ群：81 (41.3) プラセボ群：70 (70.7)	0.25	0.18, 0.35	<0.0001
感度分析：逸脱バイアス	規定の逸脱患者が 10%以下のため未実施			

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 42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〕）。



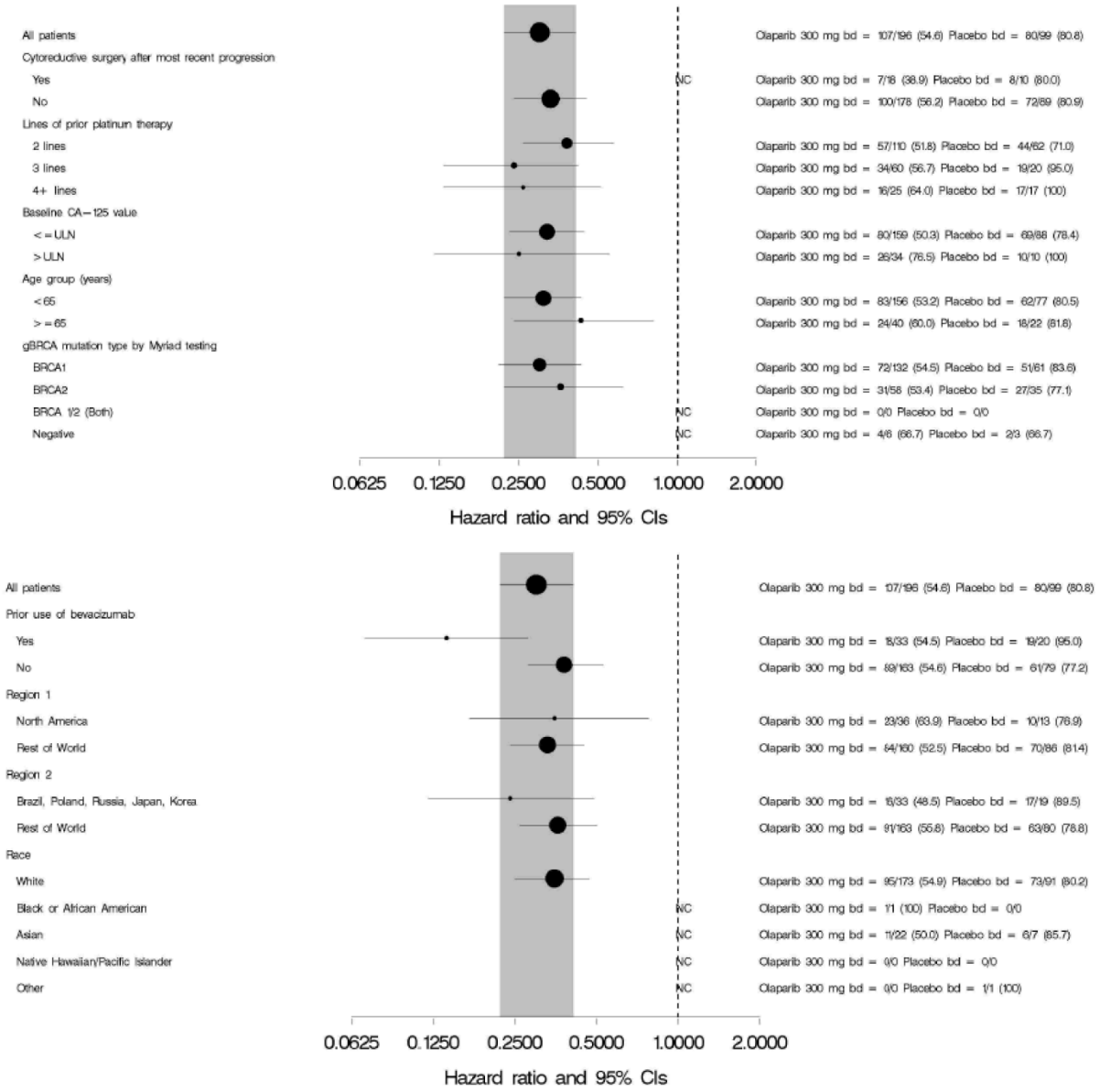


図 42　　PFS のサブグループ別フォレストプロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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

