第 2 部　CTD の概要
一般名：オラパリブ
版番号：[redacted]

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

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
本概要内での取り決め 3
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 生体試料分析法 4
2.7.1.1.2.1 ヒト生体試料中の薬物濃度定量法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

表目次

表 1 臨床試験で使用した分析法の一覧 4
表 2 ヒト生体試料中のオラパリブ濃度測定法 5
表 3 臨床試験における QC 試料の測定結果 5
表 4 ISR 結果 5

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	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。）
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析
ISR	Incurred sample reanalysis
QC	品質管理

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれる。例えば、D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。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で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、その後は試験名を用いる（例えば、D081CC00006 試験は、本概要を通じて OlympiA 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一 2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるため当該表記による記載は避ける）。

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。試験報告書又は治験総括報告書では、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

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 2.7.3.2 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、OlympiA 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 3.5.1.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 5 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* 試験、進行固形癌患者を対象にした種々の第 I 相試験及び第 III 相試験において評価されている。

今回、オラパリブの効能・効果に「*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法」を追加するため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）で有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験は、十分な局所治療並びに術前化学療法又は術後化学療法を完了した *gBRCA* 遺伝子変異陽性（Myriad による検査で確認）HER2 陰性高リスク早期乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験（D081CC00006 試験［OlympiA 試験］）のみである。本臨床概要には OlympiA 試験で使用した製剤及び生体試料分析法について記載する。

なお、本申請での有効性及び安全性を評価する主たる試験である OlympiA 試験では市販用製剤と同等の第 III 相試験用製剤（150 mg 錠及び 100 mg 錠）を使用した。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。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

2.7.1.1.2.1 ヒト生体試料中の薬物濃度定量法

臨床試験で使用したヒト生体試料分析法の一覧を表 1 に示す。OlympiA 試験で使用した血漿中オラパリブ濃度測定法は、血漿試料に安定同位体で標識した[$^{2}H_{8}$]-オラパリブを内標準物質として添加し、固相抽出による前処理を行った後、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（HB-08-069 法及び OLBHPP 法：バリデーション報告書は既提出）でオラパリブを分離・検出しており、過去の承認申請時に提出した第 III 相試験で使用した分析法と同一である。オラパリブに関する各生体試料分析法の概要は表 2 に示す。

臨床試験で採取された実試料測定時に分析単位毎に Quality Control（QC）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 試料の測定値は分析報告書に記載した。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 reanalysis［ISR］）を行った場合は、結果を分析報告書に含めた。ISR 結果の概略を表 4 に示す。分析報告書は治験総括報告書に添付した。

表 1 臨床試験で使用した分析法の一覧

Study number	Analyte	Matrix	Method	Study validation report
D081CC00006 (OlympiA)	Olaparib	Plasma	HB-08-069	D2281KPV030 (0088/531) (already submitted at 1st JNDA)
			OLBHPP	8286749 (already submitted at 1st JNDA)

表 2 ヒト生体試料中のオラパリブ濃度測定法

Method (Laboratoy)	Analyte	Matrix	Report number	LLOQ (ng/mL)	Calibration range (ng/mL)
HB-08-069	olaparib	Plasma	D2281KPV030 (0088/531)	20.0	20.0 to 20,000
OLBHPP[a]	olaparib	Plasma	8286749	20.0	20.0 to 20,000

a Methods operated at [redacted] ([redacted]) Co. Ltd, OLBHPP equivalent to HB-08-069.
LLOQ lower limit of quantification.

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。

2.7.1.3 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

表 3 臨床試験における QC 試料の測定結果

Study number	Analyte	Matrix	Nominal QC concentration (ng/mL)	n	Accuracy (%)	Precision (%)
D081CC00006 (OlympiA)	Olaparib	Plasma (high range HB-08-069)[a]	60.0	12	100.5	3.5
			800	13	102.0	2.9
			14,000	13	100.7	2.0
		Plasma (high range OLBHPP)[b]	60.0	4	112.0	1.0
			800	4	106.9	2.4
			14,000	4	97.1	2.4

a Data for method HB-08-069
b Data for method OLBHPP
QC quality control.

表 4 ISR 結果

Study number	Analyte	Matrix	Number of ISR samples	Results within acceptable limits (%)
D081CC00006 (OlympiA)	Olaparib	Plasma (HB-08-069)	32	100
		Plasma (OLBHPP)	24	100

ISR incurred sample reproducibility.

第 2 部　CTD の概要
一般名：オラパリブ
版番号：[redacted]

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

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要内での取り決め 4
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 オラパリブの臨床薬理試験の目的及び範囲 6
2.7.2.1.2 ヒト生体試料試験の概観 6
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観 6
2.7.2.1.3.1 臨床薬物動態 6
2.7.2.1.3.2 薬力学 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 本概要における試験一覧 8
2.7.2.2.2 個々の臨床試験の概略 9
2.7.2.2.2.1 D081CC00006 試験（OlympiA 試験） 9
2.7.2.2.3 母集団解析 9
2.7.2.2.3.1 Olaparib-MS-09 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1 オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 11
2.7.2.3.1.1 人種 11
2.7.2.3.1.2 年齢 12
2.7.2.3.1.3 性別 12
2.7.2.3.1.4 体重 12
2.7.2.3.1.5 癌種 12
2.7.2.3.2 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 12
2.7.2.3.3 オラパリブの曝露－有効性／安全性の関係 12
2.7.2.3.3.1 曝露－有効性の関係 12
2.7.2.3.3.2 曝露－安全性の関係 13
2.7.2.3.3.2.1 オラパリブの主な有害事象に関するロジスティック回帰モデル（Olaparib-MS-09） 13
2.7.2.3.3.3 用量設定根拠 17
2.7.2.4 特別な試験 17
2.7.2.5 付録 18

表目次

表 1 本概要にデータを引用した臨床試験の一覧 8
表 2 本概要にデータを引用した母集団解析の一覧 8

表 3　第 III 相試験（OlympiA 試験、OlympiAD 試験、SOLO2 試験、SOLO3 試験及び PROfound 試験）におけるオラパリブの推定曝露量（幾何平均値［GCV］）..... 12
表 4　順序ロジスティック回帰モデルにおける 4 種の曝露量の影響度（目的関数の変化量）に関する比較結果..... 16
表 5　Olaparib-MS-09 で推定された定常状態での用量別のモデル予測 AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min,}$ 18

図目次

図 1　オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与時の血漿中オラパリブ濃度（母集団薬物動態モデルを用いた予測値と OlympiA 試験での実測値の比較）（Olaparib-MS-09）..... 11
図 2　貧血の重症度とオラパリブ曝露量との関係 14
図 3　疲労の重症度とオラパリブ曝露量との関係 15
図 4　貧血の重症度毎の dAUC に対する順序ロジスティック回帰曲線..... 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
acAUC	IDFS 判定時点あるいは有害事象発現時までの平均累積血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	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	1 日 2 回
BRCA	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。）
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	トラフ血漿中濃度
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
dAUC	有害事象発現時の投与間隔における平均血漿中濃度－時間曲線下面積
dC_{max}	有害事象発現時の最高血漿中濃度
dC_{min}	有害事象発現時のトラフ血漿中濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
gBRCA	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
GCV	幾何変動係数
HER2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
IDFS	浸潤性疾患のない生存期間
Ka	吸収速度定数
od	1 日 1 回
PFS	無増悪生存期間
tds	1 日 3 回

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれる。例えば、D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。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で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、その後は試験名を用いる（例えば、D081CC00006 試験は、本概要を通じて OlympiA 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D

コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一 2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるため当該表記による記載は避ける）。

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。試験報告書又は治験総括報告書では、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

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 2.7.3.2 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、OlympiA 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 3.5.1.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 5 参照」とする。

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）時及びその後に実施した製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出した *in vitro* 試験、進行固形癌患者を対象にした種々の第 I 相試験及び第 III 相試験において評価されている。

今回、オラパリブの効能・効果に「*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法」を追加するため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）で有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験は、十分な局所治療並びに術前化学療法又は術後化学療法を完了した *gBRCA* 遺伝子変異陽性（Myriad による検査で確認）HER2 陰性高リスク早期乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験（D081CC00006 試験［OlympiA 試験］）のみである。OlympiA 試験では、少数回の採血時点で血漿中オラパリブ濃度を評価した。

用量調節の必要性は、これまでに実施した母集団解析（Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03、Olaparib-MS-05、Olaparib-MS-06、Olaparib-MS-08 及び Olaparib-MS-09）における共変量解析に基づき検討された。最新の母集団解析は Olaparib-MS-09 であり、OlympiA 試験を含む錠剤が投与された第 III 相試験（PROfound 試験、SOLO3 試験、OlympiAD 試験、D081DC00008 試験）の成績を併合して解析が実施された。なお、上記母集団解析（Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03、Olaparib-MS-05、Olaparib-MS-06 及び Olaparib-MS-08）は過去の承認申請時に既提出である。また、安全性に関する曝露－反応解析は、アビラテロン酢酸エステルとオラパリブの併用療法を検討した D081DC00008 試験の成績を除く上記第 III 相試験の併合データを用いて更新した。

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 OlympiA 試験の成績を新たに提出する。表 1 に本項に記載した試験一覧を試験の種類、用量、剤形及び投与例数と共に示す。個々の試験結果の要約は 2.7.2.2 項に記載する。

2.7.2.1.3.1 臨床薬物動態

OlympiA 試験では少数回の採血時点で血漿中オラパリブ濃度を評価し、錠剤を投与した他の試験データと併合して母集団解析（Olaparib-MS-09）を実施し、薬物動態パラメータを推定した。

2.7.2.1.3.2 薬力学

Olaparib-MS-08 では、卵巣癌患者、乳癌患者、前立腺癌患者、及びその他の進行癌患者にオラパリブ錠剤を投与した試験（5 件の第 I 相試験：D081BC00001 試験（試験 01）、D0816C00004 試験（試験 04）、D0816C00007 試験（試験 07）、D0816C00008 試験（試験 08）、D0810C00024 試験（試験 24）、1 件の第 II 相試験（D081DC00008 試験）並びに 4 件の第 III 相試験（D0816C00002 試験［SOLO2 試験］、D0816C00010 試験［SOLO3 試験］、D0819C00003 試験

［OlympiAD 試験］及び D081DC00007 試験［PROfound 試験］）の成績（いずれも既提出）に基づき、オラパリブの母集団解析によりモデル構築を行った。Olaparib-MS-08 において、アビラテロン酢酸エステルが併用投与された D081DC00008 試験以外の試験成績に基づき、曝露量と安全性との関係を検討した。また、曝露量と有効性との関係は OlympiA 試験の成績に基づき検討した。これらの曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析の結果はそれぞれ 2.7.2.3.3.1 項及び 2.7.2.3.3.2 項に示した。解析に用いた有効性及び安全性データはそれぞれ臨床的有効性 2.7.3 及び臨床的安全性 2.7.4 を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本概要で引用した臨床試験及び母集団解析の一覧をそれぞれ表 1 及び表 2 に要約する。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 1　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

Study	Description	Dose (tablet strength), formulation	Number treated	Location of 'primary' CTD narrative and Module 5
Pivotal Phase III study in patients with *BRCA1/2* mutations and high risk HER2 negative early breast cancer who have completed local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy				
D081CC00006 (OlympiA)	A Phase III randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of olaparib vs placebo as adjuvant treatment	Olaparib: 300 mg bd (2 x 150 mg), tablet Matching placebo	Olaparib 300 mg bd: 921 Placebo: 915	2.7.3.2.2 項 5.3.5.1.1 項

bd　Twice daily; *BRCA*　breast cancer susceptibility gene; CTD　Common Technical Document; HER2　Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

表 2　本概要にデータを引用した母集団解析の一覧

Study	Abbreviated description	Data	Dose/formulation	Number used in the analysis	Location of 'primary' CTD narrative and Module 5
Population PKPD analysis (Olaparib-MS-09)	Olaparib population pharmacokinetic modeling, and exposure response analysis	D081BC00001, D0816C00004, D0816C00007, D0816C00008, D0810C00024, D0816C00002, D0816C00010, D0819C00003, D081DC00008, D081DC00007, D081CC00006	Single Dose: 100, 200, 250, 300, 350, 400 and 450 mg tablet. Multiple Dose: 400 mg od, 200, 250, 300, 350, 400, 450 mg bd, 200 and 250 mg tds tablet.	PK model: 659 PK-efficacy:69 PK-safety 645 (olaparib) & 180 (placebo)	2.7.2.2.3.1 項 5.3.3.5.1 項

bd　Twice daily; PK　Pharmacokinetic; PKPD　Pharmacokinetic/pharmacodynamics; tds　Three times a day

2.7.2.2.2 個々の臨床試験の概略

2.7.2.2.2.1 D081CC00006 試験（OlympiA 試験）

表題：十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク原発乳癌患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブの有効性と安全性を評価する無作為化二重盲検並行群間比較プラセボ対照多施設共同第 III 相試験

試験の概略は臨床的有効性 2.7.3.2.2 項を参照のこと。治験総括報告書は第 5 部 3.5.1 項を参照のこと。

2.7.2.2.3 母集団解析

OlympiA 試験の成績を過去の臨床試験成績と併合して、母集団解析（Olaparib-MS-09）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、曝露量と有効性又は安全性の評価項目の関連性を評価した。

2.7.2.2.3.1 Olaparib-MS-09

目的：

本母集団解析の目的は、

1 オラパリブ錠剤投与後の卵巣癌患者、乳癌患者、前立腺癌患者、及びその他の進行癌患者におけるオラパリブの血漿中濃度推移を個体間及び個体内変動とともに記述すること

2 薬物動態パラメータに対する共変量の影響を評価すること

3 曝露－反応解析に使用する患者の個体毎の曝露量を経験的ベイズ推定により得ること

4 安全性及び有効性指標に関して、オラパリブの曝露－反応関係を探索すること

であった。

方法：

卵巣癌患者、乳癌患者、前立腺癌患者、及びその他の進行癌患者にオラパリブ錠剤を投与した試験に基づき、オラパリブの母集団解析によりモデル構築を行った。5 件の第I相試験（試験 01、試験 04、試験 07、試験 08 及び試験 24）、1 件の第II相試験（D081DC00008 試験）並びに 5 件の第III相試験（SOLO2 試験、SOLO3 試験、OlympiAD 試験、PROfound 試験及び OlympiA 試験）で組み入れられた患者 590 例から得られた血漿中濃度データを解析に用いた。オラパリブ投与後に定量下限を上回る血漿中濃度が 1 時点以上で得られている患者を母集団薬物動態解析の評価可能例として扱った。血漿中オラパリブ濃度を記述するために過去に構築した母集団薬物動態モデル（Olaparib-MS-08：既提出）を解析に用いた。過去のモデルにおいて有意であった共変量（吸収速度定数［Ka］に対して錠剤含量、経口クリアランス［CL/F］に対して ECOG PS）に加え、ベースラインにおける年齢、クレアチニンクリアランス、肝機能、体重、人種、ECOG PS（CL/F 以外のパラメータに対して検討）、癌種、*BRCA* 遺伝子変異についても薬物動態パラメータへの影響を検討した。

曝露量と有効性（浸潤性疾患のない生存期間：IDFS）との関係性について、視覚的評価を行うとともに、Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った。曝露－有効性解析における患者の個体毎の曝露量には、最もよく使用されていた用量に基づく $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び AUC_{ss} 並びに IDFS 評

価時点までの平均累積血漿中濃度－時間曲線下面積（acAUC）を用いた。なお、曝露－有効性解析のデータセットにはOlympiA試験の69例のデータのみを含めた。

オラパリブ錠剤の投与時に10%超の発現割合で認められた副作用である貧血、好中球減少症、食欲減退、頭痛、味覚異常、悪心、嘔吐、疲労（無力症を含む）及び下痢を対象に曝露－安全性解析を行った。それぞれの指標について、視覚的評価を行い、ロジスティック回帰モデルによる解析を行った。曝露－安全性解析における患者の個体毎の曝露量には、有害事象発現時の最高血漿中濃度（dC_{max}）、トラフ血漿中濃度（dC_{min}）及び投与間隔における平均血漿中濃度－時間曲線下面積（dAUC）並びに有害事象発現時までの平均累積血漿中濃度－時間曲線下面積（acAUC）を用いた。なお、曝露－安全性解析のデータセットには、オラパリブ投与患者645例並びにOlympiA試験及びSOLO2試験のプラセボ投与患者180例を含めた。なお、アビラテロン酢酸エステルと併用されたD081DC00008試験の全患者は除外した。

結果：

オラパリブ錠剤の経口投与後の血漿中濃度データは投与薬物が0次速度によりデポジットコンパートメントに移行し、その後1次速度で循環系に到達する吸収過程を伴う線形2-コンパートメントモデルでよく記述できた。定常状態におけるクリアランスは単回投与時及び反復投与の投与初期と比べて20%低かった。錠剤とカプセル剤との併合データを用いた以前の解析（Olaparib-MS-08）で認められた共変量の影響は、錠剤のみのデータを用いた本解析においても認められ、一貫性があった。本解析で推定された影響を以下に要約する。

- ECOG PSスコアが0の患者と比べて、ECOG PSスコアが1の患者のCL/Fは21%低く、ECOG PSスコアが2以上の患者では51%低かった。
- Kaは錠剤含量に依存し、2種類の市販製剤を比較すると100 mg錠のKaは150 mg錠よりも大きく、吸収が速いことが示された。

年齢、体重、クレアチニンクリアランス、肝機能、性別、人種、癌種、*BRCA*遺伝子変異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いことが示された。

オラパリブ300 mg1日2回投与に対して、AUC_{ss}、$C_{ss,max}$及び$C_{ss,min}$のモデル予測値はそれぞれ47.2 µg·hr/mL、7.37 µg/mL及び1.48 µg/mL（いずれも幾何平均値）であり、過去の母集団解析（Olaparib-MS-08）における推定値と同程度であった。

有効性の指標であるIDFSについて、三分位点で区切ったオラパリブの曝露量（acAUC、AUC_{ss}、$C_{ss,max}$及び$C_{ss,min}$）毎にKaplan-Meier曲線を描き視覚的に評価したところ、オラパリブの曝露量とIDFSの間に明らかな傾向はないことが示された。また、Cox比例ハザードモデルによる解析の結果において、いずれの曝露量を用いた場合にもIDFSと統計学的に有意な相関関係は認められなかった。

曝露－安全性解析から、dC_{max}及びdAUCは順序ロジスティック回帰モデルにおける有害事象の最良な予測子であることが示された。すなわち、dC_{max}又はdAUCは貧血、食欲減退、疲労、悪心及び嘔吐に関する曝露－反応関係において統計学的に有意（$p<0.001$）であった。貧血は全ての曝露量の指標と有意な関係を示したが、味覚障害、頭痛及び好中球減少症の発現率増加はいずれの曝露量についても有意な関係が認められなかった。

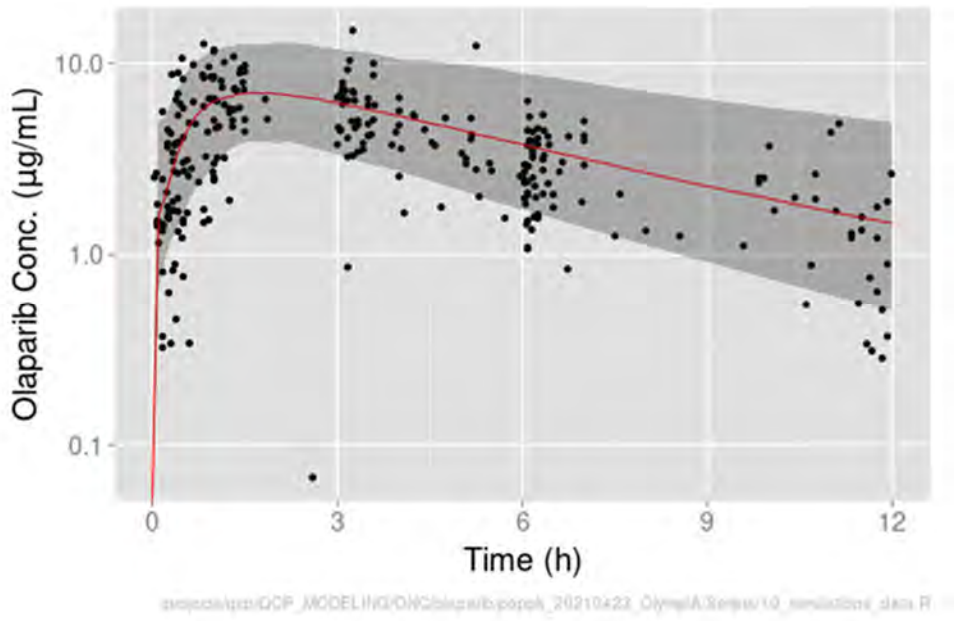
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ヒトにおけるオラパリブの薬物動態学的特性（吸収、分布、代謝及び排泄）は過去の承認申請時（主に初回申請時）に提出した複数の試験において評価され、明らかになっている。本項で

は、OlympiA 試験の成績を含めた複数試験の成績を併合して実施した母集団解析（Olaparib-MS-09）の結果に基づき考察する。

OlympiA 試験において乳癌患者にオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与したときに認められた血漿中オラパリブ濃度（実測値）は、過去の試験成績も併合して構築した母集団薬物動態モデルを用いて同一用量・用法で予測した血漿中オラパリブ濃度と一致していた（図 1 参照）。上記の母集団解析（Olaparib-MS-09）では、性別、人種、癌種、年齢及び体重はいずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。また、*BRCA* 遺伝子変異の有無も有意な共変量ではなかった。

図 1　　オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与時の血漿中オラパリブ濃度（母集団薬物動態モデルを用いた予測値と OlympiA 試験での実測値の比較）（Olaparib-MS-09）



The shaded area and dotted line represent the PK model predictions at 300mg bd from Olaparib-MS-09 (n=497) (2.5th, 50th and 97.5th percentiles). The black dots are the observed olaparib PK data in OlympiA after the 300 mg bd dose (n=69). Source: Olaparib-MS-09

2.7.2.3.1　　オラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

本項では、母集団解析（Olaparib-MS-09）で検討したオラパリブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響について、更新された所見を要約する。

2.7.2.3.1.1　　人種

Olaparib-MS-09 は、白人、日本人及び中国人等の患者を対象とした試験成績を用いて実施した。解析対象集団における各人種の割合は、白人が 78.3%、アジア人が 19.1%、その他人種（不明を含む）が 2.6%であった（Olaparib-MS-09 解析報告書の表 4 参照）。当該解析の結果、人種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。

2.7.2.3.1.2 年齢

Olaparib-MS-09 の解析対象集団における年齢分布は 19～86 歳の範囲を示し、その中央値は 57 歳であった（Olaparib-MS-09 解析報告書の表 5 参照）。当該解析において年齢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。

2.7.2.3.1.3 性別

Olaparib-MS-09 の解析対象集団は主に女性（80.1%）であった（Olaparib-MS-09 解析報告書の表 4 参照）。当該解析において、性別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。

2.7.2.3.1.4 体重

Olaparib-MS-09 の解析対象集団における体重分布は 34～150 kg の範囲を示し、その中央値は 69 kg であった（Olaparib-MS-09 解析報告書の表 5 参照）。当該解析において、体重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。

2.7.2.3.1.5 癌種

Olaparib-MS-09 の解析対象集団における癌種の内訳は、乳癌が 22.8%、卵巣癌が 51.1%、前立腺癌が 13.2%、その他の腫瘍が 12.9%であった（Olaparib-MS-09 解析報告書の表 4 参照）。解析の結果、癌種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。また、当該解析の中で、第 III 相試験（OlympiA 試験、OlympiAD 試験、SOLO2 試験、SOLO3 試験及び PROfound 試験）におけるオラパリブの曝露量を推定したところ、その幾何平均値及び幾何変動係数（GCV）は同程度であった（表 3 参照）。

表 3　第 III 相試験（OlympiA 試験、OlympiAD 試験、SOLO2 試験、SOLO3 試験及び PROfound 試験）におけるオラパリブの推定曝露量（幾何平均値［GCV］）

	OlympiA (N=69)	OlympiAD (N=36)	SOLO2 (N=91)	SOLO3 (N=80)	PROfound (N=72)
$C_{max,ss}$ μg/mL	6.18 (29.2%)	6.48 (40.2%)	6.83 (32.5%)	7.62 (24.7%)	7.33 (29.93%)
AUC_{ss} μg.h/mL	37.3 (38.7%)	42.4 (54.3%)	41.4 (42.1%)	49.8 (34.8%)	48.4 (44.1%)
$C_{min,ss}$ μg/mL	1.06 (65.5%)	1.38 (97. 1%)	1.19 (74.6%)	1.62 (69.5%)	1.61 (82.7%)

Data source: Table 12 in Olaparib-MS-09

2.7.2.3.2 オラパリブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

本項に記載する新たな成績は得られていない。

2.7.2.3.3 オラパリブの曝露－有効性／安全性の関係

2.7.2.3.3.1 曝露－有効性の関係

錠剤及びカプセル剤で臨床的に観察された有効性および安全性/忍容性に基づいて、第 III 相試験（OlympiA 試験、OlympiAD 試験、SOLO1 試験、SOLO2 試験、SOLO3 試験、POLO 試験及び

PROfound 試験）の推奨用量・用法としてオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回投与が選択された。これら第 III 相試験の全てで、主要評価項目を満たし、医師が選択した治療（OlympiAD 試験、SOLO3 試験及び PROfound 試験）又はプラセボ（OlympiA 試験、SOLO1 試験、SOLO2 試験、POLO 試験）と比較して、PFS における臨床的意義のある延長及び許容可能な忍容性が認められ、良好なベネフィット/リスク比が示された。

OlympiA 試験のオラパリブ投与群 69 例を用いた曝露－反応解析は限られた患者数における結果ではあったが、Cox 比例ハザードモデル解析において、いずれの曝露量（AUC_{ss}、$C_{ss,max}$、$C_{ss,max}$ 及び acAUC）を用いた場合にも IDFS と統計学的に有意な相関関係は認められなかった（Olaparib-MS-09）。

2.7.2.3.3.2 曝露－安全性の関係

単一の試験データ（SOLO2 試験：Olaparib-MS-03、OlympiAD 試験：Olaparib-MS-05）及び併合データ（第 I 相錠剤を投与した試験の併合：Olaparib-MS-02、錠剤及びカプセル剤を投与した試験の併合：Olaparib-MS-07、錠剤を投与した試験の併合：Olaparib-MS-08）を用いて曝露－反応解析を実施したところ、いずれの解析においてもオラパリブの曝露量と安全性評価項目との間に一貫した相関関係が認められた。なお、これら解析結果は過去の承認申請時に既提出である。

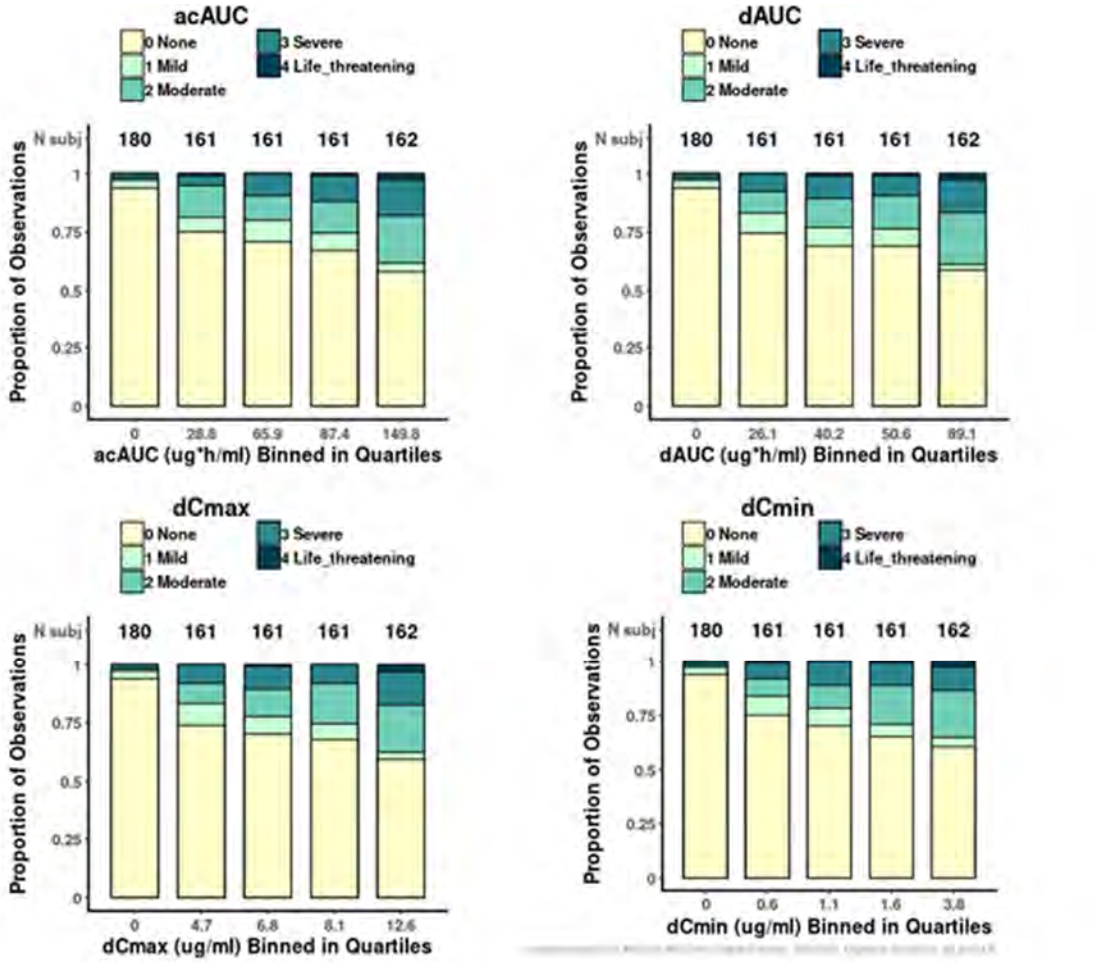
本項には、最新の曝露－反応解析である Olaparib-MS-09 において実施した、オラパリブの主な有害事象の CTCAE グレードに対するロジスティック回帰モデルの解析結果について記載する。

2.7.2.3.3.2.1 オラパリブの主な有害事象に関するロジスティック回帰モデル（Olaparib-MS-09）

Olaparib-MS-09 においてオラパリブの曝露量と有害事象との関係性を解析した。解析には Olaparib-MS-08 で用いたデータ（第 I 相試験 5 試験［試験 01、試験 04、試験 07、試験 08 及び試験 24］並びに第Ⅲ相試験 4 試験［SOLO2 試験、SOLO3 試験、OlympiAD 試験及び PROfound 試験］のオラパリブ錠剤投与時のデータ）を併合して用いた。また OlympiA 試験及び SOLO2 試験のプラセボ投与群のデータも解析に含めた。

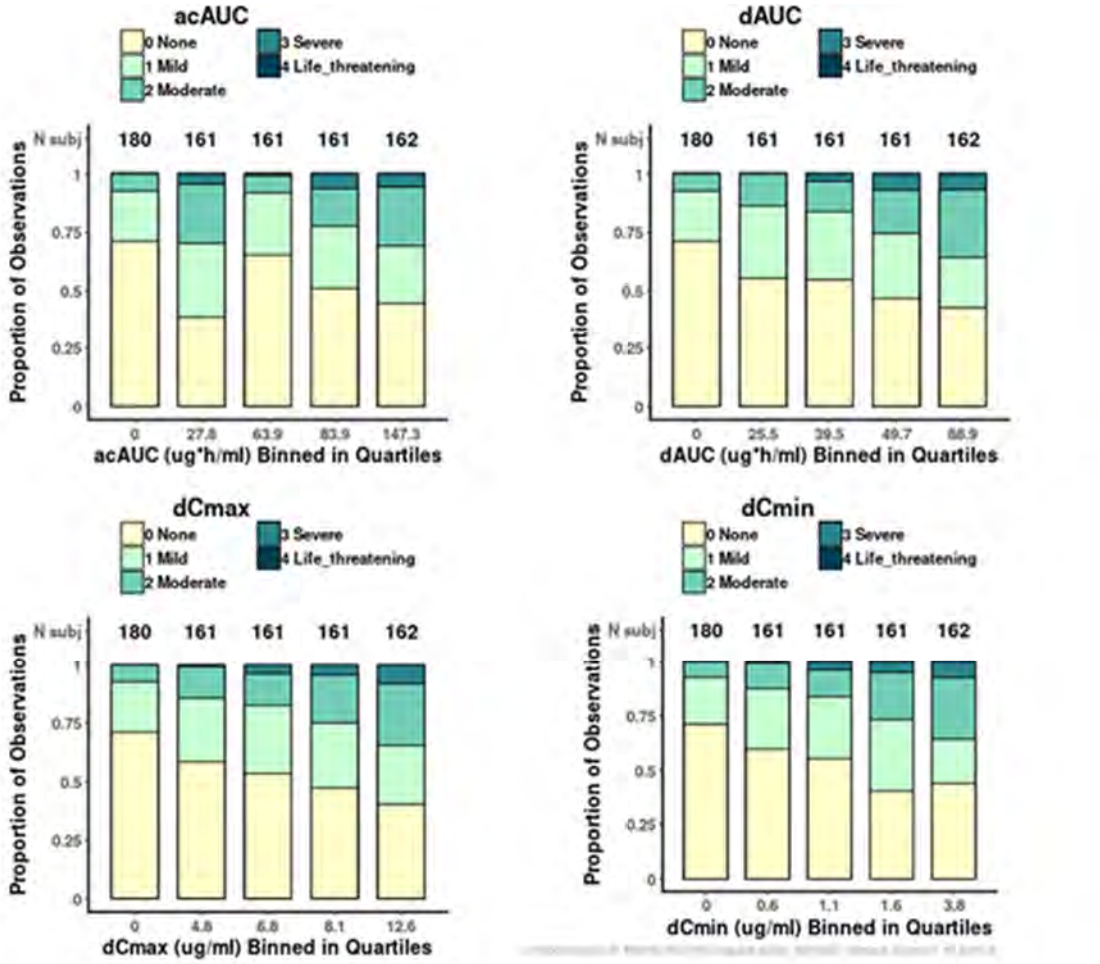
オラパリブを投与された患者 645 例並びに OlympiA 試験及び SOLO2 試験でプラセボを投与された患者 180 例を用いて、貧血、食欲減退、下痢、味覚異常、疲労、頭痛、悪心、好中球減少症及び嘔吐に対する曝露－安全性解析を行った。各有害事象に対して、個々の患者で最も重症度（CTCAE グレード 0：正常、1：軽症、2：中等症、3：重症、4：生命を脅かす）の高い事象の最初の発現日を解析に用いた。プラセボ投与群及びオラパリブ投与群の患者別に、有害事象の発現割合を事象毎及び重症度毎に要約したところ、概してオラパリブ投与患者のほうで有害事象発現割合がやや高い傾向にあった。dC_{max}、dC_{min}、dAUC 及び acAUC を用いて曝露量と有害事象との関係性を解析した。各有害事象について、曝露量と重症度との関係性を四分位点で区切ったオラパリブの曝露量毎に図示（比較対照としてプラセボ投与群も併示）することで視覚的に検討した（Olaparib-MS-09 解析報告書の図 13～図 21 参照）。貧血及び疲労はプラセボ投与群と比べて発現割合が高く、また発現割合はいずれの曝露量（dC_{max}、dC_{min}、dAUC 及び acAUC）との正の相関が示された（それぞれ図 2 及び図 3 参照）。食欲減退についても、曝露量の増加に伴う発現割合の増加が認められた。悪心と嘔吐については、オラパリブ投与群でより発現割合が高かったが、発現割合や重症度と曝露量との明確な関連性は認められなかった。下痢、味覚異常、頭痛及び好中球減少症についても曝露量との明確な関連性は認められなかった。

図 2　　貧血の重症度とオラパリブ曝露量との関係



Note: The 5 vertical bars from left to right represent the placebo, the first, second, third, and fourth quartile of considered olaparib exposure metric, respectively. Within each vertical bar, the stacked segment bars from bottom to top with different colors represent fractions of observed maximum individual AE Grade from 0 (None) to 4 (Life threatening). Above each bar the number of unique subjects contributing to each vertical bar is shown. The numeric values on the x axis represent the mean of the considered exposure metric within the bin.
acAUC: average cumulative AUC at the day of observed adverse event; dAUC/dC_{max}/dC_{min}: AUC/C_{max}/C_{min} at the day observed adverse event.

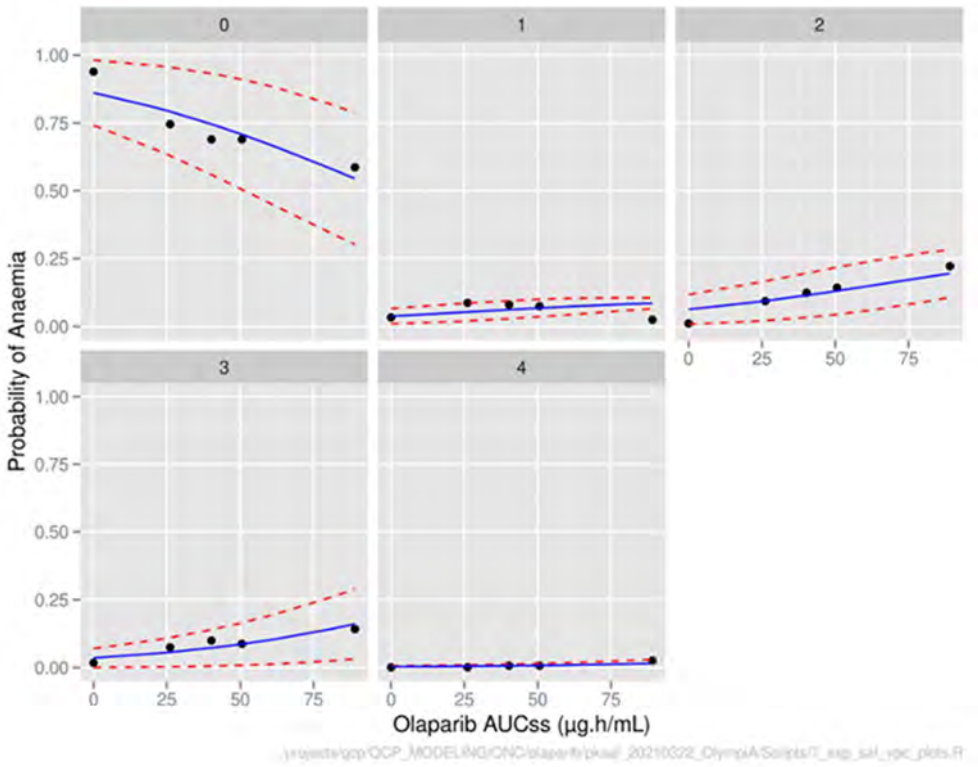
図 3　　疲労の重症度とオラパリブ曝露量との関係



Note: The 5 vertical bars from left to right represent the placebo, the first, second, third, and fourth quartile of considered olaparib exposure metric, respectively. Within each vertical bar, the stacked segment bars from bottom to top with different colors represent fractions of observed maximum individual AE Grade from 0 (None) to 4 (Life threatening). Above each bar the number of unique subjects contributing to each vertical bar is shown. The numeric values on the x axis represent the mean of the considered exposure metric within the bin.
acAUC: average cumulative AUC at the day of observed adverse event; dAUC/dC_{max}/dC_{min}: AUC/C_{max}/C_{min} at the day observed adverse event.

順序ロジスティック回帰モデルによって、有害事象の重症度とオラパリブ曝露量（dAUC、dC_{max}、dC_{min} 及び acAUC）との関連性について統計学的評価を行った（有意水準として 0.001 を使用）。解析の結果、貧血、食欲減退、疲労、悪心、嘔吐、下痢、頭痛及び味覚異常に関しては、少なくともオラパリブのいずれかの曝露量と弱い曝露－反応関係が示された。貧血は検討した曝露量のいずれとも有意な関係を示した一方で、味覚障害、頭痛、好中球減少症の発現率増加はいずれの曝露量についても有意な関係が認められなかった。本解析で示されたオラパリブ曝露量と有害事象との関係性は過去の解析結果（Olaparib-MS-08）と一貫していた。貧血と dAUC との予測回帰曲線を図 4 に示す。その他の回帰曲線については Olaparib-MS-09 解析報告書の付録 K を参照のこと。

図 4　　貧血の重症度毎の dAUC に対する順序ロジスティック回帰曲線



Each panel shows each AE Grade. Black solid lines represent mean predicted probability and red dashed lines represent the 95th prediction interval. Source reference: Appendix K Figure 1 from Olaparib-MS-09

目的関数の変化量に基づくと、dC_{max} 及び dAUC が頭痛及び好中球減少症を除くほとんどの有害事象に対する最良の予測子であった（表 4 参照）

表 4　　順序ロジスティック回帰モデルにおける 4 種の曝露量の影響度（目的関数の変化量）に関する比較結果

Preferred term of AEs	acAUC	dAUC	dCmax	dCmin
Anemia	-59.74	-58.26	-60.65	-37
Decreased appetite	-14.77	-26.4	-26.09	-17.71
Diarrhea	-3.12	-7.33	-11.39	-3.88
Dysgeusia	-1.6	-0.54	-2.37	-0.31
Fatigue	-21.86	-39.71	-41.93	-31.93
Headache	-0.11	-0.54	-0.15	-1.73
Nausea	-20.68	-20.57	-47.13	-17.62
Neutropenia	-0.6	0	-0.29	0
Vomiting	-9.27	-24.42	-28.68	-16.54

Delta objective function calculated relative to a model without exposure metric included but with the same covariates. The objective functions were calculated as -2xLogLikelihood. Results rounded to 2 digits.

各有害事象の重症度の発現確率に対して行った曝露量と他の予測子の統計学的な検討結果の詳細は、Olaparib-MS-09 解析報告書を参照のこと。

2.7.2.3.3.3 用量設定根拠

OlympiA 試験におけるオラパリブ（錠剤）の用量・用法は 300 mg 1 日 2 回投与を選択した。この用量・用法は進行固形癌患者（主に卵巣癌患者）を対象とした試験 24 における当該用量・用法でのベネフィット・リスク評価に基づくものである。試験 24 では、300 mg 1 日 2 回投与に比べ 400 mg 1 日 2 回投与の方が腫瘍増殖に対する効果が数値的に高かったものの、400 mg 1 日 2 回投与では忍容性が良好ではなかった。試験期間中に貧血の治療を目的として輸血を 1 回以上受けた患者数は 300 mg 1 日 2 回投与（39%）に比べて、400 mg 1 日 2 回投与（65%）の方が高かった。なお、CTCAE グレード 3 以上の貧血は、400 mg 1 日 2 回投与で 29%、300 mg 1 日 2 回投与で 22%の患者で認められた。オラパリブの減量及び休薬の回数は 300 mg 1 日 2 回投与（それぞれ 22%及び 44%）と比較して、錠剤 400 mg 1 日 2 回投与（それぞれ 65%及び 59%）の方がいずれも多かった。安全性データを総合すると、錠剤 400 mg 1 日 2 回投与の忍容性プロファイルは長期投与に適していないと考えられ、オラパリブ単独投与の第 III 相試験の用量・用法として 300 mg 1 日 2 回投与が推奨された。

異なる癌種を対象に実施した複数の臨床試験（卵巣癌患者を対象にした SOLO1 試験、SOLO2 試験及び SOLO3 試験、乳癌患者を対象にした OlympiA 試験及び OlympiAD 試験並びに前立腺癌患者を対象にした PROfound 試験）においてオラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性が評価された。現時点までに、上記試験のいずれにおいてもオラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回投与時に良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され、有効性が裏付けられるとともに、忍容性プロファイルは許容可能であることが示された。OlympiA 試験において、休薬及び減量に至った有害事象の発現割合（それぞれ 31.4%及び 22.5%）は錠剤 300 mg 1 日 2 回投与時の安全性併合解析データにおける発現割合（それぞれ 38.1%及び 22.6%）と同程度であった。このことから、300 mg 1 日 2 回投与は卵巣癌患者、前立腺癌患者及び乳癌患者のいずれにおいても忍容であり、長期投与に適した用量・用法であることが示された。

以上の成績及びオラパリブの体内動態及び安全性に癌種による影響が認められなかったことを考慮すると、単独療法としてのオラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与が *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法に適した用量・用法であることが示された。

2.7.2.4 特別な試験

本項に記載する試験はない。

2.7.2.5 付録

表 5 Olaparib-MS-09 で推定された定常状態での用量別のモデル予測 AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min,}$

	Exposure parameter	Geometric mean	Geometric CV%	Min	Max
300 mg (N=497)	AUC_{ss} (µg.h/mL)	47.2	45.2	13.2	182
	$C_{ss,max}$(µg/mL)	7.37	35.0	2.22	23.5
	$C_{ss,min}$(µg/mL)	1.48	73.4	0.29	10.4

AUC_{ss} Steady-state area under concentration time curve; bd twice daily; $C_{ss,max}$ Maximum concentration at steady-state; $C_{ss,min}$ Minimum concentration at steady-state ; N number of subjects; Min Minimum; Max Maximum.