2.7.6.2.15.2.3.2 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 170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 43）

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 170 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

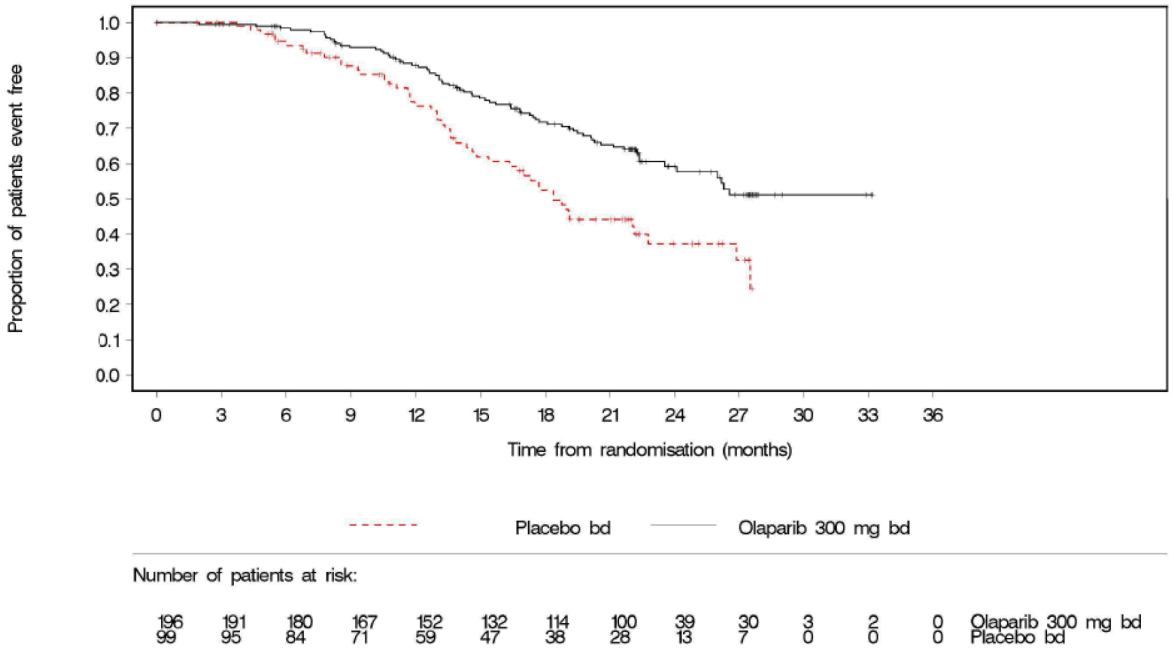


図 43　　PFS2 の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 171に示す。また、OS の Kaplan-Meier プロットを図 44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 171　　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 171　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

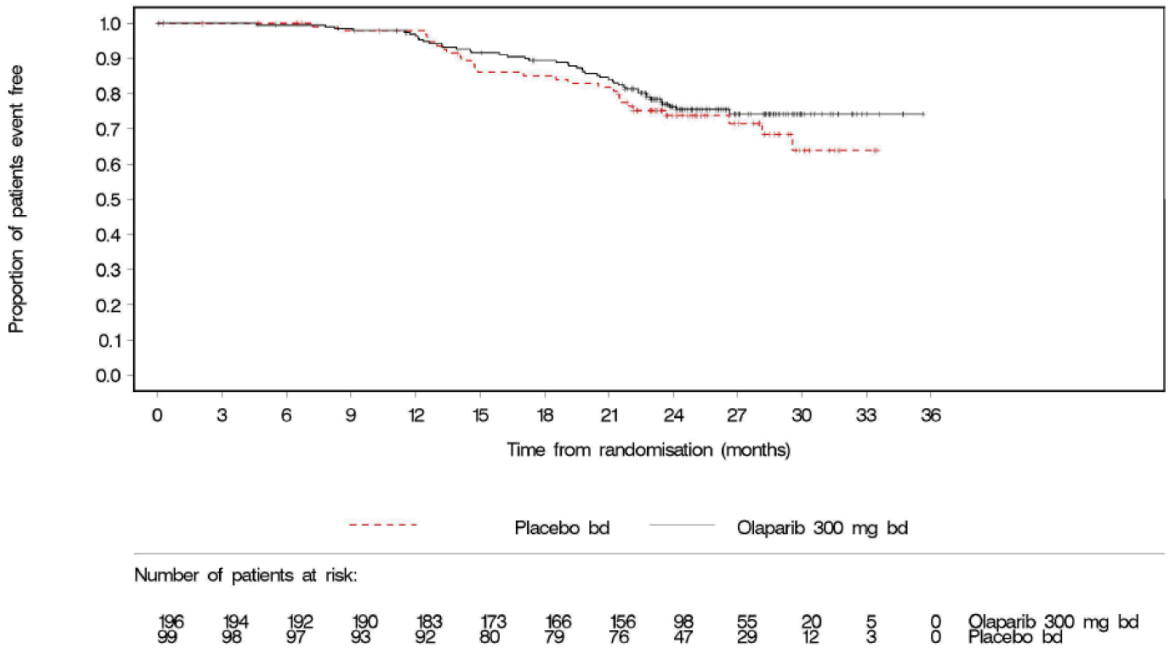


図 44　OS の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 172に、TDT の Kapaln-Meier プロットを図 45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 172　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

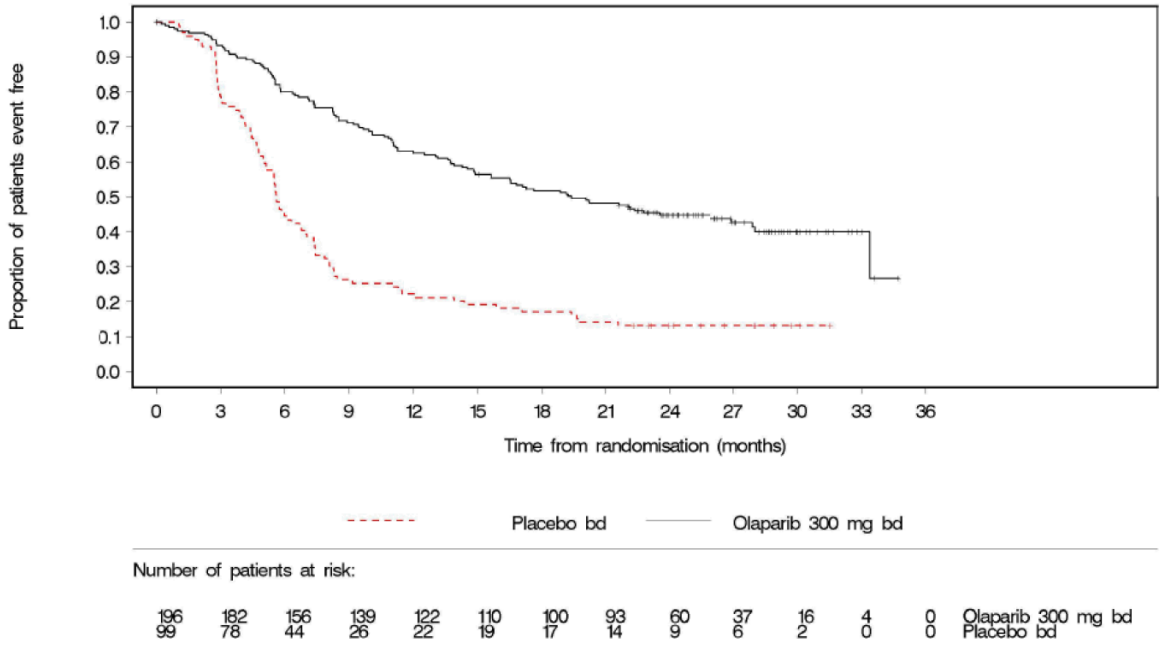


図 45　TDT の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 173に、TFST の Kaplan-Meier プロットを図 46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 173 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