Data Source: Table 11 from Olaparib-MS-09 in Module 5.3.3.5.1

第 2 部　CTD の概要

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

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

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
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
2.7.3.1.1.1 乳癌 9
2.7.3.1.1.2 乳癌における *BRCA* 遺伝子変異 9
2.7.3.1.1.3 アンメット・メディカル・ニーズ 10
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試験方法の概要 11
2.7.3.1.3.1 OlympiA 試験の対象患者集団の選択 12
2.7.3.1.3.2 無作為割付けと盲検化 13
2.7.3.1.3.3 対照薬の選択 14
2.7.3.1.3.4 投与期間 14
2.7.3.1.3.5 オラパリブの用量 14
2.7.3.1.3.6 有効性の評価項目 14
2.7.3.1.3.6.1 主要評価項目に関する方法論的／統計学的検討事項 15
2.7.3.1.3.6.2 有効性の副次的評価項目 17
2.7.3.1.3.6.3 OlympiA 試験における統計学的検定手順及び多重性の調整 18
2.7.3.1.3.6.4 健康関連の生活の質 20
2.7.3.1.3.7 新型コロナウイルス感染症が試験結果に影響を及ぼす可能性 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 臨床試験一覧表 22
2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述 23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.3.1 OlympiA 試験（生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者を対象とした第 III 相試験） 27
2.7.3.3.1.1 試験デザイン 27
2.7.3.3.1.2 主要目的 29
2.7.3.3.1.3 主な副次的目的 29
2.7.3.3.1.4 主な選択基準／除外基準 29
2.7.3.3.1.4.1 主な選択基準 29
2.7.3.3.1.4.2 主な除外基準 31
2.7.3.3.1.5 解析方法 31
2.7.3.3.1.6 感度解析 32
2.7.3.3.1.7 サブグループ解析 33
2.7.3.3.1.8 *BRCA* 遺伝子変異状態 34
2.7.3.3.1.9 患者の内訳 35
2.7.3.3.1.10 患者背景及びベースライン特性 37

2.7.3.3.1.10.1 人口統計学的特性 37
2.7.3.3.1.10.2 ベースラインの患者特性 38
2.7.3.3.1.10.3 疾患特性 39
2.7.3.3.1.11 治験実施計画書からの逸脱 45
2.7.3.3.1.12 全般的な曝露状況 45
2.7.3.3.1.13 有効性の結果 46
2.7.3.3.1.13.1 浸潤性疾患のない生存期間（主要評価項目） 49
2.7.3.3.1.13.2 遠隔無病生存期間 53
2.7.3.3.1.13.3 全生存期間 54
2.7.3.3.1.13.4 イベント発現後の治療 55
2.7.3.3.1.13.5 無作為割付け後に発現した悪性腫瘍 56
2.7.3.3.1.13.6 臨床転帰の評価／生活の質 57
2.7.3.3.2 部分集団における結果の比較 60
2.7.3.3.2.1 Mature cohort における浸潤性疾患のない生存期間の解析 60
2.7.3.3.2.2 サブグループ解析 61
2.7.3.3.2.3 Myriad により生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異が確認された患者のデータ 66
2.7.3.3.2.4 主なサブグループにおける浸潤性疾患のない生存期間のベースライン及び有効性データ 67
2.7.3.3.2.4.1 層別因子のサブグループにおける浸潤性疾患のない生存期間 67
2.7.3.3.2.4.2 ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせた臨床サブグループにおける浸潤性疾患のない生存期間 71
2.7.3.3.2.4.3 層別因子のサブグループ及びホルモン受容体の状態（治験実施医療機関による評価）と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせたサブグループにおける主なベースライン特性 75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 76

表目次

表 1 OlympiA 試験の試験デザインの概要 12
表 2 術後薬物療法としての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 22
表 3 OlympiA 試験：患者の内訳 - 全患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 35
表 4 OlympiA 試験：人口統計学的特性 - FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 37
表 5 OlympiA 試験：患者特性 - FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 39
表 6 OlympiA 試験：ベースラインの患者特性及び疾患特性 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 40
表 7 OlympiA 試験：ベースラインの原発乳癌の病理学的特性 - FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 42

表 8 OlympiA 試験：主な有効性の結果の要約（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 47
表 9 OlympiA 試験：最初の浸潤性疾患のない生存期間イベントの種類 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 49
表 10 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の感度解析 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 52
表 11 OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の感度解析 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 54
表 12 OlympiA 試験：無作為割付け後に発現した悪性腫瘍 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 56
表 13 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の解析 - Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 60
表 14 OlympiA 試験：層別因子別の浸潤性疾患のない生存期間（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 67
表 15 OlympiA 試験：ホルモン受容体の状態及び前治療としての化学療法別の浸潤性疾患のない生存期間 - FAS、中央の病理学的評価及び Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 72

図目次

図 1 OlympiA 試験の多重検定手順 19
図 2 OlympiA 試験のフローチャート 28
図 3 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 51
図 4 OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 53
図 5 OlympiA 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 55
図 6 OlympiA 試験：EORTC QLQ-C30 悪心及び嘔吐症状のスコア - PRO 解析対象集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 59
図 7 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 61
図 8 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間のサブグループ別フォレストプロット - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 63
図 9 OlympiA 試験：遠隔無病生存期間のサブグループ別フォレストプロット - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 65
図 10 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - トリプルネガティブ乳癌患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 68

図 11 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）..... 68
図 12 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 前治療が術前化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 69
図 13 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 前治療が術後化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 69
図 14 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 白金製剤による前治療ありの患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 70
図 15 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 白金製剤による前治療なしの患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 70
図 16 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 – トリプルネガティブ乳癌かつ前治療が術後化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 73
図 17 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - トリプルネガティブ乳癌かつ前治療が術前化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 73
図 18 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 74
図 19 OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術前化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 74

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
AJCC	米国癌合同委員会
AML	急性骨髄性白血病
BIG	乳癌国際研究グループ
BRCA	乳癌感受性遺伝子
CI	信頼区間
CNS	中枢神経系
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPS&EG	臨床病期（CS）、エストロゲン受容体状態（E）、核グレード（G）及び治療後の病理的病期（PS）- 疾患スコア評価システム
CRF	症例報告書
CT	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTD	コモン･テクニカル･ドキュメント
DCO1	2020 年 3 月 27 日：OlympiA 試験の主要解析のデータカットオフ
DCO2	2021 年 7 月 12 日：安全性最新報告での OlympiA 試験のデータカットオフ
DDFS	遠隔無病生存期間
DFS	無病生存期間
DNA	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	電子症例報告書
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 item module
ER	エストロゲン受容体
FACIT-Fatigue	慢性疾患治療の機能評価－疲労感スケール
FAS	最大解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
FISH	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
G-T	Grambsch‑Therneau
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	ハザード比
HRQoL	健康関連の生活の質
IDFS	浸潤性疾患のない生存期間
IDMC	独立データモニタリング委員会
IHC	免疫組織化学
ISH	in situ ハイブリダイゼーション
MDS	骨髄異形成症候群

略語及び専門用語	用語の説明
MMRM	反復測定混合モデル
MRI	磁気共鳴画像診断
MTP	多重検定手順
OS	全生存期間
PARP	ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ
pCR	病理学的完全奏効
PgR	プロゲステロン受容体
PRO	患者の自己評価による医療効果
PS	Performance status
QoL	生活の質
RMST	Restricted mean survival time
SAP	統計解析計画書
STEEP	standardised terms for efficacy endpoints
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
vs	対
VUS	意義不明の変異

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

オラパリブの開発プログラムには、D0810C0000X/KU36-XX のように 2 つの試験番号が付与されている試験が多く含まれる。例えば、D0810C00010 試験には KU36-37 という試験コードも付与されている。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で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、その後は試験名を用いる（例えば、D081CC00006 試験は、本概要を通じて OlympiA 試験と呼ぶ）。名称のない試験は、最初の引用時に D コードを用い、その後は D コードの最後の 2 桁の数字を使って「試験 XX」のように示す（ただし、同一 2 桁数字になる試験が複数あるような場合は、混乱を招く可能性があるため当該表記による記載は避ける）。

BRCA 関連用語

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

- 生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異に特に言及する際は、g*BRCA*m という略語を使用する。
- 腫瘍細胞で *BRCA* 遺伝子変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子変異であることを示す t*BRCA*m という略語を使用する。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 遺伝子変異を有し、g*BRCA* 遺伝子変異がないことが判明している患者については、体細胞に *BRCA* 遺伝子変異があることを示す s*BRCA*m という略語を使用する。

- 機能喪失を生じる *BRCA* 遺伝子変異を有する患者は、*BRCA* 遺伝子変異陽性（*BRCA*mutated）に分類し（略称 *BRCA*m）、生殖細胞系列の場合は g*BRCA*m 又は cf*BRCA*m/ct*BRCA*m（血液／血中循環腫瘍 DNA［ctDNA］検査により検出）、腫瘍細胞の場合は g*BRCA*m 又は s*BRCA*m（組織検査により検出）で示す。
  - Myriad による検査で確認された機能喪失を生じる遺伝子変異は、「機能喪失を生じる遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）」とする。
- 意義不明の *BRCA* 遺伝子変異（VUS）を有する患者については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS、t*BRCA* VUS 又は cf*BRCA* VUS）とする。
- *BRCA* 遺伝子野生型又は *BRCA* 遺伝子多型を有する患者は、*BRCA* 遺伝子野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。血液又は腫瘍検体で検出された場合は、それぞれ g*BRCA* 遺伝子野生型（g*BRCA*wt）又は t*BRCA* 遺伝子野生型（t*BRCA*wt）に分類する。
- 機能喪失を生じない *BRCA* 遺伝子変異の患者集団は、non-*BRCA*m に分類する。血液検査又は腫瘍検査を用いて機能喪失を生じないことが確認された患者集団は、それぞれ non-g*BRCA*m 又は non-t*BRCA*m に分類する。*BRCA*wt/VUS という略語も使用可能ではあるが好ましくない。
  - Myriad のコンパニオン診断薬を用いた g*BRCA* 遺伝子検査又は同社の Clinical Laboratory Improvement Amendments（米国における臨床検査室改善法）認証検査施設で実施する g*BRCA* 遺伝子検査のいずれかで検査された患者集団については、Myriad g*BRCA* という略語を使用する。また、これらの検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については Myriad g*BRCA*m という略語を使用する。

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。

CTD のモジュール間の相互参照

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 2.7.3.2 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、OlympiA 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、OlympiA 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

2.7.3.1.1.1 乳癌

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

早期乳癌（I 期～III 期）とは、所属リンパ節への浸潤の有無に関わらず乳房に病変が限定された癌であり、遠隔転移を認めないものと定義される。I 期～III 期の乳癌に対する治療は通常、外科手術と放射線治療からなり、再発リスクの高い患者には、これらの治療に化学療法が術前又は術後に併用される（それぞれ、術前化学療法又は術後化学療法）。内分泌療法や抗 HER2 療法を含む他の治療法が、ER 及び／又は PgR、並びに HER2 の状態に応じて追加される。しかしながら、乳房に病変が限定された早期乳癌女性患者の約 30%、更にリンパ節転移を認める早期乳癌女性患者の約 75%で最終的に再発が認められる（Rosen et al 1989）。これは、完全切除術後にも致死的な転移につながる微小転移病変の存在を示唆している。

2.7.3.1.1.2 乳癌における *BRCA* 遺伝子変異

BRCA 遺伝子変異陽性乳癌では HER2 陰性乳癌が最も多く、ER 及び／又は PgR 陽性、TNBC のいずれかとなる。HER2 陽性の *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌も認められるものの稀である（Evans et al 2016、Mavaddat et al 2012、Winter et al 2016）。

HER2 陰性乳癌は、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌、又は ER 及び／又は PgR 陰性 HER2 陰性乳癌（TNBC）で構成される。TNBC は、IHC 法による検査で ER 及び PgR の発現がみられず（陽性腫瘍細胞の割合が 1%未満）、HER2 の発現又は増幅も認められない（IHC スコア 0、1+又は 2+/FISH 法で増幅検出されず）ことにより定義され、乳癌全体の約 12～17%を占める。内分泌療法及び HER2 に対する標的薬は TNBC 患者の治療選択肢とならないため、これらの患者には化学療法が全身療法の主な選択肢とされてきた。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の乳癌は、IHC 法による検査で ER 及び／又は PgR の発現（陽性腫瘍細胞の割合が 1%以上）がみられ、かつ HER2 が陰性（IHC スコア 0、1+又は 2+/FISH 法で増幅検出されず）である場合と定義される（Hammond et al 2010）。ホルモン受容体陽性の早期乳癌患者はいずれも、内分泌療法の適応となる。ER 及び／又は PgR 陽性乳癌の中でも、悪性度が高い、腫瘍径が大きい（2 cm 以上）、病理学的にリンパ節転移がみられる及び／又は再発スコアが高い（OncotypeDX21 遺伝子検査又は他の多遺伝子検査に基づく）など、高リスクの特性を示す早期乳癌患者には術前／術後化学療法の追加も推奨されている（NCCN Guidelines 2021a）。

g*BRCA* に変異が生じると、乳癌の発症リスクが増大する（Antoniou et al 2003、Kuchenbaecker et al 2017）。g*BRCA* 遺伝子変異に伴う乳癌は発症年齢が若く（Mavaddat et al 2012）、このことは、D081CC00006 試験（OlympiA 試験）で対象患者の術前／術後化学療法完了後の無作為割付け時の年齢中央値が 42 歳であり（Tutt et al 2021）、D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）で対象患

者である進行／転移性乳癌患者の無作為割付け時の年齢中央値が 45 歳であったことからも明らかである（Robson et al 2017）。

BRCA1 遺伝子変異陽性乳癌の約 70%は TNBC である。一方、*BRCA2* 遺伝子変異陽性乳癌は ER 及び／又は PgR 陽性である割合が高い（Mavaddat et al 2012、Song et al 2020）。

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

2.7.3.1.1.3 アンメット・メディカル・ニーズ

外科手術及び術前／術後補助療法を実施しても、早期乳癌患者の一部はその後に再発・転移を来し、長期的な予後は不良である。一方で長期的な予後が良好で術前／術後補助療法による治癒が望める患者にとっては、不要な治療に伴う毒性を回避することが重要であるため、追加治療を要する高リスク患者を適切に特定することが肝要である。再発リスクが高いと考えられる早期乳癌の治療にあたって最適な治療戦略を立てることは、患者の疾病負担を軽減するために極めて重要である。

HER2 陽性乳癌患者には多数の標的治療の選択肢がある一方、HER2 陰性乳癌患者の標的治療の選択肢は限られている。早期 TNBC 患者は、標準的なアントラサイクリン系／タキサン系薬剤による術前／術後化学療法を受けても、相当の割合（30～40%）の患者で転移が認められ、最終的に癌により死亡する（Haffty et al 2006、Nielsen et al 2004、Tan et al 2008）。

内分泌療法及び HER2 標的薬は早期 TNBC 患者の治療選択肢とならないため、これらの患者には術前／術後化学療法が全身療法の主な選択肢となる。術前化学療法を受けた TNBC 患者でも、手術時点で残存病変が存在する（non-pCR）場合は再発のリスクが高く、生存転帰が不良である。TNBC で術前／術後化学療法を実施後も、最初の数年以内の早期に再発するリスクがあり、ひとたび再発すると肺及び肝臓等の重要臓器や脳にまで病変が広がりやすく、他のサブタイプの乳癌よりも OS 中央値が有意に短い（Lin et al 2008、Bianchini et al 2016）。

全ての ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性早期乳癌患者には内分泌療法が行われるが、中でも、悪性度が高い、腫瘍径が大きい（2 cm 以上）、病理学的にリンパ節転移がみられる及び／又は再発スコアが高い（OncotypeDX21 遺伝子検査又は他の多遺伝子検査に基づく）など、高リスクの特性を示す早期乳癌患者には術前／術後化学療法の追加も推奨されている（NCCN Guidelines 2021a）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性で術前化学療法後に pCR に達しなかった患者の場合、高悪性度（グレード 3）の腫瘍の患者では non-pCR の TNBC 患者の場合と同様、長期的な予後が不良とされている（Cortazar et al 2014）。

BRCA 遺伝子変異を有する患者は、乳癌患者の中でも特異な患者集団である。*BRCA* 遺伝子の変異により相同組換え修復機能不全を有する腫瘍が生じるため、合成致死と呼ばれるプロセスを利用した PARP 阻害薬による術後薬物療法が適切となる。以上より、*BRCA* 遺伝子変異を有する HER2 陰性高リスク早期乳癌患者において、再発リスクを低減し長期的な予後を改善するための分子標的薬による術後薬物療法の開発が強く望まれている。

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、OlympiA 試験の有効性データ（IDFS、DDFS、OS 並びに対側乳癌［浸潤性及び非浸潤性］、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現）及び HRQoL データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）を示す。アストラゼネカ社は、これらのデータは以下に示す米国及び欧州において申請する効能又は効果（案）を裏付けると考える。

米国及び欧州における効能又は効果（案）*：Olaparib is indicated as monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with *BRCA* mutated HER2 negative, high risk early breast cancer who have previously been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

*詳細は提出する添付文書案に記載する。

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

効能又は効果（案）を裏付けるエビデンスについては、臨床に関する概括評価 2.5.4.3 項を参照のこと。

米国及び欧州における用法及び用量（案）：通常、オラパリブとして 1 回 300 mg（150 mg 錠×2 錠）を 1 日 2 回（1 日総投与量 600 mg）、経口投与する。100 mg 錠は減量を行う場合に用いることができる。

推奨投与期間は、合計 1 年間又は疾患再発のいずれか早い時点までとする。ホルモン受容体陽性乳癌患者は、地域のガイドラインに従い内分泌療法を併用すること。

減量：有害事象を管理するために休薬が可能であり、減量の検討も可能である。推奨される減量投与量は 250 mg 1 日 2 回（150 mg 錠×1 錠+100 mg 錠×1 錠、1 日総投与量 500 mg）である。更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 日総投与量 400 mg）が推奨される。

申請効能又は効果に関する試験

オラパリブの効能又は効果並びに用法及び用量を変更する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を裏付ける有効性及び安全性の評価は、OlympiA 試験に基づいている。OlympiA 試験は、十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法として、プラセボとの比較によりオラパリブの有効性及び安全性を評価するための無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。本試験には、合計 1,836 例がオラパリブ（300 mg 1 日 2 回投与）又はプラセボに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。申請効能又は効果を裏付けるエビデンスについては、臨床に関する概括評価 2.5.4.3 項にも記載した。

2.7.3.1.3　　重要な試験デザインの特徴及び試験方法の概要

本項では、OlympiA 試験の重要な試験デザインの特徴を示す。OlympiA 試験の試験デザインの概要を表 1 に示す。試験デザインの詳細は第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 1　　OlympiA 試験の試験デザインの概要

	D081CC00006 OlympiA
Population	Patients with g*BRCA1*m or g*BRCA2*m and HER2 negative high-risk early breast cancer who had completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Patients had histologically confirmed non-metastatic primary invasive adenocarcinoma of the breast that was one of the 2 following phenotypes: (a) TNBC or (b) ER and/or PgR positive, HER2 negative early breast cancer.
Genetic testing	Patients were to have a documented germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2* that was predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function). Local g*BRCA* testing results, if available, were used for establishing eligibility; if local g*BRCA* testing results were not available, central testing was provided.
Olaparib dose	300 mg bd (tablet formulation)
Comparator	Placebo
Randomisation	Randomisation was 1:1 (olaparib:placebo). Randomisation was stratified by hormone receptor status (ER and/or PgR positive, HER2 negative versus TNBC), prior neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, and prior platinum use for breast cancer (yes versus no).
Primary endpoint	IDFS, defined as the time from randomisation to date of first recurrence, where recurrence is defined (per STEEP definition) as loco-regional, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, second primary non-breast invasive malignancy, or death from any cause.
Secondary efficacy endpoints	DDFS; OS; incidence of contralateral invasive breast cancer, contralateral non-invasive breast cancer, new primary ovarian cancer, new primary fallopian tube cancer, and new primary peritoneal cancer; supportive analyses for IDFS, DDFS, and OS based on patients with Myriad confirmed g*BRCA*m; HRQoL/PROs
Geographical location	This was an international multicentre study conducted by 611 investigators at 546 sites in 23 countries (comprising 188 investigators across 211 sites in the US and 423 investigators across 335 sites in the RoW).

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; DDFS = distant disease free survival; ER = oestrogen receptor; g*BRCA* = germline *BRCA*; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutation; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HRQoL = health-related quality of life; IDFS = invasive disease free survival; OS = overall survival; PgR = progesterone receptor; PRO = patient-reported outcome; RoW = rest of world; STEEP = standardised terms for efficacy endpoints; TNBC = triple negative breast cancer; US = United States.

本試験の治験薬投与期間中及び IDFS 追跡調査期間中は、本試験の治験薬以外の抗腫瘍薬（内分泌療法を除く）及び他の治験薬の使用は禁止された。乳癌の再発又は二次性悪性腫瘍が認められた際は、抗腫瘍療法を開始することとした。オラパリブ又はプラセボの投与は、乳癌の再発又は二次性悪性腫瘍（全ての上皮内癌、及び扁平上皮癌又は基底細胞皮膚癌を除く）と診断された時点で中止することとした。

2.7.3.1.3.1　OlympiA 試験の対象患者集団の選択

本試験の対象患者は、十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した g*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）陽性（治験実施医療機関又は中央の Myriad による検査で確認）HER2 陰性高リスク早期乳癌患者とした。本試験開始当初（2014 年）、生殖細胞系列及び体細胞の両方の遺伝子変異を検出する腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子変異検査がなかった

ため、g*BRCA* 遺伝子変異を有する乳癌患者のみを組み入れていた。HER2 陰性高リスク患者の定義は次のとおりとした。

1 手術後に術後化学療法を受けた患者

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

2 術前化学療法後に手術を受けた患者

- TNBC 患者の場合、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変がある（non-pCR）。
- ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変があり（non-pCR）、かつ CPS&EG スコアが 3 以上である（CPS&EG スコアは［Jeruss et al 2008、Mittendorf et al 2011］に基づき算出）。

OlympiA 試験の初期の治験実施計画書では、TNBC 患者のみを組入れの対象とした（最初の患者は 2014 年 [redacted] 月に無作為割付けされた）。その後、20[redacted] 年の治験実施計画書改訂により、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者も対象に追加された。患者の無作為割付けに際し、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者と TNBC 患者は層別化された。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は、TNBC 患者と比較して少数であった。

本試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月に全ての無作為割付けを完了した（FAS：1,836 例、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者：325 例、TNBC 患者：1,511 例）。データカットオフ日（2020 年 3 月 27 日）は、事前に規定した主要評価項目の IDFS のイベント数に基づいて決定した。

2.7.3.1.3.2 無作為割付けと盲検化

OlympiA 試験は、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間第 III 相試験であった。治験依頼者は、米国では NRG Oncology、米国以外ではアストラゼネカ社であった。米国以外における試験の管理及び調整は、BIG が担当した。試験の設定は米国と米国以外で行われ、治験実施計画書、CRF 及びデータベースは米国と米国以外で別のものを使用したが、内容は統一されていた。患者データの収集には米国と米国以外で異なるデータベースを使用したものの、事前に規定した時期に定期的にデータを 1 つのデータベースに集約した。全ての評価項目及び IDMC の定期的なレビュー用の報告書は、Frontier Science の単一のデータベースを用いて分析及び報告された。本試験の解析は 1 つの SAP に基づき実施した。データ保有者は NRG Oncology（米国）及び BIG（米国以外）であり、全世界のデータ収集、解析及び報告は Frontier Science が担当した。

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

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

2.7.3.1.3.3 対照薬の選択

g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性乳癌患者に対し、術後薬物療法としてオラパリブを 1 年間投与することにより有効性が改善するとの仮説を客観的に検証する上で、オラパリブの対照薬としてプラセボを使用することは妥当と考えられた。本試験開始時、アントラサイクリン系／タキサン系薬剤による術前／術後化学療法を完了した ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する標準治療は内分泌療法のみであった。したがって、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の患者に対しては、治験実施地域のガイドラインに基づく内分泌療法のオラパリブ又はプラセボとの併用を許容した。OlympiA 試験開始から 3 年後に、TNBC を有する non-pCR 患者における術前化学療法後のカペシタビンによる術後化学療法を支持するデータが報告されたため（Masuda et al 2017）、OlympiA 試験では、無作為割付けされた治療を受けた後の追加の術後薬物療法は禁止された。

患者及び治験担当医師にプラセボを用いて治療を盲検化し、事前に定めた間隔で再発を評価することにより、IDFS の判定に影響を及ぼす可能性のあるバイアスのリスクを最小限に抑えるべきと判断した。

2.7.3.1.3.4 投与期間

無作為割付けされた患者は最長 12 カ月間、治験薬の投与を受けた。全患者を対象に、最初の 1 カ月間は 2 週毎、次の 5 カ月間（投与 24 週目まで）は 4 週毎、その後 6 カ月間は 3 カ月毎、更に投与終了 30 日後に安全性評価が実施された。

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

2.7.3.1.3.5 オラパリブの用量

OlympiA 試験のオラパリブの用量（1 回 300 mg を 1 日 2 回）は、第 I 相試験である D0810C00024 試験（試験 24）で得られたデータに基づき選択した。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。

2.7.3.1.3.6 有効性の評価項目

OlympiA 試験の有効性の評価項目は、FDA の Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics のガイダンスの推奨事項（FDA Guidance 2018）及び CHMP の Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products の Appendix 1 の推奨事項（EMA Guidance 2012）に沿うものであり、また、OlympiA 試験に関連する過去の FDA の [redacted] ミーティング及び CHMP の Scientific Advice（EMA/H/SA/[redacted]/20[redacted]）に基づくものである。

OlympiA 試験の主要評価項目は IDFS、副次的評価項目は DDFS、OS、対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現割合、HRQoL エンドポイント（FACIT-Fatigue 及び EORTC QLQ-C30）並びに *BRCA* 遺伝子変異状態の影響とした。本概要には、優越性を検証する目的で実施した中間解析で得られたデータを示す。本中間解析（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）を IDFS の主要解析とする。

2.7.3.1.3.6.1 主要評価項目に関する方法論的／統計学的検討事項

本試験では、無作為割付け日から再発を最初に認めた日までの期間と定義した IDFS を主要評価項目とした。再発は、2007 年に提唱された乳癌術後療法の試験における有効性評価のための標準化された定義（The STEEP system、Hudis et al 2007）に基づき、以下のいずれかに該当するものとした。

- 同側乳房の浸潤性乳癌再発：原発と同側の乳房実質内の浸潤性乳癌
- 浸潤性乳癌の局所再発：原発と同側の腋窩リンパ節、所属リンパ節、胸壁及び皮膚の浸潤性乳癌
- 遠隔再発：再発浸潤性乳癌と生検で確認された又は画像検査で診断された転移性乳癌
- 乳癌、乳癌以外の癌又は原因不明を含む死亡（原因を問わない）
- 対側乳房の浸潤性乳癌
- 乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍（すなわち部位を問わず二次性上皮内癌を除く）。乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍は、血液癌及び MDS を含む。扁平上皮又は基底細胞皮膚癌は、主要評価項目のイベントとはみなさない。

局所再発（原発と同側又は局所の浸潤性乳癌）は細胞学的／組織学的に確認した。局所再発時には、病変の広がりがないことを確認するため、胸部／腹部／骨盤部又は臨床的に適応となる他の全ての領域の適切な画像検査（CT、骨 MRI 及び／又は PET スキャン）を実施した。遠隔再発は、放射線学的検査に基づいて診断し、転移病変が容易に生検可能な場合は病理組織学的にも診断した。

確認された局所再発については、イベント発現までの期間の算出には客観的所見（診察所見、放射線学的／画像評価、細胞学的／病理組織学的評価）に基づく最も早い診断日を使用し、症状又は血液学的検査値異常が最初に認められた日は使用しないこととした。例えば、診察で再発の「疑い」と診断され、細胞学的／病理組織学的に再発が確認された場合は、診察日を使用してイベント発現までの期間を算出した。

確認された遠隔再発については、イベント発現までの期間の算出には診断と関連する放射線学的／画像評価又は細胞学的／病理組織学的評価が行われた最も早い日を使用し、診察所見、症状又は血液学的検査値に基づく日は使用しないこととした。

対側浸潤性乳癌又は乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍は病理組織学的報告から確認した。二次性悪性腫瘍の診断と関連する客観的所見が得られた最も早い日を、解析のための二次性悪性腫瘍発現日として使用した。

2 件の再発イベント（局所及び遠隔）が 2 カ月以内に報告された場合、同時に発現したとして 1 件のイベントとみなした。この場合、最も悪性度の高いイベントをイベントの「種類」の集計に用い、再発日は 2 件のイベントのうち最も早い日とした。例えば、局所及び遠隔再発が 2 カ月以内に報告された場合、IDFS の解析及び報告には、イベントの種類は遠隔転移とするが、再発日は 2 件のイベントのうち最も早い発現日とした。

2 件の再発イベントが報告されたが、イベントの間隔が 2 カ月を超えている場合は、これらは 2 件の別の再発イベントとみなし、最も早いイベント発現日をイベント発現日として IDFS を算出した（すなわち、IDFS は最初の再発イベントに基づいた）。

患者が試験期間中に死亡し、再発、対側浸潤性乳癌又は乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍が認められていない場合、死亡をイベントとみなし、死亡日を用いて患者の IDFS を算出した。

データカットオフ時点（2020 年 3 月 27 日）で IDFS イベントが記録されてない患者は、最終連絡日（追跡不能の場合）、試験中止日又は最終の疾患評価日（追跡調査継続中の場合）で打ち切りとした。疾患評価には、マンモグラフィー及び／又は乳房 MRI（50 歳未満の患者では MRI の方が好ましい）、その他の放射線学的／画像検査又は臨床的評価（例えば診察）を用いた。

患者が以下の 3 つに該当する場合、無作為割付けの 0.5 日後に患者を打ち切りとした。

- 無作為割付け前にイベントが発現した。
- 患者が誤って無作為割付けされたと特定された（すなわち、患者の無作為割付け後に治験実施医療機関が当該患者の無作為割付けが誤っていたと認識した、追跡調査が実施されていなかった又は治療を受けていなかった）。
- 患者が同意を撤回した、治療を受けなかった、及び追跡調査のデータを提供しなかった。

IDFS の頑健な評価を担保するため、OlympiA 試験は IDFS の測定に関連する理論上及び実務上の問題を軽減するようデザインされた。DFS は、腫瘍患者を対象とした臨床試験の主要評価項目として許容できると考えられており、DFS の延長は、現在使用可能な治療法と比較した新たな治療法の効果の程度及びベネフィット-リスクによって決定される直接的な臨床ベネフィットを表すとされる（FDA Guidance 2018）。同様に、CHMP guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products（EMA Guidance 2012）の Appendix 1 では、DFS は腫瘍患者を対象とした臨床試験の主要評価項目として許容できるとされている。OlympiA 試験では、以下のとおり IDFS を頑健に評価した。

- **標準化された疾患測定法：**IDFS 及び DDFS の判定は標準化された定義（The STEEP system、Hudis et al 2007）に基づいて行った。
- **バランスのとれた疾患評価：**投与群間で放射線学的評価の実施時期に偏りが出ないよう、腫瘍評価の標準的なスケジュールを治験実施計画書に詳細に記載した。OlympiA 試験では、治験薬投与期間中の有効性評価（病歴及び診察）を、最初の 1 カ月間は 2 週毎、次の 5 カ月間は 4 週毎、その後 6 カ月間は 3 カ月毎に実施した。投与終了後の評価は、投与終了 30 日後の追跡調査来院時、その後最初の 2 年間は 3 カ月毎、3、4 及び 5 年目は 6 カ月毎、以降は 1 年毎に実施した。全患者を対象に、投与開始日の 6 カ月後（24 週後）から約 10 年間、マンモグラフィー及び／又は乳房 MRI を 1 年毎に実施することとした。
- **感度解析：**OlympiA 試験では、以下の感度解析を実施した。
  - 中央測定機関の検査結果に基づくホルモン受容体の状態（層別因子）を用いて感度解析を行い、主要解析の結果と比較した（無作為割付けされた患者の 5%超で ER 及び PgR の状態が治験実施医療機関の検査結果と中央測定機関の検査結果で異なっていたため）。
  - 感度解析として未調整（非層別化 Cox モデル）の解析を実施し、主要解析の結果と比較した。
  - 来院日が治験実施計画書で規定した来院日と異なっていた患者について、区間打ち切りを用いた Cox モデルによる感度解析を実施した。

2.7.3.1.3.6.2 有効性の副次的評価項目

OS

OS は、無作為割付け日から原因を問わない死亡日までと定義した。データカットオフ時点（2020 年 3 月 27 日）で生存状況が不明な患者は、最終生存確認日で打ち切りとした。

患者が以下の 2 つに該当する場合、無作為割付けの 0.5 日後に患者を打ち切りとした。

- 患者が誤って無作為割付けされたと特定された（すなわち、患者の無作為割付け後に治験実施医療機関が当該患者の無作為割付けが誤っていたと認識した、追跡調査が実施されていなかった又は治療を受けていなかった）。
- 患者が同意を撤回した、治療を受けなかった、及び追跡調査のデータを提供しなかった。

DDFS

DDFS は、無作為割付け日から乳癌遠隔再発のエビデンスが最初に記録された日までの期間と定義した。遠隔再発には以下のイベントを含めた。

- 遠隔再発：浸潤性乳癌の再発であると生検で確認又は放射線学的に診断された転移性乳癌
- 乳癌、乳癌以外の癌又は原因不明の死亡（原因を問わない）
- 乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍

遠隔再発のエビデンスは、放射線学的検査又は転移性病変の腫瘍検体が容易に生検可能な場合は病理組織学的検査から確認した。

乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍は、病理組織学的報告から確認した。

DDFS の解析では、イベント発現日を放射線学的評価、組織学的評価又は細胞学的評価のうち最も早い評価日とした。例えば、放射線学的検査によって遠隔再発が疑われ、後に生検で確認された場合、放射線学的検査の実施日をイベント発現日とした。

データカットオフ時点（2020 年 3 月 27 日）で DDFS のエビデンスの記録がない患者は、最終の臨床的評価（最終の診察又は放射線学的評価）の日で打ち切りとした。

最初の遠隔転移部位を記録し、解析に使用した。その後に発現した再発部位に関する情報も追跡調査時に収集し、遠隔再発に関する可能な限り完全な情報を得た。

患者が以下の 3 つに該当する場合、無作為割付けの 0.5 日後に患者を打ち切りとした。

- 無作為割付け前に患者に遠隔疾患のイベントが発現した。
- 患者が誤って無作為割付けされたと特定された（すなわち、患者の無作為割付け後に治験実施医療機関が当該患者の無作為割付けが誤っていたと認識した、追跡調査が実施されていなかった又は治療を受けていなかった）。
- 患者が同意を撤回した、治療を受けなかった、及び追跡調査のデータを提供しなかった。

無作為割付け後の悪性腫瘍発現

対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現状況は、それぞれ個別に検討し、発現時期を問わず（すなわち、最初の再発イベントである必要が

ない）対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌のエビデンスが記録された患者の例数及び割合と定義した。

全患者を対象に二次性乳癌及び他の全ての悪性腫瘍のエビデンスを追跡した。局所又は遠隔再発の最初のイベントを示した患者も将来的に二次性悪性腫瘍を発現する可能性があることから追跡に含めた。全患者について、最初の二次性悪性腫瘍のみではなく全ての二次性悪性腫瘍の情報を収集した。

無作為割付け前に両側乳房切除術を受けた患者は、対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）の解析から除外した。男性患者及び無作為割付け前に両側卵巣切除術を受けた患者は、二次性卵巣癌の解析から除外した。男性患者及び無作為割付け前に両側卵管切除術を受けた患者は、二次性卵管癌の解析から除外した。男性患者は、二次性腹膜癌の解析から除外した。

死亡は、各評価項目の競合リスクとみなした。また、無作為割付け後の両側乳房切除術は対側乳癌の解析の競合リスク、無作為割付け後の両側卵巣切除術は二次性卵巣癌の解析の競合リスク、無作為割付け後の両側卵管切除術は二次性卵管癌の解析の競合リスクであった。

HRQoL

2.7.3.1.3.6.4 項を参照のこと。

Myriad により g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者における IDFS、DDFS 及び OS の補助的解析

Myriad の検査により g*BRCA* 遺伝子変異が確認された全患者（Myriad g*BRCA*m 集団）を対象に、IDFS、DDFS 及び OS の補助的解析を実施し、いずれかの *BRCA* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異が認められた患者におけるオラパリブの有効性を評価した。

本試験の g*BRCA* 遺伝子変異の状態に関するデータは、診療記録及び CRF から得た治験実施医療機関のデータ及び／又は Myriad Genetics Inc.による中央測定機関の検査結果から入手した。治験実施医療機関の検査結果に基づき本試験に組み入れられた患者は、Myriad の g*BRCA* 遺伝子変異検査を用いたレトロスペクティブ検査を受けた。中国で無作為割付けされた患者については、現地の規程によりヒトの生体サンプルの輸出が許可されず、検体を Myriad に送付できなかったため、深圳にある BGI Clinical Laboratory にて g*BRCA* 遺伝子変異の状態をプロスペクティブに検査した（BGI と Myriad の検査の一致に関する詳細は、第 5 部 3.5.3 項、*BRCA* Diagnostic Testing in D081CC00006［OlympiA］を参照のこと）。その結果、中国で無作為割付けされた患者 247 例が Myriad g*BRCA*m 集団から除外された。

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

オラパリブ投与のベネフィットの特性を検討するため、IDFS について両側有意水準 5%で検定を行った。

優越性に関する IDFS の中間解析は、90%以上の検出力を確保するのに必要なイベントの半数（165 例のイベント）が最初に無作為割付けされた 50%の患者（すなわち、最初に無作為割付けされた 900 例）に認められた時点で行うこととした。IDFS の主要解析は 330 例の IDFS イベントが報告された時点で行う計画であったが、優越性に関する IDFS の中間解析（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）でのデータレビューの結果、IDFS について、事前に規定したプラセボに対するオラパリブの優越性の統計学的閾値を満たした（両側有意水準 0.5%）と IDMC が結論付けたため、本中間解析を本試験の IDFS の主要解析とした。中間解析にて IDFS 及び DDFS について、事前に規定したプラセボに対するオラパリブの優越性の統計学的閾値を満たしたため、次の解析では OS のみについて正式な検定を実施する予定である。今後 IDFS 及び DDFS に関しアッ

プデートを行う可能性もあるが、あくまで補助的なアップデートとみなし、有意水準は保留しない。OS に関する中間解析は、上述した IDFS の解析と同じ方法及びモデルを用いて 330 例の IDFS イベントが報告された時点で実施する予定であり、この時点で OS のイベント発現割合（maturity）は約 10%と推定される。

OS の最終解析は、本試験の追跡調査が完了した時点（すなわち最終患者の無作為割付けから 10 年後）に実施する予定である。

また、330 例の IDFS イベントが報告された時点から OS の最終解析の中間時点にも解析を実施する。OS の解析を行い、正式な仮説検定のために一部の有意水準を保留しておく（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、9.8.4 項参照）。IDFS 及び DDFS に関しアップデートを行う可能性もあるが、記述的な解析とし、既に優越性が示されていることから有意水準は保留しない。

OlympiA 試験では、第 1 種の過誤率を両側 5%で確実にコントロールするため、有効性の結果として用いられる主要評価項目（IDFS）及び全ての重要な副次的評価項目（DDFS 及び OS）に対して MTP を用いた。MTP は IDFS、DDFS 及び OS の中間解析、更に予定されている解析にも用いることとした（図 1）。

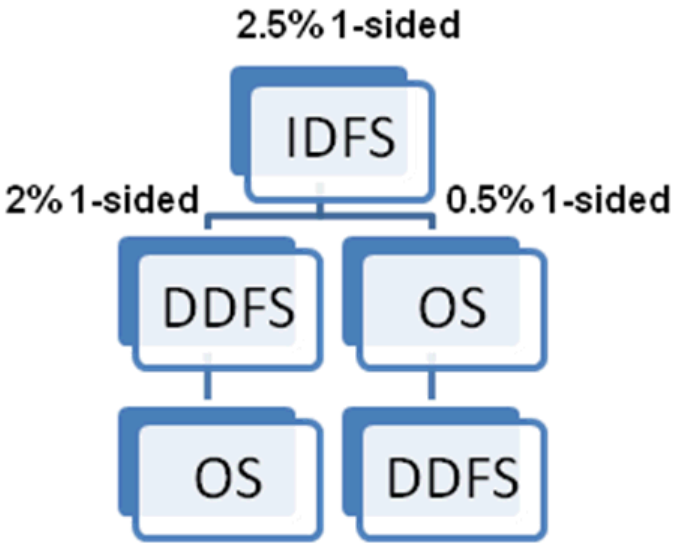


図 1　　OlympiA 試験の多重検定手順

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

階層的検定の戦略が用いられ、まず全ての第 1 種の過誤率（両側有意水準 5%）を用いて IDFS の検定を行い、IDFS が有意であった場合、階層検定で棄却されていない副次的評価項目に対する検定統計量に基づき、DDFS（両側有意水準 4%）及び OS（両側有意水準 1%）の検定を行うこととした。検定統計量が棄却されなかった副次的評価項目に対して全て割り当てられた時点で、検定は終了とすることとした（図 1）。

各評価項目の複合解析のため、各評価項目に対して異なる α 消費関数を用いた（Glimm et al 2010、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、9.8.1.5 項参照）。イベント数がより多くなる追跡調査期間までを含めた OS の解析では、有意差検定のために一部の有意水準を保留し

ておく必要がある（上述のα消費関数については第5部3.5.1項、OlympiA試験の治験総括報告書、9.8.4項を参照のこと）。

DCO1時点で、IDFS及びDDFSの解析には両側0.5%、OSの解析には両側1%の有意水準が割り当てられた。

2.7.3.1.3.6.4 健康関連の生活の質

OlympiA試験に組み入れられる患者は、試験参加時点（ベースライン）で既にHRQoLが著しく低下しており、化学療法や局所治療（放射線治療を伴う又は伴わない手術）に関連する症状が高い割合で認められることが予測された。

PRO解析対象集団は、本試験のPRO評価部分への参加に同意し、治験薬投与を開始し、評価可能（1つ以上の下位尺度のベースラインスコアが判定可能）なFACIT-Fatigue又はEORTC QLQ-C30のベースラインデータを有する患者で構成された。治験薬投与開始日又はそれ以前の最終結果をベースラインデータとした。無作為割付けされたが治験薬を投与されていない患者は、ベースラインデータを有さないとしPRO解析対象集団から除外した。PRO解析対象集団には、FACIT-Fatigue又はEORTC QLQ-C30のいずれかの評価可能なベースラインデータを有する患者が含まれたため、各質問票の解析は各質問票について評価可能なベースラインデータを有するPRO解析対象集団のサブセットを対象に実施した。PROの解析は計画された投与群に基づいて要約した。

PROの主要評価項目 - 疲労

無作為割付け後6及び12カ月目に測定する複合疲労感スコアであるFACIT-Fatigueを、対応したベースラインの測定値で調整したMMRMを用いて投与群間で比較した。前治療として術前化学療法を受けた患者と標準的な術後化学療法を受けた患者を分けて解析したが、その理由は、化学療法の実施時期が疲労感の結果に直接影響を及ぼすと推測されたためであった。各比較の名目上の有意水準を5%とした。本解析の目的は治験薬の毒性評価であったため、多重性の調整は行わなかった。

更に、オラパリブが疲労に及ぼす長期的な影響（治験薬投与期間及びその後1年間）を評価するため、無作為割付け後6、12、18及び24カ月目に測定した複合疲労感スコアであるFACIT-Fatigueについて、ベースライン後の全スコアを含めたMMRMを用いて解析を行い、投与群間で比較した。このモデルには、治療、測定時期、治療と測定時期の交互作用項を説明変数として、ベースラインのスコア、ベースラインと測定時期の交互作用項を共変量として含めた。治療と測定時期の交互作用項は有意性に関係なくモデルに取り込んだ。各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量推定値、ベースラインからの調整済み平均変化量推定値の投与群間の差、及びそれらの95% CIを測定時期毎に算出した。また、調整済みの平均変化量の経時的推移を示したプロットも作成した。

PROの副次的評価項目

上述のMMRMモデルを用いて、EORTC QLQ-C30による経時的な消化器症状（悪心、嘔吐及び下痢）について副次的な解析を実施した。各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量推定値、ベースラインからの調整済み平均変化量推定値の投与群間の差、及びそれらのCIを測定時期毎に算出した。悪心、嘔吐及び下痢について、調整済みの平均変化量の経時的推移を示したプロットも作成した。

HRQoL の差異の有無を評価するため、無作為割付け後 6、12、18 及び 24 カ月目に、EORTC QLQ-C30 により評価した 2 項目の全般的 QoL スコアを、上述の MMRM モデルを使用して投与群間で比較した。全般的 QoL スコアについて、経時的推移を示したプロットも作成した。

EORTC QLQ-C30 のその他の尺度のうち、特に身体及び精神状態に関する尺度についても、上述の MMRM モデルを使用して解析を行った。経時的推移を示したプロットも作成した。

副次的な解析は全て探索的とみなし、多重性の調整は行わなかった。結果の解釈の補助として、名目有意水準（両側）5%を用いて、各比較の際の p 値（及び CI）を算出した。

本試験は国際共同試験であるため、国や言語の違いが各質問票の回答に影響を及ぼす可能性がある。そのため、地域間での治療効果の一致性を評価するため、疲労に関しサブグループ MMRM 解析を実施した。この解析では、前治療として術前化学療法を受けた患者と標準的な術後化学療法を受けた患者を分けて解析した。

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

本概要には、2014 年 4 月 22 日（本試験への最初の患者の組入れ日）から 2020 年 3 月 27 日（データカットオフ日）までのデータが含まれる。この期間に COVID-19 の世界的流行が始まったが、この時点で治験薬投与継続中の患者は 39 例（2.1%）のみであった。世界保健機関が COVID-19 の世界的流行を宣言したのは 2020 年 3 月 11 日であった。今回の中間解析のために、2020 年 3 月 27 日（データカットオフ日）までにアストラゼネカ社により米国以外で取られた措置は、COVID-19 関連の治験実施計画書からの逸脱の収集のみであった。米国では、米国国立がん研究所が 2020 年 3 月 13 日及び 2020 年 3 月 23 日に、患者への直接的な危険性を軽減するため、並びに患者の安全性の維持及び治療継続のために実施可能な代替的手法を示す目的でガイダンスを発表した（US Department of Health and Human Services 2020a、US Department of Health and Human Services 2020b）。2020 年 3 月には、FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency が発行された（FDA Guidance 2020）。これら及び COVID-19 関連の治験実施計画書からの逸脱の収集のほかに、米国の治験実施医療機関で 2020 年 3 月 27 日（データカットオフ日）までに取られた措置はなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

OlympiA 試験について、2.7.3.2.1 項に表形式で提示し（表 2）、2.7.3.2.2 項に説明的記述を示す。

2.7.3.2.1　臨床試験一覧表

表 2　術後薬物療法としての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

Type of study	Study identifier, status	Objective(s) of the study	Study design/type of control	Test product, dosage regimen, route of administration	No of patients randomised /treated	Patient population	Location of study report
Efficacy, safety, PK	D081CC00006 (OlympiA [BIG 6-13, NSABP B 55]) Ongoing; interim (primary) superiority analysis (IDFS, DDFS, OS) completed	Determine the efficacy (assessed by IDFS) of olaparib compared to placebo	Phase III, randomised, double-blind, placebo-control, multicentre	Olaparib 300 mg bd tablet (oral) Matching placebo	1836/1815	Patients with germline *BRCA1/2* mutations and HER2 negative high-risk early breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	OlympiA CSR, Module 5.3.5.1

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; CSR = clinical study report; DDFS = distant disease free survival; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IDFS = invasive disease free survival; OS = overall survival; PK = pharmacokinetics.