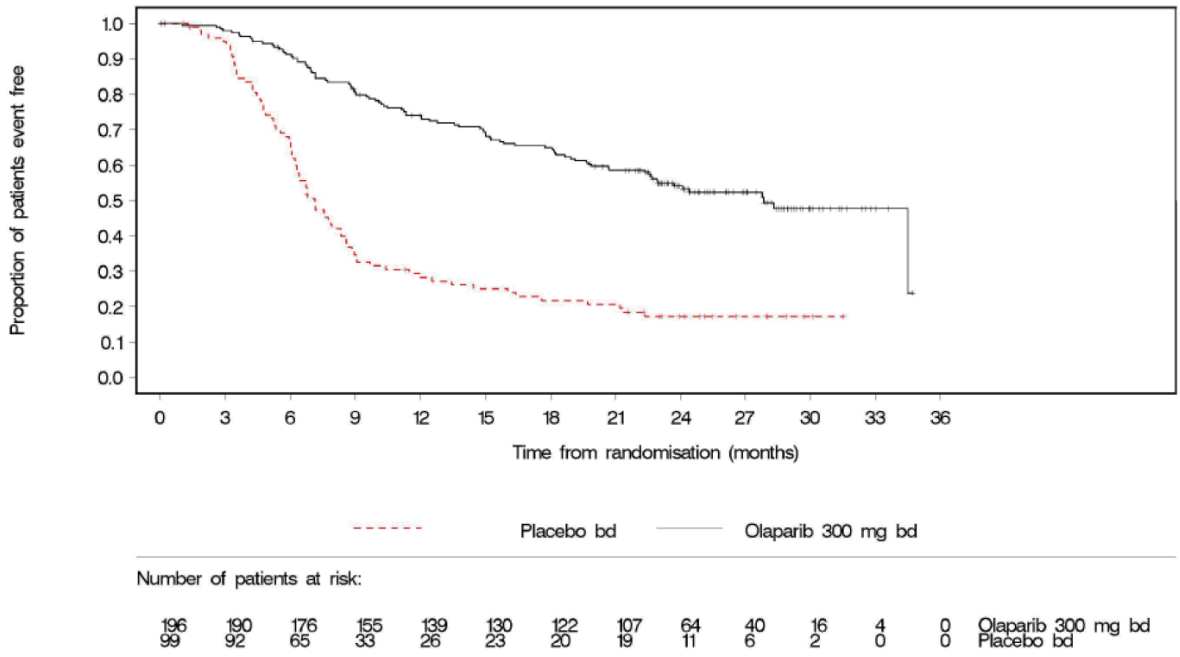


図 46　　TFST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 174に、TSST の Kaplan-Meier プロットを図 47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 174　　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