2.7.3.2.2　　個々の試験の説明的記述

各試験がオラパリブの臨床プログラムで主要な役割を担っていることを踏まえ、個々の試験の説明的記述を臨床概要 2.7 項に収載することとした。今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に関し、有効性データを提供する試験が OlympiA 試験のみであるため、本概要には OlympiA 試験の説明的記述を示す。

D081CC00006 試験：十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク原発乳癌患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブの有効性と安全性を評価する無作為化二重盲検並行群間比較プラセボ対照多施設共同第 III 相試験

本試験の詳細は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書を参照のこと。

主要目的：オラパリブによる術後薬物療法が IDFS に与える効果を検討する。

副次的目的：OS、DDFS、対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現、HRQoL、Myriad により g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者における IDFS、DDFS 及び OS の補助的解析、オラパリブへの曝露状況、安全性並びに忍容性を評価する。

試験デザイン：本試験は、十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法として、プラセボとの比較によりオラパリブの有効性及び安全性を評価するための無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。患者は、最後の治療（化学療法、手術又は放射線治療）を完了してから最短 8 週間、遅くとも 12 週間以内にオラパリブ群（オラパリブ 300 mg の 1 日 2 回投与、921 例）又はプラセボ群（915 例）に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。主要評価項目は治験担当医師の評価による IDFS であった。

患者：本試験には、23 カ国 546 施設（米国 211 施設で治験担当医師 188 名、米国以外 335 施設で治験担当医師 423 名）で 1,836 例が無作為割付けされた。1,836 例のうち、1,511 例（82.3%）が TNBC 患者、325 例（17.7%）が ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌患者であった（TNBC と記録されていたが、HER2 陰性が確認されていなかったことが無作為割付け後に判明した 2 例を含む）。916 例（49.9%）が術後化学療法、920 例（50.1%）が術前化学療法を受けていた。年齢の中央値は 42.0 歳（範囲：22～78 歳）、人種は白人が 66.7%、アジア人が 28.9%であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 2.6%のみであった。閉経前の患者は 61.3%（オラパリブ群 62.1%、プラセボ群 60.4%）であった。閉経後の女性の約半数（38.4%）は予防的な両側卵巣摘出による閉経（全体の 19%）であり、投与群間でバランスがとれていた。閉経の状態又は ECOG PS に投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。ECOG PS は 0 の患者が多く（88.7%）（オラパリブ群 89.5%、プラセボ群 87.9%）、残りは 1（11.3%）（オラパリブ群 10.5%、プラセボ群 12.1%）であった。全患者（無作為割付け前に *BRCA* 遺伝子変異が確認されている患者も含む）について、Myriad BRAC*Analysis*®検査により遺伝子変異を確認するため血液検体の提供を必須とした。無作為割付けされた 1,836 例のうち、1,539 例（83.8%）は Myriad の中央測定機関の検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された。272 例（14.8%）は Myriad の検査結果がなく、これにはヒトの生体サンプルの輸出が許可されず Myriad により g*BRCA* 遺伝子の状態が確認されなかった中国の患者 247 例が含まれている。無作為割付け時点で、1,325 例（72.2%）に *BRCA1* 遺伝子変異、498 例（27.1%）に *BRCA2* 遺伝子変異、7 例（0.4%）に *BRCA1* 及び *BRCA2* 両方の遺伝子変異が認められ、5 例（0.3%）には g*BRCA* 遺伝子変異が認められず、1 例（0.1%）の *BRCA* 遺伝子変異状態は不明であった（治験実施医療機関の検査結果又は中央測定機関の検査結果に基づく）。*BRCA*

遺伝子変異の状態に投与群間で偏りはなかった。治験実施医療機関の検査結果及び Myriad の中央測定機関の検査結果の両方を有する患者のほとんどで、*BRCA* 遺伝子変異の結果は一致していた。

有効性の結果：本項のデータは、DCO1 におけるデータであり、DCO2 におけるデータは報告されていない。以降の有効性データは DCO1 のデータに基づくものである。DCO1 時点で、284 例（イベント発現割合 15.5%）に IDFS イベントが発現し、内訳はオラパリブ群 106 例（11.5%）、プラセボ群 178 例（19.5%）であった。したがって、データカットオフ時点での情報割合（284/330 例［主要解析に必要なイベント発現例数］、86%）は、治験実施計画書で仮定した 70%を超えていた。追跡調査期間の中央値は、オラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であった。オラパリブを最長 12 カ月間投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクの低下（41.9%）が認められた（HR=0.581、99.5% CI: 0.409, 0.816、p=0.0000073［両側有意水準 0.5%］）。いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患のない生存患者の割合は高く、1 年時点でオラパリブ群 93.3%、プラセボ群 88.4%（以下同順）、2 年時点で 89.2%、81.5%、3 年時点で 85.9%、77.1%であった。最も多く認められたイベントは遠隔再発（CNS 又は CNS 以外）であった。感度解析（ホルモン受容体［ER 及び PgR］の状態について中央の病理学的評価の結果を有する患者のみを含めた解析、未調整の解析、区間打ち切りを用いた解析及び RMST 法を用いた解析）の結果は、主要解析の結果と一貫していた。サブグループ解析の結果は、FAS における IDFS の主要解析の結果と一貫しており、事前に規定した大半のサブグループで、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループでは、HR の推定値が 1 を超えていた（オラパリブ群 64 例で 6 例、プラセボ群 65 例で 5 例のイベント発現）。しかしながら、当該サブグループの例数が少ないこと、イベント数が少なく CI が広い（HR=1.357、95% CI: 0.409, 4.710）ことから、この結果は不確実性が高いことが示唆される。このサブグループ因子（ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期の組合わせ）の多様性の検定は有意ではなかった（p=0.536）。以上より、事前に規定したサブグループの間で治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスはなく、サブグループ解析の結果は主要解析の結果と一貫していると考えられる。OlympiA 試験の層別因子（ホルモン受容体の状態、術前化学療法 vs 術後化学療法、白金製剤による前治療の有無）に基づくサブグループの間で、治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった（包括的な交互作用の検定：p=0.3314）。

Mature cohort における IDFS の解析結果（最初の割付け患者 900 例における 169 例のイベントが含まれる）から、プラセボ群と比較してオラパリブ群で臨床的に意義のある浸潤性疾患の再発又は死亡のリスク低下（38.6%）が認められた（HR=0.614、99.5% CI: 0.390, 0.951）。Mature cohort の結果は FAS の結果と一貫しており、より長い追跡調査期間でも有効性が維持されることが確認された。Mature cohort における両投与群の追跡調査期間の中央値は 3.5 年であった。

DDFS の結果は、IDFS の結果と一貫していた。DCO1 時点で、追跡調査期間の中央値はオラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年で、オラパリブ群の 89 例（9.7%）、プラセボ群の 152 例（16.6%）に DDFS イベントが認められた。プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある遠隔再発又は死亡のリスク低下（42.6%）が認められた（HR=0.574、99.5% CI: 0.392, 0.831、p=0.0000257［両側有意水準 0.5%］）。いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で遠隔無病生存割合（遠隔再発のない生存患者の割合）は高く、1 年時点でオラパリブ群 94.3%、プラセボ群 90.2%（以下同順）、2 年時点で 90.0%、83.9%、3 年時点で 87.5%、80.4%であった。DDFS の感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。DDFS のサブグループ解析の結果は、FAS における DDFS の主要解析の結果と一貫しており、いずれのサブグループでも、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された。

DCO1 時点で、OS の追跡調査期間の中央値はオラパリブ群 2.4 年、プラセボ群 2.5 年であった（イベントは 1,836 例で 145 例に発現［イベント発現割合 7.9%］）。OS の結果より、オラパリブ投与はプラセボ投与と比較して死亡リスクを数値上 31.7%低下させたが、追跡調査期間が短く、イベント数も限られていたため、OS の中間解析時点では統計学的に有意な差異が認められなかったと考えられる（HR=0.683、99% CI: 0.438, 1.053、p=0.0236［両側有意水準 1%］）。いずれの時点でもプラセボ群と比較してオラパリブ群で数値上高い生存割合が認められ、1 年時点でオラパリブ群 98.1%、プラセボ群 96.9%（以下同順）、2 年時点で 94.8%、92.3%、3 年時点で 92.0%、88.3%であった。OS の感度解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。OS のサブグループ解析の結果は、FAS における OS の主要解析の結果と一貫しており、事前に規定した大半のサブグループで、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された。以上、事前に規定したサブグループの間で治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスは認められなかった。

治験薬投与終了後に抗腫瘍療法を受けた患者（オラパリブ群 921 例中 77 例、プラセボ群 915 例中 128 例）のうち、IDFS 又は DDFS のイベント発現後に PARP 阻害薬を投与された患者の割合は、オラパリブ群（7.8%［77 例中 6 例］）と比較してプラセボ群（28.1%［128 例中 36 例］）で高かった。

対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で数値上低かった。

Myriad g*BRCA*m 集団を対象とした補助的解析の結果、IDFS（HR=0.509、95% CI: 0.392, 0.657）、DDFS（HR=0.504、95% CI: 0.379, 0.667）及び OS（HR=0.576、95% CI: 0.398, 0.823）の結果は FAS における主要解析の結果と一貫していた。

試験期間を通して、HRQoL 又は疲労スコアにオラパリブ群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある差異は認められなかった。治験薬投与期間中、オラパリブ群で消化器症状のわずかな増加が認められたものの、HRQoL に影響はなく、治験薬投与終了後にベースライン値まで回復した。

安全性の結果（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日［DCO1］）：総投与期間の中央値は、オラパリブ群、プラセボ群ともに 364.0 日（12 カ月）であり、実投与期間の中央値はこれと同程度で、休薬期間が短かったことを示している。大半の患者に、試験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.3%であったのに対し、オラパリブ群 24.3%であった。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象又は休薬に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。治験薬投与期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中、死亡に至った有害事象が 3 例に認められ、内訳はオラパリブ群 1 例（心停止）、プラセボ群 2 例（AML 及び卵巣癌）であった。

オラパリブ群で発現割合が高かった有害事象（20%以上）は、悪心、疲労、貧血及び嘔吐であった。これらはオラパリブの既知の副作用であり、概ね軽度から中等度で、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.3%、プラセボ群 11.3%であった。そのうち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血のみであった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）。

治験薬投与期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中に発現し、転帰が死亡であった有害事象が 3 例に認められ、内訳はオラパリブ群 1 例（心停止）、プラセボ群 2 例（AML 及び卵巣癌）であった。また、プラセボ群の 1 例が治験薬の最終投与から 85 日後に重篤な有害事象（白血病）を発現し、最終投与から 660 日後に死亡に至った。

重篤な有害事象の発現割合は、オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 8.4%であった。オラパリブ群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は貧血であり、オラパリブ群 15 例（1.6%）、プラセボ群 1 例（0.1%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 9.9%、プラセボ群 4.2%であった。発現割合の高かったオラパリブの投与中止に至った有害事象（1.0%以上）は、悪心、貧血、疲労及び好中球数減少であった。

試験期間中（30 日間の安全性追跡調査終了後も含む）、MDS/AML はオラパリブ群 2 例（0.2%）（いずれも AML）、プラセボ群 3 例（0.3%）（AML 2 例、白血病 1 例）で報告された。試験期間中（30 日間の安全性追跡調査終了後も含む）に、オラパリブ群では 16 例（1.8%）に 17 件、プラセボ群では 30 例（3.3%）に 31 件の二次性悪性腫瘍が認められた。肺臓炎がオラパリブ群 9 例（1.0%）、プラセボ群 11 例（1.2%）に認められた。

臨床検査及び有害事象のデータから、肝胆道系又は腎臓に関する安全性上の懸念は認められなかった。臨床検査の結果から、更なる安全性上の懸念事項は特定されなかった。

Myriad g*BRCA*m 集団の安全性プロファイル（有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象）は、全体集団と同様であった。

安全性の結果（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日［DCO2］）：総投与期間の中央値は、オラパリブ群 364.0 日（12 カ月）、プラセボ群 365.0 日（12 カ月）であり、実投与期間の中央値はこれと同程度で、休薬期間が短かったことを示している。大半の患者に、試験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.3%であったのに対し、オラパリブ群 24.5%であった。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象又は休薬に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。治験薬投与期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中、死亡に至った有害事象が 3 例に認められ、内訳はオラパリブ群 1 例（心停止）、プラセボ群 2 例（AML 及び卵巣癌）であった。

オラパリブ群で発現割合が高かった有害事象（20%以上）は、悪心、疲労、貧血及び嘔吐であった。これらはオラパリブの既知の副作用であり、概ね軽度から中等度で、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.5%、プラセボ群 11.3%であった。そのうち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血のみであった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）。

治験薬投与期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中に発現し、死亡に至った有害事象が 3 例に認められ、内訳はオラパリブ群 1 例（心停止）、プラセボ群 2 例（AML 及び卵巣癌）であった。また、30 日間の安全性追跡調査期間終了後に、プラセボ群 2 例で死亡に至った有害事象（白血病及び膵癌）が認められた。

重篤な有害事象の発現割合は、オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 8.6%であった。オラパリブ群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は貧血であり、オラパリブ群 15 例（1.6%）、プラセボ群 1 例（0.1%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 10.6%、プラセボ群 4.6%であった。発現割合の高かったオラパリブの投与中止に至った有害事象（1.0%以上）は、悪心、貧血、疲労及び好中球数減少であった。

試験期間中（30 日間の安全性追跡調査終了後も含む）、MDS/AML はオラパリブ群 2 例（0.2%）（いずれも AML）、プラセボ群 3 例（0.3%）（AML 2 例、白血病 1 例）で報告された。試験期間中（30 日間の安全性追跡調査終了後も含む）に、オラパリブ群では 20 例（2.2%）に 21 件、プラセボ群では 35 例（3.9%）に 37 件の二次性悪性腫瘍が認められた。治験薬投与期間中又は安全性追跡調査期間中に、肺臓炎がオラパリブ群 9 例（1.0%）、プラセボ群 11 例（1.2%）に認められた。また、30 日間の安全性追跡調査期間終了後に、プラセボ群 1 例で肺臓炎（放射線肺臓炎）が認められた。

臨床検査及び有害事象のデータから、腎臓に関する安全性上の懸念は認められなかった。臨床検査の結果から、DCO2 において、更なる安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

OlympiA 試験は、本承認申請に関する主要な試験であり、有効性データの他試験との併合解析は実施していない。本概要に示す OlympiA 試験の有効性データは DCO1 のデータに基づくものである。

2.7.3.3.1 OlympiA 試験（生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者を対象とした第 III 相試験）

2.7.3.3.1.1 試験デザイン

OlympiA 試験は、十分な局所治療及び術前化学療法又は術後化学療法を完了した g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法として、プラセボとの比較によりオラパリブの有効性及び安全性を評価する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。

患者はオラパリブ群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。患者は、ホルモン受容体の状態（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性 vs TNBC）、術前化学療法 vs 術後化学療法、乳癌に対する白金製剤による前治療（あり vs なし）により層別割付けされた。OlympiA 試験のフローチャートを図 2 に示す。

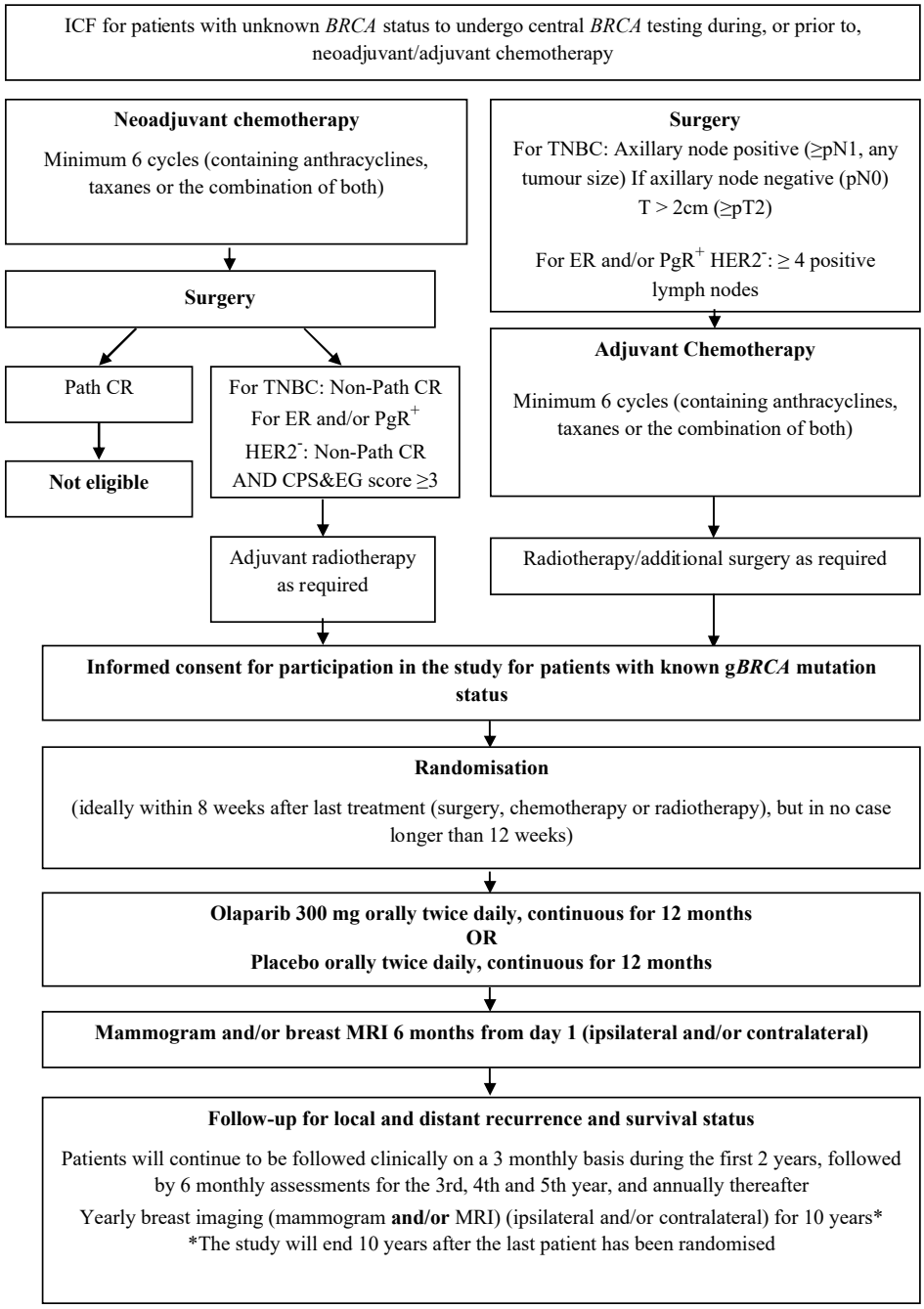


図 2　　OlympiA 試験のフローチャート

BRCA = breast cancer susceptibility gene; CPS&EG = clinical stage (CS), oestrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post treatment pathologic stage (PS)- a disease scoring system; CR = complete response
ER = oestrogen receptor; g*BRCA* = germline *BRCA*; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2;
ICF = informed consent form; MRI = magnetic resonance imaging; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

g*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌を有し組入れ基準を満たす患者は、最後の治療（化学療法、手術又は放射線治療）を完了してから最短 8 週間、遅くとも 12 週間以内に本試験に無作為割付けされた。

2.7.3.3.1.2 主要目的

OlympiA 試験の主要目的は、オラパリブによる 12 カ月間の術後薬物療法が IDFS に与える効果を検討することであった。

2.7.3.3.1.3 主な副次的目的

OlympiA 試験の主な副次的目的は、オラパリブによる 12 カ月間の術後薬物療法が OS 及び DDFS に与える効果を検討することであった。

2.7.3.3.1.4 主な選択基準／除外基準

2.7.3.3.1.4.1 主な選択基準

1 年齢 18 歳以上の男性又は女性患者

2 以下のいずれかの表現型に該当する、組織学的に確認された非転移性浸潤性原発乳癌患者

- 以下のとおり定義される TNBC の患者
  - 核の IHC 染色陽性率が 1%未満と定義される ER 及び PgR 陰性、かつ
  - 以下のとおり定義される HER2 陰性（抗 HER2 療法に不適格）
    - IHC 0、1+で ISH 未実施、又は
    - IHC 2+で ISH が 2.0 未満の非増幅で、報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合、又は
    - ISH が 2.0 未満の非増幅で、報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合（IHC 未実施）
- 以下のとおり定義される ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性乳癌の患者
  - 核の IHC 染色陽性率が 1%以上と定義される、ER 及び／又は PgR 陽性、かつ
  - 以下のとおり定義される HER2 陰性（抗 HER2 療法に不適格）
    - IHC 0、1+で ISH 未実施、又は
    - IHC2+で ISH が 2.0 未満の非増幅で、報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合、又は
    - ISH が 2.0 未満の非増幅で、報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合（IHC 未実施）

多巣性又は多中心性の浸潤性癌の患者は、HER2 について検査できた病変全てが HER2 陰性であれば組入れ可能とした。

同時両側浸潤性癌の患者は、HER2 について検査した両側の病変全てが陰性であれば組入れ可能とした。

上記のいずれの場合も、再発のリスクが最も高いとみなされる病変（治験担当医師の判断）を用いて、適格性の判定を行った。

3 乳癌に対する治療歴を有する患者

- 初回の手術後に術後化学療法を受けた患者
  - TNBC 患者の場合は、必ず、腋窩リンパ節転移陽性（≥pN1、腫瘍径は問わない）又は腋窩リンパ節転移陰性（pN0）であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが 2 cm を超える（≥pT2）こと。
  - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合は、病理学的に確認された腋窩リンパ節転移が 4 つ以上あること。
- 術前化学療法後に手術を受けた患者
  - TNBC 患者の場合は、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変があること（non-pCR）。
  - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の場合は、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性病変があり（non-pCR）、かつ CPS&EG スコアが 3 以上であること。

4 病的変異又は病的変異が疑われる（病的変異／機能喪失に至ることが確認されている又は予測される）g*BRCA1* 又は g*BRCA2* 遺伝子変異が記録されている患者。治験実施医療機関で g*BRCA* 検査を実施した場合、その結果を用いて患者の適格性を確認した。治験実施医療機関での g*BRCA* 検査結果がない場合は、それ以外の基準について適格と考えられる患者について、中央測定機関の検査を実施した。無作為割付け直後に、全患者（治験実施医療機関による *BRCA* 遺伝子変異検査結果によらない）から、Myriad 検査で機能喪失の再確認を行うため血液検体を採取した。注：中国ではヒトの生体サンプルの輸出が許可されず、中国からの血液検体は入手できなかった。

5 以下の手術歴を有する患者

- 以下に規定する適切な乳房の手術を完了した患者
  - 乳房温存術又は乳房切除術の切除断端面には、断端後方が胸膜筋膜である場合又は断端前方が真皮である場合を除いて、組織学的に浸潤性乳癌及び非浸潤性乳管癌を認めてはならない。上皮内小葉癌の切除断端陽性の患者は適格とした。
  - 乳房温存術を受けた患者は術後放射線治療を受けていなければならない。乳房切除術を受けた患者は治験実施医療機関の方針及び／又は国際的ガイドラインに従って、術後放射線治療を受けていてもよい。
- 以下に規定する適切な腋窩の手術を完了した患者

  術後化学療法の患者
  - センチネルリンパ節の転移が陰性又は 2.0 mm 以下の微小転移巣のみ含まれる場合はセンチネルリンパ節生検のみ、又は
  - センチネルリンパ節生検陽性であったが、その後治験実施医療機関のガイドラインに従って腋窩リンパ節郭清又は放射線治療を実施、又は
  - 腋窩リンパ節郭清

術前化学療法の患者

– 術前化学療法前にセンチネルリンパ節生検を実施した場合：
  - センチネルリンパ節の転移が陰性又は 2.0 mm 以下の微小転移巣のみ含まれる場合、追加の腋窩手術は必要なし
  - センチネルリンパ節生検陽性の場合、術前補助化学療法の完了後に腋窩リンパ節郭清又は腋窩リンパ節放射線治療を実施していること
– 術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を実施した場合：
  - センチネルリンパ節生検陰性の場合、追加の腋窩手術は必須ではない
  - センチネルリンパ節生検陽性の場合（微小転移巣は陽性とみなす）、腋窩リンパ節に対する代替治療として放射線治療を提唱する多施設共同第 III 相試験に患者が組み入れられるのでない限り、追加の腋窩手術が必要。なお、同試験は OlympiA Executive Committee の事前承認を得なければならない。
– 腋窩リンパ節郭清

6 アントラサイクリン系、タキサン系又は両剤の併用による術前化学療法又は術後化学療法を少なくとも 6 サイクル終了済みの患者。先行癌（例えば卵巣癌）に対する根治的治療として、又は乳癌に対する術前薬物療法又は術後薬物療法として、過去に白金製剤の投与を受けている患者は組入れ可能とした（術前化学療法の患者の場合、手術前に全ての化学療法を実施することとし、術後の化学療法は禁止とした）。

2.7.3.3.1.4.2 主な除外基準

1 病的変異ではないと考えられる *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子変異（「臨床的重要性が不確かな遺伝子変異」、「重要性が未知の遺伝子変異」、「変異あり、良性と思われる多型」又は「良性の多型」等）を有する患者

2 転移性乳癌の患者。播種性転移（すなわち、局所進行癌患者、臨床的に N2～3 と判断される又は病理学的に N1～3 と判断される患者で、術後薬物療法を受け pN1a となった患者を除く）を有するリスクが高いと考えられる患者は、転移性乳癌を除外するため、胸部／腹部／骨盤部又は臨床的に適応となる他の全ての領域の CT／MRI 及び骨シンチグラフィ（米国以外）若しくは bone window CT（米国）を現在の乳癌の診断が下された時点から無作為割付けまでの間の任意の時点で受けること。

3 オラパリブを含む PARP 阻害薬による治療歴を有する患者、及び／又は治験薬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

データカットオフとデータベースロックの間隔

OlympiA 試験のデータカットオフは 2020 年 3 月 27 日、データベースロックは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。[redacted]原因は、[redacted]について、[redacted]に関し、[redacted]ためである。[redacted]するため、[redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータベースロックを実施した。

主要解析

事前に規定した併合解析計画により選択した無作為割付け時の層別因子（ホルモン受容体の状態［ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性 vs TNBC］、術前化学療法 vs 術後化学療法、乳癌に対する白金製剤による前治療［あり vs なし］）を用いた層別ログランク検定を用いて、IDFS の投与群比較を行い、その p 値を主要解析の結果として報告した。また、無作為割付け時の層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデル及び ties の扱いには Efron 法を使用し、IDFS の解析を行った。治療効果の点推定値、すなわち IDFS の（オラパリブをプラセボと比較した）HR を、Cox 部分尤度関数（各層の部分尤度の積）の最大化により求めた。プロファイル尤度法を使用して 95% CI を推定した。更に、プロファイル尤度法を使用して SAP の 4.2.1 項に示した他の有意水準に基づく CI を推定した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.9 参照）

IDFS の Kaplan-Meier 曲線を投与群別に示した。IDFS イベントが発現した患者の例数及び割合の要約並びにイベントの種類（再発又は死亡）を投与群別に示した。

Kaplan-Meier 曲線より 3 年時の IDFS の割合を算出し、投与群別に示した。

IDFS の解析時に、上述の IDFS の主要解析と同様の方法及びモデルを用いて、MTP（図 1）により OS 及び DDFS の解析を行った。

2.7.3.3.1.6 感度解析

IDFS の主要解析の頑健性を評価するため、感度解析を実施した。

無作為割付けされた患者の 5%超で ER 及び PgR 発現の状態が治験実施医療機関の検査結果と中央測定機関の検査結果で異なっていたことから、ホルモン受容体の状態について中央測定機関の検査結果に基づく部分集団（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性並びに TNBC）を用いた感度解析を行った。なお、中国の患者については、中央測定機関の検査によるホルモン受容体の状態に関するデータは得られなかった。主要な副次的評価項目である DDFS 及び OS についても、中央測定機関の検査結果に基づく解析を実施した。

非層別 Cox モデルを用いた未調整の解析を感度解析として行い、主要解析結果と比較した。同様の解析を主要な副次的評価項目である DDFS 及び OS についても行った。

治験実施計画書に従って来院していなかった患者に対して、区間打ち切りを用いた Cox モデルによる解析を感度解析として実施した。IDFS イベントは発現したが、治験実施計画書に従って追跡されていなかった（イベント発現とその前の来院との間が 18 カ月超として定義）患者に対しては、IDFS イベントの発現が認められていないと判断された最終日からイベント発現日までの区間を用いた。最終来院時に IDFS イベントが認められていない患者（打ち切り患者）に対しては、間隔の下限を IDFS の打ち切り日（最終来院日）、上限を欠測として設定した。IDFS イベントが発現し、治験実施計画書に定められたスケジュールで来院していた患者には区間打ち切りを設定せず、（主要な IDFS 解析と同様に）上限下限ともにイベント発現日と同じ日に設定した。

主要解析で用いられるログランク検定と Cox モデルで想定している比例ハザード性の仮定が成立しているかどうかを評価するため、比例性について、まず補対数-対数（時間）プロットと対数（時間）プロットを比較し、次に投与群を要因として含めた Cox モデルから得られる scaled Schoenfeld 残差に基づく G-T test を用いて正式に評価した。G-T test の結果が有意（$p<0.05$）で比例ハザード性が否定された場合には、比例ハザード性が成立していない場合でも治療効果の差を推定及び検定できる RMST 法を用いる予定であった。RMST はロバスト標準誤差を設定した一般

化推定方程式を用いてモデルに共変量を含めた Pseudo-observations 法（Andersen et al, 2004）に基づいて実施した。

2.7.3.3.1.7 サブグループ解析

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

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

以下の事前に規定したサブグループについて主に検討した。

- ホルモン受容体の状態（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性、TNBC）
- 術前化学療法と術後化学療法
- 現在の乳癌に対する白金製剤による前治療（あり、なし）
- *BRCA* 遺伝子変異の種類（*BRCA1*、*BRCA2*、*BRCA1* 及び *BRCA2* の両方）
- ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期の組合わせ（4 群に分割できる十分なイベントがある場合）
  - ER 及び／又は PgR 陽性と術前化学療法
  - ER 及び／又は PgR 陽性と術後化学療法
  - ER 及び PgR 陰性と術前化学療法
  - ER 及び PgR 陰性と術後化学療法
- *BRCA* 遺伝子変異の状態と白金製剤による前治療の組合わせ
  - *BRCA1* 遺伝子変異を有し現在の乳癌に対する白金製剤による前治療あり
  - *BRCA1* 遺伝子変異を有し現在の乳癌に対する白金製剤による前治療なし
  - *BRCA2* 遺伝子変異を有し現在の乳癌に対する白金製剤による前治療あり
  - *BRCA2* 遺伝子変異を有し現在の乳癌に対する白金製剤による前治療なし
  - *BRCA1* 及び *BRCA2* 両方の遺伝子変異を有し現在の乳癌に対する白金製剤による前治療あり
  - *BRCA1* 及び *BRCA2* 両方の遺伝子変異を有し現在の乳癌に対する白金製剤による前治療なし

治療効果が、治験薬投与開始前に判明していた、より広範なベースライン特性を通じて一貫しているかを検討するため、以下のサブグループについても解析を行った。

- 前治療の術前／術後化学療法の種類（アントラサイクリン系、タキサン系、アントラサイクリン系+タキサン系）
- 無作為割付け前の乳癌手術の種類（乳房温存術、片側乳房切除術、両側乳房切除術）
- 両側卵巣摘出術（あり、なし）
- 無作為割付け前の手術時の腋窩リンパ節転移の有無（術後化学療法の患者のみで、陽性又は陰性）

- ベースラインの CPS&EG スコア（2、3 又は 4、術前化学療法の患者のみ 5 又は 6）
- 無作為割付け時の年齢（50 歳未満、50～64 歳、65 歳以上）
- 人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他［ハワイ先住民／太平洋諸島島民若しくはアメリカ先住民／アラスカ先住民又はその他］）
- 民族（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又は非ラテン系、不明、記録なし又は回答拒否）
- ユダヤ系（アシュケナージ系ユダヤ人、非アシュケナージ系ユダヤ人）
- 治験依頼者（アストラゼネカ社、NRG Oncology）
- 地域（北米、南米、欧州、アジア太平洋地域及び南アフリカ［南アフリカで本試験に登録された患者はいなかった］）

各サブグループについて、HR（オラパリブ：プラセボ）及びその CI を、治療、因子及び治療と因子の交互作用の項を含めた Cox 比例ハザードモデル（ties の扱いには Efron 法を使用）を用いて算出した。治療の比較のための治療効果に対する 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。

全てのサブグループ解析は探索的であるため、検定の有意水準に対する調整は行わなかった。サブグループ解析の結果は、全患者を対象とした IDFS の主要解析の補助的データとして使用し、結果の解釈には注意が必要である。

DDFS 及び OS についても、上述のサブグループを用いてサブグループ解析を行った。

2.7.3.3.1.8 *BRCA* 遺伝子変異状態

本試験には、病的変異又は病的変異が疑われる（病的変異／機能喪失に至ることが確認されている又は予測される）g*BRCA1* 又は g*BRCA2* 遺伝子変異を有する患者が組み入れられた。

IDFS、DDFS 及び OS について、中央測定機関の検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認されている患者を対象とした補助的解析を、2.7.3.1.3.6.1 項に記載のモデルを用いて実施した。

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

無作為割付け時点で 1,325 例（72.2%）が *BRCA1* 遺伝子変異、498 例（27.1%）が *BRCA2* 遺伝子変異、7 例（0.4%）が *BRCA1* 遺伝子変異及び *BRCA2* 遺伝子変異の両方を有し、5 例（0.3%）

には *gBRCA* 遺伝子変異が認められず、1 例（0.1%）は *gBRCA* 遺伝子変異状態が不明であった（治験実施医療機関又は中央測定機関の検査結果に基づく）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2838.1 参照）。遺伝子変異状態は投与群間でバランスがとれていた。

TNBC 患者では、*BRCA1* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する患者が多く、投与群間ではバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.10.2 参照）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者では、*BRCA2* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する患者が多く、投与群間ではバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.10.3 参照）。中央測定機関の検査の結果、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者において、*BRCA1* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する患者が 29.8%、*BRCA2* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する患者が 59.4%、*BRCA1* VUS が 0.6%、*BRCA2* VUS が 0.3%であった。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の 8.6%は中央測定機関の検査結果がなかった。

治験実施医療機関及び中央測定機関の検査結果を両方有する患者では、両検査結果はほとんどの患者で一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.11.1 及び表 14.1.11.3 参照）。また、*BRCA1* 遺伝子変異の状態及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態についても、両検査結果はほとんどの患者で一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.11.2 参照）。

2.7.3.3.1.9 患者の内訳

本試験には、g*BRCA1/2* 遺伝子変異を有する乳癌患者 1,836 例が無作為割付けされた。そのうち、921 例がオラパリブ群に割り付けられ（そのうち 911 例に治験薬が投与された）、915 例がプラセボ群に割り付けられた（そのうち 904 例に治験薬が投与された）（表 3）。

大半の患者（73.7%）が治験実施計画書に基づく 12 カ月間の治療を完了しており、その割合は両投与群で同程度であった。DCO1 時点で、治験実施計画書に基づく治療を完了していた患者は 1,353 例（73.7%）、投与を継続していた患者は 39 例（2.1%）であった。主な投与中止理由は、有害事象（138 例［7.5%］）、疾患の再発（120 例［6.5%］）及び患者の意思（92 例［5.0%］）であった。有害事象により投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（41 例［4.5%］）と比較してオラパリブ群（97 例［10.5%］）で高く、患者の意思で投与を中止した患者の割合も、プラセボ群（32 例［3.5%］）と比較してオラパリブ群（60 例［6.5%］）で高かった。一方、疾患の再発により投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（80 例［8.7%］）と比較してオラパリブ群（40 例［4.3%］）で低かった。

患者の内訳は、全患者と Myriad g*BRCA*m 集団で概ね一致していた。

表 3　　OlympiA 試験：患者の内訳 - 全患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Patients who received treatment	**911 (98.9)**	**904 (98.8)**	**1815 (98.9)**	**769 (99.0)**	**753 (98.8)**	**1522 (98.9)**
Patients who did not receive treatment	**10 (1.1)**	**11 (1.2)**	**21 (1.1)**	**8 (1.0)**	**9 (1.2)**	**17 (1.1)**

	Number (%) of patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Adverse event	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Other	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Patient decision to provide survival status only	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Patient decision to withdraw from study	4 (0.4)	7 (0.8)	11 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.5)
Recurrence of disease	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Severe non-compliance to CSP	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)
Patients ongoing study treatment at DCO	**19 (2.1)**	**20 (2.2)**	**39 (2.1)**	**16 (2.1)**	**20 (2.6)**	**36 (2.3)**
Patients who completed treatment per CSP	656 (71.2)	697 (76.2)	1353 (73.7)	558 (71.8)	563 (73.9)	1121 (72.8)
Patients who discontinued study treatment [a]	**236 (25.6)**	**187 (20.4)**	**423 (23.0)**	**195 (25.1)**	**170 (22.3)**	**365 (23.7)**
Adverse event	97 (10.5)	41 (4.5)	138 (7.5)	80 (10.3)	40 (5.2)	120 (7.8)
Death	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Recurrence of disease	40 (4.3)	80 (8.7)	120 (6.5)	35 (4.5)	72 (9.4)	107 (7.0)
Lost to follow-up	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Patient decision to stop study drug	60 (6.5)	32 (3.5)	92 (5.0)	47 (6.0)	28 (3.7)	75 (4.9)
Patient decision to provide survival status only	11 (1.2)	4 (0.4)	15 (0.8)	6 (0.8)	4 (0.5)	10 (0.6)
Patient decision to withdraw from study	13 (1.4)	6 (0.7)	19 (1.0)	12 (1.5)	5 (0.7)	17 (1.1)
Severe non-compliance to CSP	0	5 (0.5)	5 (0.3)	0	3 (0.4)	3 (0.2)
Other	12 (1.3)	18 (2.0)	30 (1.6)	12 (1.5)	17 (2.2)	29 (1.9)
Patients ongoing study	**782 (84.9)**	**760 (83.1)**	**1542 (84.0)**	**662 (85.2)**	**621 (81.5)**	**1283 (83.4)**
Patients who discontinued study	**139 (15.1)**	**155 (16.9)**	**294 (16.0)**	**115 (14.8)**	**141 (18.5)**	**256 (16.6)**
Death	59 (6.4)	86 (9.4)	145 (7.9)	47 (6.0)	79 (10.4)	126 (8.2)
Lost to follow-up	12 (1.3)	15 (1.6)	27 (1.5)	10 (1.3)	15 (2.0)	25 (1.6)
Patients decision to withdraw from study	65 (7.1)	49 (5.4)	114 (6.2)	56 (7.2)	43 (5.6)	99 (6.4)
Other	3 (0.3)	5 (0.5)	8 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.5)	6 (0.4)

[a] Does not include patients who did not receive treatment.

Myriad testing was not done in China.

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; CSP = clinical study protocol; DCO = data cut-off; FAS = Full Analysis Set; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.1.1 及び表 14.1.1.2 から改変

2.7.3.3.1.10 患者背景及びベースライン特性

2.7.3.3.1.10.1 人口統計学的特性

FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団における人口統計学的特性を表 4 に示す。

FAS では、年齢、性別、人種及び民族に、投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。FAS の 1,836 例のうち、男性は 6 例（0.3%）（オラパリブ群 2 例［0.2%］、プラセボ群 4 例［0.4%］）であった。年齢の中央値は、オラパリブ群 42.0 歳、プラセボ群 43.0 歳であり、約 40%の患者が 40 歳未満であった。人種は大半（66.7%）が白人、その他の多くはアジア人（28.9%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 2.6%のみであった。

Myriad g*BRCA*m 集団の人口統計学的特性は FAS と類似していたが、白人（FAS 66.7%、Myriad g*BRCA*m 集団 76.8%）及びアジア人（FAS 28.9%、Myriad g*BRCA*m 集団 18.3%）の割合には FAS との差がみられた。これは、中国人患者の Myriad による検査結果がないことから予測されていた結果であった。

表 4　OlympiA 試験：人口統計学的特性 - FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Sponsor						
AstraZeneca	810 (87.9)	806 (88.1)	1616 (88.0)	673 (86.6)	659 (86.5)	1332 (86.5)
NRG	111 (12.1)	109 (11.9)	220 (12.0)	104 (13.4)	103 (13.5)	207 (13.5)
Geographic region						
North America	122 (13.2)	132 (14.4)	254 (13.8)	114 (14.7)	126 (16.5)	240 (15.6)
South America	16 (1.7)	12 (1.3)	28 (1.5)	14 (1.8)	12 (1.6)	26 (1.7)
Europe	481 (52.2)	452 (49.4)	933 (50.8)	466 (60.0)	437 (57.3)	903 (58.7)
Asia Pacific and South Africa [a]	302 (32.8)	319 (34.9)	621 (33.8)	183 (23.6)	187 (24.5)	370 (24.0)
Age (years) [b]						
Mean (SD)	43.0 (9.82)	43.6 (10.12)	43.3 (9.97)	43.0 (9.91)	43.8 (10.16)	43.4 (10.04)
Median (range)	42.0 (22-77)	43.0 (24-78)	42.0 (22-78)	42.0 (22-77)	43.0 (24-78)	42.0 (22-78)
Age groups						
<30 years	51 (5.5)	59 (6.4)	110 (6.0)	43 (5.5)	41 (5.4)	84 (5.5)
30-39 years	333 (36.2)	306 (33.4)	639 (34.8)	279 (35.9)	260 (34.1)	539 (35.0)
40-49 years	315 (34.2)	308 (33.7)	623 (33.9)	266 (34.2)	260 (34.1)	526 (34.2)
50-59 years	166 (18.0)	172 (18.8)	338 (18.4)	142 (18.3)	138 (18.1)	280 (18.2)
60-69 years	48 (5.2)	66 (7.2)	114 (6.2)	39 (5.0)	59 (7.7)	98 (6.4)
≥70 years	8 (0.9)	4 (0.4)	12 (0.7)	8 (1.0)	4 (0.5)	12 (0.8)
Age groups (alternative categorization)						
<65 years	892 (96.9)	883 (96.5)	1775 (96.7)	752 (96.8)	731 (95.9)	1483 (96.4)
65-84	29 (3.1)	32 (3.5)	61 (3.3)	25 (3.2)	31 (4.1)	56 (3.6)
≥85	0	0	0	0	0	0
Sex						
Female	919 (99.8)	911 (99.6)	1830 (99.7)	775 (99.7)	758 (99.5)	1533 (99.6)

	Number (%) of patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.5)	6 (0.4)
Race						
White	626 (68.0)	599 (65.5)	1225 (66.7)	602 (77.5)	580 (76.1)	1182 (76.8)
Asian	259 (28.1)	272 (29.7)	531 (28.9)	141 (18.1)	141 (18.5)	282 (18.3)
Black or African American	19 (2.1)	29 (3.2)	48 (2.6)	19 (2.4)	27 (3.5)	46 (3.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
American Indian or Alaska native	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)
Other	3 (0.3)	6 (0.7)	9 (0.5)	3 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.5)
Missing [c]	10 (1.1)	8 (0.9)	18 (1.0)	8 (1.0)	8 (1.0)	16 (1.0)
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	805 (87.4)	812 (88.7)	1617 (88.1)	673 (86.6)	664 (87.1)	1337 (86.9)
Hispanic or Latino	34 (3.7)	24 (2.6)	58 (3.2)	31 (4.0)	24 (3.1)	55 (3.6)
Not known, not recorded, refused, or missing	82 (8.9)	79 (8.6)	161 (8.8)	73 (9.4)	74 (9.7)	147 (9.6)

[a] There were no patients from South Africa in the study.

[b] Age was calculated as the patient's age at randomisation.

[c] 'Not reported', 'Not recorded', and 'Unknown' are included as missing.

Myriad testing was not done in China.
bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; FAS = Full Analysis Set; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; N = total number of patients; SD = standard deviation.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.1、表 14.1.4.8 及び表 14.1.9 から改変

前治療が術前化学療法の患者、前治療が術後化学療法の患者、TNBC 患者、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者、白金製剤による前治療を受けた患者又は白金製剤による前治療を受けていない患者において、投与群間で人口統計学的特性に偏りは認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.2、表 14.1.4.3、表 14.1.4.4、表 14.1.4.5、表 14.1.4.6 及び表 14.1.4.7 参照）。

また、FAS と PRO 解析対象集団の間でも、人口統計学的特性に特筆すべき差異は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.01 参照）。

2.7.3.3.1.10.2 ベースラインの患者特性

FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団における主なベースラインの患者特性を表 5 に示す。

ベースラインの患者特性は投与群間でバランスがとれており、本試験の対象集団で予測される特性を示していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.5.1 参照）。FAS の 1,836 例のうち、61.3%（オラパリブ群 62.1%、プラセボ群 60.4%）は閉経前の患者であった。閉経後の女性の約半数（38.4%）は予防的な両側卵巣摘出術による閉経（全体の 19%）であり、投与群間でバランスがとれていた。閉経の状態又は ECOG PS に投与群間で特筆すべき差異はなかった。ECOG PS は 0 の患者が多く（88.7%）（オラパリブ群 89.5%、プラセボ群 87.9%）、残りの患者は 1（11.3%）（オラパリブ群 10.5%、プラセボ群 12.1%）であった。

Myriad g*BRCA*m 集団におけるベースラインの患者特性は、FAS と概ね一致していた。

表 5　OlympiA 試験：患者特性 - FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) Patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m Patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Menopausal status [a]						
Premenopausal	572 (62.1)	553 (60.4)	1125 (61.3)	460 (59.2)	445 (58.4)	905 (58.8)
Postmenopausal	347 (37.7)	358 (39.1)	705 (38.4)	315 (40.5)	313 (41.1)	628 (40.8)
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.5	6 (0.4)
ECOG performance status						
(0) Fully Active	824 (89.5)	804 (87.9)	1628 (88.7)	696 (89.6)	666 (87.4)	1362 (88.5)
(1) Restricted work	97 (10.5)	111 (12.1)	208 (11.3)	81 (10.4)	96 (12.6)	177 (11.5)

[a] Menopausal status is collected at screening.

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; FAS = Full Analysis Set; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; N = total number of patients.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 Table 14.1.5.1 及び表 14.1.5.2 から改変

2.7.3.3.1.10.3　疾患特性

ベースラインの疾患特性

FAS における主なベースラインの疾患特性を表 6 に示す。

2 例の患者において、eCRF に TNBC と記録されていたものの無作為割付け後に HER2 陰性が確認されていなかったことが判明した。当該 2 例は、SAP の規定に基づき TNBC サブセット（及び術前化学療法を受けた TNBC サブセット）及びサブグループ解析から除外された。よって、FAS では、TNBC 患者は 1,509 例（82.2%）、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は 325 例（17.7%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.4 及び表 14.1.4.5 参照）。本試験で ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者が少なかったことは、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の早期乳癌患者で *BRCA* 遺伝子変異陽性の割合が低い（Kurian et al 2019）ことを反映していた。また、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者は試験の後半で組入れ可能となり、患者が再発高リスクであることを担保するため、より厳しい基準を満たすことが求められた。具体的には、術前化学療法を受けた患者は、乳房及び／又は切除リンパ節の残存浸潤性病変があり（non-pCR）、かつ、CPS&EG スコア≥3、術後化学療法を受けた患者は、病理学的に確認された腋窩リンパ節転移を 4 つ以上有する必要があった。

全患者が、無作為割付け前に十分な局所治療及び全身療法を受けていた。大半の患者（74.7%）が主要な手術として乳房切除術（非乳房温存術）を受けており、患者が g*BRCA* 遺伝子変異陽性であることを反映していた。ほとんどの患者（93.7%）が前治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系両方の化学療法を受けていた。白金製剤による前治療を受けた患者の割合は低く（26.5%）、投与群間でバランスがとれていた（オラパリブ群 26.8%、プラセボ群 26.0%）。前治療の種類は投与群間でバランスがとれていた。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性

患者では、術後化学療法（129/325 例［39.7%］）よりも術前化学療法（196/325 例［60.3%］）を受けた患者が多かった。TNBC 患者はそれぞれ半数程度が術前化学療法（724/1,511 例［47.9%］）及び術後化学療法（787/1,511 例［52.1%］）を受けていた。

表 6　OlympiA 試験：ベースラインの患者特性及び疾患特性 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) Patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)
Hormone Receptor Status			
TNBC [a]	753 (81.8)	758 (82.8)	1511 (82.3)
ER and/or PgR positive, HER2-negative	168 (18.2)	157 (17.2)	325 (17.7)
Prior Platinum			
No	674 (73.2)	676 (73.9)	1350 (73.5)
Yes	247 (26.8)	239 (26.1)	486 (26.5)
Prior Chemotherapy			
Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)	916 (49.9)
Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)	920 (50.1)
Prior Chemotherapy by Hormone Receptor Status			
Adjuvant TNBC	397 (43.1)	390 (42.6)	787 (42.9)
Adjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	64 (6.9)	65 (7.1)	129 (7.0)
Neoadjuvant TNBC [a]	356 (38.7)	368 (40.2)	724 (39.4)
Neoadjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	104 (11.3)	92 (10.1)	196 (10.7)
Baseline *BRCA* Status			
BRCA1	656 (71.2)	669 (73.1)	1325 (72.2)
BRCA2	260 (28.2)	238 (26.0)	498 (27.1)
BRCA1&2	2 (0.2)	5 (0.5)	7 (0.4)
No g*BRCA* mutation	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prior Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer			
Anthracycline and taxane regimen	871 (94.6)	849 (92.8)	1720 (93.7)
Anthracycline regimen (without taxane)	7 (0.8)	13 (1.4)	20 (1.1)
Taxane regimen (without anthracycline)	43 (4.7)	52 (5.7)	95 (5.2)
Missing	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Primary Breast Cancer Surgery Prior to Randomisation			
Primary breast cancer surgery	921 (100.0)	913 (99.8)	1834 (99.9)
Non-conservative surgery	698 (75.8)	673 (73.6)	1371 (74.7)
Conservative surgery	223 (24.2)	240 (26.2)	463 (25.2)
Unknown [b]	0	2 (0.2)	2 (0.1)

[a] Post randomisation, 2 patients (included as TNBC) were found not to have confirmed negative HER2 status. These patients were captured as important protocol deviations in category ‘No histologically confirmed non-metastatic primary invasive adenocarcinoma of the breast'.

[b] Patient [redacted] (placebo) was reported to have right mastectomy (DCIS) in 20[redacted] in the concomitant procedure of the eCRF; the patient received axillary lymph node dissection (pN1) prior to entering the OlympiA study. Patient [redacted] (placebo) was reported to have occult breast carcinoma on the histology report and no visible tumour in the breast per MRI; the patient received axillary lymph node dissection (pN1) prior to entering the OlympiA study.

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; DCIS = ductal cancer in situ; eCRF = electronic case report form; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; g*BRCA* = germline *BRCA*; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MRI = magnetic resonance imaging; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.4.6、表 14.1.4.7、表 14.1.15.1、付録 16.1.13、表 2838.1 及び表 2842.2 から改変

層別因子

無作為割付け時の層別因子は、ホルモン受容体の状態（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性 vs TNBC）、術前化学療法 vs 術後化学療法、乳癌に対する白金製剤による前治療（あり vs なし）であった。

予測されたとおり、無作為割付けシステム及び eCRF のデータに基づく術前／術後化学療法、ホルモン受容体の状態及び白金製剤による前治療の有無の層別因子はいずれも、投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.6 参照）。

上述の FAS と同様に、PRO 解析対象集団では、術前化学療法を受けた患者数と術後化学療法を受けた患者数は同様であり、全体ではそれぞれ 875 例（50.0%）及び 876 例（50.0%）、オラパリブ群ではそれぞれ 440 例（50.2%）及び 436 例（49.8%）、プラセボ群ではそれぞれ 435 例（49.7%）及び 440 例（50.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.01 参照）。

治験実施医療機関で Frontier Science の無作為割付けシステムに入力された層別因子（治療の割付けに使用）と eCRF の層別因子のデータは概ね一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.7 参照）。

ホルモン受容体の状態

中央の病理学的評価の結果、無作為割付けされた患者の 5%超で ER 発現、PgR 発現及び全体的なホルモン受容体発現の状態が、治験実施医療機関の検査結果と中央測定機関の検査結果で異なることが判明した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.8.1、表 14.1.8.2 及び表 14.1.8.3 参照）。そのため、IDFS、DDFS 及び OS に関し感度解析を行うこととなった。これらの感度解析の結果は 2.7.3.3.1.13.1 項、2.7.3.3.1.13.2 項及び 2.7.3.3.1.13.3 項を参照のこと。全体的なホルモン受容体発現の状態の治験実施医療機関と中央測定機関の検査結果の一致性については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.8.3 を参照のこと。

病理学的特性及び病歴

原発乳癌の病理学的特性を表 7 に示す。

病理学的特性は投与群間で概ねバランスがとれており、本試験の対象集団で予測されるものであった。原発乳癌の病理学的特性は、全患者と Myriad g*BRCA*m 集団で概ね一致していた。

表 7　　OlympiA 試験：ベースラインの原発乳癌の病理学的特性 - FAS 及び Myriad g*BRCA*m 集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Bilateral invasive breast cancer						
No	881 (95.7)	888 (97.0)	1769 (96.4)	740 (95.2)	737 (96.7)	1477 (96.0)
Yes	40 (4.3)	27 (3.0)	67 (3.6)	37 (4.8)	25 (3.3)	62 (4.0)
Clinical inflammatory breast cancer						
No	885 (96.1)	863 (94.3)	1748 (95.2)	747 (96.1)	719 (94.4)	1466 (95.3)
Yes	36 (3.9)	52 (5.7)	88 (4.8)	30 (3.9)	43 (5.6)	73 (4.7)
Invasive histologic type (may be more than one type per patient)						
Ductal	737 (80.0)	716 (78.3)	1453 (79.1)	606 (78.0)	584 (76.6)	1190 (77.3)
Lobular	22 (2.4)	21 (2.3)	43 (2.3)	20 (2.6)	20 (2.6)	40 (2.6)
Mixed, ductal and lobular	6 (0.7)	14 (1.5)	20 (1.1)	6 (0.8)	14 (1.8)	20 (1.3)
Tubular	8 (0.9)	8 (0.9)	16 (0.9)	8 (1.0)	7 (0.9)	15 (1.0)
Apocrine	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.1)
Comedo	6 (0.7)	1 (0.1)	7 (0.4)	5 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.4)
Papillary	16 (1.7)	5 (0.5)	21 (1.1)	13 (1.7)	4 (0.5)	17 (1.1)
Cribriform	11 (1.2)	5 (0.5)	16 (0.9)	10 (1.3)	4 (0.5)	14 (0.9)
Mucinous (colloid)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Invasive NOS	128 (13.9)	153 (16.7)	281 (15.3)	120 (15.4)	143 (18.8)	263 (17.1)
Medullary	25 (2.7)	32 (3.5)	57 (3.1)	24 (3.1)	26 (3.4)	50 (3.2)
Other	24 (2.6)	30 (3.3)	54 (2.9)	22 (2.8)	24 (3.1)	46 (3.0)
Clinical stage of distant metastases						
M0	826 (89.7)	815 (89.1)	1641 (89.4)	687 (88.4)	672 (88.2)	1359 (88.3)
M1	0	0	0	0	0	0
Missing	95 (10.3)	100 (10.9)	195 (10.6)	90 (11.6)	90 (11.8)	180 (11.7)

	Number (%) of patients					
	FAS			Myriad g*BRCA*m patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1836)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)	Total (N=1539)
Clinical AJCC stage						
IA	103 (11.2)	85 (9.3)	188 (10.2)	87 (11.2)	68 (8.9)	155 (10.1)
IB	0	0	0	0	0	0
IIA	329 (35.7)	334 (36.5)	663 (36.1)	276 (35.5)	270 (35.4)	546 (35.5)
IIB	190 (20.6)	195 (21.3)	385 (21.0)	150 (19.3)	162 (21.3)	312 (20.3)
IIIA	128 (13.9)	111 (12.1)	239 (13.0)	111 (14.3)	98 (12.9)	209 (13.6)
IIIB	28 (3.0)	30 (3.3)	58 (3.2)	25 (3.2)	27 (3.5)	52 (3.4)
IIIC	42 (4.6)	56 (6.1)	98 (5.3)	34 (4.4)	45 (5.9)	79 (5.1)
IV	0	0	0	0	0	0
Missing	101 (11.0)	104 (11.4)	205 (11.2)	94 (12.1)	92 (12.1)	186 (12.1)
Pathological stage of distant metastases						
M0	921 (100)	915 (100)	1836 (100)	777 (100)	762 (100)	1539 (100)
M1	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0

Myriad testing was not done in China.

AJCC = American Joint Committee on Cancer; bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; FAS = Full Analysis Set; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutations; N = total number of patients; NOS = not otherwise specified.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.17.1 及び表 14.1.17.1.2 から改変

AJCC の病理学的病期については、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性並びに TNBC のそれぞれにおいて投与群間でバランスがとれていた。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性で術後化学療法を受けた患者の大半は、AJCC 病期が IIIA（全体で 78 例［60.5%］）又は IIIC（39 例［30.2%］）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.17.3.1 参照）。一方、TNBC で術後化学療法を受けた患者の大半は、AJCC 病期が IIA（全体で 506 例［64.3%］）又は IIB（143 例［18.2%］）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.17.5.1 参照）。

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性で術前化学療法後に手術を受けた患者は、CPS&EG スコアが 3 以上でなければならなかった。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性で術前化学療法を受けた患者では、オラパリブ群及びプラセボ群でそれぞれ 88 例（84.6%）及び 85 例（92.4%）の CPS&EG スコアは 3 又は 4 であり、それぞれ 3 例（2.9%）及び 1 例（1.1%）の CPS&EG スコアは 5 又は 6 であった。残りの患者（オラパリブ群 13 例［12.5%］、プラセボ群 6 例［6.5%］）の CPS&EG スコアは 2 以下であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2837.2 参照）。CPS&EG スコアが 2 以下の患者は、治験実施計画書からの逸脱とみなされた（ファイル上のデータ）。

原発乳癌の病理学的病期は、大半の患者が pT1 又は pT2 であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.18.1 参照）。ホルモン受容体の状態別（ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性又は TNBC）及び前治療別（術前化学療法又は術後化学療法）の病期については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.18.2～表 14.1.18.5 を参照のこと。

最初の診断から本試験の無作為割付けまでの期間の平均値は約 43.2 週であり、両投与群で同様であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.21.1 参照）。乳癌に対する治療（化学療法、手術又は放射線治療）の最終日から無作為割付けまでの期間の中央値は 5.0 週であった。これは両投与群で同様であり（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.21.2 参照）、術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者の間でも概ね一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.21.3 及び表 14.1.21.4 参照）。

前治療及び手術歴

乳癌に対する前治療は投与群間でバランスがとれており、患者は本試験の適格基準を満たす治療歴を有していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.13.1、表 14.1.14.1 及び表 14.1.16.2 参照）。

乳癌に対する白金製剤による前治療を受けた患者の割合は、各層別因子において投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.15.1 参照）。全体で、486 例（26.5%）（オラパリブ群 247 例［26.8%］、プラセボ群 239 例［26.1%］）の患者が白金製剤による前治療を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.15.1 参照）。乳癌に対する白金製剤による前治療を受けた患者の割合は、術後化学療法を受けた患者（16.0%）と比較して術前化学療法を受けた患者（36.7%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.15.3 及び表 14.1.15.4 参照）。術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれにおいても、白金製剤による前治療を受けた患者の割合は投与群間でバランスがとれていた。

乳癌以外の悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍療法歴のある患者の割合は、術後化学療法を受けた患者（3.9%）又は術前化学療法を受けた患者（0.9%）のいずれも低かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.13.2 及び表 14.1.14.2 参照）。

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

手術歴

本試験では、全患者で乳癌手術歴が必須とされた。大半（74.7%）の患者は非温存手術を受けており、649 例（35.3%）は無作為割付け前に両側乳房切除術を受けていた。これは、*BRCA* 遺伝子変異陽性患者に対するリスク低減のための外科的推奨事項と一致していた（NCCN Guidelines 2021a、NCCN Guidelines 2021b、NCCN Guidelines 2021c）。乳房温存術を受けた患者は 25.2%のみであり、その割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、表 2842.2 参照）。無作為割付け前に乳房温存術又は乳房切除術（両側又は片側）を受けた患者の割合は、全患者では両投与群で同程度であり、術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者でも両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.19.2、表 14.1.19.3、表 14.1.20.2 及び表 14.2.13.1 参照）。無作為割付け前に予防的な両側卵巣摘出術を受けた患者は全体で 19%であり、その割合は両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.20.2 参照）。

2.7.3.3.1.11 治験実施計画書からの逸脱

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

治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 つ以上認められた患者の割合は全体で 13.7%であり、投与群間でバランスがとれていた（オラパリブ群 14.1%、プラセボ群 13.3%）。両投与群で最も多く認められた重要な逸脱は、除外基準 4 で無作為割付け前に必須とされた検査のいずれかを受けておらず、「病期評価なし又は病期評価不十分」とされた逸脱であった（オラパリブ群 67 例［7.3%］、プラセボ群 66 例［7.2%］）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.2 参照）。

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

2.7.3.3.1.12 全般的な曝露状況

DCO1 時点で、総投与期間の中央値はオラパリブ群、プラセボ群ともに 364.0 日（12 カ月）であり（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.1.1 参照）、これは両投与群の大半の患者が計画されていた 12 カ月間の投与を完了したことを示している。実投与期間の中央値（オラパリブ群 350.0 日、プラセボ群 358.0 日）は総投与期間の中央値と同程度であり、休薬期間が短かったことを示している。

OlympiA 試験の投与期間は最長 12 カ月間とされた。月毎の治験薬投与患者数（すなわち累積投与量）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.3.1.3 参照）から、12 カ月間の投与期間を通して、投与継続中の患者の割合は両投与群で同程度であったことが示された。大半の患者で投与期間は 11 カ月間以上であり（オラパリブ群 75.2%、プラセボ群 81.1%）、投与中止は 11.5 カ月後以降であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、付録 16.1.13、

表 2833.1 参照）。投与期間が 12.5 カ月間以上であった患者はわずかであった（オラパリブ群 1.8%、プラセボ群 0.9%）。

2.7.3.3.1.13 有効性の結果

OlympiA 試験の主な有効性の結果を表 8 に示す。

表 8　　OlympiA 試験：主な有効性の結果の要約（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

		FAS		Myriad g*BRCA*m Patients [a]	
		Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)
IDFS (15.5% maturity in FAS)					
Number of events/total number of patients (%) [b]		106/921 (11.5)	178/915 (19.5)	89/777 (11.5)	163/762 (21.4)
HR [c]		0.581		0.509	
99.5% CI for HR [d, e]		0.409, 0.816		NC	
95% CI for HR [e]		0.455, 0.737 [f]		0.392, 0.657	
p-value, 2-sided [g]		0.0000073		NC	
Median clinical follow-up time, years [h]		2.3	2.5	2.5	2.5
Percentage (95% CI) of patients invasive disease free at [i]	1 year	93.3 (91.4, 94.8)	88.4 (86.1, 90.4)	93.4 (91.3, 95.0)	87.6 (84.9, 89.8)
	2 years	89.2 (86.8, 91.3)	81.5 (78.6, 84.0)	89.8 (87.2, 91.9)	79.7 (76.4, 82.6)
	3 years	85.9 (82.8, 88.4)	77.1 (73.7, 80.1)	86.3 (83.1, 89.0)	74.6 (70.7, 78.0)
DDFS (13.1% maturity in FAS)					
Number of events/total number of patients (%)		89/921 (9.7)	152/915 (16.6)	74/777 (9.5)	138/762 (18.1)
HR [c]		0.574		0.504	
99.5% CI for HR [d, e]		0.392, 0.831		NC	
95% CI for HR [e]		0.441, 0.744 [f]		0.379, 0.667	
p-value, 2-sided [g]		0.0000257		NC	
Median clinical follow-up time, years [h]		2.3	2.5	2.5	2.5
Percentage (95% CI) of patients distant disease free at [i]	1 year	94.3 (92.4, 95.6)	90.2 (88.1, 92.0)	94.5 (92.5, 95.9)	89.5 (87.0, 91.5)
	2 years	90.0 (87.6, 92.0)	83.9 (81.2, 86.3)	90.5 (88.0, 92.6)	82.5 (79.4, 85.2)
	3 years	87.5 (84.6, 89.9)	80.4 (77.2, 83.3)	88.1 (85.0, 90.5)	78.4 (74.7, 81.7)
OS (7.9% maturity in FAS)					
Number of events/total number of patients (%)		59/921 (6.4)	86/915 (9.4)	47/777 (6.0)	79/762 (10.4)
HR [c]		0.683		0.576	
99% CI for HR [d, e]		0.438, 1.053		NC	
95% CI for HR [e]		0.488, 0.950 [f]		0.398, 0.823	
p-value, 2-sided [g]		0.0236		NC	
Median survival follow-up time, years [h]		2.4	2.5	2.5	2.5

		FAS		Myriad g*BRCA*m Patients [a]	
		Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)
Percentage (95% CI) of patients alive at [i]	1 year	98.1 (96.9, 98.8)	96.9 (95.5, 97.9)	98.0 (96.7, 98.8)	96.7 (95.1, 97.8)
	2 years	94.8 (93.0, 96.2)	92.3 (90.1, 94.0)	94.9 (92.9, 96.4)	91.6 (89.1, 93.5)
	3 years	92.0 (89.6, 93.9)	88.3 (85.4, 90.7)	92.5 (89.9, 94.4)	87.1 (83.8, 89.8)

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

[b] Invasive disease free survival is defined as time from randomisation to date of first recurrence, where recurrence is defined (per STEEP definition) as loco-regional, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, second primary non-breast invasive malignancy, or death from any cause.

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

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

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

[f] Exploratory, not inferential.

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

[h] Median clinical follow-up was calculated using the reverse censoring method.

[i] Percentages of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

Note: In order to strongly control the Type I error at 5% 2-sided, an MTP was employed across the primary endpoint (IDFS) and key secondary endpoints (DDFS and OS).

bd = twice daily; BGI = Beijing Genomics Institute; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; DDFS = distant disease free survival; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutations; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; KM = Kaplan-Meier; N = total number of patients; NC = not calculated; OS = overall survival; PgR = progesterone receptor; STEEP = standardised terms for efficacy endpoints; TNBC = triple negative breast cancer.

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

2.7.3.3.1.13.1 浸潤性疾患のない生存期間（主要評価項目）

DCO1 時点で、FAS（1,836 例）の 284 例（イベント発現割合 15.5%）に IDFS イベントが発現した。したがって、データカットオフ時点での情報割合（284/330 例［主要解析に必要なイベント発現例数］、86%）は、治験実施計画書で仮定した 70%を超えていた。なお、IDFS イベントの 67.6%（オラパリブ群 67.9%、プラセボ群 67.4%）は DDFS イベントでもあった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.1 参照）。

追跡調査期間の中央値は、オラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であり、IDFS イベントを発現した患者は、オラパリブ群 106 例（11.5%）、プラセボ群 178 例（19.5%）であった。オラパリブを最長 12 カ月間投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクの低下（41.9%）が認められた（HR=0.581、99.5% CI: 0.409, 0.816、p=0.0000073）（表 8）。中間解析における IDFS の両側有意水準は 0.5%であった。

いずれの IDFS イベント（浸潤性乳癌の領域／局所再発、遠隔再発、対側浸潤性乳癌、乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍又は原因を問わない死亡）も、発現割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で低い又は両投与群で同程度であった。IDFS イベントが発現した 284 例は、オラパリブ群の 11.5%（浸潤性乳癌の領域／局所再発 1.4%、遠隔再発 7.8%、対側浸潤性乳癌 0.9%、乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍 1.2%、死亡 0.2%）、プラセボ群の 19.5%（浸潤性乳癌の領域／局所再発 2.7%、遠隔再発 13.1%、対側浸潤性乳癌 1.3%、乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍 2.3%、死亡 0%）の患者であった。最も発現割合の高かったイベントは遠隔再発（CNS 又は非 CNS）であった（表 9）。

表 9　OlympiA 試験：最初の浸潤性疾患のない生存期間イベントの種類 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS events	**106 (11.5)**	**178 (19.5)**
Distant CNS recurrence	**22 (2.4)**	**36 (3.9)**
Brain metastasis	21 (2.3)	36 (3.9)
Meningitis carcinomatosa	1 (0.1)	0
Distant excl. CNS recurrence	**50 (5.4)**	**84 (9.2)**
Bone	5 (0.5)	14 (1.5)
Skin nodes (other than local or regional)	0	0
Lymph nodes (other than local or regional)	5 (0.5)	9 (1.0)
Lung	16 (1.7)	34 (3.7)
Liver	20 (2.2)	23 (2.5)
Pleural effusion	3 (0.3)	4 (0.4)
Other	1 (0.1)	0
Regional (ipsilateral) recurrence	**6 (0.7)**	**14 (1.5)**
Axillary lymph nodes	6 (0.7)	9 (1.0)
Infraclavicular lymph nodes	0	0
Supraclavicular lymph nodes	0	3 (0.3)
Internal mammary lymph nodes	0	1 (0.1)
Skin or soft tissue within the regional area	0	1 (0.1)

	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Local (ipsilateral) recurrence	**7 (0.8)**	**11 (1.2)**
Breast surgical scar	1 (0.1)	3 (0.3)
Breast	3 (0.3)	4 (0.4)
Anterior chest wall	2 (0.2)	2 (0.2)
Skin or soft tissue within the local area	1 (0.1)	2 (0.2)
Contralateral invasive breast cancer	**8 (0.9)**	**12 (1.3)**
New primary cancers	**11 (1.2)**	**21 (2.3)**
New primary invasive non-breast ovarian cancer	2 (0.2)	8 (0.9)
Ovarian cancer	1 (0.1)	4 (0.4)
Fallopian tube cancer	1 (0.1)	4 (0.4)
Peritoneal cancer	0	0
New primary invasive non-breast non-ovarian cancers	9 (1.0)	13 (1.4)
Deaths without a prior IDFS event	**2 (0.2)**	**0**

If 2 recurrence events were reported within 2 months of each other, this was referred to as a simultaneous event and was considered to be a single event. In this situation the worst case was taken as the event 'type' but the date of recurrence was the earliest date of the 2 events.
bd = twice daily; CNS = central nervous system; FAS = Full Analysis Set; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.1 から引用

いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患のない生存患者の割合は高く、1 年時点でオラパリブ群 93.3%、プラセボ群 88.4%（以下同順）、2 年時点で 89.2%、81.5%、3 年時点で 85.9%、77.1%であった（表 8）。

打ち切り時期の評価の結果、打ち切り患者の割合はプラセボ群（80.5%）と比較してオラパリブ群（88.5%）で高かった。いずれの投与群でも、大半の患者（オラパリブ群 75.2%、プラセボ群 72.2%）で打ち切り時期は追跡調査期間中であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.4 参照）。打ち切り理由については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.3 を参照のこと。

FAS における IDFS の主要解析の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

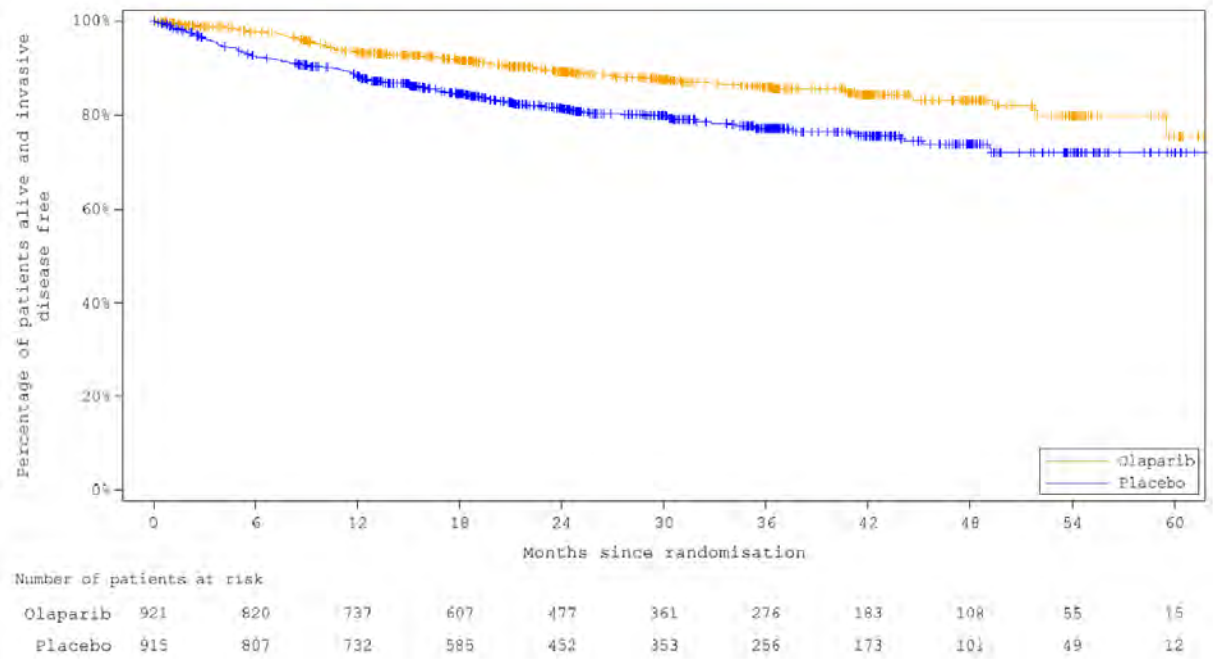


図 3　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

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

感度解析の結果は主要解析の結果と一貫していた（それぞれ表 10 及び表 8）。RMST 法を用いた解析の結果、RMST 比は 1 より大きく、プラセボ群と比較してオラパリブ群の患者でイベントのない期間が長かったことが示された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.3 参照）。

IDFS に関し、組入れ基準に関連する治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた 240 例を除外した探索的な事後解析を実施した結果、対象患者において FAS と一貫性のある治療効果が示された（HR=0.519、95% CI: 0.396, 0.675、p<0.001）（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2844.1 参照）。

表 10　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の感度解析 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Analysis	Group	N [a]	Treatment Effect		
			Number (%) of patients with events	Comparison Between Groups	
				Hazard ratio	95% CI
Patients with central pathology review data [b]	Olaparib 300 mg bd	732	86 (11.7)	0.535 [c]	0.409, 0.696 [d]
	Placebo	720	151 (21.0)		
Unadjusted analysis (unstratified Cox model fitted)	Olaparib 300 mg bd	921	106 (11.5)	0.581 [e]	0.455, 0.737 [d]
	Placebo	915	178 (19.5)		
Interval censoring [f]	Olaparib 300 mg bd	921	106 (11.5)	0.580 [c]	0.456, 0.738 [g]
	Placebo	915	178 (19.5)		

[a] Number of patients included in sensitivity analysis.

[b] Includes patients that had both central and local hormone receptor status results. Central pathology review data were not available for China. See Table 14.1.8.3, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 for tabulation of the concordance between central and local results. Stratification factors for prior platinum therapy and chemotherapy were the same as those used in the analysis of IDFS, stratification factor for hormone receptor status was according to the central pathology review.

[c] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm.

[d] The 95% CI for the HR was estimated using the profile likelihood approach.

[e] Estimate of the treatment HR was based on the unstratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm.

[f] For patients experiencing an event, and without follow-up according to the protocol (defined as over 18 months between the event and the last visit), the interval from the last date at which the subject was known to be IDFS free to the date of recurrence or death, was used.

[g] The 95% Wald CI for the HR.

Percentages are of the number of patients in the population subgroup in question.

Mis-stratification sensitivity analysis was not triggered as ≤5% of randomised patients were incorrectly stratified (ie, randomisation system data did not match baseline data). Sensitivity analysis excluding patients with important protocol deviations that may affect the efficacy of the study therapy (did not have the intended disease or indication; did not receive any randomised therapy) was not triggered as ≤10% of patients in either treatment group had important protocol deviations.

bd = twice daily; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FAS = Full Analysis Set; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.2 から改変

IDFS のサブグループ解析の結果、事前に規定したサブグループの間で治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスは認められず、サブグループ解析の結果は主要解析の結果と一貫していると考えられる（2.7.3.3.2.2 項参照）。Mature cohort における IDFS の解析結果は 2.7.3.3.2.1 項に示す。

2.7.3.3.1.13.2　遠隔無病生存期間

DDFS の結果は、IDFS の結果と一貫していた。DCO1 時点で、追跡調査期間の中央値はオラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であり、オラパリブ群の 89 例（9.7%）、プラセボ群の 152 例（16.6%）に DDFS イベントが認められた。プラセボ群と比較してオラパリブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある遠隔再発又は死亡のリスク低下（42.6%）が認められた（HR=0.574、99.5% CI: 0.392, 0.831、p=0.0000257）（表 8）。中間解析における DDFS の両側有意水準は 0.5%であった。

いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で遠隔無病生存割合（遠隔再発のない生存患者の割合）は高く、1 年時点でオラパリブ群 94.3%、プラセボ群 90.2%（以下同順）、2 年時点で 90.0%、83.9%、3 年時点で 87.5%、80.4%であった（表 8）。

FAS における DDFS の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

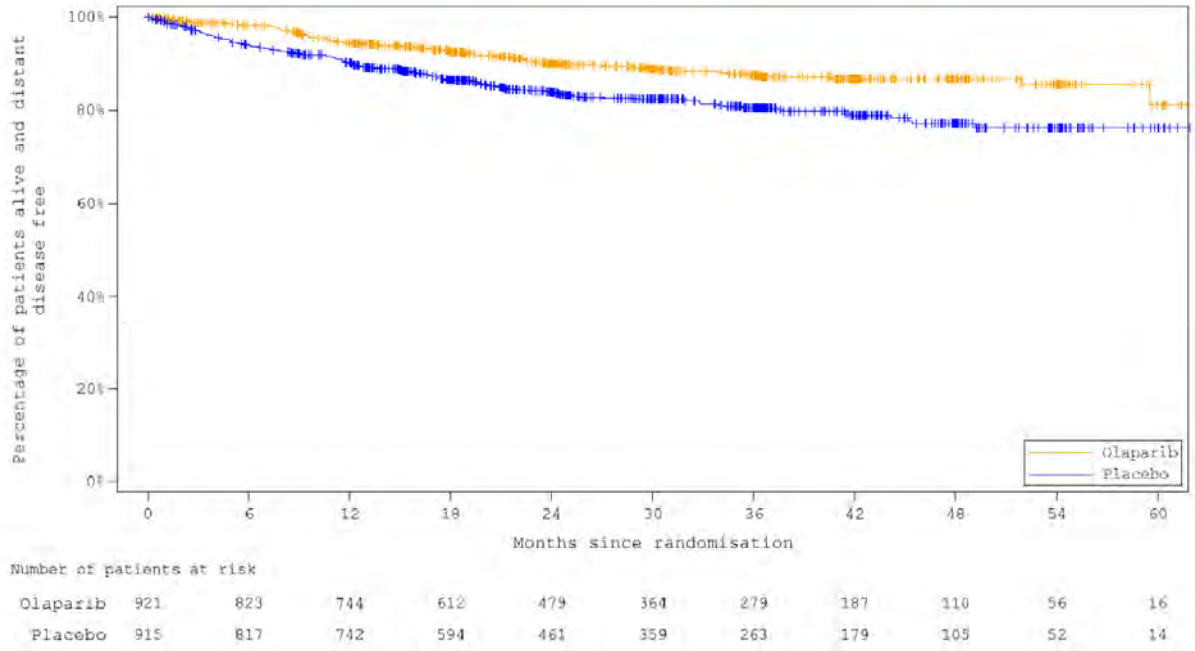


図 4　　OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

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

DDFS の感度解析の結果は、DDFS の主要解析の結果と一貫していた（表 11）。

表 11　OlympiA 試験：遠隔無病生存期間の感度解析 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Patients with central pathology review data [a]		
Olaparib vs Placebo, n [b]	732	720
Number of events (%)	71 (9.7)	127 (17.6)
Estimate of HR (95% CI) [c, d]	0.530 (0.395, 0.706)	
Unadjusted analysis [e]		
Olaparib vs Placebo, n [b]	921	915
Number of events (%)	89 (9.7)	152 (16.6)
Estimate of HR (95% CI) [d, f]	0.575 (0.441, 0.745)	

[a] Includes patients that had both central and local Hormone Receptor status results. Central pathology review data were not available for China. See Table 14.1.8.3, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 for concordance between central and local results.

[b] Number of patients included in sensitivity analysis.

[c] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm. Stratification factors for hormone receptor status were according to the central pathology review.

[d] The 95% CI for the HR was estimated using the profile likelihood approach.

[e] An unstratified Cox model was fitted.

[f] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm. Cox model was unstratified.

Percentages are of the number of patients in the population subgroup in question.
bd = twice daily; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FAS = Full Analysis Set; HR = hazard ratio; N = total number of patients.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.12.2 から引用

DDFS のサブグループ解析の結果は、FAS における DDFS の主要解析の結果と一貫しており、いずれのサブグループでもプラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された（2.7.3.3.2.2 項参照）。

2.7.3.3.1.13.3　全生存期間

DCO1 時点で、OS のイベント発現割合は 7.9%（1,836 例で合計 145 例）であった。追跡調査期間の中央値は、オラパリブ群 2.4 年、プラセボ群 2.5 年であった。OS の結果より、オラパリブ投与はプラセボ投与と比較して死亡リスクを数値上 31.7%低下させたが、追跡調査期間が短く、イベント数も限られていたため、今回の OS の中間解析時点では統計学的に有意な差異が認められなかったと考えられる（HR=0.683、99% CI: 0.438, 1.053、p=0.0236）（表 8）。中間解析における OS の両側有意水準は 1%であり、統計学的に有意な差異は認められなかった。次の OS の中間解析（α=0.015）は、IDFS イベントが 330 例で発現した時点で実施する予定であり、その時点の OS の推定イベント発現割合は約 10%である。

いずれの時点でも、プラセボ群と比較してオラパリブ群で生存割合は高く、1 年時点でオラパリブ群 98.1%、プラセボ群 96.9%（以下同順）、2 年時点で 94.8%、92.3%、3 年時点で 92.0%、88.3%であった（表 8）。

FAS における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。

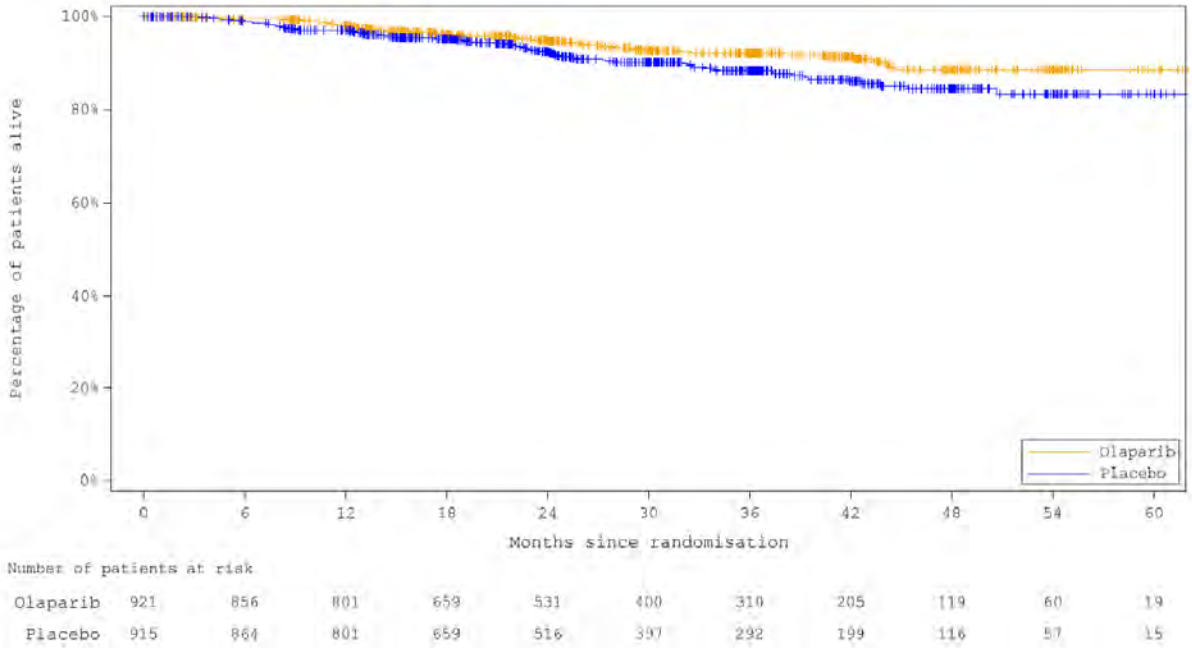


図 5　　OlympiA 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

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

OS の感度解析の結果は、FAS における OS の結果と一貫していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.9.2 参照）。

OS のサブグループ解析の結果、事前に規定したサブグループの間で治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスはなかった（2.7.3.3.2.2 項参照）。

2.7.3.3.1.13.4　イベント発現後の治療

IDFS イベント発現後に実施された治療には、全身療法、放射線治療及び手術があった。多かった全身療法は、白金製剤を含むレジメン、ピリミジン類似体及びタキサン系薬剤であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.27 参照）。

イベント発現後に抗腫瘍療法を受けた患者（オラパリブ群 921 例中 77 例、プラセボ群 915 例中 128 例）のうち、IDFS 又は DDFS のイベント発現後に PARP 阻害薬を投与された患者の割合は、オラパリブ群（7.8%［77 例中 6 例］）と比較してプラセボ群（28.1%［128 例中 36 例］）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.27 参照）。

イベント発現後に放射線治療を受けた患者の割合は、プラセボ群（6.6%［60 例］）と比較してオラパリブ群（3.0%［28 例］）で低かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.28 参照）。

イベント発現後に手術を受けた患者の割合は、プラセボ群（6.6%［60 例］）と比較してオラパリブ群（3.8%［35 例］）で低かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.29 参照）。

2.7.3.3.1.13.5 無作為割付け後に発現した悪性腫瘍

本項では、有効性の副次的評価項目として記録された対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現割合を示す。

競合リスクを考慮しない無作為割付け後に認められた悪性腫瘍の要約を表 12 に示す。

競合リスクを考慮しない対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌及び二次性腹膜癌の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で数値上低かった。

表 12　OlympiA 試験：無作為割付け後に発現した悪性腫瘍 - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Number (%) of patients with:		
Contralateral invasive breast cancer	12 (1.3)	14 (1.5)
Contralateral non-invasive breast cancer	2 (0.2)	3 (0.3)
New primary ovarian [a]	2 (0.2) [b]	8 (0.9)
New primary ovarian cancer	1 (0.1)	4 (0.4)
New primary fallopian tube cancer	1 (0.1)	4 (0.4)
New primary peritoneal cancer	0	0
New primary invasive non-breast non-ovarian cancers	9 (1.0)	14 (1.5)

[a] Includes new primary ovarian, fallopian, and peritoneal cancers, without considering competing risks.

[b] One patient ([redacted]) was captured in the database with ovarian cancer recurrence.

Summary of new cancers without considering competing risks.
For contralateral breast cancers, this includes all cancers, both new and recurrent.
bd = twice daily; FAS = Full Analysis Set; N = total number of patients.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.14 から引用

競合リスク

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

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

事前に規定した基準に基づくと、対側非浸潤性乳癌、卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌の発現数は非常に少なかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.17、表 14.2.18、表 14.2.19 及び表 14.2.20 参照）。

2.7.3.3.1.13.6　臨床転帰の評価／生活の質

OlympiA 試験では、FACIT-Fatigue スコア及び EORTC QLQ-C30 global health status/QoL スコアを副次的評価項目に設定した。患者は、FACIT-Fatigue 及び EORTC QLQ-C30 の質問票にベースライン（無作為割付け前）及び 6 カ月毎に 2 年間回答した。ベースライン時の回答率は、FACIT-Fatigue（オラパリブ群 99.4%、プラセボ群 99.7%）及び EORTC QLQ-C30（オラパリブ群 100%、プラセボ群 99.9%）のいずれも高かった。FACIT-Fatigue の回答率は、いずれの投与群でも、6 及び 12 カ月時点は 80%超、18 カ月時点は 70%超、24 カ月時点は 65%超であった。EORTC QLQ-C30 の回答率は、いずれの投与群でも、6 及び 12 カ月時点は 80%超、18 カ月時点は 70%超、24 カ月時点は 65%超であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.02 参照）。全体として、回答率は両投与群で同程度であったが、6 及び 12 カ月時点では、オラパリブ群と比較してプラセボ群でわずかに高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.02 参照）。

FACIT-Fatigue スコア

PRO の主要な解析は、FACIT-Fatigue スコアの 6 及び 12 カ月時点のベースラインからの変化量の投与群間比較であった。FACIT-Fatigue スコアの範囲は 0～52 であり、スコアが高いほど疲労の程度が軽いことを示す。スコアの差が 3 ポイントである場合、臨床的に意義のある差異と定義した。化学療法の実施時期により疲労に及ぼす影響が異なる可能性が考えられたため、術前化学療法を受けた患者と標準的な術後化学療法を受けた患者を分けて解析を行った。

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値（標準偏差）は、術前化学療法を受けた患者（オラパリブ群 39.4［10.42］、プラセボ群 39.7［9.51］）及び術後化学療法を受けた患者（オラパリブ群 40.9［9.03］、プラセボ群 40.7［8.83］）のいずれにおいても両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.03 及び表 14.2.25.04 参照）。これらのベースラインスコアは、一般的な米国男女の基準（43.6［9.4］）（Cella et al 2002）及びドイツ人女性の基準（42.7［8.9］）（Montan et al 2018）と比較して低く（より疲労の程度が高いことを示す）、特に術前化学療法を受けた患者では差が 3 ポイントを上回っており、無作為割付け前の治療が、治験薬投与開始前の疲労に影響を及ぼすことが示された。

術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者のいずれにおいても、オラパリブ群では 6 及び 12 カ月時点の FACIT-Fatigue スコアの平均値に臨床的に意義のないベースラインからのわずかな低下が認められたのみであり、プラセボ群ではスコアは概ね一定であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.05 及び表 14.2.25.06 参照）。ベースラインからの変化量の調整最小二乗平均スコアに、術前化学療法を受けた患者（6 カ月時点：-1.3、p=0.024［名目上］、12 カ月時点：-1.5、p=0.025［名目上］）及び術後化学療法を受けた患者（6 カ月時点：-1.3、p=0.017［名目上］、12 カ月時点：-1.3、p=0.027［名目上］）のいずれにおいても、オラパリブ群とプラセボ群との間でわずかな差が認められたが、差は 3 ポイントを下回っており、事前に定めた定義に基づき臨床的に意義のない差とされた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.11 及び表 14.2.25.12 参照）。

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

術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者における統計モデルに基づく FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.11 及び表 14.2.25.12 を参照のこと。

EORTC QLQ-C30

全ての EORTC QLQ-C30 尺度は 0～100 の範囲であり、HRQoL 及び機能下位尺度はスコアが高いほどより良い HRQoL 及び機能であることを示し、症状下位尺度はスコアが高いほど症状の重症度が高いことを示す。

ベースラインの EORTC QLQ-C30 global health status/QoL 及び機能下位尺度のスコアの平均値（標準偏差）は、術前化学療法を受けた患者（オラパリブ群 69.4［19.20］、プラセボ群 68.9［19.42］）及び術後化学療法を受けた患者（オラパリブ群 71.3［19.14］、プラセボ群 71.6［19.22］）のいずれにおいても、両投与群で同程度であった。EORTC QLQ-C30 global health status/QoL 及び機能下位尺度の平均値（標準偏差）は、両投与群において、6 及び 12 カ月時点のいずれでも概ね一定であった。18 及び 24 カ月時点では、いずれの投与群でも global health status/QoL、日常役割機能及び社会的機能にベースラインからのわずかな改善がみられ、投与群間の差は臨床的に意義のない差異であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。

ベースラインの EORTC QLQ-C30 悪心／嘔吐症状スコアの平均値（標準偏差）は、術前化学療法を受けた患者（オラパリブ群 3.2［9.23］、プラセボ群 3.7［10.82］）及び術後化学療法を受けた患者（オラパリブ群 3.1［8.73］、プラセボ群 3.4［9.92］）のいずれにおいても、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。

オラパリブの既知の安全性プロファイルから予測されたとおり、6 及び 12 カ月時点の EORTC QLQ-C30 悪心／嘔吐症状スコアの平均値（標準偏差）は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で増加した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.09 及び表 14.2.25.10 参照）。18 及び 24 カ月時点に、スコアはベースライン値まで回復し、両投与群で同程度であった（図 6）。術前化学療法を受けた患者では、6 及び 12 カ月時点の下痢のスコアにプラセボ群と比較してオラパリブ群で増加が認められたが、18 及び 24 カ月時点にはベースライン値まで回復し、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.09 参照）。術後化学療法を受けた患者では、いずれの投与群でも全ての時点で下痢のスコアは概ね一定であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.10 参照）。

術前化学療法を受けた患者及び術後化学療法を受けた患者における統計モデルに基づく EORTC QLQ-C30 下位尺度スコアのベースラインからの変化量については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.25.15 及び表 14.2.25.16 を参照のこと。

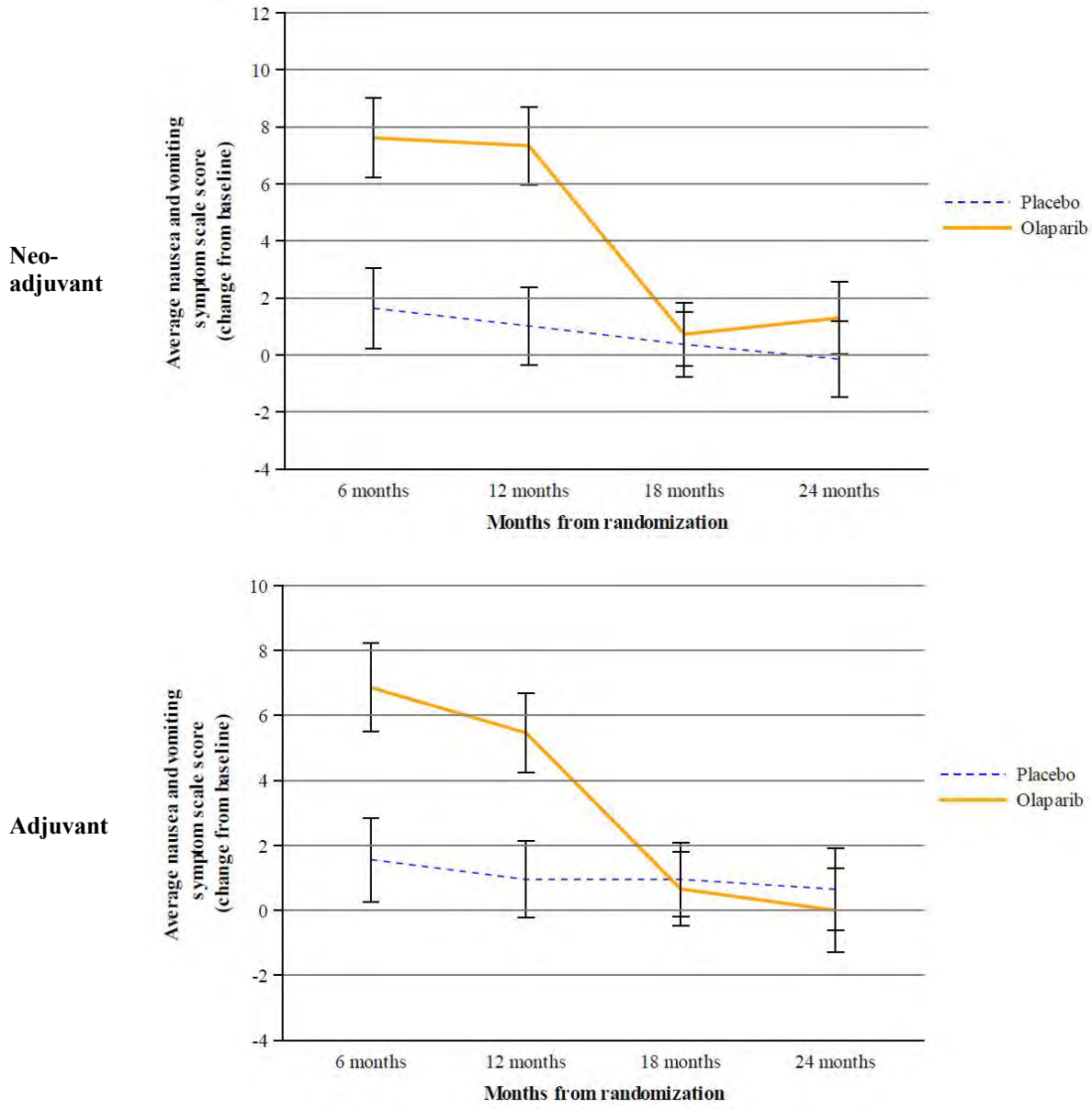


図 6　　OlympiA 試験：EORTC QLQ-C30 悪心及び嘔吐症状のスコア - PRO 解析対象集団（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

EORTC QLQ-C30 Nausea and vomiting symptom scale score ranges from 0 to 100, higher score indicates worse symptom. Adjusted least-square mean changes and 95% CI are obtained from mixed model for repeated measures analysis of the change from baseline. The model includes treatment, time and treatment by time interaction, corresponding baseline score, and the baseline score by time interaction.

CI = confidence interval; EORTC QLQ-30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 item module; PRO = patient reported outcome.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.24.03 及び図 14.2.24.04 から改変

2.7.3.3.2 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.2.1 Mature cohort における浸潤性疾患のない生存期間の解析

事前に規定したとおり、最初に無作為割付けされた 900 例（Mature cohort）の患者で 165 例（18.3%）の IDFS イベントが認められた時点で中間解析を実施した。

Mature cohort における IDFS の解析結果（最初の割付け患者 900 例における 169 例のイベントが含まれる）から、プラセボ群と比較してオラパリブ群で臨床的に意義のある浸潤性疾患の再発又は死亡のリスク低下（38.6%）が認められた（HR=0.614、99.5% CI: 0.390, 0.951、表 13）（表 8）。Mature cohort において、3 年時点で浸潤性疾患のない生存患者の割合は、プラセボ群（77.5%）と比較してオラパリブ群（86.1%）で高かった。Mature cohort における結果は FAS の結果と一貫しており、より長い追跡調査期間でも有効性が維持されることが確認された。Mature cohort における両投与群の追跡調査期間の中央値は 3.5 年であった。

Mature cohort における IDFS の Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。

表 13　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の解析 - Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=449)	Placebo (N=451)
Olaparib vs Placebo		
Number of events (%)	65 (14.5)	104 (23.1)
Estimate of HR [a]	0.614	
99.5% CI for HR [b, c]	0.390, 0.951	
95% CI for HR [b, c]	0.448, 0.834	
log-rank test: p-value [d]	0.0018	
Median clinical follow-up time, years [e]	3.5	3.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients invasive disease free at [f]		
1 year	93.7 (90.9, 95.7)	88.0 (84.6, 90.8)
2 years	89.6 (86.2, 92.2)	81.9 (77.9, 85.2)
3 years	86.1 (82.2, 89.1)	77.5 (73.2, 81.2)

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

[b] Exploratory, not inferential.

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

[d] Exploratory p-value from a stratified log-rank test. Stratification factors were the same as those used in the analysis of IDFS in the FAS.

[e] Median clinical follow-up was calculated using the reverse censoring method.

[f] Percentage of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

The mature cohort includes the first 900 patients randomised. Percentages are of the number of patients in the population subgroup in question.

bd = twice daily; CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; KM = Kaplan-Meier; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.6.4 から改変

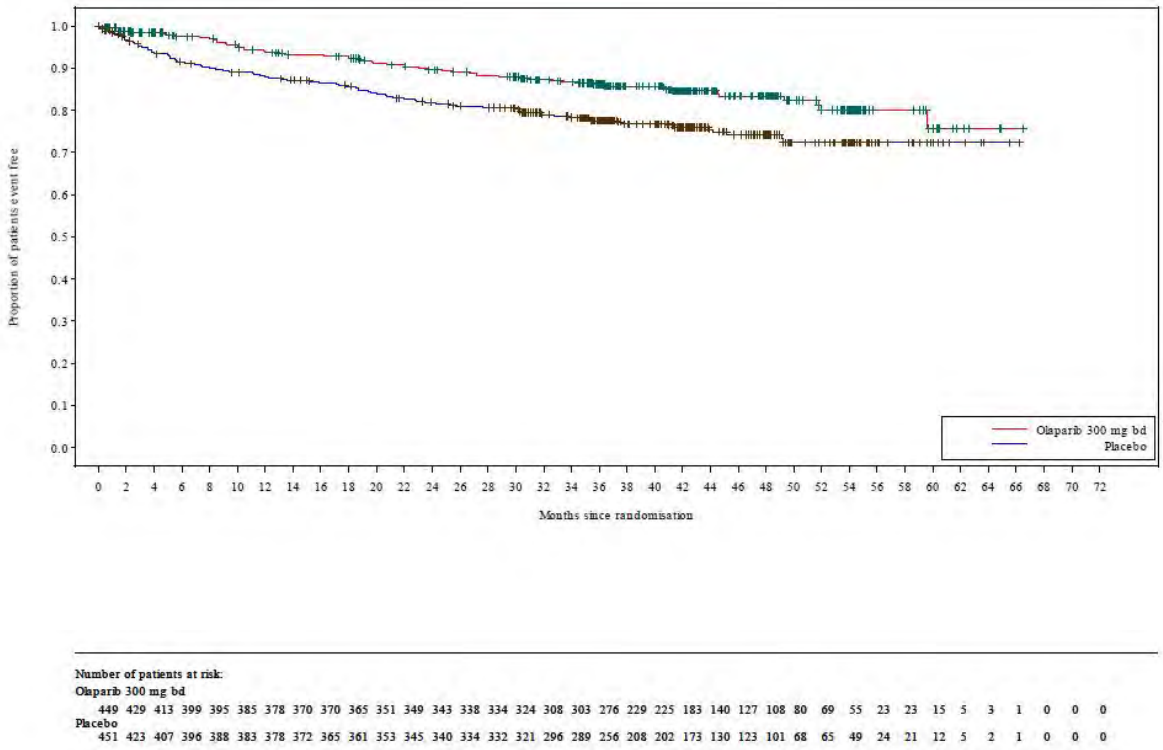


図 7　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

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

2.7.3.3.2.2 サブグループ解析

IDFS のサブグループ解析

FAS における IDFS の探索的なサブグループ解析の目的は、予後因子の可能性がある又は予後因子と予測される因子（ベースラインの層別因子を含む）間での治療効果の一貫性を評価することであった。主要評価項目である IDFS に関し、事前に治験実施計画書で 49 のサブグループを規定していたが、そのうちイベント数が少なかった 9 つのサブグループ（サブグループにおけるイベント発現例数がいずれかの投与群で 5 例未満）ではサブグループ解析を実施しなかった。多重性の調整をしていないこと、サブグループ数が多いこと、及びイベント数が少ないサブグループがあることから、結果の解釈には注意が必要である。

IDFS のサブグループ解析については、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1（Cox 比例ハザードモデル）及び表 14.2.13.2（生存確率）を参照のこと。

各サブグループの IDFS の HR を図 8 に示す。

サブグループ解析の結果は、FAS における IDFS の主要解析の結果と一貫しており、事前に規定した大半のサブグループで、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループでは、HR の点推定値が 1 を超えていた（オラパリブ群 64 例で 6 例、プラセボ群 65 例で 5 例のイベン

ト発現）。しかしながら、当該サブグループの例数が少ないこと、イベント数が少なく CI が広い（HR=1.357、95% CI: 0.409, 4.710）ことから、この結果は不確実性が高いことが示唆される（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1 及び図 8 参照）。このサブグループ因子（ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期の組合わせ）の多様性の検定の結果は有意ではなかった（p=0.536）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1 参照）。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループのデータについては、2.7.3.3.2.4 項にも記載した。なお、いずれの投与群でも、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性のサブグループの追跡調査期間は 2.0 年、TNBC のサブグループの追跡調査期間は 2.5 年であった（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2836.1 参照）。

以上より、事前に規定したサブグループの間で治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスはなく、サブグループ解析の結果は主要解析の結果と一貫していると考えられる。

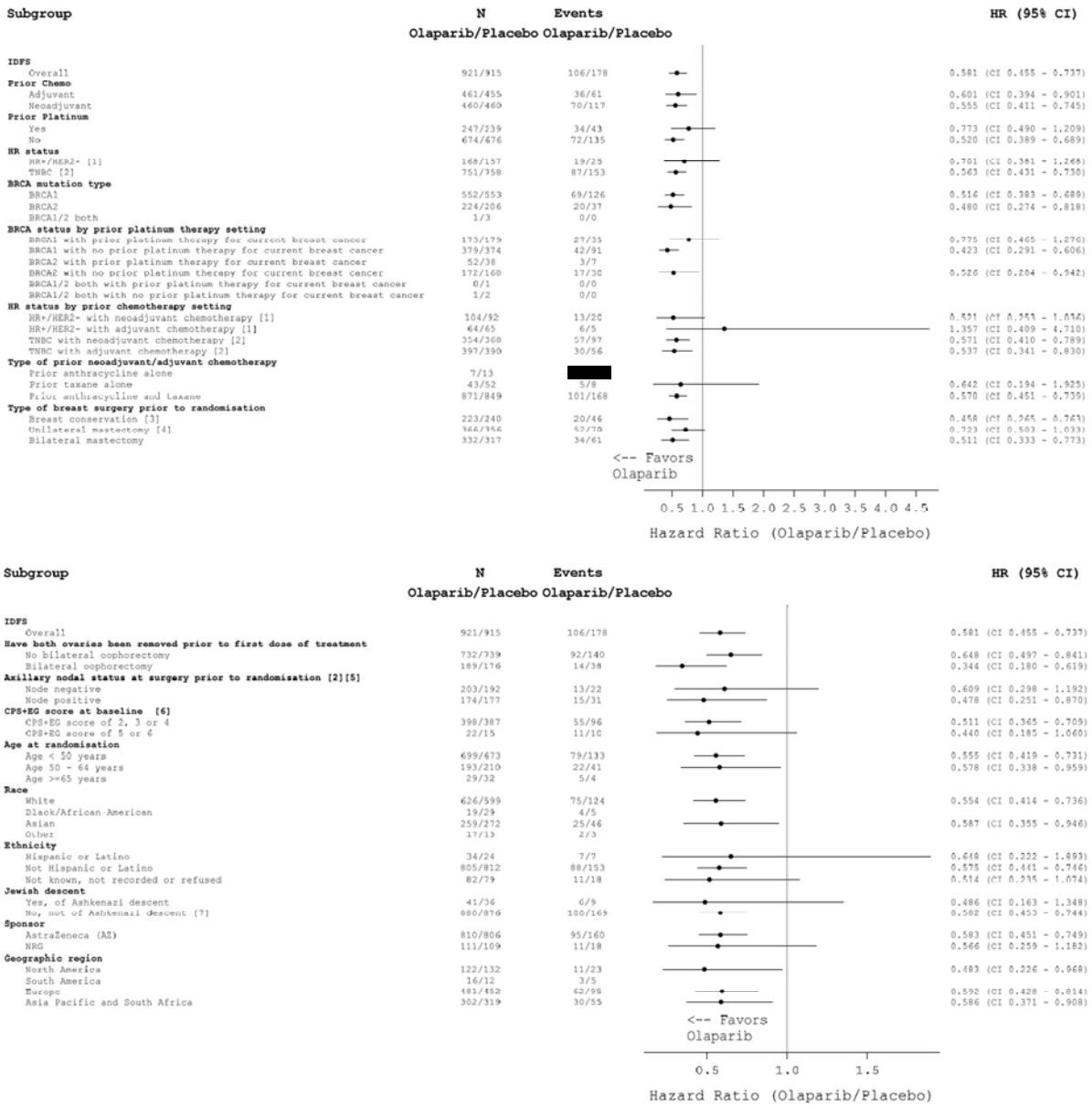


図 8　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間のサブグループ別フォレストプロット - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

1 HR+ is defined as ER positive and/or PgR positive.

2 Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.