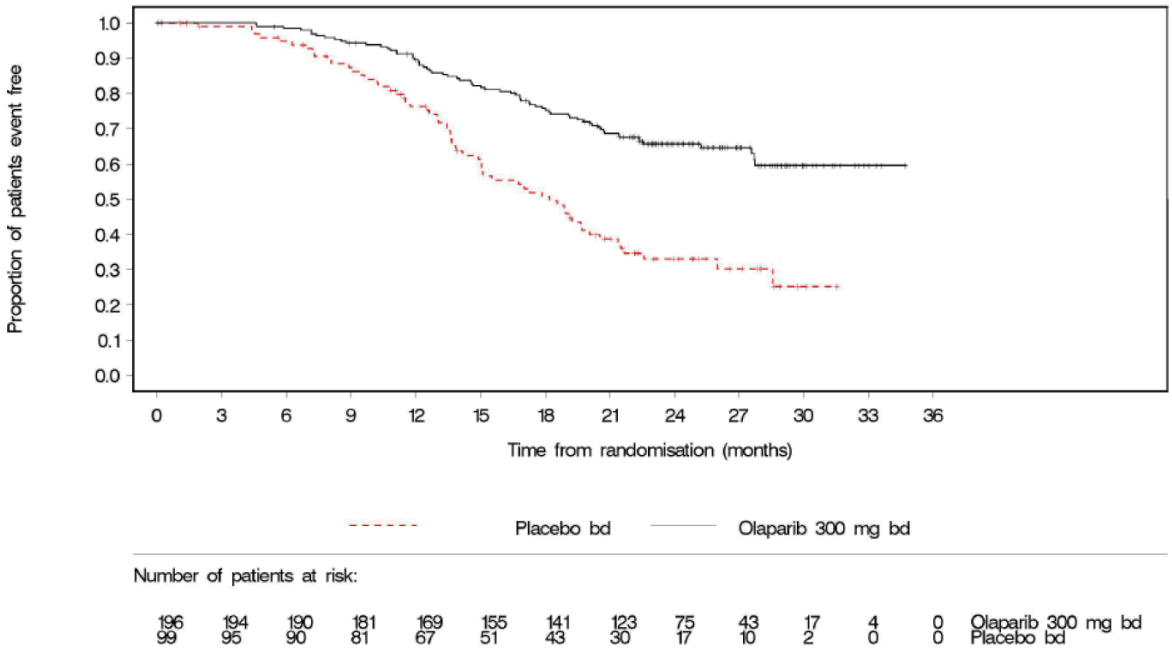


図 47　TSST の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 175に、その Kaplan-Meier プロットを図 48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 175 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

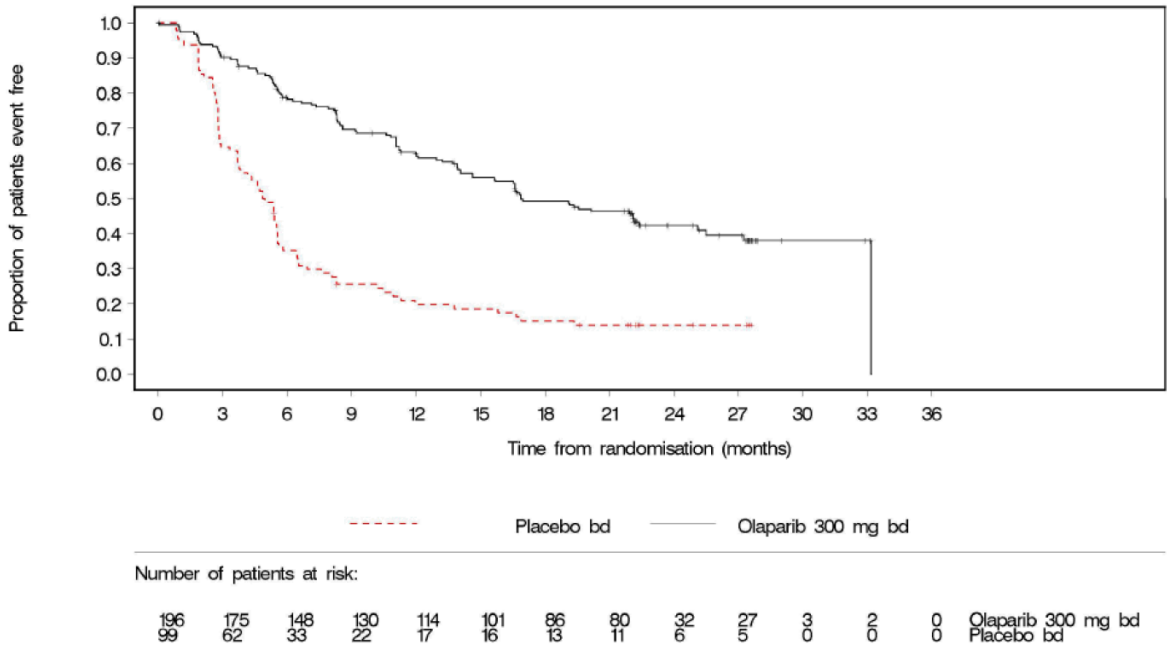


図 48　改変した RECIST ガイドライン又は CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（D0816C00002 試験）