3 Breast conservation was defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy and breast re-excision of margins.

4 Unilateral mastectomy was defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.

5 Triple negative breast cancer, adjuvant patients only, with sentinel node sampling or axillary node dissection.

6 Post neoadjuvant group only.

[7] Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.

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

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

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

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

OlympiA 試験の層別因子（ホルモン受容体の状態、術前化学療法 vs 術後化学療法、白金製剤による前治療の有無）に基づくサブグループの間で、治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった（包括的な交互作用の検定：p=0.3314）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.5 参照）。これらのサブグループに関するベースラインデータ及び Kaplan-Meier 曲線を含む詳細は、2.7.3.3.2.4 項を参照のこと。

DDFS のサブグループ解析

DDFS に関し、事前に治験実施計画書で 49 のサブグループを規定していたが、そのうちイベント数が少なかった 11 のサブグループを除く 38 のサブグループを対象に解析を実施した。多重性の調整をしていないこと、サブグループ数が多いこと、及びイベント数が少ないサブグループがあることから、結果の解釈には注意が必要である。

サブグループ解析の結果は、FAS における DDFS の主要解析の結果と一貫しており、いずれのサブグループでもプラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.3［Cox 比例ハザードモデル］及び表 14.2.13.4［生存確率］参照）。

DDFS のフォレストプロットを図 9 に示す。

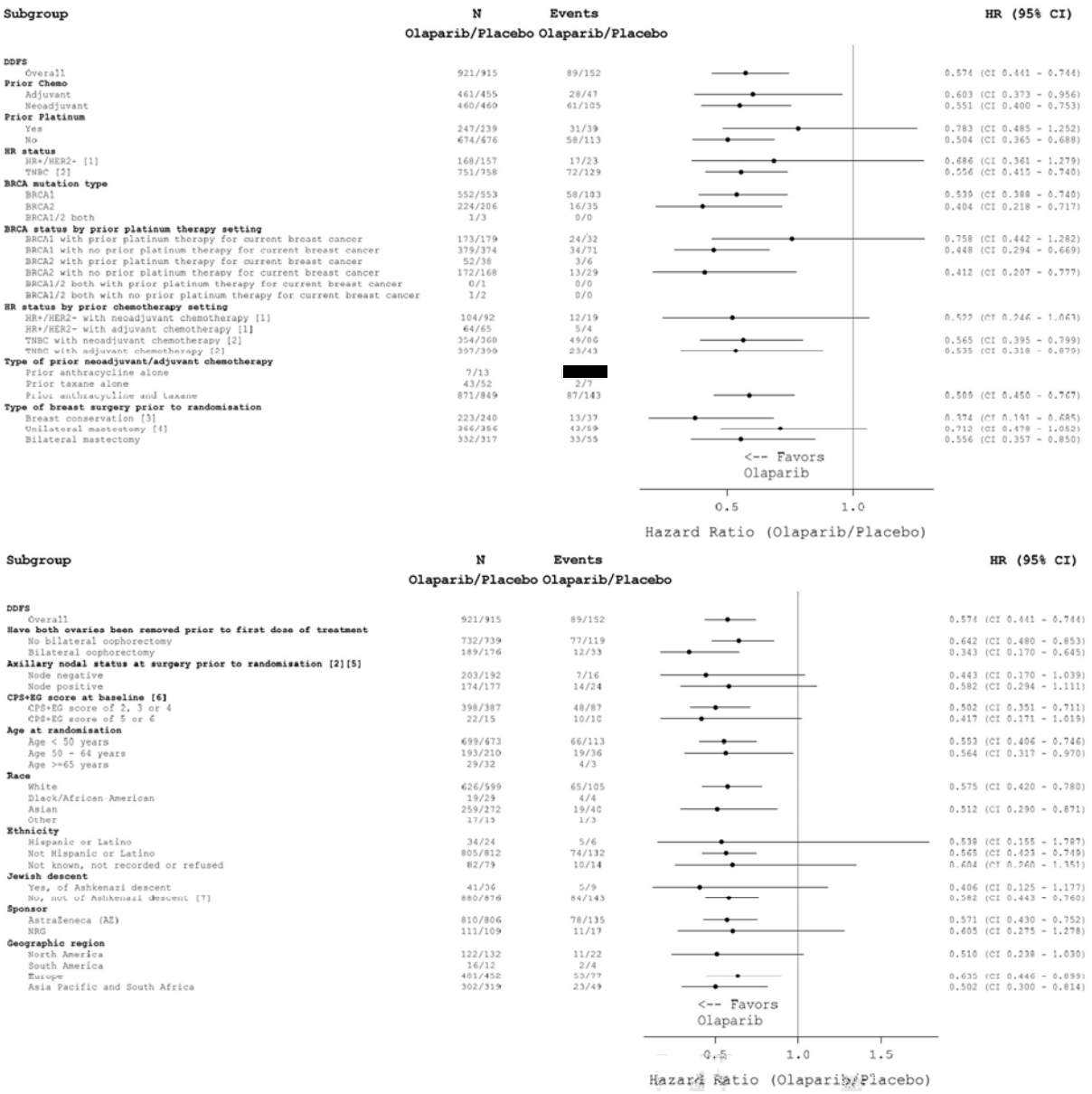


図 9　　OlympiA 試験：遠隔無病生存期間のサブグループ別フォレストプロット - FAS（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

1　HR+ is defined as ER positive and/or PgR positive.

2　Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.

3　Breast conservation was defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy and breast re-excision of margins.

4　Unilateral mastectomy was defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.

5　Triple negative breast cancer, adjuvant patients only, with sentinel node sampling or axillary node dissection.

6　Post neoadjuvant group only.

[7] Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.

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

BRCA = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; CPS+EG = clinical stage (CS), oestrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS) – a disease scoring system; CSR = clinical study report; DDFS = distant disease free survival; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; HR+ = hormone receptor positive; HR status = hormone receptor status; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.22.2.1 から引用

OS のサブグループ解析

OS のサブグループ解析の結果は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.5（Cox 比例ハザードモデル）及び表 14.2.13.6（生存確率）を参照のこと。OS に関し、事前に治験実施計画書で 49 のサブグループを規定していたが、そのうちイベント数が少なかった 14 のサブグループを除く 35 のサブグループを対象に解析を実施した。多重性の調整をしていないこと、全体でイベント数が少ないこと、及びイベント数が少ないサブグループがあることから、結果の解釈には注意が必要である。

サブグループ解析の結果は、FAS における OS の主要解析の結果と一貫しており、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性のサブグループを除き、事前に規定したサブグループで、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性のサブグループでは、イベント数が少なく（オラパリブ群 12 例、プラセボ群 11 例）CI が広いことから（HR=1.039、95% CI: 0.456, 2.395）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.5 参照）、この結果は不確実性が高いことが示唆される。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者では、IDFS 及び DDFS のサブグループ解析でプラセボ投与と比較してオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された（IDFS：HR=0.701、DDFS：HR=0.686）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1 及び表 14.2.13.3 参照）。以上より、事前に規定したサブグループの間で治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスはなかった。

2.7.3.3.2.3 Myriad により生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異が確認された患者のデータ

2.7.3.1.3.6.2 項に記載した理由により、中国で無作為割付けされた 247 例は Myriad による g*BRCA* 遺伝子変異の検査結果を有さないため、これらの患者を下記の IDFS、DDFS 及び OS の補助的解析から除外した。

Myriad により g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者の有効性データを表 8 に示した。全体として、IDFS（HR=0.509、95% CI: 0.392, 0.657）、DDFS（HR=0.504、95% CI: 0.379, 0.667）及び OS（HR=0.576、95% CI: 0.398, 0.823）の補助的解析の結果は、FAS における主要解析の結果と一貫していた。

2.7.3.3.2.4 主なサブグループにおける浸潤性疾患のない生存期間のベースライン及び有効性データ

2.7.3.3.2.4.1 層別因子のサブグループにおける浸潤性疾患のない生存期間

層別因子のサブグループのうち、ER、PgR 及び HER2 の状態については治験実施医療機関のデータに基づいて決定した。前治療としての術前化学療法又は術後化学療法及び白金製剤による前治療の有無については eCRF のデータに基づいて決定した。IDFS の HR により、全ての層別因子のサブグループでプラセボ群と比較してオラパリブ群で優れた治療効果が示された（表 14）。

層別因子別の IDFS の Kaplan-Meier 曲線を図 10 及び図 11（ホルモン受容体の状態）、図 12 及び図 13（前治療としての術前化学療法又は術後化学療法）並びに図 14 及び図 15（白金製剤による前治療の有無）に示す。

全ての層別因子において、プラセボ投与と比較してオラパリブ投与の一貫した治療ベネフィットが示された。

表 14　OlympiA 試験：層別因子別の浸潤性疾患のない生存期間（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Stratification Factors	Number of Events/Number of Patients (%)		IDFS HR (95% CI)
	Olaparib 300 mg bd	Placebo	
FAS	106/921 (11.5)	178/915 (19.5)	0.581 (0.455, 0.737)
Hormone Receptor Status			
TNBC [a]	87/751 (11.6)	153/758 (20.2)	0.563 (0.431, 0.730)
ER and/or PgR positive, HER2 negative	19/168 (11.3)	25/157 (15.9)	0.701 (0.381, 1.268)
Setting of Prior Chemotherapy			
Neoadjuvant	70/460 (15.2%)	117/460 (25.4%)	0.555 (0.411, 0.745)
Adjuvant	36/461(7.8%)	61/455 (13.4%)	0.601 (0.394, 0.901)
Prior Platinum Therapy			
Yes	34/247 (13.8%)	43/239 (18.0%)	0.773 (0.490, 1.209)
No	72/674 (10.7%)	135/676 (20.0%)	0.520 (0.389, 0.689)

[a] Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.

bd = twice daily; CI = confidence interval; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IDFS = invasive disease-free survival; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1 から改変

3 年時点で浸潤性疾患のない生存患者の割合は、層別因子のサブグループでプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（TNBC 患者：オラパリブ群 86.1%、プラセボ群 76.9%、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者：オラパリブ群 83.5%、プラセボ群 77.2%、術後化学療法を受けた患者：オラパリブ群 89.3%、プラセボ群 85.4%、術前化学療法を受けた患者：オラパリブ群 82.5%、プラセボ群 68.0%、白金製剤による前治療あり：オラパリブ群 82.0%、プラセボ群 77.0%、白金製剤による前治療なし：オラパリブ群 87.3%、プラセボ群 77.1%）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.2 参照）。

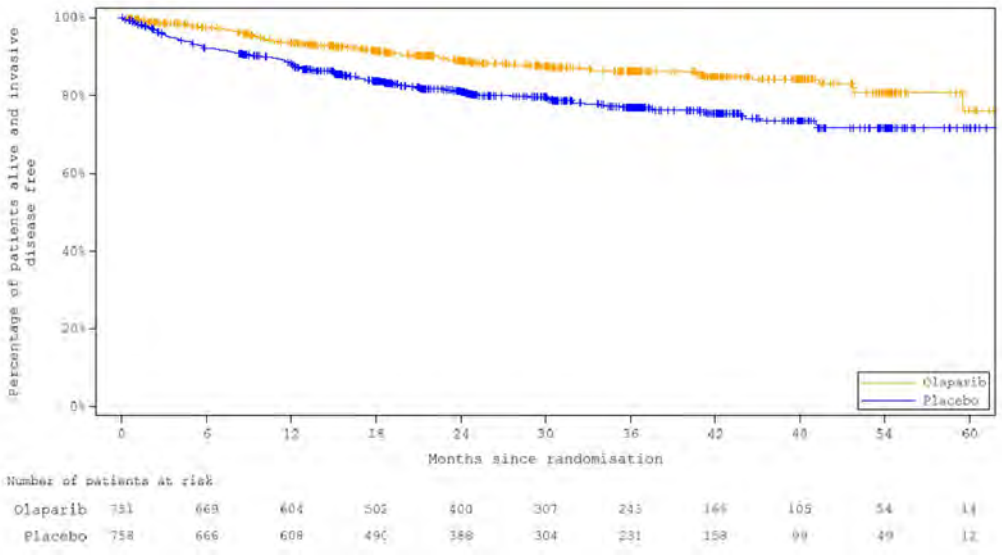


図 10　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - トリプルネガティブ乳癌患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Note: Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.
HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; TNBC = triple negative breast cancer.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.4.2 から引用

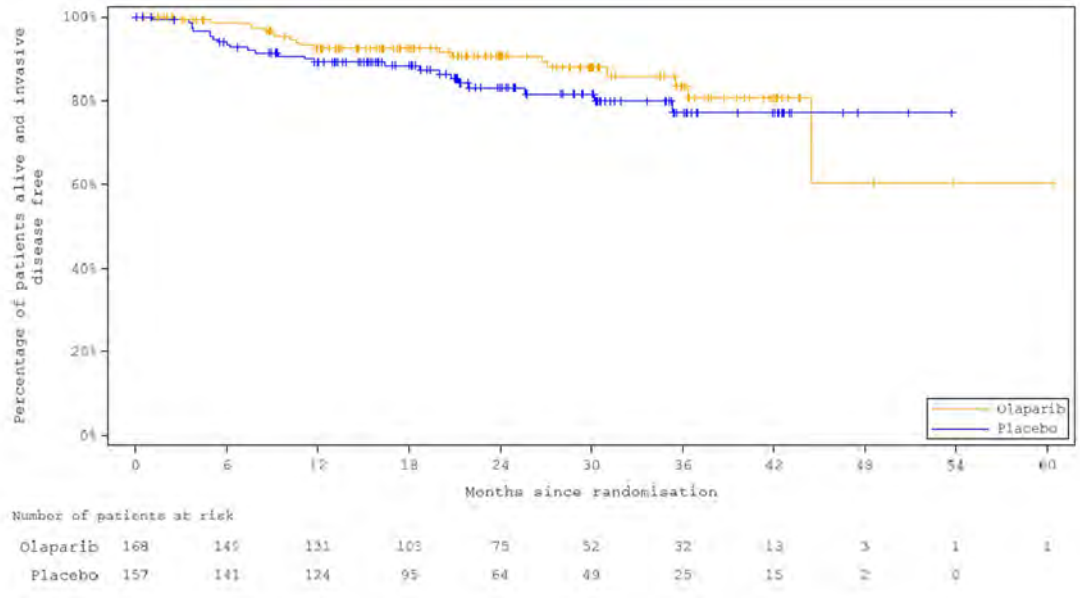


図 11　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PgR = progesterone receptor.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.4.1 から引用

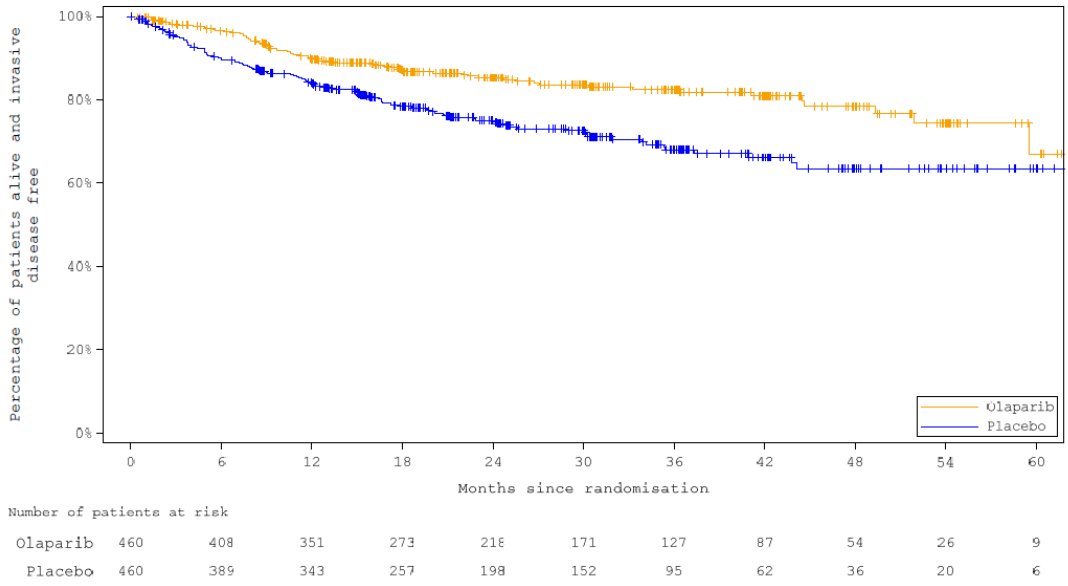


図 12　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 前治療が術前化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.2.2 から引用

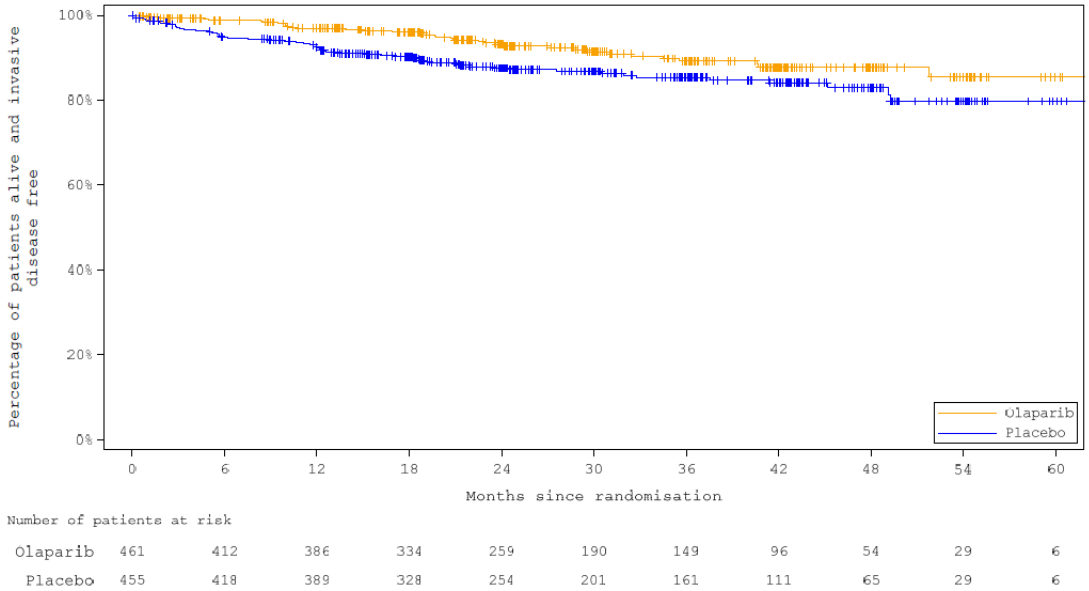


図 13　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 前治療が術後化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.2.1 から引用

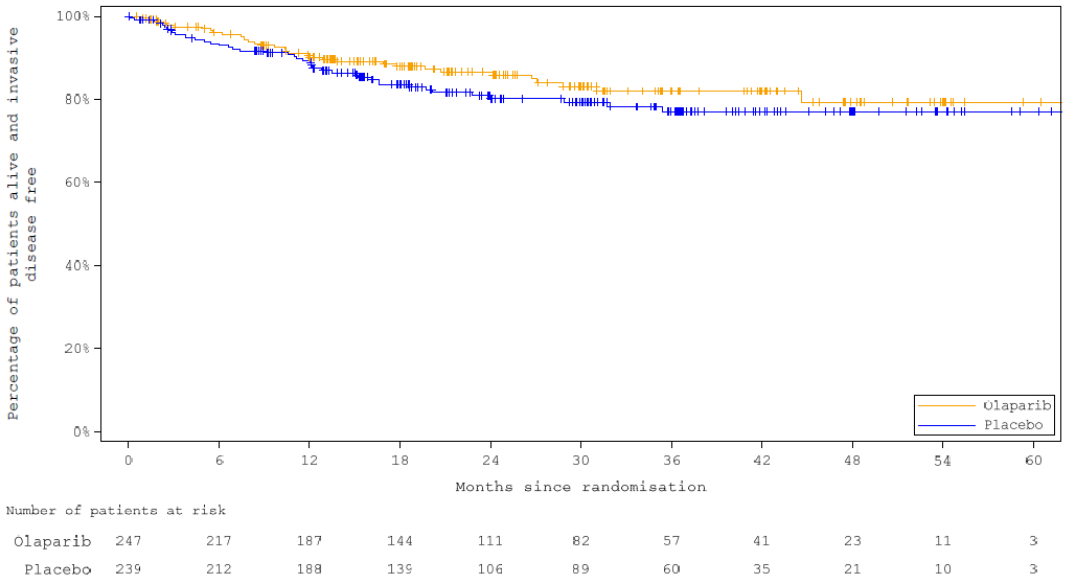


図 14　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 白金製剤による前治療ありの患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.3.1 から引用

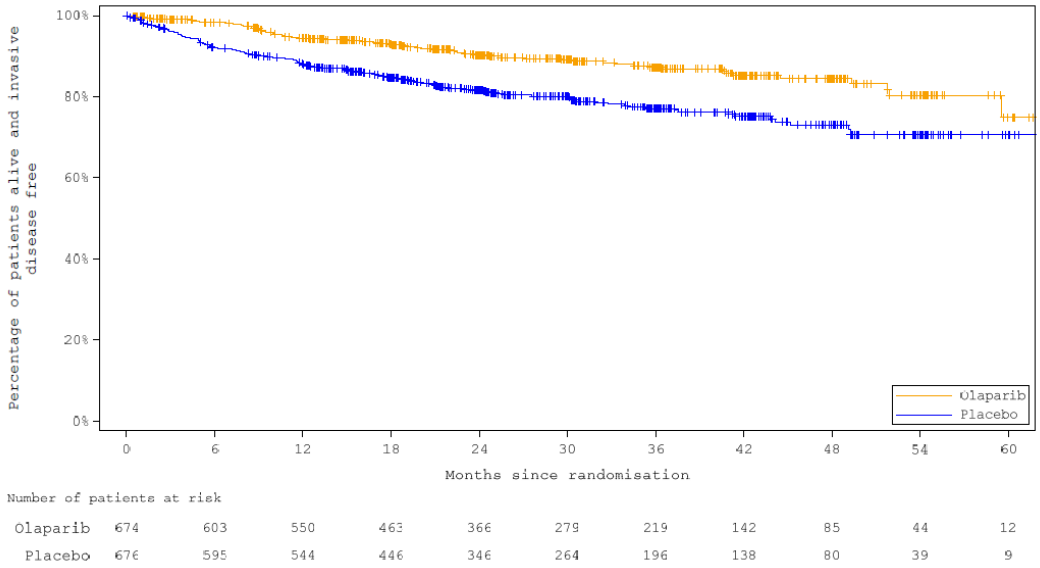


図 15　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - 白金製剤による前治療なしの患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.3.2 から引用

2.7.3.3.2.4.2 ホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせた臨床サブグループにおける浸潤性疾患のない生存期間

ホルモン受容体の状態（治験実施医療機関の評価に基づく ER、PgR 及び HER2 の状態）と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせた 4 つの臨床サブグループに対する IDFS のサブグループ解析の結果を表 15、Kaplan-Meier 曲線を図 16～図 19 に示す。

TNBC 患者（術前又は術後化学療法を問わない）（図 16、図 17）並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術前化学療法のサブグループ（表 15、図 19）では、FAS の結果と一貫したオラパリブの臨床ベネフィットが認められた。ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループでは、HR の点推定値は 1.357 で一貫しておらず、CI が広く、IDFS イベントが発現した患者は両投与群合わせて 11 例のみであった（表 15、図 18）。

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

(i) 中央の病理学的評価に基づくホルモン受容体の状態、及び

(ii) 全患者と比較して追跡調査期間の中央値が約 1 年長かった Mature cohort の患者（治験実施医療機関によるホルモン受容体の状態の評価に基づく）

ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者の数は、治験実施医療機関の評価と比較して中央の病理学的評価の方が多かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.1.8.3 参照）。中央の病理学的評価によるホルモン受容体の状態に基づくサブグループ解析の結果、4 つの臨床サブグループ全てで FAS と一貫した IDFS の HR が認められ、FAS の結果と一貫したオラパリブ投与の治療ベネフィットが確認された（表 15）。

追跡調査期間が長くイベント発現割合の高かった Mature cohort のみを対象とし、治験実施医療機関の評価に基づくホルモン受容体の状態を用いたサブグループ解析の結果、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループにおける IDFS の HR は、FAS における IDFS の HR に近い傾向が認められた（表 15）。

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

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

表 15　OlympiA 試験：ホルモン受容体の状態及び前治療としての化学療法別の浸潤性疾患のない生存期間 - FAS、中央の病理学的評価及び Mature Cohort（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Population	Number of Events/Number of Patients (%)		IDFS HR (95% CI)
	Olaparib 300 mg bd	Placebo	
FAS (local ER/PgR/HER2 status)			
Overall population	106/921 (11.5)	178/915 (19.5)	0.581 (0.455, 0.737)
TNBC	87/751 (11.6)	153/758 (20.2)	0.563 (0.431, 0.730)
TNBC prior neoadjuvant chemotherapy	57/354 (16.1)	97/368 (26.4)	0.571 (0.410, 0.789)
TNBC prior adjuvant chemotherapy	30/397 (7.6)	56/390 (14.4)	0.537 (0.341, 0.830)
ER and/or PgR positive, HER2 negative	19/168 (11.3)	25/157 (15.9)	0.701 (0.381, 1.268)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior neoadjuvant chemotherapy	13/104 (12.5)	20/92 (21.7)	0.521 (0.253, 1.036)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior adjuvant chemotherapy	6/64 (9.4)	5/65 (7.7)	1.357 (0.409, 4.710)
Hormone Receptor Status by Central Pathology Review [a]			
TNBC	70/563 (12.4)	117/543 (21.5)	0.548 (0.406, 0.735)
TNBC prior neoadjuvant chemotherapy	51/297 (17.2)	82/298 (27.5)	0.587 (0.412, 0.830)
TNBC prior adjuvant chemotherapy	19/266 (7.1)	35/245 (14.3)	0.482 (0.271, 0.833)
ER and/or PgR positive, HER2 negative	16/169 (9.5)	34/177 (19.2)	0.486 (0.261, 0.864)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior neoadjuvant chemotherapy	10/97 (10.3)	23/104 (22.1)	0.410 (0.186, 0.838)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior adjuvant chemotherapy	6/72 (8.3)	11/73 (15.1)	0.630 (0.217, 1.657)
Mature Cohort (local ER/PgR/HER2 status)			
TNBC	54/383 (14.1)	90/395 (22.8)	0.598 (0.424, 0.834)
TNBC prior neoadjuvant chemotherapy	33/165 (20.0)	57/180 (31.7)	0.551 (0.355, 0.840)
TNBC prior adjuvant chemotherapy	21/218 (9.6)	33/215 (15.3)	0.655 (0.374, 1.124)
ER and/or PgR positive, HER2 negative	11/64 (17.2)	14/56 (25.0)	0.726 (0.322, 1.596)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior neoadjuvant chemotherapy	7/41 (17.1)	9/30 (30.0)	0.556 (0.199, 1.491)
ER and/or PgR positive, HER2 negative, prior adjuvant chemotherapy	4/23 (17.4)	5/26 (19.2)	1.080 (0.267, 4.083)

[a] Excludes patients recruited in China.

bd = twice daily; CI = confidence interval; ER = oestrogen receptor; FAS = Full Analysis Set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease-free survival; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、表 14.2.13.1、第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2841.1、表 2848.2.1 及び表 2848.2.2 から改変

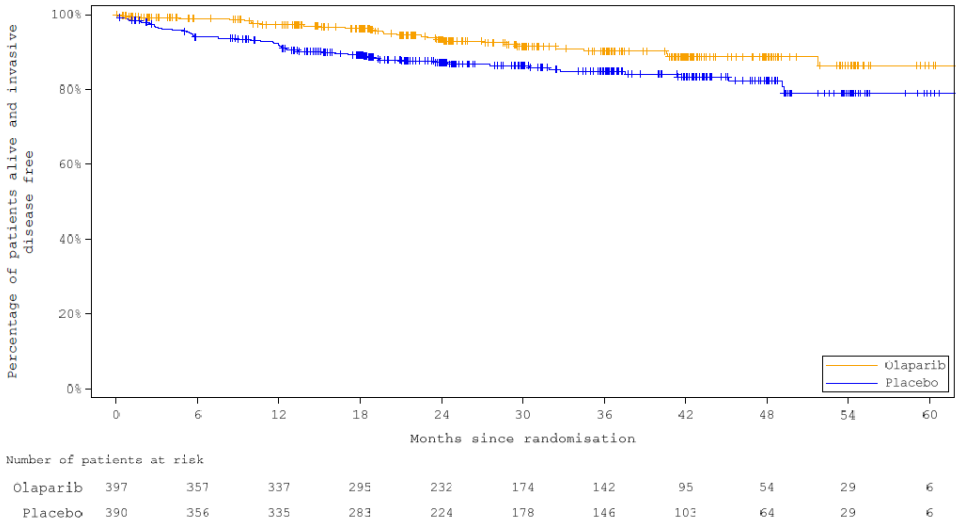


図 16　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 – トリプルネガティブ乳癌かつ前治療が術後化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.6.4 から引用

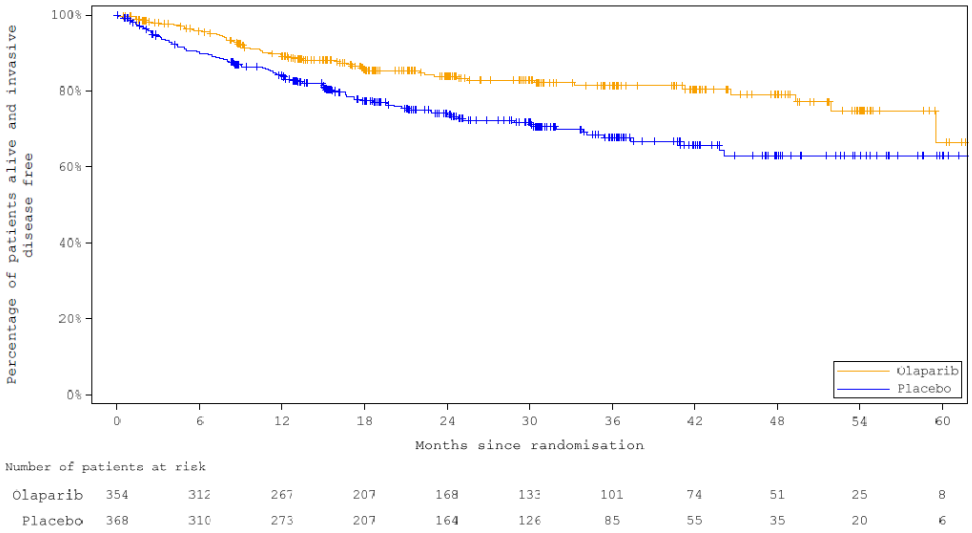


図 17　　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - トリプルネガティブ乳癌かつ前治療が術前化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Note: Two patients were excluded from the summary of the TNBC subset because they did not have confirmed negative HER2 status.
HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; TNBC = triple negative breast cancer.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.6.3 から引用

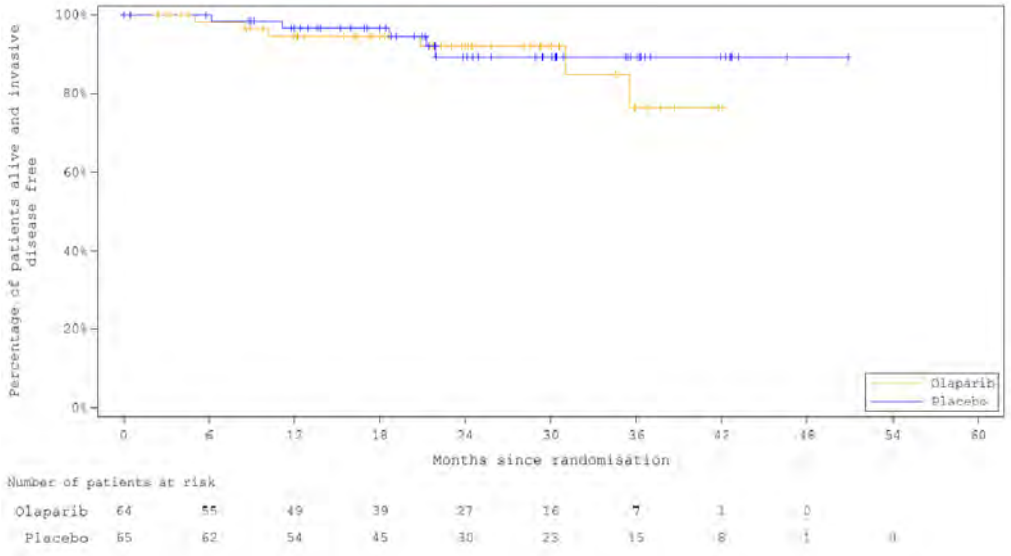


図 18　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PgR = progesterone receptor.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.6.2 から引用

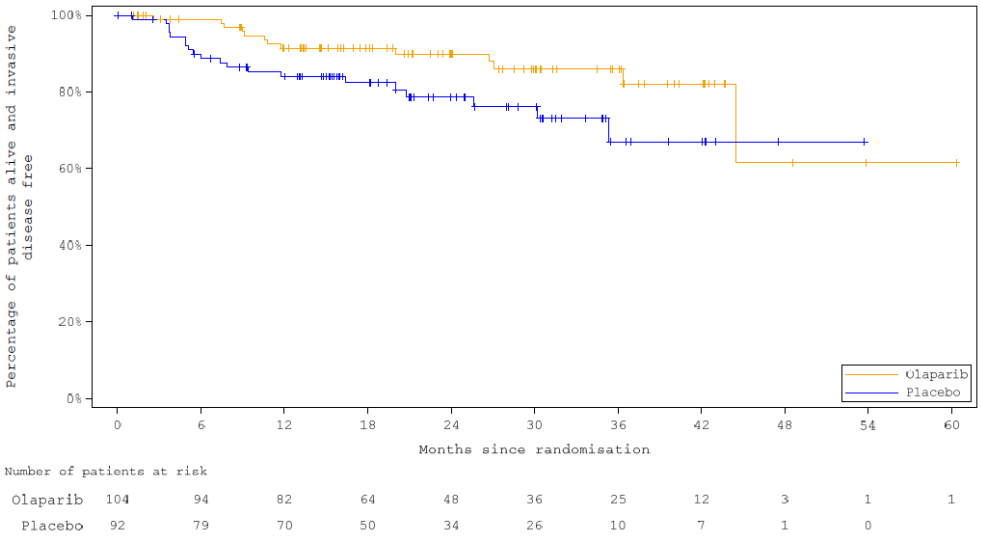


図 19　OlympiA 試験：浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier 曲線 - ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術前化学療法の患者（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PgR = progesterone receptor.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書、図 14.2.6.1 から引用

2.7.3.3.2.4.3 層別因子のサブグループ及びホルモン受容体の状態（治験実施医療機関による評価）と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせたサブグループにおける主なベースライン特性

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

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

北米及び欧州では、前治療として術前化学療法を受けた患者の割合が高かったが（TNBC 患者並びに ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者）、アジア太平洋地域では、前治療として術後化学療法を受けた患者の割合の方が高かった（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2885.7～表 2885.10 参照）。

予測されたとおり、及び疫学どおり、TNBC 患者では *BRCA1* 遺伝子変異が多く認められ、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者では *BRCA2* 遺伝子変異が多く認められた。層別因子及びホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせた各サブグループ内では、*BRCA1/2* 遺伝子変異状態は投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2885.1～表 2885.10 参照）。

白金製剤による前治療を受けた患者は、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性患者と比較して TNBC 患者で多く、また、ホルモン受容体の状態を問わず術後化学療法を受けた患者と比較して術前化学療法を受けた患者で多かった。しかし、層別因子及びホルモン受容体の状態と前治療としての化学療法の実施時期を組み合わせた各サブグループ内では、白金製剤による前治療の有無は投与群間でバランスがとれていた。白金製剤による前治療を受けた患者が最も少なかったサブグループは、ER 及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性かつ前治療が術後化学療法のサブグループであり、その割合は 8.5%であった（第 5 部 3.5.3 項、Efficacy Outputs、表 2885.9 参照）。

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

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌成人患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブ単剤療法の推奨用法・用量は、300 mg（150 mg 錠×2 錠）の 1 日 2 回投与（1 日総投与量 600 mg）である。100 mg 錠は減量を行う場合に用いることができる。推奨される最長投与期間は 12 カ月間である。

悪心、嘔吐、下痢、貧血等の有害事象を管理するために休薬が可能であり、減量の検討も可能である。推奨される減量投与量は 250 mg（150 mg 錠×1 錠+100 mg 錠×1 錠）の 1 日 2 回投与（1

日総投与量 500 mg）である。更に減量が必要とされる場合は、200 mg（100 mg 錠×2 錠）の 1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）が推奨される。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

OlympiA 試験の結果は、化学療法、手術又は放射線治療後の術後薬物療法としてオラパリブを 12 カ月間投与したときの有効性及び忍容性を裏付けるものである。900 例の患者における追跡調査期間（中央値）3.5 年の IDFS のデータにより、オラパリブの有効性は、より長い追跡調査期間においても持続することが確認された。

第 2 部　CTD の概要

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
リムパーザ®錠

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 9
本概要内での取り決め 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 14
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
2.7.4.1.1.1 安全性データの元となった臨床試験の概略及びデータ併合方針 14
2.7.4.1.1.1.1 OlympiA 試験 14
2.7.4.1.1.1.2 安全性の併合データ 14
2.7.4.1.1.2 薬理学的クラスエフェクト 19
2.7.4.1.1.3 関連する非臨床データ 24
2.7.4.1.1.4 検討した安全性に関する項目及び評価方法 24
2.7.4.1.1.4.1 データの取扱い方法及び統計解析 25
2.7.4.1.1.4.2 独立データモニタリング委員会の利用 27
2.7.4.1.1.5 安全性に関する個々の試験の記述 27
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 34
2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：OlympiA 試験 37
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況：300 mg 1 日 2 回併合データ 40
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 42
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性：OlympiA 試験 42
2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性：300 mg 1 日 2 回併合データ 44
2.7.4.2 有害事象：OlympiA 試験 54
2.7.4.2.1 有害事象の解析 54
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 55
2.7.4.2.1.2 CTCAE グレード 3 以上の有害事象 60
2.7.4.2.1.3 死亡 61
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 67
2.7.4.2.1.5 投与中止に至った有害事象 68
2.7.4.2.1.6 減量又は休薬に至った有害事象 71
2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 75
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 75
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 75
2.7.4.3 臨床検査値の評価：OlympiA 試験 75
2.7.4.3.1 血液学的検査 75
2.7.4.3.2 血液生化学検査 79
2.7.4.4 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 81
2.7.4.5 OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データとの比較 81
2.7.4.5.1 有害事象の比較解析 81
2.7.4.5.1.1 比較的よくみられる有害事象の比較 83

2.7.4.5.1.2 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の比較 87
2.7.4.5.1.3 死亡の比較 90
2.7.4.5.1.4 重篤な有害事象の比較 98
2.7.4.5.1.5 投与中止に至った有害事象の比較 100
2.7.4.5.1.6 減量に至った有害事象の比較 102
2.7.4.5.1.7 休薬に至った有害事象の比較 104
2.7.4.5.2 臨床検査値の評価の比較解析 107
2.7.4.5.2.1 薬物性肝障害の可能性の評価 107
2.7.4.5.2.2 腎機能障害の可能性の評価 109
2.7.4.6 オラパリブの副作用 111
2.7.4.6.1 オラパリブの副作用の解析 111
2.7.4.6.1.1 貧血 111
2.7.4.6.1.2 好中球減少症 117
2.7.4.6.1.3 血小板減少症 121
2.7.4.6.1.4 リンパ球減少症 124
2.7.4.6.1.5 白血球減少症 125
2.7.4.6.1.6 疲労及び無力症 126
2.7.4.6.1.7 悪心及び嘔吐 129
2.7.4.6.1.8 下痢 134
2.7.4.6.1.9 口内炎 135
2.7.4.6.1.10 消化不良 136
2.7.4.6.1.11 上腹部痛 136
2.7.4.6.1.12 食欲減退 137
2.7.4.6.1.13 クレアチニン増加 138
2.7.4.6.1.14 平均赤血球容積増加 140
2.7.4.6.1.15 頭痛 141
2.7.4.6.1.16 浮動性めまい 142
2.7.4.6.1.17 味覚異常 142
2.7.4.6.1.18 過敏症、発疹、及び皮膚炎 143
2.7.4.6.1.19 咳嗽 147
2.7.4.6.1.20 呼吸困難 148
2.7.4.6.1.21 血管浮腫 149
2.7.4.6.1.22 結節性紅斑 149
2.7.4.6.1.23 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 150
2.7.4.6.2 オラパリブの重要な潜在的リスク 157
2.7.4.6.2.1 二次性悪性腫瘍 158
2.7.4.6.2.1.1 二次性悪性腫瘍：OlympiA 試験 158
2.7.4.6.2.1.2 二次性悪性腫瘍：オラパリブ併合データ 161
2.7.4.6.2.1.3 結論 166
2.7.4.6.2.2 肺臓炎 166
2.7.4.6.2.2.1 肺臓炎：OlympiA 試験 166
2.7.4.6.2.2.2 肺臓炎：オラパリブ併合データ 167
2.7.4.6.2.2.3 結論 171
2.7.4.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 171
2.7.4.7.1 内因性要因 171

2.7.4.7.1.1 性別の影響 171
2.7.4.7.1.2 年齢の影響 175
2.7.4.7.1.3 人種の影響 180
2.7.4.7.1.4 ベースラインにおける肝機能障害の影響 186
2.7.4.7.1.5 ベースラインにおける腎機能障害の影響 186
2.7.4.7.2 外因性要因 186
2.7.4.7.3 薬物相互作用 186
2.7.4.7.4 妊娠及び授乳時の使用 186
2.7.4.7.5 過量投与 187
2.7.4.7.6 薬物乱用 188
2.7.4.7.7 離脱症状及び反跳現象 188
2.7.4.7.8 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 188
2.7.4.7.9 長期投与時の安全性 188
2.7.4.7.10 適応外使用 189
2.7.4.8 市販後データ 189
2.7.4.8.1 アクセス・プログラム及び進行中の試験 189

表目次

表 1 リムパーザのカプセル剤及び錠剤の承認状況（2021 年 7 月 1 日現在） 20
表 2 300 mg 1 日 2 回併合データの患者数（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 34
表 3 300 mg 1 日 2 回併合データの患者数（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 36
表 4 全般的な曝露状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 39
表 5 曝露期間：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 40
表 6 全般的な曝露状況：300 mg 1 日 2 回併合データ（安全性解析対象集団） 41
表 7 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約：OlympiA 試験（FAS） 42
表 8 試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験 46
表 9 有害事象の発現状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 55
表 10 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 57
表 11 CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 60
表 12 死亡の要約：OlympiA 試験（FAS） 63
表 13 原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 65

表 14 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 68
表 15 治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 69
表 16 治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 72
表 17 治験薬の休薬に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 74
表 18 主要な血液学的検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 77
表 19 主要な血液学的検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 78
表 20 主要な血液生化学検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 80
表 21 有害事象の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 82
表 22 有害事象の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 83
表 23 主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群又は 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれかで発現割合 5%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 84
表 24 主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群又は 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれかで発現割合 5%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 86
表 25 CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 88
表 26 CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 89
表 27 死亡の要約：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 91
表 28 死亡の要約：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 92
表 29 死亡に至った有害事象の一覧：300 mg 1 日 2 回併合データ（OlympiA 試験を除く） 93
表 30 主な重篤な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群若しくはプラセボ群で 3 例以上に発現、又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 98

表 31 主な重篤な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 99
表 32 治験薬の投与中止に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 100
表 33 治験薬の投与中止に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 101
表 34 治験薬の減量に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 102
表 35 治験薬の減量に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 104
表 36 治験薬の休薬に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 5 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 105
表 37 治験薬の休薬に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 5 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ） 106
表 38 貧血（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 114
表 39 ヘモグロビン値に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 115
表 40 血液製剤の使用状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 117
表 41 好中球減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 119
表 42 好中球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 120
表 43 血小板減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 122
表 44 血小板数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 123
表 45 リンパ球減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 125
表 46 白血球減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 126
表 47 疲労及び無力症の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ . 128
表 48 悪心及び嘔吐の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 133

表 49 下痢（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ . 134
表 50 口内炎（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 135
表 51 消化不良（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 136
表 52 上腹部痛（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 137
表 53 食欲減退（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 138
表 54 クレアチニン増加の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ139
表 55 血中クレアチニンに関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 140
表 56 頭痛（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ . 141
表 57 浮動性めまい（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 142
表 58 味覚異常（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 143
表 59 過敏症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 144
表 60 発疹（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 145
表 61 皮膚炎（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 146
表 62 過敏症（SMQ 狭域用語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 147
表 63 咳嗽（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 148
表 64 呼吸困難（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ 149
表 65 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況：OlympiA 試験..... 151
表 66 オラパリブの臨床プログラムにおける骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況の要約 154
表 67 二次性悪性腫瘍の発現状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 159
表 68 オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍の発現状況の要約..... 163
表 69 オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎の発現状況の要約 168
表 70 男女別の有害事象の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ 172

表 71 男女別の主な有害事象（男女いずれかで発現割合 10%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ 173
表 72 男女別の CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（男女いずれかで発現割合 1%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ 174
表 73 年齢区分別の有害事象の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ 177
表 74 高齢者にとって重要な有害事象（器官別大分類／SMQ）の年齢区分別の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ 179
表 75 人種別（白人、アジア人、及びその他の白人以外の患者）の有害事象の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ 182
表 76 人種別の主な有害事象（白人、アジア人、又はその他の白人以外の患者で発現割合 10%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ 184

図目次

図 1 貧血（グループ化事象）の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 113
図 2 疲労及び無力症の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 127
図 3 悪心の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 130
図 4 嘔吐の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 131

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
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
AML	急性骨髄性白血病
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BGI g*BRCA* 検査	中国で BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）（旧称：Beijing Genomics Institute）が同社の深圳施設で実施した *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の解析
BICR	盲検下での独立中央評価
BRAC*Analysis*®	Myriad Genetics 社の CLIA 認証検査施設で実施する、*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なる診断検査
BRACAnalysis CDx®	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なるコンパニオン診断検査
BRCA	乳癌感受性遺伝子
*BRCA*m	生殖細胞系列又は体細胞の *BRCA* 遺伝子変異陽性
*BRCA*wt	*BRCA* 遺伝子野生型
CA-125	腫瘍抗原 125（腫瘍マーカー）
CDx	コンパニオン診断薬
CI	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（米国における臨床検査室改善法）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CR	完全奏効
CRF	症例報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTD	コモン･テクニカル･ドキュメント
CT-FI	化学療法完全休薬期間
CYP	シトクロム P450
DCO1	2020 年 3 月 27 日：OlympiA 試験の主要解析のデータカットオフ
DCO2	2021 年 7 月 12 日：安全性最新報告での OlympiA 試験のデータカットオフ
DILI	薬物性肝障害
DNA	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	欧州医薬品庁
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer
FAS	最大解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局

略語及び専門用語	用語の説明
FIGO	国際産婦人科連合
FMI	Foundation Medicine 社
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
g*BRCA*m	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異陽性
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	ハザード比
HRD	相同組換え修復機能不全（又は欠損）
HRQoL	健康関連の生活の質
HRR	相同組換え修復
ICH	医薬品規制調和国際会議
IDFS	浸潤性疾患のない生存期間
IDMC	独立データモニタリング委員会
MAP	マネージドアクセスプログラム
MATE	Multi drug and toxin extrusion
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MDS	骨髄異形成症候群
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
Myriad HRD status	相同組換え修復機能不全（又は欠損）の状態を Myriad HRD スコア及び *BRCA* 遺伝子変異の状態に基づき評価する。「HRD 状態陽性」とは、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性、又は *BRCA1/2* 遺伝子変異陰性かつ HRD スコアが予め設定したカットオフ値以上とする。
Myriad myChoice® HRD Plus 検査	Myriad 社で実施する、相同組換え修復関連遺伝子を含む 108 遺伝子パネルのシーケンサーからなる検査。HRD 状態の判定に用いられる HRD スコアも算出される。
NCI	米国国立がん研究所
OCT	Organic cation-transporter
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PARP	ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
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
PR	部分奏効
PS	Performance status
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
s*BRCA*	体細胞の *BRCA* 遺伝子（腫瘍細胞のみで検出され、生殖細胞系列では検出されない *BRCA* 遺伝子バリアント）
s*BRCA*m	体細胞の *BRCA* 遺伝子変異陽性
SMQ	ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）標準検索式
t*BRCA*	腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子（腫瘍細胞で検出される *BRCA* 遺伝子）
t*BRCA*m	腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子変異陽性

略語及び専門用語	用語の説明
TDT	投与中止又は死亡までの期間
TFST	最初の後治療の開始又は死亡までの期間
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
TOI	Trial outcome index
TSST	2 番目の後治療の開始又は死亡までの期間
VUS	意義不明の変異

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

開発プログラムを通じて、多くの試験は、2 つの試験番号付けシステムによって特定されている（D0810C0000X / KU36-XX）。例えば、D0810C00010 試験には試験番号 KU36-37 も付けられている。試験の D で始まる試験番号（D コード）は、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、その後は試験名を用いる（例えば、D081CC00006 試験は、本概要を通じて OlympiA 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）。

この番号付けシステムには例外がある。D081AC00001、D081BC00001、及び D081CC00001 試験には異なる試験番号がついているため（D081A、D081B、及び D081C）、D0810C00001 試験（試験 01）との混乱を避けるため、試験名とともに D コードを用いる。D0810C00008 及び D9010C00008 試験には異なる試験番号がついているため（D0810 及び D9010）、D0816C00008 試験（試験 08）との混乱を避けるため、試験名とともに D コードを用いる。同様に、D0810C00004 及び D0810C00007 試験には異なる試験番号がついているため（D0810）、それぞれ D0816C00004 試験（試験 04）及び D0816C00007 試験（試験 07）との混乱を避けるため、試験名とともに D コードを用いる。

BRCA 関連用語

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

- 生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異に特に言及する際は、g*BRCA*m という略語を使用する。
- 腫瘍細胞で *BRCA* 遺伝子変異が検出された患者については、腫瘍細胞の *BRCA* 遺伝子変異であることを示す t*BRCA*m という略語を使用する。
- 腫瘍細胞に *BRCA* 遺伝子変異を有し、g*BRCA* 遺伝子変異がないことが判明している患者については、体細胞に *BRCA* 遺伝子変異があることを示す s*BRCA*m という略語を使用する。ct*BRCA*m という略語も使用可能である。

- 注：腫瘍又は血中循環 DNA で変異が検出された場合は、g*BRCA* 遺伝子変異又は s*BRCA* 遺伝子変異のいずれも可能性がある。
- 機能喪失を生じる *BRCA* 遺伝子変異を有する患者は、*BRCA* 遺伝子変異陽性（*BRCA* mutated）に分類し（略称 *BRCA*m）、生殖細胞系列又は腫瘍細胞の遺伝子変異は、血液検体又は ctDNA 検査で検出された場合は g*BRCA*m 又は cf*BRCA*m/ct*BRCA*m、組織検査で検出された場合は g*BRCA*m 又は s*BRCA*m で示す。
  - Myriad 社による検査で検出された機能喪失を生じる変異に言及する際は、「病的変異（Deleterious）」又は「病的変異が疑われる変異（Suspected deleterious）」という用語を使用する。
  - BGI 社による検査で検出された機能喪失を生じる変異に言及する際は、「既知の病原性変異（Known pathogenic mutations）又は「推定病原性変異（Likely pathogenic mutations）」という用語を使用する。
- 意義不明の *BRCA* 遺伝子変異については、*BRCA* VUS（すなわち、g*BRCA* VUS、s*BRCA* VUS、t*BRCA* VUS、又は cf*BRCA* VUS）と記載する。
- *BRCA* 遺伝子野生型又は *BRCA* 遺伝子多型を有する患者は *BRCA* 遺伝子野生型（略称 *BRCA*wt）に分類する。血液検体で検出された場合は g*BRCA* 遺伝子野生型（g*BRCA*wt）、腫瘍検体で検出された場合は t*BRCA* 遺伝子野生型（t*BRCA*wt）で示す。
- *BRCA* 遺伝子機能喪失を有しない患者は non-*BRCA*m に分類する。そのうち、血液検体で確認された場合は non-g*BRCA*m、腫瘍検体で確認された場合は non-t*BRCA*m に分類する。*BRCA*wt/VUS という略語も使用可能ではあるが好ましくない。

  - g*BRCA* 状態を確認した患者のうち、実施医療機関で実施した検査（CRF に記録）のみに基づいて g*BRCA* 状態が判明している患者を除き、米国の CLIA に基づいて実施された Myriad BRAC*Analysis*®検査で g*BRCA* 状態を確認した患者の集団に限定して、Myriad CLIA g*BRCA* という略語を使用する。また。本検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については Myriad CLIA g*BRCA*m という略語を使用する。
  - g*BRCA* 状態を確認した患者のうち、米国の Quality Systems Regulation（QSR）に基づいて実施した Myriad BRACAnalysis CDx®により g*BRCA* 状態を確認した患者の集団には、Myriad CDx g*BRCA* という略語を使用する。また、本検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については Myriad CDx g*BRCA*m という略語を使用する。
  - Myriad CDx g*BRCA* 検査又は Myriad CLIA g*BRCA* 検査のいずれかで検査された患者については、Myriad g*BRCA* という略語を使用する。また、これらの検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については Myriad g*BRCA*m という略語を使用する。
  - g*BRCA* 検査のうち、中国の BGI Clinical Laboratories（Shenzen：深圳）（旧称：Beijing Genomics Institute）で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。また、本検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については BGI g*BRCA*m という略語を使用する。

– t*BRCA* 状態を確認した患者のうち、特に Myriad myChoice® HRD 又は myChoice® CDx Plus 検査で検査された患者については、Myriad t*BRCA* という略語を使用する。また、これらの検査で t*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者集団については Myriad t*BRCA*m という略語を使用する。なお、特定の検査で確認された患者集団について言及する場合は、例えば Myriad myChoice CDx *BRCA*m という略語を使用する。

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。

CTD のモジュール間の相互参照

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 2.7.3.2 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、OlympiA 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、OlympiA 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。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データの元となった臨床試験の概略及びデータ併合方針

2.7.4.1.1.1.1 OlympiA 試験

本申請は、評価試験として提出する D081CC00006 試験（OlympiA 試験、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設国際共同、第 III 相試験）に基づいている。OlympiA 試験は、オラパリブ錠（300 mg 1 日 2 回）又はプラセボを 1：1 の比率で患者に投与した。本概要では、IDFS の主要解析で優越性を検証した OlympiA 試験の中間解析時のデータ（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日［DCO1］）及び安全性最新報告のデータ（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日［DCO2］）を示す。

OlympiA 試験は 23 カ国の 420 施設で実施した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.9 参照）。合計 1,836 例の患者を無作為割付けし（オラパリブ群 921 例、プラセボ群 915 例、OlympiA 試験の FAS）、そのうち 1,815 例に治験薬が投与され、無作為割付けされた 21 例（オラパリブ群 10 例、プラセボ群 11 例）には治験薬が投与されなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1 参照）。

OlympiA 試験は、十分な局所治療及び術前又は術後化学療法を終了し、HER2 陰性で、組織学的に転移がないことが確認された、高リスク早期乳癌患者を組み入れた。また、本試験に組入れた全患者では、生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子（g*BRCA1* 又は g*BRCA2*）に機能喪失変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異）が確認（血液検体で解析）されていることとした。転移性乳癌を有する患者は対象から除外した。

なお、組入れ条件として、無作為割付け前の 30 日又は 5 半減期（いずれか長い方の期間）以内に治験薬が投与されておらず、無作為割付け前 3 週以内に全身化学療法を受けていないこととし、無作為割付け前の少なくとも 2 週時点で補助放射線療法を終了していることとした。

治験薬の投与期間は最大 12 カ月間とし、乳癌の再発（局所再発［同側乳房の浸潤性乳癌再発、浸潤性乳癌の局所再発］、遠隔再発、対側乳房の浸潤性乳癌、若しくは乳癌以外の浸潤性二次性原発腫瘍）が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで患者に治験薬を投与した。

OlympiA 試験の安全性データは、安全性解析対象集団（治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全患者）での結果を示す。

2.7.4.1.1.1.2 安全性の併合データ

オラパリブ投与の安全性の比較のため下記の併合データを作成した。主要な比較は OlympiA 試験とオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回単独投与併合データ間で行われ、OlympiA 試験のデータを他の 300 mg 1 日 2 回単独投与試験のデータと関連付けられるようにした。この併合データは、OlympiA 試験と同じ用量及び製剤のオラパリブを投与された患者で構成される。より大規模なオラパリブ試験の併合データは発現割合の推定値の感度及び精度を向上させるため用いられた。

- オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回を単独投与された患者の併合データ（単独投与併合データ：本概要では「300 mg 1 日 2 回併合データ」とする）（DCO1：合計 3,045 例、DCO2：合計 3,155 例）

- 300 mg 1 日 2 回併合データに、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回を単独投与された患者の併合データを加えたもの（本概要ではオラパリブ単独投与の「治療量の併合データ」とする）（DCO1：合計 3,988 例、DCO2：合計 4,098 例）

300 mg 1 日 2 回併合データ

OlympiA 試験以外でオラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回（連続投与）を単独投与された患者の安全性データ（DCO1：17 試験、DCO2：18 試験）を OlympiA 試験の補足データとする。

DCO1

合計 3,045 例の進行固形癌患者のうち、1,179 例が乳癌患者であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.16.1 参照）。詳細は表 2 を参照のこと。

DCO2

合計 3,155 例の進行固形癌患者のうち、1,289 例が乳癌患者であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.16.1 参照）。詳細は表 3 を参照のこと。DCO1 から DCO2 までに、VIOLETTE 試験でオラパリブ 300 mg 1 日 2 回を単独投与された患者が追加され、300 mg 1 日 2 回併合データの全患者数が 110 例増えた。また、OlympiA 試験及び SOLO3 試験のデータもアップデートしている。

第 I 相試験

- D0810C00024 試験（試験 24、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、最大耐用量、及び第 III 相試験での推奨用量を検討する第 I 相試験（g*BRCA* 遺伝子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）の患者のデータを 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、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）のデータのみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D0816C00005 試験（試験 05、300 mg 1 日 2 回併合データ 31 例を含む）：正常肝機能又は肝機能障害を有する進行固形癌患者にオラパリブ錠 300 mg を投与したとき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 の患者のみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた）。
- D0816C00006 試験（試験 06、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錠 300 mg を投与したとき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 の患者のみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた）。
- D0816C00007 試験（試験 07、CYP 阻害試験、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 パートからなる多施設共同第 I 相試験。継続投与期（パート B、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータのみを 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、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の錠剤 300 mg 単独投与時及びリファンピシ

ン併用投与時のオラパリブの体内動態（単回投与パラメータ）を検討する、3 パートからなる多施設共同第 I 相試験。継続投与期（パート C、錠剤 300 mg 1 日 2 回）のデータのみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。

- D081BC00001 試験（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）のデータのみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D081BC00002 試験（中国の薬物動態試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 20 例を含む）：中国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。この試験では様々な用量及び投与スケジュールを用いたため、錠剤 300 mg 1 日 2 回を連続投与された患者のデータのみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。
- D081CC00001 試験（300 mg 1 日 2 回併合データ 69 例を含む）：進行固形癌患者を対象に抗ホルモン薬アナストロゾール、レトロゾール、及びタモキシフェンとオラパリブを併用投与したときの安全性、並びに抗ホルモン薬及びオラパリブの体内動態への影響を定常状態で検討する多施設共同第 I 相試験。パート B の患者のデータのみを 300 mg 1 日 2 回併合データに含めた。

第 II 相試験

- D0816LC00003 試験（LIGHT 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 271 例を含む）：少なくとも 1 レジメンの化学療法による前治療歴があり、腫瘍での HRD の状態が様々であり、白金製剤感受性再発の高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者の治療薬として、オラパリブ錠を評価する非無作為化、非盲検、第 II 相試験。
- D5336C00001 試験（DCO2 のみ）（VIOLETTE 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 110 例を含む）：HRR 関連遺伝子（*BRCA1/2* を含む）の変異により層別化され、2 次又は 3 次治療を受ける転移性 TNBC 患者を対象に、DNA 損傷修復を標的とした薬剤とオラパリブの併用投与時の安全性及び有効性を、オラパリブ単独投与時と比較検討する無作為化、非盲検、多施設共同、第 II 相試験。

第 III 相試験

- D081CC00006 試験（OlympiA 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 911 例を含む）：十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の g*BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者に、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）を術後薬物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。
- D081FC00001 試験（POLO 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 90 例を含む）：白金製剤を含む初回化学療法で病勢進行がみられていない g*BRCA* 遺伝子変異を有する転移性膵癌患者に、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。
- D0818C00001 試験（SOLO1 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 260 例を含む）：新たに診断された *BRCA* 遺伝子変異を有する進行性の高異型度卵巣癌で、白金製剤を含む初回化学療法後に CR 又は PR を示した患者に、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。
  - 300 mg 1 日 2 回併合データには、SOLO1 試験の中国人コホートのデータも含む。新たに診断された *BRCA* 遺伝子変異を有する進行性の高異型度卵巣癌で、白金製剤

を含む初回化学療法後に CR 又は PR を示している患者に、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（300 mg 1 日 2 回併合データ 44 例を含む。ただし、このうち 4 例は SOLO1 試験の安全性解析対象集団に含まれているため、併合データにおいて重複してカウントされていないことに注意が必要である）。

- D0816C00002 試験（SOLO2 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 195 例を含む）：白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している *BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に、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。
  - 300 mg 1 日 2 回併合データには、SOLO2 試験の中国人コホートのデータも含む。白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している *BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者に、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（300 mg 1 日 2 回併合データ 22 例を含む）。
- D0819C00003 試験（OlympiAD 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 205 例を含む）：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が疑われる g*BRCA1* 遺伝子変異又は g*BRCA2* 遺伝子変異（病的で機能喪失を生じることが既知又は予測される変異）を有する患者で、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）を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）と比較する無作為化、非盲検、多施設共同、第 III 相試験。
- D0816C00010 試験（SOLO3 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 178 例を含む）：2 レジメン以上の白金製剤を含む化学療法による前治療歴がある g*BRCA* 遺伝子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て、オラパリブ単剤の有効性及び安全性を医師が選択した単剤化学療法（パクリタキセル、トポテカン、ペグ化リポソームドキソルビシン、又はゲムシタビン）による標準治療と比較評価した非盲検、無作為化、比較対照、多施設共同、第 III 相試験。
- D081DC00007 試験（PROfound 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 256 例を含む）：新規ホルモン製剤による前治療が無効な 15 の HRR 関連遺伝子のいずれかに変異を有する mCRPC 患者に、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）とエンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステルの有効性と安全性を比較検討する無作為化、非盲検、多施設共同、第 III 相試験。
- D0816C00020 試験（OPINION 試験、300 mg 1 日 2 回併合データ 279 例を含む）：白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している g*BRCA* 遺伝子変異陰性の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非盲検、単一群、多施設共同、第 IIIb 相試験。

300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる患者の人口統計学的特性の概要を表 8 に示す。300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる試験の患者集団は多様であったため、この併合データの安全性データは OlympiA 試験のデータを補足するものと考える。

DCO1

300 mg 1 日 2 回併合データの患者の多くが、卵巣癌、卵管癌、若しくは原発性腹膜癌のいずれか（3,045 例中 1,366 例［44.9%］）又は乳癌（3,045 例中 1,179 例［38.7%］）であった。これらの試験には、結腸癌／結腸直腸癌（23 例）、膵癌（102 例）、又は前立腺癌（267 例）等のその

他の進行固形癌患者も含まれていた（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.16.1 参照）。治療対象は主に進行癌であった。

DCO2

300 mg 1 日 2 回併合データの患者の多くが、卵巣癌、卵管癌、若しくは原発性腹膜癌のいずれか（3,155 例中 1,366 例［43.3%］）又は乳癌（3,155 例中 1,289 例［40.9%］）であった。これらの試験には、結腸癌／結腸直腸癌（23 例）、膵癌（102 例）、又は前立腺癌（267 例）等のその他の進行固形癌患者も含まれていた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.16.1 参照）。治療対象は主に進行癌であった。

オラパリブ単独投与の治療量の併合データ

オラパリブの注目すべき有害事象である MDS/AML、二次性悪性腫瘍、及び肺臓炎を検討するために、錠剤及びカプセル剤の試験の大規模な併合データ（オラパリブ単独投与の治療量の併合データ、2.7.4.6.1.23 項、2.7.4.6.2.1 項、及び 2.7.4.6.2.2 項参照）による安全性情報を用いた。

オラパリブ単独投与の治療量の併合データ（DCO1：3,988 例、DCO2：4,098 例）は、300 mg 1 日 2 回併合データの全患者及びカプセル剤で 400 mg 1 日 2 回の単独投与（連続投与）を受けた全患者で構成される。DCO1 から DCO2 までに、VIOLETTE 試験でオラパリブ 300 mg 1 日 2 回を単独投与された患者が追加され、治療量の併合データの全患者数が 110 例増えた。また、OlympiA 試験及び SOLO3 試験のデータもアップデートしている。オラパリブ単独投与の治療量の併合データ（DCO1：全 31 試験、DCO2：全 32 試験）は下記のデータを含む。

- 300 mg 1 日 2 回併合データの全患者（DCO1：3,045 例、DCO2：3,155 例）（表 2、表 3、表 8）
- 以下 13 試験において、オラパリブのカプセル剤 400 mg を 1 日 2 回投与された合計 943 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、投与群拡大試験（拡大投与コホートは g*BRCA* 遺伝子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-反応を検討した第 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）
  - D0810C00008 試験（54 例［カプセル剤併合 27 例］）：g*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者を対象とした第 II 相、非比較、proof of concept 試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 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］）：g*BRCA* 遺伝子変異陽性卵巣癌患者を対象とした第 II 相、非比較、proof of concept 試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 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］）：g*BRCA* 遺伝子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）

- D0810C00019 試験（試験 19、136 例［カプセル剤併合 136 例］）：白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 II 相試験（オラパリブのカプセル剤：100 mg 1 日 2 回、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］）：g*BRCA* 遺伝子変異陽性の高異型度漿液性／未分化卵巣癌及び g*BRCA* 遺伝子変異陽性のトリプルネガティブ乳癌の患者を対象とした非比較第 II 相試験（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ビリティ、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（g*BRCA* 遺伝子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投与群拡大期を含む）（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］）：g*BRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌、卵巣癌、膵癌、及び前立腺癌を含む進行癌患者を対象とした非比較第 II 相試験（オラパリブのカプセル剤：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た第 I 相食事の影響試験（単回及び反復投与）（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非比較第 II 相試験（オラパリブのカプセル剤：400 mg 1 日 2 回）
- D0816C00012 試験（ORZORA 試験、181 例［カプセル剤併合 177 例］）：白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している体細胞又は生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした非盲検、単一群、第 IV 相試験

更に、より完全な全体像を示すために、臨床プログラム全体からの安全性情報も要約する（オラパリブカプセル剤の単独投与、他の抗癌剤とオラパリブの併用投与、又はオラパリブ錠剤の単独投与を受けた患者を含む）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにアストラゼネカ社の試験において、卵巣癌、乳癌、膵癌、胃癌、前立腺癌をはじめとする様々な固形癌を有する推定 17,923 例の患者が、10 mg 1 日 1 回から 600 mg 1 日 2 回までの様々な用量でオラパリブの投与を受けた。

最後に、オラパリブの安全性プロファイルを更に補足するオラパリブ（カプセル剤及び錠剤）の市販後データについて考察する。

2.7.4.1.1.2 薬理学的クラスエフェクト

現在、オラパリブ、veliparib（AbbVie 社）、rucaparib（Clovis 社）、talazoparib（Pfizer 社）、ニラパリブ（GlaxoSmithKline 社）、fluzoparib（Jiangsu HengRui 社）、pamiparib（BeiGene 社）、senaparib（Impact Therapeutics 社）、SC10914（Jiangxi Qingfeng 社）、E-7016（エーザイ社）、E-7449（エーザイ社）、INO-1001（Inotek 社／Genentech 社）、venadaparib（Idience 社）、

JPI-547（Onconic Therapeutics 社）、RBN-2397（Ribon Therapeutics 社）等多数の PARP 阻害薬が、種々の適応症を対象とした抗癌剤として開発されている。

オラパリブは、もともとカプセル剤として開発され、世界各国で承認されている（表 1）。その後、患者の利便性向上を目的として、治療量のオラパリブをより少ない投与量単位で投与するため錠剤が開発された。オラパリブ錠剤は、現在進行中の全ての第 III 相試験で用いられており、卵巣癌、乳癌、膵癌、及び前立腺癌を適応とした使用が承認されている。

表 1　　リムパーザのカプセル剤及び錠剤の承認状況（2021 年 7 月 1 日現在）

Lynparza formulation	Approved indication [a]	Number of countries approved in	Selected countries where approval has been granted
Capsule	For the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza [b].	1	US [c]
	As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with PSR *BRCA*m high-grade serous ovarian cancer (including fallopian tube or primary peritoneal) who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.	57	EU, Switzerland, Australia, and Canada.
Tablet	As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed advanced *BRCA*m high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to first-line platinum-based chemotherapy.	>80	US, EU, Japan, China, Canada, Australia, and Brazil.
	As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.	>80	US, EU, Japan, China, Canada, Australia, and Brazil.
	For the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza [b].	1	US
	As monotherapy for the treatment of adult patients with g*BRCA*m HER2-negative metastatic breast cancer who have previously been treated with chemotherapy. These patients could have received chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting.	>80	US, EU, Japan, Canada, Australia, and Brazil.
	As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with g*BRCA*m metastatic pancreatic adenocarcinoma whose disease has not progressed on first line platinum based chemotherapy.	>60	US, EU, Japan, Canada, Australia, and Brazil.

表 1　リムパーザのカプセル剤及び錠剤の承認状況（2021 年 7 月 1 日現在）

Lynparza formulation	Approved indication [a]	Number of countries approved in	Selected countries where approval has been granted
	Brazil, Russia, India, and Thailand: In combination with bevacizumab for the maintenance treatment of adult patients with advanced high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. **US and other markets:** In combination with bevacizumab for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy and whose cancer is associated with HRD positive status defined by either: • a deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation, and/or • genomic instability Select patients for therapy based on an FDA approved companion diagnostic for Lynparza [b].	>60	US, EU, Japan, Australia, Brazil, Russia, India, and Thailand
	US and other markets: For the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic HRR gene-mutated mCRPC who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza [b] **Brazil, Canada, Israel, and Singapore:** For the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline and/or somatic *BRCA* or *ATM* mutated mCRPC who have progressed following prior treatment with a new hormonal agent [d] **EU, Japan, Australia, Belarus, Switzerland, Bahrain, Georgia, Hong Kong, and China [e]:** As monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and *BRCA1/2*-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent [f]	>60	US, EU, Japan, China, Canada, Australia, and Brazil

[a] Indication is taken from the company Core Data Sheet unless specified otherwise due to regional variation in product labels.

[b] US indication wording.

[c] Subsequent to the approval of the Lynparza (olaparib) tablet NDA in 2017, Lynparza (olaparib) capsules were withdrawn from the market in the US in 2018.

[d] Canadian indication wording.

[e] Conditional approval in China for *BRCA*m mCRPC indication.

[f] EU indication wording

ATM = Ataxia telangiectasia mutated; *BRCA* = Breast cancer susceptibility gene; *BRCA*m = *BRCA* mutated; EU = European Union; FDA = Food and Drug Administration; g*BRCA*m = Germline *BRCA* mutated; HER2 = Human epidermal growth factor receptor 2; HRD = Homologous recombination deficiency; HRR = Homologous recombination repair; mCRPC = Metastatic castration-resistant prostate cancer; NDA = New Drug Application; PSR = Platinum-sensitive relapsed; US = United States.

オラパリブ以外に承認されている PARP 阻害剤は下記の 5 剤である。

- ニラパリブ（GlaxoSmithKline 社、中国 Zai Lab 社）：白金製剤を含む化学療法で CR 又は PR 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療法として、ZEJULA™の商品名で 2017 年 3 月 27 日に FDA から承認された。2019 年 10 月 23 日には、3 レジメン以上の化学療法による前治療歴がある HRD 陽性の進行卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の治療薬として、2020 年 4 月 29 日には、白金製剤を含む初回化学療法で CR 又は PR を示している進行上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法として、FDA から承認された。2017 年 11 月 16 日には、白金製剤感受性再発卵巣癌、白金製剤を含む化学療法で奏効（CR 又は PR）を示している高異型度漿液性の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の維持療法として、欧州委員会から ZEJULA の販売が承認された。2020 年 10 月 29 日には、白金製剤を含む化学療法で CR 又は PR を示している進行上皮性高異型度卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌（FIGO 進行期分類 III～IV 期）の成人患者に対する初回単独維持療法として、欧州委員会から承認された。2019 年 12 月 27 日には、白金製剤を含む化学療法で CR 又は PR 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療法として、中国国家薬品監督管理局から ZEJULA の販売が承認された。2020 年 9 月 10 日には、白金製剤を含む初回化学療法で CR 又は PR を示している進行上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法として、中国国家薬品監督管理局から承認された。2020 年 9 月 25 日には、卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、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、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌に対する治療薬として、3 つの適応で日本の厚生労働省からゼジューラの販売が承認された。
- Rucaparib（Clovis 社）：2 レジメン以上の化学療法による前治療歴がある病的な *BRCA* 遺伝子変異（生殖細胞系列及び／又は体細胞）を有する進行卵巣癌患者の治療薬として、RUBRACA™の商品名で 2016 年 12 月 19 日に FDA から承認された。2018 年 4 月 6 日には、白金製剤を含む化学療法で CR 又は PR 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療法として、FDA から承認された。2020 年 5 月 15 日には、アンドロゲン受容体標的治療とタキサン系化学療法による前治療歴がある病的な *BRCA* 遺伝子変異（生殖細胞系列及び／又は体細胞）関連の mCRPC 患者に対する治療薬として、FDA から迅速承認された。更に、2018 年 5 月 24 日には、*BRCA* 遺伝子変異（生殖細胞系列及び／又は体細胞）を有する、再発又は進行性の白金製剤感受性高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌で、2 レジメン以上の白金製剤を含む化学療法による前治療歴があり、白金製剤を含む化学療法が忍容できない成人患者に対する単独療法として、欧州委員会から RUBRACA の販売が承認された。2019 年 1 月 24 日には、白金製剤を含む化学療法で奏効（CR 又は PR）を示している白金製剤感受性高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者に対する単独維持療法として、欧州委員会から承認された。
- Talazoparib（Pfizer 社）：病的変異又は病的変異が疑われる g*BRCA* 遺伝子変異を有する HER2 陰性の局所進行性又は転移性乳癌患者の治療薬として、商品名 TALZENNA™で

2018 年 10 月 16 日に FDA から承認された。2019 年 6 月 21 日には、g*BRCA1/2* 遺伝子変異を有する HER2 陰性の局所進行性又は転移性乳癌の成人患者の治療薬として、欧州委員会から承認された。（術前）術後化学療法、又は局所進行性若しくは転移性乳癌に対する治療としてアントラサイクリン系及び／又はタキサン系の治療歴（これらの治療が適切でない場合を除く）があることを条件とする。また、ホルモン受容体陽性乳癌の場合は、内分泌療法による前治療歴がある、又は内分泌療法が適切でないと判断されることを条件とする。

- Fluzoparib（Jiangsu HengRui 社）：2 レジメン以上の化学療法による前治療歴がある g*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者の治療薬として、2020 年 12 月 14 日に中国国家薬品監督管理局から承認された。2021 年 6 月 22 日には、白金製剤を含む化学療法で CR 又は PR を示している白金製剤感受性再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者に対する維持療法として、中国国家薬品監督管理局から承認された。
- Pamiparib（BeiGene 社）：2 レジメン以上の化学療法による前治療歴がある白金製剤感受性又は白金製剤抵抗性の g*BRCA* 遺伝子変異を有する再発卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者の治療薬として、2021 年 5 月 7 日に中国国家薬品監督管理局から条件付きで承認された。

公表されているニラパリブ（Mirza et al 2016）、rucaparib（Coleman et al 2017、Kristeleit et al 2016）、talazoparib（Litton et al 2016）、及び veliparib（Coleman et al 2015）の臨床的安全性データとオラパリブの安全性プロファイルを比較したところ、全ての PARP 阻害剤で疲労、消化器毒性（主に悪心、嘔吐、及び食欲減退）、血液毒性、並びに MDS/AML 等の副作用が認められており、これらはクラスエフェクトと考えられる。MDS/AML のリスクは、PARP 阻害剤間で同程度であった。また、各薬剤に固有の副作用も認められ、これらはクラス共通の作用ではないと考えられる。

血液毒性の発現割合及び重症度は個々の PARP 阻害剤で異なって報告されている。重度（CTCAE グレード 3 以上）の血液毒性は、ニラパリブで最も発現割合が高く報告されており、オラパリブでは最も発現割合が低かった。CTCAE グレード 3 以上の貧血、血小板減少症、及び好中球減少症の発現割合は、ニラパリブの PRIMA 試験でそれぞれ 31.0%、28.7%、及び 12.8%（González-Martín et al 2019）、rucaparib でそれぞれ 19%、5%、及び 8%と報告され（Coleman et al 2017）、これに対して 300 mg 1 日 2 回併合データのオラパリブではそれぞれ 14.8%、1.2%、及び 2.7%であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.1.5 参照）。

ニラパリブはオフターゲット作用に起因する副作用として、高血圧を含む心血管系毒性（CTCAE グレード 3 以上の発現割合は 8.2%［Mirza et al 2016］）、また、不眠症（全グレードの発現割合は 27%）及び不安（全グレードの発現割合は 11%）を含む精神障害系毒性が報告されている。これらの事象（高血圧、不眠、及び不安）はオラパリブの副作用としては特定されていない。

また、rucaparib の臨床試験では、39%の患者に有害事象として肝トランスアミナーゼ上昇（CTCAE グレード 3 以上の発現割合は 11%）が報告され（Kristeleit et al 2016）、疲労／無力症の報告が、全ての PARP 阻害剤の中で最も顕著であった。

Talazoparib に特異的な事象として、脱毛症（CTCAE グレード 1）が認められた。文献報告に基づく有害事象の発現割合の比較に際しては、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、その解釈には注意を要する。

2.7.4.1.1.3 関連する非臨床データ

本申請では、新たな非臨床試験は実施していない。

2.7.4.1.1.4 検討した安全性に関する項目及び評価方法

非重篤及び重篤な有害事象は、同意取得後から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、治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した場合に限り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又は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。

オラパリブに関する多くの試験では、生存追跡調査期間中、30 日間の追跡調査期間終了以降も MDS/AML 及び二次性悪性腫瘍のデータの収集を継続し、当該事象に関する詳細情報を収集するための安全性質問票を用いた。

二次性悪性腫瘍の発現は、有害事象（及び注目すべき有害事象）とみなし、これらは概して重篤な有害事象の少なくとも 1 つの基準に該当していた（いくつかの非黒色腫皮膚癌を除く）。二次性悪性腫瘍とは、試験で治療対象とした腫瘍ではなく、患者を試験に組み入れた後に出現した腫瘍のことである。300 mg 1 日 2 回併合データに含めた試験の多くでは、治験薬の治療の対象とした原疾患（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性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、有効性の欠如と判断し、有害事象としての報告はしないこととした。概して、オラパリブの臨床試験では、3～4 カ月を超える生存が期待される患者を組み入れることとした。病勢進行によることが明らかな死亡は、有害事象として報告しなかった。ただし、First Time in Human 試験（試験 02）でのみ例外として、「疾患進行」を有害事象／重篤な有害事象として報告できることとした。OlympiA 試験では、無作為割付け後に発現した局所又は対側乳房の浸潤性乳癌は、有効性の IDFS イベントとして判断され、報告した治験担当医師が原発乳癌ではなく新たな乳癌と判断した場合のみ有害事象とした。乳癌再発による死亡は、有害事象として報告されなかった。そのため、注目すべき有害事象データの収集方法が異なったことから、有効性及び安全性の評価項目にわたって報告された全ての潜在的な二次性悪性腫瘍イベントに対して詳細な検討と裁定を行い、（乳癌再発の対語として）二次性悪性腫瘍とされた全事象を確実に本概要において捕捉できるようにした。全ての注目すべき有害事象は、試験のデータベースに入力されている。詳細は第 2 部「臨床に関する概括評価」の 2.5.4.2.1.1 項を参照のこと。

有害事象は、DCO1 では、OlympiA 試験では医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 22.1 を、300 mg 1 日 2 回併合データでは MedDRA version 23.1 を用いて標準用語に読み替えた。DCO2 では、OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれでも MedDRA version 24.0 を用いて標準用語に読み替えた。有害事象の重症度は、該当する場合は、NCI の CTCAE version 4.03 に従ってグレード分類した。有害事象が治験薬との関連性ありと判断された場合には、少なくとも（治験担当医師の評価による）当該事象と治験薬との関連性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では、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更はなく、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。

治験総括報告書作成にあたって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。オラパリブの治験総括報告書では、「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。

OlympiA 試験では、治験薬の投与は最大 12 カ月間としたが、300 mg 1 日 2 回併合データに含めた試験では、24 カ月間又はベネフィットが得られる場合は病勢進行が認められるまで治験薬の投与を継続してよいこととした。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、既提出資料第 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。オラパリブの注目すべき有害事象（MDS/AML、肺臓炎、及び二次性悪性腫瘍）に関しては、これらの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、試験完了又はデータカットオフ日以降もオラパリブの投与を受けていた患者に発現した事象に関する情報、及び 30 日間の追跡調査期間終了以降に発現した MDS/AML 又は二次性悪性腫瘍に関する情報が得られる。したがって、臨床プログラム全体で報告される事象件数と臨床データベースの併合データで示される事象件数は異なる場合がある。

2.7.4.1.1.4.1 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、曝露期間、用量強度、臨床検査値、心電図所見、及びバイタルサインに基づいて評価した。本概要の集計対象は、FAS（無作為割付けされた全患者）のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者の部分集団である安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうち、オラパリブの投与を少なくとも 1 回受けた患者は、本概要ではオラパリブ群に含める。原則として、治験薬の投与を中止して他の抗癌療法を開始した場合、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。

COVID-19 に対する緊急措置

OlympiA 試験では、最初の患者が 2014 年 4 月 22 日に組み入れられ、OlympiA 試験の主要解析でのデータのデータカットオフ日は 2020 年 3 月 27 日（DCO1）であり、この期間中に、COVID-19 の全世界的流行が始まった。DCO1 で治験薬の投与を継続していた患者は 39 例（2.1%）のみであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1 参照）。また、2020 年 3 月 11 日には、世界保健機関から COVID-19 のパンデミックが宣言された。米国外の施設では、COVID-19 に関連した治験実施計画書からの逸脱を収集する以外に、アストラゼネカ社は緊急処置を DCO1 前に実施しなかった。米国では、患者への差し迫った危険を軽減し、患者の安全性と治療の継続性を保つための代替手段を提言するため、NCI が 2020 年 3 月 13 日及び 2020 年 3 月 23 日にガイダンス（US Department of Health and Human Sciences 2020a、US Department of Health and Human Sciences 2020b）を公表した。2020 年 3 月には、COVID-19 による公衆衛生上の緊急時下での医薬品の臨床試験実施に関する FDA ガイダンス（FDA Guidance 2020）が公表された。米国の施設では、COVID-19 に関連した治験実施計画書からの逸脱を収集する以外に、緊急処置を DCO1 前に実施しなかった。

本試験の実施、データ、及び結果の解釈に対して、COVID-19 パンデミックによる意義のある影響はなかった判断されている。詳細は第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書を参照のこと。

曝露量データ及び人口統計学的データ

OlympiA 試験でのオラパリブの総投与期間（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では記述統計量を求めた。

有害事象

有害事象は、同意取得時から最終投与 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の記述統計量を要約した。また、OlympiA 試験では、主な有害事象（悪心、嘔吐、疲労、無力症［グループ化事象］、貧血［グループ化事象］、好中球減少症［グループ化事象］、及び血小板減少症［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。更に、最終投与 30 日後以降に発現した注目すべき有害事象についてもデータを示した。

- 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、患者が事象を発現せずにその期間に到達すると仮定して投与群別の時期区間別にプロットする。ハザードは、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除して求める。
- 有病率プロットを用いて、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又は安全性の追跡調査期間中の患者の例数である。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。
- 累積発現割合プロットを用いて、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数である。累積発現割合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割合に相当するためである。本手法では、初回発現までの時間の Kaplan-Meier プロットが選ばれ、当該事象が発現せずに患者が治療を終了する場合を打切りとして、治療を終了するまでに患者に特定事象が発現する確率を推定する。
- 未調整の発現割合で差がみられた場合は、曝露期間で調整した発現割合を用いて更に検討した。曝露期間で調整した発現割合が投与群間で異なり、オラパリブ群で高い場合は、投与群間の発現割合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割合が両投与群で同程度である、又はプラセボ群で高い場合は、調整前の発現割合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割合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、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

OlympiA 試験では、オラパリブ群と並べてプラセボ群のデータを提示する。また、OlympiA 試験では、曝露状況の影響を評価するため、1,000 人・年あたりの有害事象の発現率を算出した。

データの多義性及び不整合

アストラゼネカ社は、治験実施計画書及び統計解析計画書での対側乳癌の取扱いの記載における多義性に留意している。治験実施計画書及び統計解析計画書の幾つかの箇所では、対側乳癌の発現が、対側乳房の二次性乳癌の発現として誤って言及されていたが、対側乳癌の解析は、早期乳癌に対する試験で用いられる Standardised Terms for Efficacy Endpoints（STEEP）ガイダンスに沿って正しく実施された。また、アストラゼネカ社は、データカットオフ手順でのプログラムエラーに起因して、表中の数値と原データセットのデータとの間にわずかな不整合を特定している。DCO1 では、データの多義性及び不整合の影響については、治験総括報告書の本文及び表脚注、並びに臨床に関する概括評価 2.5 項、臨床的有効性 2.7.3 項、及び臨床的安全性 2.7.4 項に注記を付した。DCO2 では、以前に特定された不整合に関する注釈は表中で適宜アップデートされている。

2.7.4.1.1.4.2 独立データモニタリング委員会の利用

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

更に、OlympiA 試験では、IDMC が安全性データのモニタリングを実施し、予定例数 44 例（最初の IDMC 会議開催の実際の目標数より低かった）が無作為割付けされた時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、最初の IDMC 会議が開催された。その後、約 [redacted] カ月ごとに会議が開催され、最終の IDMC 会議は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された。治験実施計画書に規定したとおり、無作為割付けした最初の 900 例の患者で 165 例の IDFS イベントが認められた時点以降に中間解析を実施し、その解析データを最終会議に提示した。各 IDMC 会議後に、監査証明書が発行され、計画どおり試験を実施するよう勧告が出された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の最終会議後に、IDMC は再び招集されなかった。

2.7.4.1.1.5 安全性に関する個々の試験の記述

OlympiA 試験に関する記述は、第 2 部「臨床的有効性」2.7.3.2.2 項に記載する。300 mg 1 日 2 回併合データの他の試験（OPINION 試験、SOLO2 試験の中国人コホート、及び SOLO1 試験）について、以下に記述する。また、DCO2 で安全性データがアップデートされた SOLO3 試験及び DCO1 より後に 300 mg 1 日 2 回併合データに追加した VIOLETTE 試験について、以下に記述する。なお、VIOLETTE 試験では、オラパリブが単独投与された患者のみを 300 mg 1 日 2 回併合データでの安全性最新情報の解析に含める。

D0816C00020 試験（OPINION 試験）：白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示している g*BRCA* 遺伝子変異陰性の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非盲検、単一群、多施設共同、第 IIIb 相試験

本試験の詳細は、第 5 部 3.5.2 項、OPINION 試験の治験総括報告書を参照のこと。

主要目的：g*BRCA* 遺伝子変異陰性の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有効性を PFS（改変 RECIST ガイドラインに従った治験担当医師の画像評価による）により検討した。

主な副次的目的：TFST、TDT、Myriad HRD 又は *BRCA* 遺伝子変異の状態別の PFS、OS、CT-FI、HRQoL、安全性、及び忍容性。

試験デザイン：本試験は、白金製剤感受性再発の高異型度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び／又は卵管癌を含む）又は高異型度類内膜卵巣癌で、白金製剤を含む化学療法後に CR 又は PR を示しており、g*BRCA* 遺伝子変異（既知の病的変異又は病的変異が疑われる変異）陰性が明らかな患者を対象に、オラパリブ単独維持療法の有効性及び安全性を評価する、非盲検、単一群、多施設共同、第 IIIb 相試験であった。

症例の内訳：世界 17 カ国で 279 例の患者が組み入れられた。実施国は、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、スロベニア、スペイン、スウェーデン、スイス、及び英国であった。年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：40～85 歳）、患者の 97.8%が白人であり、55.9%が初期診断で FIGO 進行期分類 IIIC と診断され、66.3%で十分な白金製剤感受性（直近の白金製剤を含む化学療法の最終投与から 12 カ月以上の PFS の持続と定義）が報告され、68.5%は ECOG PS が 0 であった。最も多かった腫瘍の原発部位は卵巣（78.5%）で、次いで卵管（14.7%）であった。大部分の患者（65.9%）が試験組入れ時に直近の白金製剤を含む化学療法により PR であった。全ての患者（試験組入れ前に g*BRCA* 遺伝子変異陰性が分かっていた患者を除く）から血液／唾液検体を採取し、Myriad BRACAnalysis CDx®検査を用いて *BRCA* 遺伝子変異の有無を事後的に確認することとした。更に、Myriad myChoice® HRD Plus 検査を用いて、保存された腫瘍検体での Myriad HRD 及び遺伝子変異の状態を事後的に確認することとした。

大部分の患者（86.4%）は実施医療機関で g*BRCA* 検査を受け、その他の患者（13.6%）は Myriad Genetics 社で中央検査を受けて本試験に組み入れられた。Myriad 社での血液検査を全患者に実施した結果、90.7%の患者で g*BRCA* 遺伝子変異陰性、2.2%の患者で g*BRCA* 遺伝子変異陽性が確認され、7.2%の患者では確認結果が得られなかった（検査の失敗／中止又は検体未入手）。Myriad myChoice® HRD Plus 検査を用いて Myriad HRD 及び s*BRCA* 遺伝子変異の状態を確認したところ、9.7%の患者は s*BRCA* 遺伝子変異陽性、33.7%の患者は Myriad HRD 陽性かつ *BRCA* 遺伝子変異陰性、43.4%の患者は Myriad HRD 陽性及び／又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性、41.2%の患者は Myriad HRD 陰性であった。

有効性の結果：PFS の主要解析のデータカットオフ時点（2020 年 10 月 2 日、最後の患者の組入れから 18 カ月後）での有効性の結果を示す。210 例の PFS イベント（イベント発現割合 75.3%）が認められ、PFS の中央値は 9.2 カ月（95% CI：7.6～10.9）であった。Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存割合は、6 カ月時点で 65.3%（95% CI：59.3～70.6）、12 カ月時点で 38.5%（95% CI：32.7～44.3）、及び 18 カ月時点で 24.3%（95% CI：19.2～29.7）であった。Myriad HRD 又は *BRCA* 遺伝子変異の状態別の PFS の中央値は、s*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者で 16.4 カ月（95% CI：12.8～評価不能）、Myriad HRD 陽性かつ *BRCA* 遺伝子変異陰性の患者で 9.7 カ月（95% CI：8.1～13.6）、Myriad HRD 陽性及び／又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者で 11.1 カ月（95% CI：9.2～14.6）、Myriad HRD 陰性の患者で 7.3 カ月（95% CI：5.5～9.0）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した 18 カ月時点での無増悪生存割合は、s*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者で 49.3%（95% CI：28.9～66.7）、Myriad HRD 陽性かつ *BRCA* 遺伝子変異陰性の患者で 32.5%（95% CI：23.1～42.3）、Myriad HRD 陽性及び／又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者で 36.3%（95% CI：27.6～45.1）、Myriad HRD 陰性の患者で 11.3%（95% CI：5.9～18.6）であった。

TFST の中央値は 13.9 カ月（95% CI：11.5～16.4）であった。Kaplan-Meier 法により推定した後治療を開始せず生存していた患者の割合は、18 カ月時点で 40.4%（95% CI：34.5～46.1）であった。

TDT の中央値は 9.6 カ月（95% CI：7.8～11.1）であった。Kaplan-Meier 法により推定した投与中止をせずに生存していた患者の割合は、18 カ月時点で 28.0%（95% CI：22.8～33.3）であった。

CT-FI の中央値は 17.3 カ月（95% CI：13.9～23.3）であった。Kaplan-Meier 法により推定した化学療法の後治療を開始せずに生存していた患者の割合は、18 カ月時点で 49.5%（95% CI：43.3～55.4）であった。

データカットオフ時点で、279 例中 85 例（イベント発現割合 30.5%）に死亡が認められ、打ち切り例の追跡期間の中央値は 21.5 カ月であった。Kaplan-Meier 法により推定した生存割合は、6 カ月時点で 98.9%（95% CI：96.7～99.6）、12 カ月時点で 91.2%（95% CI：87.2～94.0）、18 カ月時点で 79.1%（95% CI：73.8～83.5）であった。

患者の HRQoL は投与期間中に維持されていた。FACT-O TOI スコアに、投与期間中のいずれかの評価時点で「改善」が報告された患者の割合は 64.3%であった。全来院時にわたって、投与期間中の TOI スコアは、大部分の患者で改善するか変化はみられず、いずれかの評価時点に 10 ポイントの悪化が報告された患者の割合は 42.6%であった。FACT-O TOI スコアの平均値は安定しており、臨床的に意義のある悪化は各来院時に認められなかった。

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、オラパリブ単独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概ね一致していた。主要解析のデータカットオフ時点（2020 年 10 月 2 日）までに、267 例（95.7%）に有害事象が認められた。最も多く報告された有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心（48.4%）、貧血（37.6%）、及び疲労（28.7%）であり、これらの事象は概して CTCAE グレード 1 又は 2 であった。全体で、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 29.0%、重篤な有害事象の発現割合は 19.7%、オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.5%であった。貧血は、最もよく認められた CTCAE グレード 3 以上の有害事象（13.6%）であり、主な重篤な有害事象（7.9%）でもあったが、オラパリブの投与中止に至った貧血の発現割合は低かった（1.8%）。

D0816C00002 試験（SOLO2 試験）の中国人コホート：白金製剤を含む化学療法後に 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：白金製剤を含む化学療法後に 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 ガイドラインに従った治験担当医師の画像評価による）によりプラセボと比較検討した。

主な副次的目的：OS、TFST、TSST、TDT、PFS2、改変 RECIST ガイドライン若しくは CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間、オラパリブへの曝露状況、安全性、及び忍容性。

試験デザイン：本試験は、再発高異型度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び／又は卵管癌を含む）又は再発高異型度類内膜卵巣癌で、白金製剤を含む化学療法後に奏効を示しており、*BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異が疑われる変異と推定される *BRCA1* 遺伝子又は *BRCA2* 遺伝子変異［既知の有害変異／機能喪失変異又は有害変異／機能喪失変異と推定される変異］）を有する患者を対象に、オラパリブ単独維持療法の有効性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であった。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（22 例）又はプラセボ 1 日 2 回（10 例）のいずれかに無作為割付けした。主要解析は、改変 RECIST ガイドラインに従った治験担当医師による病勢進行の評価に基づき実施した。また、BICR を用いた感度解析も実施した。

症例の内訳：中国の 13 施設で 127 例の患者を組み入れ、32 例が無作為割付けされ、全例に治験薬が投与された。大部分の患者（32 例中 27 例［84.4%］）は、無作為割付け前に *BRCA* 遺伝子変異の状態が不明であった。無作為割付けされた 32 例全例で BGI g*BRCA* 検査により g*BRCA* 遺伝子変異の有無を確認し、32 例中 5 例（15.6%）では、実施医療機関の検査においても g*BRCA* 遺伝子変異の有無を確認した。