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 176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 176　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 42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。

2.7.6.2.15.2.3.3 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。

2.7.6.2.15.2.4 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。

2.7.6.2.15.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.15.2.5.1 曝露状況

治験薬への曝露状況を表 177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 177 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 178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 178　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	5 (2.6)	[redacted]
	休薬回数：5 回	4 (2.1)	
	休薬回数：6 回	4 (2.1)	1 (1.0)
	休薬回数：7 回	2 (1.0)	[redacted]
	休薬回数：9 回	1 (0.5)	
	休薬回数：10 回以上	9 (4.6)	
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	25 (12.8)	[redacted]
	減量回数：3 回	3 (1.5)	
	減量回数：4 回	1 (0.5)	
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

2.7.6.2.15.2.5.2 有害事象

2.7.6.2.15.2.5.2.1 有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 179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 179 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]	
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

2.7.6.2.15.2.5.2.2 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 180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 180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 180　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 180　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 1 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 1 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 7 例（3.6%）、投与中止は 6 例（3.1%）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2.7.6.2.15.2.5.4.1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 3 例（1.5%）及び 2 例（1.0%）、[redacted]。重篤な有害事象はオラパリブ群で 1 例（0.5%）、[redacted]。

CTCAE グレード 3 以上の好中球数減少はオラパリブ群の 5 例（2.6%）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 4 例（2.1%）、2 例（1.0%）及び 1 例（0.5%）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2.7.6.2.15.2.5.4.1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 3 例（1.5%）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 6 例（3.1%）、減量は 3 例（1.5%）に認められ、投与中止は 1 例（0.5%）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 2 例（1.0%）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 2 例（1.0%）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 4 例（2.1%）、プラセボ群で 1 例（1.0%）、減量はオラパリブ群の 2 例（1.0%）、[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 2 例（1.0%）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 3 例（1.5%）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 2 例（1.0%）に認められ、[redacted]。疲労による休薬はオラパリブ群で 7 例（3.6%）、減量は 6 例（3.1%）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 6 例（3.1%）、[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 2 例（1.0%）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 6 例（3.1%）、[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 1 例（0.5%）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 1 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オラパリブ群で 2 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2.7.6.2.15.2.5.4.2項を参照のこと。

2.7.6.2.15.2.5.2.3 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。

2.7.6.2.15.2.5.2.4 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 181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 181　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	3 (1.5)	[redacted]
胃腸障害	16 (8.2)	6 (6.1)
腹痛	5 (2.6)	3 (3.0)
悪心	5 (2.6)	[redacted]
嘔吐	5 (2.6)	1 (1.0)
下痢	2 (1.0)	[redacted]
腸閉塞	2 (1.0)	1 (1.0)
口腔内潰瘍形成	2 (1.0)	[redacted]
口内炎	2 (1.0)	
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	2 (1.0)	[redacted]
臨床検査	9 (4.6)	3 (3.0)
好中球数減少	5 (2.6)	[redacted]
血小板数減少	2 (1.0)	
白血球数減少	2 (1.0)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (2.6)	1 (1.0)
胃癌	2 (1.0)	[redacted]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.5)	
呼吸困難	2 (1.0)	
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

2.7.6.2.15.2.5.2.5　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。[redacted]

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 3 例に肺臓炎が認められた。このうち 1 例は放射線性肺臓炎の悪化によるものであった。

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

2.7.6.2.15.2.5.3.1 死亡

死亡の要約を表 182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 182 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 182　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]	1 (1.0)
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]	1 (0.5)	[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]	2 (1.0)	
死亡理由不明	[redacted]	1 (1.0)

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

オラパリブ群の 1 例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、オラパリブ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。

プラセボ群の 1 例がプラセボ最終投与後 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（プラセボ最終投与後 442 日）に死亡した。

オラパリブ群の 2 例で病勢進行による死亡（死因：腸閉塞〔オラパリブ最終投与後 475 日〕、卵巣癌〔オラパリブ最終投与後 418 日〕）、プラセボ群の 1 例で原因不明（プラセボ最終投与後 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。