有効性の結果：PFS の主要解析時点で、32 例中 21 例（イベント発現割合 65.6%）に病勢進行が認められ、イベント発現例数は、オラパリブ群 22 例中 14 例、プラセボ群 10 例中 7 例であった。オラパリブ群でプラセボ群と比べて PFS の延長が認められた（HR：0.44、95% CI：0.17～1.19、PFS 中央値：オラパリブ群 13.8 カ月、プラセボ群 5.5 カ月、p=0.0776）。BICR による PFS の解析結果では、オラパリブ群の PFS 中央値は未到達（HR：0.39、95% CI：0.12～1.32、p=0.0988）であり、オラパリブ群とプラセボ群との比較で認められたベネフィットは、治験担当医師の評価による結果と概ね一致していた。データカットオフ時点での PFS2 及び OS のイベント発現割合は、それぞれ 31.3%及び 18.8%であった。PFS2 は、32 例中 10 例（31.3%）（オラパリブ群 6 例、プラセボ群 4 例）でイベントが発現した（HR：0.84、95% CI：0.22～3.97、オラパリブ群の中央値は未到達）。OS は、32 例中 6 例（18.8%）（オラパリブ群 5 例、プラセボ群 1 例）で死亡が認められた（HR：2.45、95% CI：0.39～46.90、いずれの投与群でも中央値は未到達）。改変 RECIST ガイドライン若しくは 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てオラパリブ群で延長が認められた（HR：0.41、95% CI：0.18～1.03、中央値：オラパリブ群 12.9 カ月、プラセボ群 3.7 カ月、p=0.0389）。

安全性の結果：オラパリブ群での主な有害事象（発現割合 30%以上）は、悪心（81.8%）、貧血（40.9%）、食欲減退（36.4%）、疲労（31.8%）、上気道感染（31.8%）、及び嘔吐（31.8%）であった。プラセボ群で 30%以上の患者に発現した有害事象は、腹部膨満（30%）のみであった。プラセボ群と比較してオラパリブ群で、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合が高く（オラパリブ群 36.4%、プラセボ群 10.0%）、最も多く報告された事象は貧血であった。病勢進行により投与を中止し、190 日後に原因不明で死亡したオラパリブ群の 1 例を除き、死因は原疾患によるものであった。プラセボ群と比較してオラパリブ群で、重篤な有害事象の発現割合が高かった（オラパリブ群 22.7%、プラセボ群 10.0%）。いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

D0818C00001 試験（SOLO1 試験）：白金製剤を含む初回化学療法を受けた *BRCA* 遺伝子変異を有する進行卵巣癌患者（FIGO 進行期分類 III～IV 期）にオラパリブを維持療法として単独投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験

本試験の詳細は、第 5 部 3.5.1 項、SOLO1 試験の治験総括報告書を参照のこと。

主要目的：白金製剤を含む初回化学療法後に臨床的 CR 又は PR を示している *BRCA* 遺伝子変異陽性の高リスク進行卵巣癌患者にオラパリブを単独維持療法として投与したときの有効性を、PFS（改変 RECIST ガイドラインに従った治験担当医師の画像評価による）によりプラセボと比較検討する。

主な副次的目的：OS、PFS2、TDT、TFST、TSST、改変 RECIST ガイドライン若しくは 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、及び HRQoL。

試験デザイン：本試験は、高リスク進行卵巣癌（原発性腹膜癌及び／又は卵管癌を含む）で、白金製剤を含む初回化学療法後に奏効を示しており、*BRCA* 遺伝子に機能喪失を生じる変異（既知又は推定される）を有する（*BRCA1* 遺伝子又は *BRCA2* 遺伝子のいずれかに変異を有することが確認されている）患者を対象に、オラパリブ単独維持療法の有効性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、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 300 mg 1 日 2 回（260 例）又はオラパリブと識別不能なプラセボ 1 日 2 回（131 例）のいずれかに無作為割付けした。主要解析は、改変 RECIST ガイドラインに従った治験担当医師による病勢進行の評価に基づき実施した。また、BICR を用いた感度解析も実施した。

症例の内訳：世界 15 カ国の 118 施設で 391 例の患者が無作為割付けされた。実施国は、オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、フランス、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、英国、及び米国であった。PFS の主要解析時点で、オラパリブ群 247 例が治験薬の投与を中止し、このうち約半数（247 例中 123 例［49.8%］）は、治験実施計画書に規定された 2 年間の投与を完了したことが投与中止理由であった。プラセボ群で治験薬の投与を中止した 129 例中 35 例（27.1%）が治験実施計画書に規定された 2 年間の投与を完了していた。病勢進行がプラセボ群の主な投与中止理由であり、病勢進行により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群で 60%であるのに対し、オラパリブ群で 19.6%であった。年齢の中央値は 53 歳（範囲：29～84 歳）、患者の 81.8%が白人であり、78.0%は ECOG PS が 0 であった。両投与群とも最も多かった腫瘍の原発部位は卵巣で、次いで卵管であった。両投与群とも大部分の患者が試験組入れ時に CR であった（オラパリブ群 81.9%、プラセボ群 81.7%）。全ての患者（無作為割付け前に g*BRCA* 遺伝子変異陽性が分かっていた患者も含む）から血液検体を採取し、Myriad 社の検査により *BRCA* 遺伝子変異の状態を確認することとした。

合計で 391 例中 383 例（98.0%）が Myriad 社の検査により g*BRCA* 遺伝子変異陽性卵巣癌と判定され（オラパリブ群 253 例、プラセボ群 130 例）、391 例中 324 例（82.9%）が FMI の腫瘍検査により t*BRCA* 遺伝子変異陽性卵巣癌と判定された（オラパリブ群 214 例、プラセボ群 110 例）。注：391 例全てで Myriad 社及び FMI の検査のための血液検体及び腫瘍検体が得られていたわけではない。

有効性の結果（FAS）：PFS の主要解析時点で、391 例中 198 例（50.6%）に PFS イベントが認められ、PFS イベント発現例数はオラパリブ群 102 例、プラセボ群 96 例であった。このうち、オラパリブ群 2 例及びプラセボ群 1 例は、病勢進行が認められる前の死亡であった。オラパリブ群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長が認められた（HR：0.30、95% CI：0.23～0.41、PFS 中央値：オラパリブ群で未到達、プラセボ群 13.8 カ月、p<0.0001）。BICR による PFS の解析結果から、PFS の主要解析結果の頑健性が確認された（HR：0.28、95% CI：0.20～0.39、p<0.0001）。PFS2 も統計学的に有意な延長を示し、HR は 0.50（95% CI：0.35～0.72、中央値：オラパリブ群で未到達、プラセボ群 41.9 カ月、p=0.0002）であった。OS の中間解析時点（イベント発現割合 21.0%）では、391 例中 82 例が死亡していた（オラパリブ群 55 例、プラセボ群 27 例）。OS の結果（HR：0.95、95% CI：0.60～1.53、p=0.8903）より、オラパリブの投与を受けた患者の OS に悪影響が生じないことが示唆された。多重性の調整は行わなかったが、TDT（HR：0.63、95% CI：0.51～0.79、p<0.0001）（ただし、2

年間の治験薬投与後に画像検査で病変が認められない患者には、治験薬の投与を中止した）、TFST（HR：0.30、95% CI：0.22～0.40、p<0.0001）、TSST（HR：0.45、95% CI：0.32～0.63、p<0.0001）、及び改変 RECIST ガイドライン若しくは 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：0.23～0.40、p<0.0001）では、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。TOI 及び FACT-O 総スコアに基づく HRQoL には、オラパリブ群とプラセボ群との間で臨床的に重要な差は認められなかった。

Myriad g*BRCA*m 集団及び FMI の検査により t*BRCA* 遺伝子変異陽性が確認された患者（FMI t*BRCA*m 集団）での有効性（PFS、PFS2、OS、TDT、TFST、TSST、及び改変 RECIST ガイドライン若しくは CA-125 に基づく最初の病勢進行又は死亡までの期間）は、FAS での結果と概ね一致していた。

安全性の結果：安全性の結果は、PFS2 の事後記述解析及び OS の最新解析のデータカットオフ時点（2020 年 3 月 5 日）で報告されている。総投与期間の中央値は、オラパリブ群では 106.9 週（約 24 カ月）と最大 2 年間の投与期間を反映しており、プラセボ群では 60.3 週（約 14 カ月）とプラセボ群での PFS の中央値を反映していた。オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与時の安全性及び忍容性プロファイルは、患者の部分集団を問わず許容可能であり、オラパリブ単独療法のこれまでの臨床試験で認められているプロファイルと概ね一致していた。データ全体像から、オラパリブの安全性プロファイルは管理可能であり、進行卵巣癌の維持療法での長期投与に適していることが示された。オラパリブによる維持療法期間中に報告された主な有害事象（発現割合 30%以上）は、悪心、疲労、嘔吐、貧血、及び下痢であったが、これらの事象は最大 CTCAE グレードは概ね 1 又 2 で、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節によって管理可能であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 39.6%、プラセボ群 19.2%であった。CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象は貧血であった（オラパリブ群 21.5%、プラセボ群 1.5%）。重篤な有害事象の発現割合は、オラパリブ群 21.2%、プラセボ群 13.1%であった。主な重篤な有害事象は貧血であり、オラパリブ群の 8.5%に報告されたが、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 11.5%、プラセボ群 3.1%であった。

D0816C00010 試験（SOLO3 試験）：生殖細胞系列の *BRCA1* 遺伝子変異又は *BRCA2* 遺伝子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て、オラパリブ単独療法と医師が選択した単剤化学療法の有効性と安全性を比較検討する無作為化非盲検対照比較多施設共同第 III 相試験

本試験の詳細は、第 5 部 3.5.4 項、SOLO3 試験の治験総括報告書　補遺 2（データカットオフ：2021 年 4 月 16 日）を参照のこと。

主要目的：オラパリブを投与したときの有効性を、医師が選択した単剤化学療法を対照として、BICR による ORR に基づいて比較検討する。

主な副次的目的：オラパリブを単独投与したときの有効性を、医師が選択した単剤化学療法を対照として、BICR による PFS に基づいて比較検討する。

試験デザイン：本試験は、2 レジメン以上の白金製剤を含む化学療法を受け、生殖細胞系列の *BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子に病的変異又は病的変異が疑われる変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象に、オラパリブを単独投与したときの有効性及び安全性を、標準治療である医師が選択した単剤化学療法（パクリタキセル、トポテカン、ペグ化リポソームドキソルビシン、又はゲムシタビンンの週 1 回投与）と比較して評価する無作為化非盲検対照比較多施設共同第 III 相試験である。患者は、オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の経口投与レジメン又は 4 つの化学療法

（パクリタキセル、トポテカン、ペグ化リポソームドキソルビシン又はゲムシタビンの週 1 回投与）から医師が 1 つ選択したレジメンに 2：1 の比で無作為に割り付けられた。

患者：本試験には、266 例（オラパリブ群 178 例、医師が選択した化学療法群 88 例）が無作為割付けされた。

オラパリブ単独投与群の安全性の結果：178 例にオラパリブが単独投与された。オラパリブの曝露期間の中央値は 13.09 カ月であった。オラパリブ群で認められた主な有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、貧血、嘔吐、疲労、下痢、腹痛、及び無力症であった。重篤な有害事象の発現割合は 25.8%であり、主な重篤な有害事象（2 例超に発現）は、貧血（3.4%）、深部静脈血栓症、胸水、及び嘔吐（各 1.7%）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 52.8%であり、主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血（23.0%）、好中球減少症（5.6%）、及び好中球数減少（3.9%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 10.1%であり、主な投与中止に至った有害事象（2 例以上に発現）は、貧血（1.7%）、血小板減少症及び嘔吐（各 1.1%）であった。試験期間中に死亡に至った患者の割合は 65.2%であり、主な死亡理由は原疾患の悪化であった。注目すべき有害事象として、MDS/AML（5 例［2.8%］）、二次性悪性腫瘍（4 例［2.2%］［乳癌〔2 例〕、胃癌及び肺新生物］）並びに肺臓炎（1 例）が報告され、肺新生物は、オラパリブの投与開始時に既に認められていた。血液学的変化は、報告されている有害事象プロファイルと概ね一致していた。臨床検査値及び有害事象データを検討した結果、肝胆道又は腎に安全性上の懸念は認められなかった。

化学療法群の安全性の結果は、第 5 部 3.5.4 項、SOLO3 試験の治験総括報告書　補遺 2（データカットオフ：2021 年 4 月 16 日）を参照のこと。

VIOLETTE 試験：HRR 関連遺伝子（*BRCA1/2* を含む）の変異により層別化された転移性 TNBC 患者を対象に、DNA 損傷修復を標的とした薬剤とオラパリブの併用投与時の安全性及び有効性をオラパリブの単独投与時と比較検討する無作為化非盲検多施設共同第 II 相試験

本試験の詳細は、第 5 部 3.5.4 項、VIOLETTE 試験の治験総括報告書（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日／2020 年 11 月 13 日）を参照のこと。

主要目的：腫瘍の *BRCA* 遺伝子変異陽性、*BRCA* 遺伝子変異陰性かつ HRR 関連遺伝子変異陽性、及び HRR 関連遺伝子変異陰性の患者を対象に、ceralasertib 又は AZD1775 とオラパリブを併用投与したときの有効性を、オラパリブ単独投与時と比較して、PFS により評価する。

副次的目的：HRR 関連遺伝子変異陽性を有する患者及び全患者集団での PFS、ORR、奏効期間、腫瘍の大きさの変化、OS、遺伝子変異の状態、曝露状況、安全性、及び忍容性。

試験デザイン：本試験は、腫瘍での HRR 経路に関連する 15 の遺伝子の変異により層別化され、2 次又は 3 次治療を受ける TNBC 患者を対象に、毛細血管拡張性失調症及び Rad3 関連阻害剤（ceralasertib）又は WEE1 阻害剤（AZD1775：adavosertib）とオラパリブの併用投与時の安全性及び有効性をオラパリブ単独投与時と比較検討するプロスペクティブな無作為化非盲検多施設共同第 II 相試験である。患者は、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回単独投与群、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回＋ceralasertib 併用投与群、又はオラパリブ 200 mg 1 日 2 回＋adavosertib 併用投与群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。

独立安全性審査委員会からの勧告とアストラゼネカ社の非盲検の審査委員会の承認を受け、adavosertib＋オラパリブ併用投与群への登録は 20[redacted] 年 [redacted] 月に終了した。腫瘍での *BRCA* 遺伝子変異陽性の患者での中間解析後、アストラゼネカ社の非盲検の審査委員会から勧告があり、2020 年 11 月に試験を中止した。

患者：本試験には、273 例（オラパリブ単独投与群 114 例、ceralasertib＋オラパリブ併用投与群 112 例、adavosertib＋オラパリブ併用投与群 47 例）が無作為割付けされた。層別化した結果、*BRCA* 遺伝子変異陽性の患者は 96 例、*BRCA* 遺伝子変異陰性かつ HRR 関連遺伝子変異陽性の患者は 47 例、HRR 関連遺伝子変異陰性の患者は 130 例であった。

オラパリブ単独投与群の安全性の結果：110 例にオラパリブが単独投与された。オラパリブの総投与期間の中央値は 100.0 日、実投与期間の中央値は 88.5 日であった。オラパリブ単独投与群で認められた主な有害事象（発現割合 25%以上）は、悪心（50.9%）、貧血（34.5%）、嘔吐（31.8%）、及び疲労（27.3%）であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 35.5%であった。腫瘍の HRR 関連遺伝子変異陰性の患者 1 例で、注目すべき有害事象として肺臓炎が報告され、当該患者では肺浸潤の有害事象が認められた。試験期間中に死亡に至った患者の割合は 36.8%であり、主な死亡理由は原疾患の悪化であった。重篤な有害事象の発現割合は 19.1%であり、主な重篤な有害事象（2 例以上に発現）は、貧血（2.7%）及び悪心（1.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.8%、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 13.6%であった。

ceralasertib＋オラパリブ併用投与群及び adavosertib＋オラパリブ併用投与群の安全性の結果は、第 5 部 3.5.4 項、VIOLETTE 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

臨床プログラム全体を通じ、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに約 17,923 例の患者がオラパリブの投与を受けたと推定される。十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者を対象に、オラパリブ（300 mg 1 日 2 回）又はプラセボを術後薬物療法として単独投与した OlympiA 試験を本申請の評価試験とする。本概要では、OlympiA 試験での DCO1 に加え DCO2 のアップデートされた安全性データも示す。また、表 2 に示すように、アストラゼネカ社の臨床試験において、当該用量・用法の投与が予定され、DCO1 で実際にオラパリブの投与を受けた 3,045 例のデータを併合し、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回単独投与の安全性を補足するデータとした。さらに、表 3 に示すように、DCO2 で実際にオラパリブの投与を受けた 3,155 例のデータを併合した。300 mg 1 日 2 回併合データでは、OlympiA 試験及び SOLO3 試験のデータをアップデートし、VIOLETTE 試験でオラパリブ 300 mg 1 日 2 回が単独投与された 110 例のデータを追加した。

表 2　　300 mg 1 日 2 回併合データの患者数（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Study/pooled dataset	Number of patients intended for the 300 mg bd cohort and received olaparib (all tumour types)
Total exposed	**3,045**
D081CC00006 (OlympiA): Phase III g*BRCA1/2*m HER2 negative high risk early breast cancer patients who have completed definitive local treatment and either neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	911
D0818C00001 (SOLO1): Phase III FIGO Stage III-IV ovarian cancer SOLO1 China cohort [a]	260 40
D0816C00002 (SOLO2): Phase III platinum-sensitive serous ovarian cancer SOLO2: China cohort [a]	195 22

表 2　300 mg 1 日 2 回併合データの患者数（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Study/pooled dataset	Number of patients intended for the 300 mg bd cohort and received olaparib (all tumour types)
Study D0816C00010 (SOLO3): Phase III g*BRCA*m ≥third line ovarian cancer patients	178
D0819C00003 (OlympiAD): Phase III HER2-negative breast cancer patients with g*BRCA1/2* mutation	205
Study D081DC00007 (PROfound): Phase III HRRm metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)	256
Study D081FC00001 (POLO): Phase III g*BRCA*m metastatic pancreatic adenocarcinoma patients whose disease has not progressed on first-line platinum-based chemotherapy.	90
Study D0816C00020 (OPINION): Phase IIIb, patients with platinum-sensitive relapsed non-germline *BRCA* mutated ovarian cancer	279
Study D0816L00003 (LIGHT): Phase II, patients with different HRD tumour status and with platinum-sensitive and endometrioid ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer	271
Study 24: Phase I Relative Bioavailability (300 mg tablet bd patients only, Groups 4 and 6)	24
Study 04: Phase I Food interaction & QT	57
Study 06: Phase I Renal impairment study	43
Study 07: Phase I CYP3A4 inhibition and QT	56
Study 08: Phase I CYP induction	19
Study D081CC00001: Phase I anti-hormonal PK study	69
Study D081BC00001: Phase I Japan Monotherapy study	19
D0816C00005: Phase I hepatic impairment study	31
D081BC00002: China PK study	20

[a] The patients in the China cohorts of SOLO1 and SOLO2 were reported separately to the main CSRs for these studies.

bd = Twice daily; *BRCA* = Breast cancer susceptibility gene; CSR = Clinical study report; CYP = Cytochrome P450; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (International Federation of Gynecology and Obstetrics); g*BRCA* = Germline *BRCA*; g*BRCA*m = Germline *BRCA* mutated; HER2 = Human epidermal growth factor receptor 2; HRD = Homologous recombination deficiency; HRRm = Homologous recombination repair mutation; mCRPC = Metastatic castration resistant prostate cancer; PK = Pharmacokinetics.

表 3　300 mg 1 日 2 回併合データの患者数（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

Study/pooled dataset	Number of patients intended for the 300 mg bd cohort and received olaparib (all tumour types)
Total exposed	**3,155**
D081CC00006 (OlympiA): Phase III g*BRCA1/2*m HER2 negative high risk early breast cancer patients who have completed definitive local treatment and either neoadjuvant or adjuvant chemotherapy	911
D0818C00001 (SOLO1): Phase III FIGO Stage III-IV ovarian cancer SOLO1 China cohort [a]	260 40
D0816C00002 (SOLO2): Phase III platinum-sensitive serous ovarian cancer SOLO2: China cohort [a]	195 22
Study D0816C00010 (SOLO3): Phase III g*BRCA*m ≥third line ovarian cancer patients	178
D0819C00003 (OlympiAD): Phase III HER2-negative breast cancer patients with g*BRCA1/2* mutation	205
Study D081DC00007 (PROfound): Phase III HRRm metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)	256
Study D081FC00001 (POLO): Phase III g*BRCA*m metastatic pancreatic adenocarcinoma patients whose disease has not progressed on first-line platinum-based chemotherapy	90
Study D0816C00020 (OPINION): Phase IIIb, patients with platinum-sensitive relapsed non-germline *BRCA* mutated ovarian cancer	279
Study D0816L00003 (LIGHT): Phase II, patients with different HRD tumour status and with platinum-sensitive and endometrioid ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer	271
Study D5336C00001 (VIOLETTE): Phase II, second- or third-line metastatic TNBC patients stratified by alterations in HRR related genes (including *BRCA1/2*) (Patient Population E [Stratum A]; olaparib monotherapy)	110
Study 24: Phase I Relative Bioavailability (300 mg tablet bd patients only, Groups 4 and 6)	24
Study 04: Phase I Food interaction & QT	57
Study 06: Phase I Renal impairment study	43
Study 07: Phase I CYP3A4 inhibition and QT	56
Study 08: Phase I CYP induction	19
Study D081CC00001: Phase I anti-hormonal PK study	69
Study D081BC00001: Phase I Japan Monotherapy study	19
D0816C00005: Phase I hepatic impairment study	31
D081BC00002: China PK study	20

[a] The patients in the China cohorts of SOLO1 and SOLO2 were reported separately to the main CSRs for these studies.

bd = Twice daily; *BRCA* = Breast cancer susceptibility gene; CSR = Clinical study report; CYP = Cytochrome P450; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (International Federation of Gynecology and Obstetrics); g*BRCA* = Germline *BRCA*; g*BRCA*m = Germline *BRCA* mutated; HER2 = Human epidermal growth factor receptor 2; HRD = Homologous recombination deficiency; HRR = Homologous recombination repair; HRRm = Homologous recombination repair mutation; mCRPC = Metastatic castration resistant prostate cancer; PK = Pharmacokinetics; TNBC = Triple negative breast cancer.

2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：OlympiA 試験

OlympiA 試験で無作為割付けされた 1,836 例のうち 21 例（オラパリブ群 10 例、プラセボ群 11 例）を除く 1,815 例に治験薬が投与された。誤ってオラパリブが投与されたプラセボ群の患者はおらず、OlympiA 試験の安全性解析対象集団は 1,815 例（オラパリブの投与を受けた 911 例、プラセボの投与を受けた 904 例）の患者で構成された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1 参照）。

DCO1

DCO1 で 1,353 例（73.7%）（オラパリブ群 656 例［71.2%］、プラセボ群 697 例［76.2%］）が治験実施計画書に則り 12 カ月間の治験薬の投与を完了しており、DCO1 での投与継続例は、39 例（2.1%）（オラパリブ群 19 例［2.1%］、プラセボ群 20 例［2.2%］）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1 参照）。治験薬の投与中止の主な理由は、オラパリブ群では有害事象、プラセボ群では乳癌の再発であり、有害事象による投与中止は、オラパリブ群 97 例（10.5%）、プラセボ群 41 例（4.5%）、乳癌の再発による投与中止は、オラパリブ群 40 例（4.3%）、プラセボ群 80 例（8.7%）で報告された。FAS での試験中に死亡した患者の割合は、プラセボ群（86 例［9.4%］）と比較してオラパリブ群（59 例［6.4%］）で低かった（表 12）。

OlympiA 試験の投与期間は最大 12 カ月間であった。投与期間（月）別の患者数の要約を表 4 に示す。治験薬の投与を 12 カ月以上継続していた患者の割合は、投与群間で同程度であった。大部分の患者（オラパリブ群 75.2%、プラセボ群 81.1%）は、治験薬の投与を 11 カ月以上受け、11.5 カ月後に治験薬の投与を完了していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 2833.1、付録 16.1.13 参照）。無作為割付けされた治験薬を 12.5 カ月以上投与された患者の割合は低かった（オラパリブ群 1.8%、プラセボ群 0.9%）。

OlympiA 試験での治験薬の曝露期間の要約を表 5 に示す。実投与期間の中央値は投与群間で同程度であり（オラパリブ群 350.0 日、プラセボ群 358.0 日）、両投与群の患者の大部分が 12 カ月の治験薬の投与を完了できたことが示唆された。オラパリブ群では、300 mg 1 日 2 回で投与された日数の中央値（338.0 日）及び実投与期間の中央値（350.0 日）は、総投与期間の中央値（364.0 日）と同程度であり、ほとんどの患者は割り付けられた治験薬の投与を受けることができ、休薬は投与期間又は用量に重大な影響を及ぼさなかったことが示された。

総投与期間の範囲は 1～492 日であり、オラパリブ群の 5 例で総投与期間が 400 日以上であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 2833.3、付録 16.1.13、及び付録 16.2.5.1 参照）。この 5 例のうち 4 例では、複数回の休薬をしており、実投与期間は 369～374 日であった。その他の 1 例は、休薬をしておらず、実投与期間は 420 日であった。

治験薬の休薬又は減量に至った患者の割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.7 及び表 14.3.1.8）。オラパリブ群の大部分は、休薬は 2 回以下であり、3 回以上休薬した患者の割合は 8.7%（79 例）であった。両

投与群で治験薬の減量の主な理由は有害事象であった。休薬の主な理由は、オラパリブ群では有害事象、プラセボ群では手術であったが、手術により休薬した患者の割合は、投与群間で同程度であった（オラパリブ群 24.6%、プラセボ群 26.1%）。減量又は休薬に至った有害事象を 2.7.4.2.1.6 項に示す。

治験実施計画書では減量が 2 回までしか許容されておらず、また、減量した場合は、残りの試験期間を通じてその減量した用量で投与し続けることとしていた。データ上では、オラパリブ群の 1 例が 3 回減量したとされたが、この被験者について精査したところ、最初の減量を間違って行い（550 mg まで減量）、再度減量する前に、翌日に 500 mg に用量を訂正したことが判明した（2.7.4.2.1.6 項参照）。

投与中止までに予定された用量強度に対する実際の用量強度の比率（相対用量強度）及び浸潤性乳癌再発までに予定された用量強度に対する実際の用量強度の比率（予定投与量に対する服薬率）を算出した。休薬があったにもかかわらず、相対用量強度及び予定投与量に対する服薬率の中央値は、両投与群で 94%を超えており、用量強度は用量調節による影響を受けていないことが示唆された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.6 参照）。オラパリブ群の患者の大部分は、1 日 600 mg の投与を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.5 参照）。

DCO2

OlympiA 試験において、DCO2 で治験薬の投与を継続していた患者はおらず、1,389 例（無作為割付けされた患者の 75.7%）（オラパリブ群 674 例［無作為割付けされた患者の 73.2%］、プラセボ群 715 例［無作為割付けされた患者の 78.1%］）が治験実施計画書に則り 12 カ月間の治験薬の投与を完了し、426 例（無作為割付けされた患者の 23.2%）が治験薬の投与を中止していた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.1.1.1 参照）。DCO1 と同様に、治験薬の投与中止の主な理由は、オラパリブ群では有害事象、プラセボ群では乳癌の再発であり、有害事象による投与中止は、オラパリブ群 98 例（10.6%）、プラセボ群 41 例（4.5%）、乳癌の再発による投与中止は、オラパリブ群 40 例（4.3%）、プラセボ群 80 例（8.7%）で報告された。FAS での試験中に死亡した患者の割合は、プラセボ群（106 例［11.6%］）と比較してオラパリブ群（75 例［8.1%］）で低かった（表 12）。

OlympiA 試験の投与期間は最大 12 カ月間であった。投与期間（月）別の患者数の要約を表 4 に示す。治験薬の投与を 12 カ月以上継続していた患者の割合は、投与群間で同程度であった。大部分の患者（オラパリブ群 76.1%、プラセボ群 81.7%）は、治験薬の投与を 11 カ月以上受け、大部分の患者（オラパリブ群 73.9%、プラセボ群 79.4%）は、11.5 カ月後に治験薬の投与を完了していた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2996.1 参照）。無作為割付けされた治験薬を 12.5 カ月以上投与された患者の割合は低かった（オラパリブ群 1.9%、プラセボ群 0.9%）。

表 4　　全般的な曝露状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Cumulative exposure over time (months) [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
>0 month	910 (99.9)	910 (99.9)	903 (99.9)	903 (99.9)
≥1 month	848 (93.1)	848 (93.1)	872 (96.5)	872 (96.5)
≥2 months	824 (90.5)	824 (90.5)	847 (93.7)	847 (93.7)
≥3 months	801 (87.9)	801 (87.9)	836 (92.5)	836 (92.5)
≥4 months	782 (85.8)	782 (85.8)	821 (90.8)	821 (90.8)
≥5 months	769 (84.4)	769 (84.4)	805 (89.0)	805 (89.0)
≥6 months	757 (83.1)	757 (83.1)	794 (87.8)	794 (87.8)
≥7 months	752 (82.5)	752 (82.5)	782 (86.5)	782 (86.5)
≥8 months	739 (81.1)	739 (81.1)	771 (85.3)	771 (85.3)
≥9 months	719 (78.9)	719 (78.9)	758 (83.8)	758 (83.8)
≥10 months	706 (77.5)	707 (77.6)	753 (83.3)	753 (83.3)
≥11 months	685 (75.2)	693 (76.1)	733 (81.1)	739 (81.7)
12 months	401 (44.0)	414 (45.4)	449 (49.7)	465 (51.4)

[a] Rows are cumulative and patients were included if they had taken treatment up to and including that day. Patients with partial treatment end dates were excluded.

bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.3（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.1.3（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

OlympiA 試験での治験薬の曝露期間の要約を表 5 に示す。実投与期間の中央値は投与群間で引き続き同程度であり（オラパリブ群 350.0 日、プラセボ群 359.0 日）、両投与群の患者の大部分が 12 カ月の治験薬の投与を完了できたことが示唆された。オラパリブ群では、300 mg 1 日 2 回で投与された日数の中央値（341.0 日）及び実投与期間の中央値（350.0 日）は、総投与期間の中央値（364.0 日）と同程度であり、ほとんどの患者は割り付けられた治験薬の投与を受けることができ、休薬は投与期間又は用量に重大な影響を及ぼさなかったことが示された。

総投与期間の範囲は 1～492 日であり、オラパリブ群の 5 例で総投与期間が 400 日以上であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2997.1 参照）。この 5 例のうち 4 例では、複数回の休薬をしており、実投与期間は 369～374 日であった。その他の 1 例は、休薬をしておらず、実投与期間は 420 日であった。

表 5　曝露期間：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Treatment duration		Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
		27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Total intended exposure (days) [a]	Mean (standard deviation)	306.5 (114.80)	307.2 (115.02)	322.4 (97.54)	323.1 (97.72)
	Median (range)	364.0 (1-492)	364.0 (1-492)	364.0 (2-414)	365.0 (2-414)
Actual treatment exposure (days) [b]	Mean (standard deviation)	294.4 (113.90)	295.0 (114.09)	315.1 (97.59)	315.7 (97.77)
	Median (range)	350.0 (1-420)	350.0 (1-420)	358.0 (2-404)	359.0 (2-404)
Number of days on 300 mg treatment bd [c]	Mean (standard deviation)	245.2 (141.68)	245.8 (142.05)	306.3 (107.51)	307.0 (107.67)
	Median (range)	338.0 (1-420)	341.0 (1-420)	358.0 (2-404)	358.0 (2-404)

[a] Total intended exposure (days) = (last dose date - first dose date + 1).

[b] Actual treatment exposure (days) = intended exposure - total duration of dose interruptions, where intended exposure was calculated as above.

[c] Number of days on 300 mg olaparib/placebo bd (actual exposure for the assigned starting dose).

Patients with partial treatment end dates were excluded.

bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.1.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

DCO1 と同様に、治験薬の休薬又は減量に至った患者の割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.1.7 及び表 14.3.1.8）。DCO1 と同じく、オラパリブ群の大部分は、休薬は 2 回以下であり、3 回以上休薬した患者の割合は 8.7%（79 例）であった。両投与群で治験薬の減量の主な理由は、引き続き有害事象であった。DCO1 と同様に、休薬の主な理由は、オラパリブ群では有害事象（35.9%）、プラセボ群では手術（26.3%）であったが、手術により休薬した患者の割合は、投与群間で同程度であった（オラパリブ群 24.6%、プラセボ群 26.3%）。減量又は休薬に至った有害事象を 2.7.4.2.1.6 項に示す。

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

DCO1

300 mg 1 日 2 回併合データでのオラパリブ療法の長期的な曝露状況を表 6 に示す。投与期間が 24、36、48、及び 60 カ月以上であった患者の割合は、それぞれ 12.0%、3.6%、2.7%、及び 1.9% であった。300 mg 1 日 2 回併合データでの投与期間の中央値は 340.0 日（約 11.2 カ月）であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.9.1）。

OlympiA 試験では治験薬の投与期間は最大 12 カ月間であったのに対し、300 mg 1 日 2 回併合データでは、24 カ月間又はベネフィットが得られる場合は病勢進行が認められるまで治験薬の投与を継続可能とされていた。300 mg 1 日 2 回併合データに含まれる第 III 相試験での総投与期間の中央値の範囲を以下に示す。

- OPINION 試験（g*BRCA* 遺伝子変異陰性の卵巣癌）：8.2 カ月、第 5 部 3.5.2 項、OPINION 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1 参照（データカットオフ：2019 年 11 月 15 日）
- SOLO1 試験（新たに診断された卵巣癌）：106.9 週（約 24.7 カ月）（データカットオフ：2020 年 3 月 5 日）
- SOLO2 試験（再発／難治性卵巣癌）：84.1 週（約 19.4 カ月）（データカットオフ：2020 年 2 月 3 日）
- SOLO3 試験（再発／難治性卵巣癌）：11.25 カ月（データカットオフ：2018 年 10 月 10 日）
- OlympiAD 試験（転移性乳癌）：251.0 日（約 8.2 カ月）（データカットオフ：2017 年 9 月 25 日）
- PROfound 試験（mCRPC）：227.0 日（約 7.5 カ月）（データカットオフ：2019 年 6 月 4 日）
- POLO 試験（転移性膵癌）：229.0 日（約 7.5 カ月）（データカットオフ：2020 年 7 月 21 日）

DCO2

300 mg 1 日 2 回併合データでのオラパリブ療法の長期的な曝露状況を表 6 に示す。投与期間が 24、36、48、及び 60 カ月以上であった患者の割合は、DCO1 と引き続き概ね一貫性が認められ、それぞれ 11.6%、3.7%、2.9%、及び 2.1%であった。DCO1 と比較して、300 mg 1 日 2 回併合データでの投与期間の中央値は 4 日減少して 336 日（約 11.0 カ月）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.9.1）。

表 6　　全般的な曝露状況：300 mg 1 日 2 回併合データ（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=3,155)	
Treatment period	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
>0 month	3,045 (100)	3,155 (100)
≥1 month	2,887 (94.8)	2,981 (94.5)
≥3 months	2,520 (82.8)	2,577 (81.7)
≥6 months	2,077 (68.2)	2,107 (66.8)
≥12 months	983 (32.3)	996 (31.6)
≥18 months	548 (18.0)	548 (17.4)
≥24 months	365 (12.0)	366 (11.6)
≥36 months	109 (3.6)	117 (3.7)
≥48 months	82 (2.7)	92 (2.9)
≥60 months	58 (1.9)	65 (2.1)
≥72 months	9 (0.3)	9 (0.3)

Patients ongoing treatment at study closure may not necessarily appear in the final treatment day category as total treatment duration differs across patients.
Rows are cumulative and patients were included if they had taken treatment up to that day.

bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.
第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.9.2 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性：OlympiA 試験

DCO1 において、OlympiA 試験での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表 7 に示す。FAS での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で概してバランスがとれていた。患者の大部分は白人又はアジア人であった。患者の大部分（96.7%）は 65 歳未満であり、65～84 歳の患者の割合は 3.3%、85 歳以上の患者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.4.1 参照）。投与群間に年齢、人種、及び民族に特記すべき差は認められなかった。

Myriad 社の検査で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者（Myriad g*BRCA*m 集団、1,539 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、FAS（1,836 例）の特性と概ね同様であったが、人種の割合に違いが認められ、白人患者の割合は、FAS で 66.7%、Myriad g*BRCA*m 集団で 76.8%、アジア人患者の割合は、FAS で 28.9%、Myriad g*BRCA*m 集団で 18.3%であった。この違いは、中国の患者では Myriad 検査を実施しなかったためと考えられる（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 21 及び表 14.1.4.8 参照）。

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

表 7　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約：OlympiA 試験（FAS）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Demographics			
Sponsor, n (%)			
AstraZeneca	810 (87.9)	806 (88.1)	1,616 (88.0)
NRG	111 (12.1)	109 (11.9)	220 (12.0)
Age (years) [a]			
Median (range)	42.0 (22-77)	43.0 (24-78)	42.0 (22-78)
Age group (years), n (%)			
<30	51 (5.5)	59 (6.4)	110 (6.0)
30-39	333 (36.2)	306 (33.4)	639 (34.8)
40-49	315 (34.2)	308 (33.7)	623 (33.9)
50-59	166 (18.0)	172 (18.8)	338 (18.4)
60-69	48 (5.2)	66 (7.2)	114 (6.2)
≥70	8 (0.9)	4 (0.4)	12 (0.7)
Sex, n (%)			
Female	919 (99.8)	911 (99.6)	1,830 (99.7)
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)
Race, n (%)			
White	626 (68.0)	599 (65.5)	1,225 (66.7)
Asian	259 (28.1)	272 (29.7)	531 (28.9)

表 7　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約：OlympiA 試験（FAS）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Black or African American	19 (2.1)	29 (3.2)	48 (2.6)
American Indian or Alaska Native	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Other	3 (0.3)	6 (0.7)	9 (0.5)
Missing [b]	10 (1.1)	8 (0.9)	18 (1.0)
Disease characteristics			
Menopausal status, n (%) [c]			
Premenopausal	572 (62.1)	553 (60.4)	1,125 (61.3)
Postmenopausal	347 (37.7)	358 (39.1)	705 (38.4)
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)
ECOG PS at baseline, n (%)			
(0) Fully active	824 (89.5)	804 (87.9)	1,628 (88.7)
(1) Restricted work	97 (10.5)	111 (12.1)	208 (11.3)
Invasive histologic type, n (%) [d]			
Ductal	737 (80.0)	716 (78.3)	1,453 (79.1)
Invasive NOS	128 (13.9)	153 (16.7)	281 (15.3)
Medullary	25 (2.7)	32 (3.5)	57 (3.1)
Lobular	22 (2.4)	21 (2.3)	43 (2.3)
Mixed, ductal, and lobular	6 (0.7)	14 (1.5)	20 (1.1)
Papillary	16 (1.7)	5 (0.5)	21 (1.1)
Cribriform	11 (1.2)	5 (0.5)	16 (0.9)
Tubular	8 (0.9)	8 (0.9)	16 (0.9)
Comedo	6 (0.7)	1 (0.1)	7 (0.4)
Apocrine	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)
Mucinous (colloid)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
Other	24 (2.6)	30 (3.3)	54 (2.9)
Histological grade, n (%)			
Gx: Cannot be assessed/not done	23 (2.5)	21 (2.3)	44 (2.4)
G1: Well differentiated	3 (0.3)	6 (0.7)	9 (0.5)
G2: Moderately differentiated	185 (20.1)	171 (18.7)	356 (19.4)
G3: Poorly differentiated/undifferentiated	686 (74.5)	687 (75.1)	1,373 (74.8)
Not done	22 (2.4)	30 (3.3)	52 (2.8)
Missing	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Prior chemotherapy, n (%)			
Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)	916 (49.9)
Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)	920 (50.1)
Breast surgery prior to randomisation, n (%)			
Breast conservation [e]	223 (24.2)	240 (26.2)	463 (25.2)
Unilateral mastectomy [f, g]	366 (39.7)	356 (38.9)	722 (39.3)

表 7　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約：OlympiA 試験（FAS）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Bilateral mastectomy [h]	332 (36.0)	317 (34.6)	649 (35.3)
Missing	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Bilateral oophorectomy (or salpingo-oophorectomy) prior to randomisation, n (%)	184 (20.0)	164 (17.9)	348 (19.0)
Time from diagnosis to randomisation (weeks)			
Mean (standard deviation)	43.4 (8.59)	43.0 (8.68)	43.2 (8.63)
Median (range)	42.9 (22-100)	42.6 (23-89)	42.7 (22-100)
Time from last breast cancer treatment to randomisation (weeks)			
Mean (standard deviation)	5.4 (2.80)	5.5 (2.73)	5.5 (2.77)
Median (range)	5.0 (0-20)	5.1 (0-17)	5.0 (0-20)

[a] Age was calculated as the patient's age at randomisation.
[b] 'Not reported', 'Not recorded' and 'Unknown' were included as 'missing'.
[c] Menopausal status was collected at screening.
[d] Patients may be counted in more than one category.
[e] Breast conservation defined as partial mastectomy/breast quadrantectomy/breast segmentectomy/breast lumpectomy, and breast re-excision of margins.
[f] Unilateral mastectomy defined as modified radical mastectomy, radical mastectomy (Halsted), or simple mastectomy.
[g] Patient [redacted], in the placebo arm, reported 3 mastectomies and was categorised as unilateral.
[h] Patients with 2 mastectomies were categorised as bilateral.

bd = Twice daily; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = Full Analysis Set; N = Total number of patients; n = Number of patients; NOS = Not otherwise specified; PS = Performance status.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.4.1、表 14.1.5.1、表 14.1.7、表 14.1.17.1、表 14.1.20.2、表 14.1.21.1、表 14.1.21.2、及び表 14.2.13.1 並びに社内資料から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

2.7.4.1.3.2　人口統計学的特性：300 mg 1 日 2 回併合データ

300 mg 1 日 2 回併合データセットに含まれる試験は、病期の異なる癌の多様な患者集団を対象としているため、人口統計学的データは併合しなかった。この併合データセットに含まれる 18 試験の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表 8 に示す。なお、表 8 に示したデータは、これらの試験の投与群を問わない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 回を投与したコホートのデータではない。

DCO1

300 mg 1 日 2 回併合データの患者の多くは卵巣癌、卵管癌、若しくは原発性腹膜癌のいずれか（3,045 例中 1,366 例［44.9%］）、又は乳癌（3,045 例中 1,179 例［38.7%］）の患者であった。これらの試験には、膵癌（102 例）、前立腺癌（267 例）、又は結腸癌／結腸直腸癌（23 例）等の他の進行固形癌の患者も含まれている（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.16.1 参照）。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。

DCO2

DCO1 より後に、VIOLETTE 試験でオラパリブ 300 mg 1 日 2 回が単独投与された患者のデータが 300 mg 1 日 2 回併合データに追加された。300 mg 1 日 2 回併合データの患者の多くは卵巣癌、卵管癌、若しくは原発性腹膜癌のいずれか（3,155 例中 1,366 例［43.3%］）、又は乳癌（3,155 例中 1,289 例［40.9%］）の患者であった。これらの試験には、膵癌（102 例）、前立腺癌（267 例）、又は結腸癌／結腸直腸癌（23 例）等の他の進行固形癌の患者も含まれている（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.16.1 参照）。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。

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
OPINION (279 in the pooled dataset)	40 to 85 years (mean age 64.0 years) All female 273 (97.8%) White 2 (0.7%) Asian 3 (1.1%) Black, African American and Other	ECOG PS ≤1 190 (68.1%) PS0 89 (31.9%) PS1	PSR ovarian cancer	All pre-treated Median number of prior chemotherapies was 2.0	34 s*BRCA*m 128 HRD status positive and/or s*BRCA*m 94 HRD status positive non-*BRCA*m 115 HRD status negative non-*BRCA*m
LIGHT (271 in the pooled dataset)	35 to 91 years (mean age 65.0 years) All female 220 (80.9%) White 28 (10.3%) Asian 17 (6.3%) Black or African American; 7 (2.6%) American Indian or Alaska Native and Other	ECOG PS ≤1 181 (66.5%) PS0 90 (33.1%) PS1	High-Grade Serous or High-Grade Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	All pre-treated Median number of prior chemotherapies was 2.0	75 g*BRCA*m 25 s*BRCA*m 68 HRD status positive *BRCA*wt 90 HRD status negative *BRCA*wt 13 unassigned

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
VIOLETTE (110 in the pooled dataset) [a]	Patient population E (Strata A, B, and C): all patients who received olaparib monotherapy) 33 to 79 years (mean age 53.1) All female 81 (71.1%) White 14 (12.3%) Asian 2 (1.8%) Black or African American 5 (4.4%) Other 12 (10.5%) Missing	Patient population A (Stratum A, *BRCA*m): olaparib monotherapy ECOG PS ≤1 27 (62.8%) PS0 16 (37.2%) PS1 Patient population B (Stratum B, non-*BRCA*m HRRm): olaparib monotherapy ECOG PS ≤1 8 (40.0%) PS0 12 (60.0%) PS1 Patient population C (Stratum C, non-HRRm): olaparib monotherapy ECOG PS ≤1 28 (54.9%) PS0 23 (45.1%) PS1	Metastatic triple negative breast cancer	Patient population A (Stratum A, *BRCA*m) All pre-treated Median number of prior systemic anti-cancer therapies was 2.0 (range 1-3) Patient population B (Stratum B, non-*BRCA*m HRRm) All pre-treated Median number of prior systemic anti-cancer therapies was 2.0 (range 1-4) Patient population C (Stratum C, non-HRRm) All pre-treated Median number of prior systemic anti-cancer therapies was 2.0 (range 1-4)	43 *BRCA*m 20 non *BRCA*m HRRm 51 non HRRm

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
SOLO1 N=391/390 (260 in the pooled dataset)	29 to 84 years (mean age 53.5 years) All Female 320 (81.8%) White, 59 (15.1%) Asian 12 (3.1%) Black, African American and Other	ECOG PS ≤1 305 (78.0%) PS0 85 (21.7%) PS1	Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer	All pre-treated Median number of prior chemotherapies was 1.0	389 g*BRCA*m 2 s*BRCA*m
SOLO1 China cohort N=64/64 (44[1] in the pooled dataset)	33 to 67 years (mean age 51.0 years) All Female 64 (100%) Asian	ECOG PS ≤1 33 (51.6%) PS0 31 (48.4%) PS1	Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer	All pre-treated Median number of prior chemotherapies was 1.0	All g*BRCA*m
SOLO2 N=295/294 (195 in pooled dataset)	28 to 83 years (mean age 57.0 years) All female 173 (88.3%) White 22 (11.2%) Asian 1 (0.5%) Black or African American	ECOG PS ≤1 239 (81.0%) PS0 54 (18.3%) PS1	PSR ovarian cancer	All treated patients had prior chemotherapy Median number of prior regimens=2.0 (range 2 – 7)	All g*BRCA*m
SOLO2 China Cohort N=32/32 (22 in pooled dataset)	33 to 67 years (mean age 49.6 years) All female 32 (100%) Asian	ECOG PS ≤1	PSR ovarian cancer	All treated patients had prior chemotherapy Median number of prior regimens=2.0 (range 2 – 4)	All g*BRCA*m

[1] Please note that 4 of the patients in the China cohort were counted as part of the SOLO1 SAS and are not counted again in the 300 mg bd pool.