2.7.6.2.15.2.5.3.2　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 183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。各 1 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 18 例 9.2%、[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 183　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	9 (4.6)	[redacted]
貧血	7 (3.6)	
胃腸障害	8 (4.1)	5 (5.1)
腹痛	3 (1.5)	[redacted]
腸閉塞	3 (1.5)	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）	5 (2.6)	1 (1.0)
胃癌	2 (1.0)[b]	[redacted]
血管障害	2 (1.0)	1 (1.0)
深部静脈血栓症	2 (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。

2.7.6.2.15.2.5.3.3　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 184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 1 例（CTCAE グレード 5）、MDS 1 例（CTCAE グレード 4）、貧血 2 例

（CTCAE グレード 3）、腹痛、末梢性浮腫、筋力低下及び胃癌各 1 例（いずれも CTCAE グレード 3）、肺臓炎 1 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（6 例、3.1%）と悪心（1 例、0.5%）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 184　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	6 (3.1)	[redacted]
好中球減少症	2 (1.0)	
白血球減少症	1 (0.5)	
血小板減少症	1 (0.5)	1 (1.0)
胃腸障害	2 (1.0)	[redacted]
腹痛	1 (0.5)	
悪心	1 (0.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	
末梢性浮腫	1 (0.5)	
臨床検査	2 (1.0)	
赤芽球数増加	1 (0.5)	
好中球数減少	1 (0.5)	
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0)	
筋力低下	1 (0.5)	
四肢痛	1 (0.5)	
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	1 (0.5)	[redacted]
胃癌	1 (0.5)	
骨髄異形成症候群	1 (0.5)	
浸潤性乳管癌	[redacted]	1 (1.0)
精神障害	1 (0.5)	[redacted]
うつ病	1 (0.5)	

表 184　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	1 (0.5)	[redacted]
肺臓炎	1 (0.5)	
神経系障害	1 (0.5)	
注意力障害	1 (0.5)	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	

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。

2.7.6.2.15.2.5.3.4　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 185及び表 186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 185　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	41 (21.0)	[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	7 (3.6)	[redacted]
腹痛	6 (3.1)	2 (2.0)
下痢	6 (3.1)	[redacted]
白血球減少症	6 (3.1)	
無力症	4 (2.1)	1 (1.0)
呼吸困難	4 (2.1)	[redacted]
好中球数減少	4 (2.1)	
発熱	4 (2.1)	
血小板減少症	4 (2.1)	1 (1.0)
浮動性めまい	3 (1.5)	[redacted]
消化不良	3 (1.5)	
頭痛	3 (1.5)	1 (1.0)
腸閉塞	3 (1.5)	[redacted]
血小板数減少	3 (1.5)	
上腹部痛	2 (1.0)	1 (1.0)
咳嗽	2 (1.0)	[redacted]
食欲減退	2 (1.0)	
統合運動障害	2 (1.0)	
ウイルス性胃腸炎	2 (1.0)	
インフルエンザ	2 (1.0)	
末梢性浮腫	2 (1.0)	
発疹	2 (1.0)	
口内炎	2 (1.0)	
白血球数減少	2 (1.0)	

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 186　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	25 (12.8)	[redacted]
無力症	6 (3.1)	
疲労	6 (3.1)	
白血球減少症	3 (1.5)	
好中球減少症	3 (1.5)	
悪心	2 (1.0)	2 (2.0)
好中球数減少	2 (1.0)	[redacted]
血小板減少症	2 (1.0)	
白血球数減少	2 (1.0)	

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

2.7.6.2.15.2.5.3.5　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。

2.7.6.2.15.2.5.4　臨床検査値

2.7.6.2.15.2.5.4.1　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 2 例（1.0%）に認められたが、[redacted]。リンパ球数減少はオラパリブ群で 6 例（3.1%）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。

2.7.6.2.15.2.5.4.2 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 1 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。

2.7.6.2.15.2.5.4.3 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 1 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+++超であった。本患者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。

2.7.6.2.15.2.5.5 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。

2.7.6.2.15.3 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。