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
D0816C00010 (SOLO3) N=266/254 (178 in the pooled dataset)	39 to 79 years (mean age 58.5 years) All Female 148 (83.1%) White, 24 (13.5%) Asian 6 (3.4%) Black, African American and Other	ECOG PS ≤2 198 (74.4%) PS0 67 (25.2%) PS1 1 (0.4%) PS2	Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer	All pre-treated Median number of prior chemotherapies was 3.0	All g*BRCA*m
OlympiAD N=302/296 (205 in the pooled dataset)	22 to 76 years (mean age 45.3 years) 295 (97.7%) Female, 7 (2.3%) Male 197 (65.2%) White, 94 (31.1%) Asian 11 (3.6%) Black, African American and Other	ECOG PS ≤1 210 (69.5%) PS0 92 (30.5%) PS1	Metastatic breast cancer	All pre-treated Median number of prior chemotherapies was 1.0	All g*BRCA*m
D081CC00006 (OlympiA) N=1,836/1,815 (911 in the pooled dataset)	22 to 78 years (mean age 43.3 years) 1,830 (99.7%) Female, 6 (0.3%) Male 1,225 (66.7%) White, 531 (28.9%) Asian, 80 (4.4%) Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, and Other/Missing	ECOG PS ≤1 1,628 (88.7%) PS0 208 (11.3%) PS1	Early breast cancer	All pre-treated	All g*BRCA*m

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
D081FC00001 (POLO) N=154/151 (90 in the pooled dataset)	36 to 84 years (mean age 57.5 years) 70 (45.5%) Female 84 (54.5%) Male 141 (91.6%) White, 6 (3.9%) Asian 5 (3.2%) Black, African American and 2 (1.3%) Other	ECOG PS ≤1 103 (66.9%) PS0 48 (31.2%) PS1 (data were missing for 3 patients)	Metastatic pancreatic adenocarcinoma	All pre-treated Median number of prior chemotherapies for metastatic disease was 1.0	All g*BRCA*m
D081DC00007 (PROfound) N=387/386 (256 in the pooled dataset):	47 to 91 years (mean age 68.6 years) All male 248 (64.1%) White 105 (27.1%) Asian 8 (2.1%) Black, African American, 23 (5.9%) Missing and 3 (0.8%) Other	ECOG PS ≤2 186 (48.1%) PS0 183 (47.3%) PS1 17 (4.4%) PS2 (data were missing for one patient)	HRRm metastatic castration-resistant prostate cancer	All pre-treated	All HRRm
Study 24 bioavailability (groups 4 and 6) N=197 in whole study/24 in groups 4 and 6 (24 in pooled dataset)	40 to 78 years (mean age 56 years) 23 (95.8%) Female, 1 (4.2%) Male 23 (95.8%) White, 1 (4.2%) Asian	ECOG PS ≤2	Breast or ovarian cancer	All had prior chemotherapy Median number of prior regimens in groups 4 and 6 was 4.0	All g*BRCA*m

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
Study 04 Food effect (Part C) N=60/55 (57 in pooled dataset, including 2 patients from Part B)	36 to 79 years (mean age 60.0 years) 42 (76.3%) Female, 13 (23.6%) Male 54 (98.2%) White, 1 (1.8%) other	ECOG PS ≤2 (54 patients [98.2%] were ECOG PS ≤1 and data for one patient was missing)	Patients with advanced solid tumours. The most common primary tumour locations were: ovary (19 patients [34.5%]), breast (9 patients [16.3%]), lung (4 patients [7.3%]), colorectal (3 patients [5.5%]), peritoneum (2 patients [3.6%]), and prostate (2 patients [3.6%]).	All pre-treated	5 *BRCA*m; 8 *BRCA*wt/VUS, 47 patients not tested
Study 06: renal impairment study (Part B only) N=44/43 (43 in pooled dataset)	32 to 76 years (mean age 61.9 years) 19 (44.2%) male, 24 (55.8%) female 42 (97.7%) White/ 1 (2.3%) Asian	41 patients (95.3%) were ECOG PS ≤1; data for 2 patients were missing	Patients with advanced solid tumours and normal renal function or mild or moderate renal impairment. Most common locations were ovary (12 patients [27.9%]), renal (5 patients [11.6%]) and breast (4 patients [9.3%]).	All pre-treated	3 *BRCA*m; 4 *BRCA*wt, 35 patients not tested
Study 07 itraconazole interaction study (Part C) N=59/54 (56 in pooled dataset including 2 patients from Part B)	34 to 82 years (mean age 61.0 years) 38 (70.4%) Female, 16 (29.6%) Male 51 (94.4%) White, 1 (1.9%) each of Asian, Black or African American, and other race	ECOG PS ≤2 (53 patients [98.1%] were ECOG PS ≤1; one patient was PS 2)	Patients with advanced solid tumours. The most common primary tumour locations were: ovary (20 patients [37.0%]), pancreas (6 patients [11.1%]), rectal (4 patients [7.4%]), breast, cervix, and head/neck, cervix (3 patients [5.6%] each), biliary tract, colon, colorectal, lung, peritoneum, and uterus (2 patients [3.7%] each).	All pre-treated	6 *BRCA*m; 8 *BRCA*wt/VUS, 45 patients not tested

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
Study 08 rifampicin interaction study (Part B only) N=22/19 (19 in pooled dataset)	31 to 79 years (mean age 58.0 years) 16 (84.2%) Female, 3 (15.8%) Male 19 (100%) White	ECOG PS ≤2 (16 patients [84.2%] were ECOG PS ≤1; 3 patients were PS 2)	Patients with advanced solid tumours. The most common primary tumour locations were breast and ovary (each with 6 patients [26.3%]); colon (2 patients [10.5%]).	All pre-treated	Unknown
D081BC00001 Japan Phase I study (Part B only) N=23/23 (19 in pooled dataset)	34 to 77 years (mean age 54.1 years) 15 (65.2%) Female, 8 (34.8%) Male 23 (100%) Asian	ECOG PS ≤2 (18 patients [78.3%] were ECOG PS0)	Patients with advanced solid malignancies. The primary tumour locations in most of the patients were breast (5 patients [21.7%]), ovary (4 patients [17.4%]), cervix and uterus (2 patients [8.7%] each).	The median number of previous chemotherapy regimens at baseline was 3	Patients were not tested for *BRCA* mutation status
D081CC00001: Anti-hormonal PK interaction study (Part B only) N=79/79 (69 in pooled dataset)	29 to 79 years (mean age 58.3 years) 64 (81.0%) Female, 15 (19.0%) Male 73 (92.4%) White, 2 (2.5%) Asian, 2 (2.5%) Black or African American, 2 (2.5%) other	ECOG PS ≤2 (78 patients [98.7%] were ECOG PS ≤1; one patient was PS2)	Patients with advanced solid cancer. The most common primary tumour locations were ovary (36 patients [45.6%]), and breast (16 patients [20.3%]).	All pre-treated	21 *BRCA*m; 9 *BRCA*wt, 46 patients not tested, 3 missing

表 8　　試験別の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性：300 mg 1 日 2 回併合データセットに含めた試験

Study Number of Subjects randomised/ treated	Age/sex/race	Performance status	Tumour type	Prior anticancer treatment	Gene mutation status
D0816C00005 Hepatic impairment study N=31/31 (31 in pooled dataset)	41 to 78 years (mean age 59.7 years) 14 (45.2%) Female, 17 (54.8%) Male 30 (96.8%) White, 1 (3.2%) Asian.	ECOG PS ≤2 (12 patients [38.7%] were ECOG PS 0; 17 patients [54.8%] were PS1 and 2 patients were PS2 at the start of Part B of the study)	Patients with advanced solid cancer. The most common primary tumour locations were liver (8 patients); ovary, colon, and pancreas were also common sites (each in 4 patients). Hepatic function was normal in 13 patients (41.9%); mild impairment in 10 patients (32.3%); moderate impairment in 8 patients (25.8%).	All pre-treated	*BRCA* status was not a requirement for study entry
D081BC00002 China PK study; N=47/36 (20 in pooled dataset)	32 to 67 years (mean age 48.4 years). 8 (22.2% male, 28 (77.8%) female. 36 (100%) Asian	35 patients [97.2%] were ECOG PS ≤1; one patient was PS2	Patients with advanced solid tumours. Most common locations were breast (21 patients [58.3%]) ovary (6 patients [16.7%]), and gastric (5 patients [13.9%]).	All pre-treated. Median number of regimens of previous chemotherapy at baseline was 4.0	Patients were not tested for *BRCA* mutation status

[a] Only patients who received olaparib 300 mg bd monotherapy in the VIOLETTE study (110 out of 114 patients randomised) are included in the 300 mg bd pool. Demographic data are presented for the 114 patients randomised to receive olaparib 300 mg bd monotherapy. Study VIOLETTE is included in only the pooled dataset at DCO2.

bd = Twice daily; *BRCA* = Breast cancer susceptibility gene; *BRCA*m = *BRCA* mutated; *BRCA*wt = *BRCA* wild type; *BRCA*wt/VUS = *BRCA* wild type/variant of uncertain significance; DCO = Data cut-off; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (International Federation of Gynaecology and Obstetrics); g*BRCA*m = Germline *BRCA* mutated; HRD = Homologous recombination deficiency; HRRm = Homologous recombination repair mutation; N = Total number of patients; PK = Pharmacokinetics; PS = Performance status; PSR = Platinum-sensitive relapsed; s*BRCA*m = Somatic *BRCA* mutated.

OPINION 試験、LIGHT 試験、VIOLETTE 試験、SOLO1 試験（中国人コホート含む）、SOLO2 試験（中国人コホート含む）、SOLO3 試験、OlympiAD 試験、POLO 試験、PROfound 試験、試験 24、試験 04、試験 07、試験 08、D081BC00001 試験、D081BC00002 試験、D081CC00001 試験、D0816C00005 試験、及び試験 06 の治験総括報告書、並びに第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

2.7.4.2　有害事象：OlympiA 試験

2.7.4.2.1　有害事象の解析

DCO1

OlympiA 試験で、初回投与日から治験薬最終投与 30 日後までに発現した有害事象の要約を有害事象の分類別に表 9 に示す。本試験期間中、大部分の患者に 1 件以上の有害事象が発現した。多くの分類での有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かったが、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。

治験薬との関連性ありと治験担当医師により判断された有害事象のデータは、治験総括報告書に示す（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.16、表 14.3.2.19、表 14.3.2.22、表 14.3.2.24、及び表 14.3.2.28 参照）

Myriad g*BRCA*m 集団での安全性プロファイル（有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象）は、安全性解析対象集団の安全性プロファイルと類似していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.8 参照）。

DCO2

OlympiA 試験で、初回投与日から治験薬最終投与 30 日後までに発現した有害事象の要約を有害事象の分類別に表 9 に示す。本試験期間中、大部分の患者に 1 件以上の有害事象が発現した。DCO1 と同様に、多くの分類での有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かったが、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で引き続き同程度であった。

DCO1 から DCO2 までに、有害事象が報告された患者数は、オラパリブ群で 1 例、プラセボ群で 3 例増加した。したがって、DCO2 では、オラパリブ群 836/911 例（91.8%）、プラセボ群 756/904 例（83.6%）で有害事象が報告された。

オラパリブ群では、DCO1 から DCO2 までに、CTCAE グレード 3 以上の有害事象が新たに 2 例で報告され、重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象が新たに 7 例で報告された。また、治験薬の休薬に至った有害事象が報告された患者数は 2 例減少し、治験薬の減量に至った有害事象が報告された患者数は 8 例増加した。

プラセボ群では、DCO1 から DCO2 までに、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、又は試験期間中若しくは 30 日間の追跡調査期間終了後に死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象が新たに 2 例で報告され、治験薬の投与中止に至った有害事象が新たに 4 例で報告された。また、治験薬の休薬に至った有害事象が報告された患者数は 4 例減少し、治験薬の減量に至った有害事象が報告された患者数は 1 例増加した。

DCO2 で投与中止に至った有害事象が新たに報告された患者のうち、オラパリブ群の 7 例中 6 例及びプラセボ群の全 4 例は、DCO1 での患者の内訳の要約表で、治験薬の投与中止理由が有害事象であると既に報告されていたが、当該事象に対する治験薬の措置としては CRF で投与中止とされなかったために DCO1 での有害事象の表には収載されていなかった。したがって、DCO2 で、新たに治験薬に対する措置が投与中止と報告された有害事象は、オラパリブ群の 1 例であり、当該患者は患者の内訳の要約表（FAS）でも、治験薬の投与中止理由が有害事象であると報告された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.1.1.1 参照）。

表 9　有害事象の発現状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

AE category [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	835 (91.7)	836 (91.8)	753 (83.3)	756 (83.6)
Any AE causally related to olaparib/placebo [b]	735 (80.7)	736 (80.8)	479 (53.0)	480 (53.1)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	221 (24.3)	223 (24.5)	102 (11.3)	102 (11.3)
Any AE with outcome=death	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
Any SAE (including events with outcome=death)	79 (8.7)	79 (8.7)	76 (8.4)	78 (8.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment [c]	90 (9.9)	97 (10.6)	38 (4.2)	42 (4.6)
Any AE leading to dose reduction [d]	205 (22.5)	213 (23.4)	32 (3.5)	33 (3.7)
Any AE leading to dose interruption [d]	286 (31.4)	284 (31.2)	103 (11.4)	99 (11.0)

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

[b] As assessed by the investigator.

[c] At DCO1 (27 March 2020), 2 patients (one in each arm) had AEs leading to discontinuation of study treatment but were missing from this table. This was resolved at DCO2 (12 July 2021). See Section 2.7.4.2.1.5 for further details.

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

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.7（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.7（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

DCO1

オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「神経系障害」であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。

OlympiA 試験での主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）を表 10 に示す。大部分の有害事象は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が高かった。オラパリブ群での主な有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、疲労、貧血、及び嘔吐であった。これらの有害事象は、いずれもオラパリブの既知の副作用であり、最大 CTCAE グレードが概ね 1 又は 2 であ

り、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。プラセボ群での主な有害事象（発現割合 20%以上）は、疲労及び悪心であった。

プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、貧血、食欲減退、下痢、浮動性めまい、味覚不全、疲労、胃食道逆流性疾患、頭痛、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、血小板数減少、口内炎、嘔吐、及び白血球数減少であった。胃食道逆流性疾患以外の有害事象はすべて、オラパリブの既知の副作用であった。胃食道逆流性疾患は、オラパリブ群 32 例（3.5%）、プラセボ群 11 例（1.2%）で報告され、全て CTCAE グレード 1 又は 2 であり、非重篤で、減量又は休薬に至らなかったが、オラパリブ群の 1 例（0.1%）が当該事象により治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.23.1、表 14.3.2.27.1、表 14.3.2.29.1、及び表 14.3.2.30.1 参照）。

オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、関節痛及び上咽頭炎であった。

また、主な有害事象の発現割合を患者の曝露期間（年）で調整した 1,000 人・年あたりの発現率も表 10 に示す。プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった全ての有害事象で、曝露期間で調整後の発現率はオラパリブ群で高く、オラパリブの副作用プロファイルであることが確認された。

DCO2

オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「神経系障害」であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.15 参照）。

OlympiA 試験での主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）を表 10 に示す。大部分の有害事象は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が高かった。DCO1 から DCO2 までの有害事象の発現割合の変化はごくわずかであり、オラパリブ群で認められた変化の大部分は、各事象 1 例のみの増加であった。オラパリブ群での主な有害事象（発現割合 20%以上）は引き続き、悪心、疲労、貧血、及び嘔吐であった。これらの有害事象は、いずれもオラパリブの既知の副作用であり、最大 CTCAE グレードが概ね 1 又は 2 であり、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。プラセボ群での主な有害事象（発現割合 20%以上）は引き続き、疲労及び悪心であった。

プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、貧血、食欲減退、下痢、浮動性めまい、味覚不全、疲労、胃食道逆流性疾患、頭痛、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、血小板数減少、口内炎、嘔吐、及び白血球数減少であった。胃食道逆流性疾患以外の有害事象はすべて、オラパリブの既知の副作用であった。胃食道逆流性疾患は、オラパリブ群 32 例（3.5%）、プラセボ群 11 例（1.2%）で報告され、全て CTCAE グレード 1 又は 2 であり、非重篤で、減量又は休薬に至らなかったが、オラパリブ群の 1 例（0.1%）が当該事象により治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.23.1、表 14.3.2.27.1、表 14.3.2.29.1、及び表 14.3.2.30.1 参照）。

オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、関節痛及び上咽頭炎であった。

表 10　　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Olaparib 300 mg bd (N=911)				Placebo (N=904)			
	27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]
Any AE	**835 (91.7)**	**7,774**	**836 (91.8)**	**7,790**	**753 (83.3)**	**3,530**	**756 (83.6)**	**3,576**
胃腸障害	**654 (71.8)**	**2,405**	**654 (71.8)**	**2,393**	**427 (47.2)**	**827**	**429 (47.5)**	**830**
悪心 [b]	518 (56.9)	1,340	518 (56.9)	1,335	211 (23.3)	303	212 (23.5)	303
嘔吐	206 (22.6)	305	206 (22.6)	304	74 (8.2)	91	74 (8.2)	90
下痢	160 (17.6)	226	160 (17.6)	225	124 (13.7)	161	124 (13.7)	160
腹痛	86 (9.4)	111	86 (9.4)	111	68 (7.5)	83	68 (7.5)	83
便秘	84 (9.2)	108	84 (9.2)	108	77 (8.5)	95	78 (8.6)	96
口内炎	81 (8.9)	105	81 (8.9)	104	36 (4.0)	43	36 (4.0)	43
消化不良	55 (6.0)	70	55 (6.0)	69	37 (4.1)	44	37 (4.1)	44
一般・全身障害および投与部位の状態	**505 (55.4)**	**1,131**	**505 (55.4)**	**1,129**	**379 (41.9)**	**671**	**382 (42.3)**	**677**
疲労 [b]	365 (40.1)	665	365 (40.1)	662	245 (27.1)	363	246 (27.2)	364
疼痛	68 (7.5)	86	68 (7.5)	86	74 (8.2)	91	74 (8.2)	90
インフルエンザ様疾患	57 (6.3)	71	58 (6.4)	72	43 (4.8)	51	44 (4.9)	52
発熱	48 (5.3)	60	48 (5.3)	60	41 (4.5)	49	41 (4.5)	49
神経系障害	**370 (40.6)**	**689**	**370 (40.6)**	**685**	**298 (33.0)**	**467**	**297 (32.9)**	**464**
頭痛	180 (19.8)	258	179 (19.6)	255	152 (16.8)	202	152 (16.8)	201
味覚不全	107 (11.7)	144	107 (11.7)	144	38 (4.2)	45	38 (4.2)	45
浮動性めまい	104 (11.4)	137	104 (11.4)	136	67 (7.4)	82	66 (7.3)	80
感染症および寄生虫症	**284 (31.2)**	**446**	**286 (31.4)**	**448**	**305 (33.7)**	**467**	**306 (33.8)**	**468**
上気道感染	79 (8.7)	101	79 (8.7)	101	75 (8.3)	92	75 (8.3)	92

表 10　　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Olaparib 300 mg bd (N=911)				Placebo (N=904)			
	27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]
上咽頭炎	31 (3.4)	38	31 (3.4)	38	52 (5.8)	63	52 (5.8)	62
臨床検査	**282 (31.0)**	**452**	**285 (31.3)**	**456**	**184 (20.4)**	**252**	**185 (20.5)**	**253**
好中球数減少	146 (16.0)	200	147 (16.1)	200	59 (6.5)	72	59 (6.5)	72
白血球数減少	143 (15.7)	197	144 (15.8)	197	52 (5.8)	63	52 (5.8)	63
リンパ球数減少	61 (6.7)	78	62 (6.8)	79	15 (1.7)	18	15 (1.7)	17
筋骨格系および結合組織障害	**280 (30.7)**	**445**	**280 (30.7)**	**442**	**307 (34.0)**	**477**	**307 (34.0)**	**476**
関節痛 [b]	84 (9.2)	109	89 (9.8)	115	107 (11.8)	135	114 (12.6)	145
背部痛	62 (6.8)	79	62 (6.8)	78	74 (8.2)	90	73 (8.1)	89
四肢痛 [b]	62 (6.8)	78	61 (6.7)	76	61 (6.7)	74	63 (7.0)	76
筋肉痛 [b]	49 (5.4)	61	49 (5.4)	61	49 (5.4)	59	49 (5.4)	59
血液およびリンパ系障害	**228 (25.0)**	**339**	**229 (25.1)**	**339**	**43 (4.8)**	**51**	**43 (4.8)**	**51**
貧血	214 (23.5)	314	215 (23.6)	314	35 (3.9)	41	35 (3.9)	41
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**170 (18.7)**	**238**	**171 (18.8)**	**238**	**163 (18.0)**	**215**	**164 (18.1)**	**215**
咳嗽	77 (8.5)	98	77 (8.5)	98	73 (8.1)	89	73 (8.1)	89
代謝および栄養障害	**154 (16.9)**	**214**	**155 (17.0)**	**215**	**88 (9.7)**	**110**	**88 (9.7)**	**109**
食欲減退	119 (13.1)	160	119 (13.1)	159	53 (5.9)	64	53 (5.9)	64
血管障害	**121 (13.3)**	**163**	**121 (13.3)**	**162**	**136 (15.0)**	**177**	**135 (14.9)**	**175**
ほてり	72 (7.9)	93	72 (7.9)	92	75 (8.3)	93	74 (8.2)	91
精神障害	**118 (13.0)**	**156**	**120 (13.2)**	**158**	**128 (14.2)**	**164**	**128 (14.2)**	**163**
不眠症 [b]	67 (7.4)	85	67 (7.4)	85	60 (6.6)	73	60 (6.6)	72

[a] For any event, each SOC and each PT, the event rate is presented and was defined as the number of patients with that AE (counting AEs from date of first dose up to 30 days following the date of last dose of study treatment) divided by the total number of days at risk across all patients in a given group multiplied by 365.25 × 1,000. The denominator, total number of days at risk, was, (a) for patients who had the event, the number of days between date of first treatment to start date of the first event, (b) for patients who did not have the event, the number of days between date of first treatment and end of safety follow-up (where end of safety follow-up was defined as the minimum of 30 days following last dose of study treatment, withdrawal and death).

[b] AEs with an onset prior to the first dose and worsened on or after the date of the first dose (Nausea [1 patient in olaparib arm], Fatigue [1 patient in olaparib arm and 2 patients in placebo arm], Arthralgia [1 patient in placebo arm], Insomnia [1 patient in placebo arm], Pain in extremity [1 patient in olaparib arm and 1 patient in placebo arm], and Myalgia [1 patient in olaparib arm]) were not included in this table.

There were 12 patients (6 patients in the olaparib arm and 6 patients in the placebo arm) with 13 pre-existing AEs that worsened after treatment was started who were incorrectly censored in the calculation of the event rate and were not included in this table.

SOCs sorted by decreasing frequency and by decreasing frequency order in the olaparib arm for PT.

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

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; pt = Patient; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）及び社内資料、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.15（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

また、主な有害事象の発現割合を患者の曝露期間（年）で調整した 1,000 人・年あたりの発現率も表 10 に示す。プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった全ての有害事象で、曝露期間で調整後の発現率はオラパリブ群で高く、オラパリブの副作用プロファイルであることが確認された。

2.7.4.2.1.2 CTCAE グレード 3 以上の有害事象

DCO1

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.3%、プラセボ群 11.3%であった。5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、オラパリブ群の貧血（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）のみであった（表 11）。

DCO2

CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.5%、プラセボ群 11.3%であった。5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、オラパリブ群の貧血（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）のみであった（表 11）。

表 11　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with AE of CTCAE Grade ≥3	**221 (24.3)**	**223 (24.5)**	**102 (11.3)**	**102 (11.3)**
血液およびリンパ系障害	**86 (9.4)**	**86 (9.4)**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
貧血	79 (8.7)	79 (8.7)	3 (0.3)	3 (0.3)
発熱性好中球減少症	6 (0.7)	6 (0.7)	0	0
臨床検査	**68 (7.5)**	**70 (7.7)**	**16 (1.8)**	**16 (1.8)**
好中球数減少	44 (4.8)	45 (4.9)	7 (0.8)	7 (0.8)
白血球数減少	27 (3.0)	27 (3.0)	3 (0.3)	3 (0.3)
リンパ球数減少	11 (1.2)	12 (1.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	**21 (2.3)**	**21 (2.3)**	**18 (2.0)**	**18 (2.0)**
乳腺炎	3 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.4)
医療機器関連感染	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸炎	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**19 (2.1)**	**19 (2.1)**	**10 (1.1)**	**10 (1.1)**
疲労	16 (1.8)	16 (1.8)	6 (0.7)	6 (0.7)
胃腸障害	**18 (2.0)**	**18 (2.0)**	**9 (1.0)**	**9 (1.0)**
悪心	7 (0.8)	7 (0.8)	0	0
嘔吐	6 (0.7)	6 (0.7)	0	0

表 11　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
下痢	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
腹痛	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
神経系障害	**12 (1.3)**	**12 (1.3)**	**7 (0.8)**	**7 (0.8)**
失神	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
血管障害	**8 (0.9)**	**8 (0.9)**	**10 (1.1)**	**10 (1.1)**
高血圧	5 (0.5)	5 (0.5)	9 (1.0)	9 (1.0)
塞栓症	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**11 (1.2)**	**12 (1.3)**
卵巣癌	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
精神障害	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
うつ病	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)

[a] Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade ≥3, sorted by decreasing frequency for SOC and PT in the olaparib arm.

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

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.18（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.17.1 及び表 2998.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.2.1.3 死亡

DCO1

OlympiA 試験での死亡の要約を表 12 に示す。DCO1 までに、145 例（オラパリブ群 59 例［6.4%］、プラセボ群 86 例［9.4%］）が死亡した。大部分の死亡は原疾患によるもので、試験期間中に原疾患により死亡した患者の割合は 94.5%（137/145 例）であり、オラパリブ群 55 例、プラセボ群 82 例が原疾患により死亡していた。試験期間中又は 30 日間の追跡調査期間終了後に、死亡に至った有害事象は 4 例に認められ、オラパリブ群 1 例（1.7%）での心停止、プラセボ群 3 例（3.5%）での AML、白血病、及び卵巣癌であった。

治験薬投与中又は30日間の追跡調査期間中に発現し、死亡に至った有害事象は3例（オラパリブ群1例、プラセボ群2例）に認められた。また、30日間の追跡調査期間終了以降に、プラセボ群の1例は、治験薬の最終投与から85日後に重篤な有害事象（白血病）を発症し、最終投与から660日後に死亡した（第5部3.5.1項、OlympiA試験の治験総括報告書　付録16.2.5.1及び付録16.2.7.1参照）。死亡に至った有害事象で、オラパリブの新たな安全性上の懸念は示されていない。

オラパリブ群では、死亡に至った有害事象である心停止が被験者番号 [redacted] で報告された。被験者番号 [redacted] は、6[redacted]歳、白人のヒスパニック又はラテン系の女性であり、オラパリブ投与期間中の投与76日目に重篤な有害事象である心停止をきたし死亡した。オラパリブ最終投与の翌日であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（投与63日目）に、呼吸困難のため救急搬送されたが、入院はしなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（投与76日目）に、当該患者は重度の呼吸不全のため再搬送され、心肺蘇生が行われ、集中治療室に入院した。しかし、同日遅く、再び心停止となり死亡した。死因は重篤な有害事象である心停止と報告された。死亡時、罹患していたA型インフルエンザ（H1N1型）は、二次的な死因とされた。当該患者で報告された有害事象は、重篤な有害事象である心停止のみであった。剖検の結果、管腔閉塞（最大10%）を伴う左冠動脈の動脈硬化症、左室肥大、僧帽弁及び三尖弁の石灰化、両肺での中等度の炭粉沈着症が報告された（第5部3.5.1項、OlympiA試験の治験総括報告書　表14.3.3.3、付録16.2.4.1、付録16.2.5.1、及び付録16.2.7.1並びに社内資料参照）。

OlympiA試験で原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧を、試験での投与歴及び死亡と治験薬との関連性に対する治験担当医師の判断と共に表13に示す。オラパリブ又はプラセボの投与期間中又は最終投与後30日以内に死亡した全患者の症例叙述は、治験総括報告書に示す（第5部3.5.1項、OlympiA試験の治験総括報告書　14.4項参照）。

DCO2

OlympiA試験での死亡の要約を表12に示す。DCO2までに181例（オラパリブ群75例［8.1%］、プラセボ群106例［11.6%］）が死亡した。すなわち、DCO1からDCO2までに、36例（オラパリブ群16例、プラセボ群20例）が新たに死亡した。DCO1と同じく、大部分の死亡は原疾患によるもので、試験期間中に原疾患により死亡した患者の割合は94.5%（171/181例）であり、オラパリブ群70例、プラセボ群101例が原疾患により死亡していた。30日間の追跡調査期間終了後に、死亡に至った有害事象は1例で新たに認められ、プラセボ群での膵癌であった。

DCO2でオラパリブ群の被験者番号 [redacted] の死因は、肺炎から乳癌再発に変更となった。そのため、当該事象は、表12での分類が「その他」から「乳癌再発」に変更され、表13の一覧にはDCO1時点のデータとして提示しているが、DCO2においてはカウントされていない。しかし、30日間の追跡調査期間終了後に被験者番号 [redacted] でAML（詳細は2.7.4.6.1.23項参照）が認められ、死因は「その他」に分類されたため、オラパリブ群での「その他」の理由による死亡の件数は、DCO1とDCO2で引き続き同じであった。

以上、DCO2までの原疾患以外による死亡の報告は以下のとおりであった。

- オラパリブ群：
  - 死亡に至った有害事象：被験者番号 [redacted] で死亡に至った有害事象である心停止（治験薬投与期間中又は30日間の追跡調査期間中に発現）が認められた。

– 死因「その他」：被験者番号 [redacted] での肺塞栓症（30 日間の追跡調査期間終了後）、被験者番号 [redacted] での原因不明の死亡（30 日間の追跡調査期間終了後）、及び被験者番号 [redacted] での AML（30 日間の追跡調査期間終了後）。

– 死因「不明」：被験者番号 [redacted] で死亡（30 日間の追跡調査期間終了後）が認められ、原因不明と報告された。

- プラセボ群：

– 死亡に至った有害事象：被験者番号 [redacted] での膵癌（30 日間の追跡調査期間終了後に発現）、被験者番号 [redacted] での白血病（30 日間の追跡調査期間終了後に発現）、被験者番号 [redacted] での AML（治験薬投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現）、及び被験者番号 [redacted] での卵巣癌（治験薬投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に発現）。

– 死因「その他」：被験者番号 [redacted] での原因不明の死亡（30 日間の追跡調査期間終了後）。

表 12　　死亡の要約：OlympiA 試験（FAS）

Category	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=921)		Placebo (N=915)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Total number of deaths [a]	59 (6.4)	75 (8.1)	86 (9.4)	106 (11.6)
Primary cause of death [b]				
Breast cancer recurrence	55 (93.2)	70 (93.3)	82 (95.3)	101 (95.3)
Adverse event	1 (1.7)	1 (1.3)	3 (3.5)	4 (3.8)
Other [c]	3 (5.1)	3 (4.0)	1 (1.2)	1 (0.9)
Missing	0	1 (1.3)	0	0
Time to death from last dose [b]				
≤30 days	5 (8.5)	5 (6.7)	4 (4.7)	4 (3.8)
>30 days	54 (91.5)	70 (93.3)	82 (95.3)	102 (96.2)

[a] As reported on the CRF (Death page).

[b] Percentages were calculated from the number of patients who died.

[c] In the olaparib arm other includes pulmonary embolism (1 patient), AML (1 patient), and unknown cause of death (1 patient) and in the placebo arm includes 1 patient with an unknown cause of death.

Table is presented for the Full Analysis Set, (ie, showing treatment as randomised).

AML = Acute myeloid leukaemia; bd = Twice daily; CRF = Case report form; DCO = Data cut-off; FAS = Full Analysis Set; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.1 及び表 14.3.3.3（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.3.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

OlympiA 試験で原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧を、試験での投与歴及び死亡と治験薬との関連性に対する治験担当医師の判断と共に表 13 に示す。DCO1 から DCO2 までの

オラパリブ又はプラセボの投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した全患者の叙述は、第 5 部 3.5.3 項に示す。

表 13　原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Patient identifier	Time from first dose to death (days) [a]	Time from last dose to death (days) [b]	Primary cause of death (investigator text/MedDRA preferred term)	Secondary cause of death (investigator text/MedDRA preferred term)	Autopsy performed	Comments, including causal relationship to olaparib [c]
Deaths reported at 27 March 2020 DCO						
Olaparib 300 mg bd						
[redacted][d]	339	61	Pneumonia/肺炎	Breast cancer recurrence/再発乳癌	No	NA
[redacted]	662	658	Pulmonary embolism/肺塞栓症	NA	No	NA
[redacted]	76	1	Cardiac arrest/心停止	NA [e]	Yes	AE not thought to be caused by study treatment.
[redacted]	254	113	Unknown cause of death/死亡	NA	No	NA
Placebo						
[redacted]	1,023	660	Leukaemia secondary to oncology chemotherapy/白血病	Cardio-pulmonary arrest/有害事象	No	Reasonable possibility that the AE was caused by study treatment.
[redacted]	634	266	Acute myeloid leukaemia/急性骨髄性白血病	Immunologic reaction from cord blood transplantation/移植合併症	No	Reasonable possibility that the AE was caused by study treatment.
[redacted]	561	196	Unknown, only information is available from the General Practitioner/死亡	NA	Unknown	NA
[redacted]	172	31	Ovarian cancer/卵巣癌	NA	No	AE not thought to be caused by study treatment.
Additional deaths reported at 12 July 2021 DCO						
Olaparib						
[redacted]	1,092	790	NA	NA	Unknown	
[redacted]	1,472	1,108	Acute myeloid leukaemia/急性骨髄性白血病	NA	Unknown	Acute myeloid leukaemia
Placebo						

[redacted]	1,676	1,313	Adverse event/ 有害事象	NA	No	Pancreatic carcinoma

[a] Time from first dose to death=Death date-treatment start date+1.

[b] Time from last dose to death=Death date-treatment end date+1.

[c] As assessed by the investigator.

[d] This patient is not included in this listing of deaths at DCO2.

[e] Based on an autopsy report, the secondary cause of death was influenza (data on file)

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = Not applicable.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.3、表 14.3.21.3、及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）並びに社内資料、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.3.3（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.2.1.4　重篤な有害事象

DCO1

OlympiA 試験での主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）を表 14 に示す。試験期間中、両投与群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 8.4%）。オラパリブ群での主な重篤な有害事象は貧血であり、オラパリブ群 15 例（1.6%）、プラセボ群 1 例（0.1%）で報告された。

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重篤な有害事象の発現割合は低く（オラパリブ群 33 例［3.6%］、プラセボ群 6 例［0.7%］）、3 例以上に報告された事象は貧血（オラパリブ群 14 例［1.5%］）のみであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.24 参照）。

重篤な有害事象の多くは、投与期間中に発現した。安全性追跡調査期間中に重篤な有害事象を発現した患者は、オラパリブ群 12 例（1.3%）、プラセボ群 12 例（1.3%）であり、オラパリブ群の 1 例では、安全性追跡調査期間後に重篤な有害事象が報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.26.1 参照）。

重篤な有害事象の多くは、無処置で消失したか、又は休薬若しくは減量後に消失したか、あるいは軽快した。DCO1 で重篤な有害事象が「未回復／未消失」であった患者は、オラパリブ群 9 例（1.0%）、プラセボ群 3 例（0.3%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.26.2 参照）。

DCO2

DCO1 から DCO2 までに、重篤な有害事象はオラパリブ群で新たに認められず、プラセボ群 2 例で新たに認められた。OlympiA 試験での主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）を表 14 に示す。試験期間中、両投与群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 8.6%）。オラパリブ群での主な重篤な有害事象は貧血であり、オラパリブ群 15 例（1.6%）、プラセボ群 1 例（0.1%）で報告された。

重篤な有害事象の多くは、投与期間中に発現した。安全性追跡調査期間中に重篤な有害事象を発現した患者は、オラパリブ群 12 例（1.3%）、プラセボ群 14 例（1.5%）であり、オラパリブ群の 1 例では、安全性追跡調査期間後に重篤な有害事象が報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.26.1 参照）。

重篤な有害事象の多くは、無処置で消失したか、又は休薬若しくは減量後に消失したか、あるいは軽快した。DCO2 で重篤な有害事象が「未回復／未消失」であった患者は、オラパリブ群 3 例（0.3%）、プラセボ群 3 例（0.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.26.2 参照）。

表 14　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with any SAE	**79 (8.7)**	**79 (8.7)**	**76 (8.4)**	**78 (8.6)**
血液およびリンパ系障害	**18 (2.0)**	**18 (2.0)**	**1 (0.1)**	**1 (0.1)**
貧血	15 (1.6)	15 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	[redacted]			
感染症および寄生虫症	**16 (1.8)**	**16 (1.8)**	**15 (1.7)**	**15 (1.7**
医療機器関連感染	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
乳腺炎	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.7)	6 (0.7)
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 (0.5)**	**5 (0.5)**	**19 (2.1)**	**21 (2.3)**
乳癌	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)
卵巣癌	[redacted]			
胃腸障害	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**6 (0.7)**	**6 (0 7)**
腹痛	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
発熱	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**	**8 (0.9)**	**8 (0.9)**
創離開	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)

Includes SAEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

Sorted by decreasing frequency in the olaparib arm for SOC and PT.

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

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.23.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.23.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.2.1.5 投与中止に至った有害事象

DCO1

OlympiA 試験での治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）を表 15 に示す。大部分の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、治験薬

の投与中止に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 9.9%、プラセボ群 4.2%であった。オラパリブ群での治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現割合 1.0%以上）は、悪心、貧血、疲労、及び好中球数減少であった。

FAS における症例の内訳の要約では、治験薬の投与中止理由が有害事象であると報告された患者は、オラパリブ群 97 例、プラセボ群 41 例であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1 参照）。そのため、表 15 に収載されていない 10 例において、症例の内訳の要約では、投与中止理由が有害事象であると報告された。うち 1 例は、投与開始前の有害事象であり、その他の 9 例では、投与中止の理由が有害事象と報告されたが、当該事象に対する治験薬の措置としては治験薬の投与中止と報告されなかった（社内資料）。

治験薬の投与中止に至った全ての有害事象の患者ごとの主要な情報は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.27.3 参照のこと。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分（128 例中 110 例）は、投与中止後に回復又は軽快した。オラパリブの投与中止に至った有害事象のうち、死亡に至った事象はなかったが、15 例のオラパリブの投与中止に至った有害事象が、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.25 参照）。

全体で、治験薬の投与中止に至った有害事象の 128 例中 72 例は、初回投与から 30 日以内に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分（128 例中 110 例）は、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

DCO2

OlympiA 試験での治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）を表 15 に示す。大部分の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。オラパリブ群での治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現割合 1.0%以上）は、悪心、貧血、疲労、及び好中球数減少であった。

DCO2 で当該事象に対する治験薬の措置が投与中止と報告された有害事象が、オラパリブ群 7 例、プラセボ群 4 例で新たに認められた。このうち、オラパリブ群の 7 例中 6 例及びプラセボ群の全 4 例は、DCO1 での患者の内訳で、治験薬の投与中止理由が有害事象であると既に報告されていたが、当該事象に対する治験薬の措置としては CRF で投与中止とされなかったため、表 15 の DCO1 のデータには収載されていなかった。したがって、DCO1 から DCO2 までに新たな投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群 1 例のみで認められた。

表 15　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with an AE leading to discontinuation [a]	**90 (9.9)**	**97 (10.6)**	**38 (4.2)**	**42 (4.6)**
胃腸障害	**27 (3.0)**	**29 (3.2)**	**8 (0.9)**	**8 (0.9)**
悪心	18 (2.0)	19 (2.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
嘔吐	7 (0.8)	7 (0.8)	0	0
下痢	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)

表 15　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
血液およびリンパ系障害	**17 (1.9)**	**17 (1.9)**	**0**	**0**
貧血	16 (1.8)	16 (1.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (1.5)**	**17 (1.9)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
疲労	12 (1.3)	14 (1.5)	4 (0.4)	4 (0.4)
神経系障害	**11 (1.2)**	**12 (1.3)**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
頭痛	7 (0.8)	7 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
臨床検査	**11 (1.2)**	**12 (1.3)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
好中球数減少	9 (1.0)	9 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球数減少	6 (0.7)	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	**6 (0.7)**	**4 (0.4)**	**0**	**0**
そう痒症	3 (0.3)	1 (0.1)	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 (0.4)**	**4 (0.4)**	**8 (0.9)**	**11 (1.2)**
卵巣癌	[redacted]			
免疫系障害	**4 (0.4)**	**6 (0.7)**	**0**	**0**
薬物過敏症	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	**2 (0.2)**	**3 (0.3)**	**2 (0.2)**	**2 (0.2)**
食欲減退	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)

[a] Adverse event action taken=olaparib/placebo permanently stopped.

At DCO1 (27 March 2020), 2 patients had AEs leading to discontinuation of study treatment but were missing from this table (one patient in the olaparib arm [Patient [redacted] with AE of back pain had an action taken of dose not changed but should have been drug withdrawn] and one patient in the placebo arm [Patient [redacted] with AE of wound complication had an action taken of dose not changed but should have been drug withdrawn]). Table 14.3.27.2 and Table 14.3.2.27.3, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 were also impacted by this error, but Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 showed the correct data for these 2 patients at DCO1 (27 March 2020). This was resolved at DCO2 (12 July 2021) for the safety update.

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib or placebo.

Sorted by decreasing frequency in the olaparib arm for SOC and PT.

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

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.27.1 及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.27.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

治験薬の投与中止に至った全ての有害事象の患者ごとの主要な情報は、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update の表 14.3.2.27.3 参照のこと。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分（142 例中 124 例）は、投与中止後に回復又は軽快した。オラパリブの投与中止に至った有害事象のうち、死亡に至った事象はなかったが、16 例のオラパリブの投与中止に至った有害事象が、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.27.3 参照）。

2.7.4.2.1.6　減量又は休薬に至った有害事象

DCO1

OlympiA 試験での治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）を表 16 に示す。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 22.5%、プラセボ群 3.5%であった。オラパリブ群での治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 3%以上）は、貧血、悪心、好中球数減少、及び疲労であった。オラパリブの減量に至った有害事象は、概して、オラパリブとの関連性が知られている事象であるか、原疾患と関連する事象であった。

オラパリブ群の 1 例（0.1%）が 3 回以上減量した。被験者番号 [redacted] では、有害事象により、投与 30 日目に 550 mg、投与 31 日目に 500 mg、及び投与 155 日目に 400 mg に減量したが、治験実施計画書では 550 mg への減量は許容されていないため、投与 30 日目に 550 mg に減量した翌日に、更に 500 mg に減量することとなった。本事象は、治験実施計画書からの重要な逸脱とは判断されなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.7、付録 16.2.2.1、及び付録 16.2.5.1 参照）。

オラパリブの最初の減量（理由を問わず）までの期間の中央値は、2.7 カ月（範囲：0～11 カ月）であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.9.8 参照）。なお、用量を減量した場合、増量して以前の用量に戻すことは許容されていなかった。

OlympiA 試験での治験薬の休薬に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）を表 17 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 31.4%、プラセボ群 11.4%であった。オラパリブ群での治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、好中球数減少、及び悪心であった。オラパリブ群の休薬に至った有害事象は、概して、オラパリブとの関連性が知られている事象であるか、原疾患と関連する事象であった。

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、休薬は投与期間に重大な影響を及ぼさなかったことが示された（2.7.4.1.2.1 項参照）。オラパリブの最初の休薬（理由を問わず）までの期間の中央値は 2.3 カ月（範囲：0～12 カ月）であり、最初の休薬期間の中央値は短かった（13.0 日［範囲：2～75 日］）（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.9.7 参照）。

治験薬の休薬及び減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 16.1%、プラセボ群 2.5%であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.31 参照）。オラパリブ群での治験薬の休薬及び減量に至った主な有害事象（発現割合 1%以上）は、貧血、好中球数減少、悪心、白血球数減少、及び嘔吐であった。オラパリブ群の治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は、概して、オラパリブとの関連性が知られている事象であった。

DCO2

OlympiA 試験での治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）を表 16 に示す。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 23.4%、プラセボ群 3.7%であった。オラパリブ群での治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 3%以上）は、貧血、悪心、好中球数減少、及び疲労であった。オラパリブの減量に至った有害事象は、概して、オラパリブとの関連性が知られている事象であるか、原疾患と関連する事象であった。

DCO1 で報告されたとおり、オラパリブ群の 1 例（0.1%）が 3 回以上減量した。被験者番号 [redacted] では、有害事象により、投与 30 日目に 550 mg、投与 31 日目に 500 mg、及び投与 155 日目に 400 mg に減量したが、治験実施計画書では 550 mg への減量は許容されていないため、投与 30 日目に 550 mg に減量した翌日に、更に 500 mg に減量することとなった。本事象は、治験実施計画書からの重要な逸脱とは判断されなかった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.1.7、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.2.1 及び付録 16.2.5.1 参照）。

オラパリブの最初の減量（理由を問わず）までの期間の中央値は、2.7 カ月（範囲：0～11 カ月）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.9.8 参照）。なお、用量を減量した場合、増量して以前の用量に戻すことは許容されていなかった。

OlympiA 試験での治験薬の休薬に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）を表 17 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 31.2%、プラセボ群 11.0%であった。オラパリブ群での治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、好中球数減少、及び悪心であった。オラパリブ群の休薬に至った有害事象は、概して、オラパリブとの関連性が知られている事象であるか、原疾患と関連する事象であった。

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、休薬は投与期間に重大な影響を及ぼさなかったことが示された（2.7.4.1.2.1 項参照）。オラパリブの最初の休薬（理由を問わず）までの期間の中央値は 2.3 カ月（範囲：0～12 カ月）であり、最初の休薬期間の中央値は短かった（13.0 日［範囲：2～75 日］）（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.9.7 参照）。

表 16　治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with an AE leading to dose reduction of olaparib/placebo [a]	**205 (22.5)**	**213 (23.4)**	**32 (3.5)**	**33 (3.7)**
貧血	73 (8.0)	77 (8.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
悪心	43 (4.7)	43 (4.7)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球数減少	38 (4.2)	41 (4.5)	6 (0.7)	6 (0.7)
疲労	30 (3.3)	30 (3.3)	6 (0.7)	6 (0.7)
白血球数減少	16 (1.8)	17 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.3)
嘔吐	14 (1.5)	15 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)

表 16　治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
下痢	6 (0.7)	6 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)
血小板数減少	6 (0.7)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
頭痛	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
腹痛	4 (0.4)	5 (0.5)	0	0
上腹部痛	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
食欲減退	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
倦怠感	[redacted]			
腹部不快感				
腹部膨満	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)
うつ病	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
呼吸困難	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
口内炎	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0

[a] Adverse event action taken=dose reduced.

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm.

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

Includes AEs that led to dose reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

At DCO1 (27 March 2020), one patient in the olaparib arm was incorrectly included in this table (Patient [redacted] with an AE of nausea). Note that for this patient the action taken for this event should have been “dose not changed” (which was also an error in Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 at DCO1). This was resolved at DCO2 (12 July 2021).

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.29.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.29.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

表 17　治験薬の休薬に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with an AE leading to dose interruption of olaparib/placebo [a]	**286 (31.4)**	**284 (31.2)**	**103 (11.4)**	**99 (11.0)**
貧血	103 (11.3)	104 (11.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球数減少	54 (5.9)	54 (5.9)	6 (0.7)	6 (0.7)
悪心	50 (5.5)	49 (5.4)	6 (0.7)	6 (0.7)
白血球数減少	32 (3.5)	33 (3.6)	3 (0.3)	3 (0.3)
疲労	27 (3.0)	26 (2.9)	9 (1.0)	9 (1.0)
嘔吐	26 (2.9)	26 (2.9)	9 (1.0)	9 (1.0)
腹痛	10 (1.1)	8 (0.9)	3 (0.3)	3 (0.3)
呼吸困難	9 (1.0)	8 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
下痢	9 (1.0)	9 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
リンパ球数減少	[redacted]			
発熱	6 (0 7	5 (0.5)	4 (0.4)	4 (0 4)
血小板数減少	6 (0.7)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)
関節痛	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
頭痛	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.6)	5 (0.6)

[a] Adverse event action taken=drug interrupted.

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm.

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

Includes AEs that led to a dose interruption and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

At DCO1 (27 March 2020), 4 patients were incorrectly included in this table, 3 patients in the olaparib arm (Patient [redacted] with an AE of platelet count decreased [action taken reported as treatment interrupted and reduced but should have been dose reduced], Patient [redacted] with an AE of malnutrition [action taken reported as treatment interrupted but should have been dose not changed], and Patient [redacted] with an AE of nausea [action taken reported as treatment interrupted and reduced but should have been dose not changed]) and one patient in the placebo arm (Patient [redacted] with an AE of fatigue [action taken reported as treatment interrupted but should have been dose not changed]). At DCO1 (27 March 2020), Table 14.3.2.30.2, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 (only for Patients [redacted] and [redacted]) and Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 (for all 4 patients) were also impacted by this error. This was resolved at DCO2 (12 July 2021).

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.30.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.30.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

OlympiA 試験では、上述した以外の重要な有害事象はなかった。重要な潜在的リスクは 2.7.4.6.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

DILI の可能性の評価は 2.7.4.5.2.1 項を、腎臓機能障害の可能性の評価は 2.7.4.5.2.2 項をそれぞれ参照のこと。

2.7.4.2.2　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、及び注目すべき有害事象に関する症例叙述は、治験総括報告書を参照のこと（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　14.4 項参照）。また、DCO2 での新たな又はアップデートされたデータの叙述は、第 5 部 3.5.3 項を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価：OlympiA 試験

2.7.4.3.1　血液学的検査

血液学的検査項目のうち、ヘモグロビン、好中球数、血小板数、及びリンパ球数の検査値の変動は、オラパリブの副作用として特定された事象であり、2.7.4.6.1.1 項、2.7.4.6.1.2 項、2.7.4.6.1.3 項、及び 2.7.4.6.1.4 項に詳細を示す。

OlympiA 試験の主な血液学的検査項目での投与期間中の最大 CTCAE グレードを表 18（DCO1）及び表 19（DCO2）に示す。

DCO1

オラパリブ投与中に、好中球数、血小板数、及び白血球数の変動は、概して最大 CTCAE グレードが 1 又は 2 で、一過性であり、最大 CTCAE グレードが 3 又は 4 であった患者は少なかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.8.1.1 参照）。試験期間中に、CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値は、いずれの投与群でも認められなかった。ヘモグロビン値が CTCAE グレード 3 であった患者の割合は、オラパリブ群 8.0%、プラセボ群 0.9%であった（貧血の有害事象の詳細な考察は 2.7.4.6.1.1 項を参照のこと）。リンパ球数が CTCAE グレード 3 であった患者の割合は、オラパリブ群 12.4%、プラセボ群 3.5%、CTCAE グレード 4 であった患者の割合は、オラパリブ群 0.7%、プラセボ群 0.2%であった。

CTCAE グレード 3 以上の貧血は、オラパリブ群 8.7%の患者に認められ、投与中止に至った事象は稀であった（表 11 及び表 15）。有害事象として報告されたその他の血液学的検査値異常で、投与中止に至った事象は稀であった。

投与期間中に臨床的に重要な変動がないことを監視するため、投与開始前に血液学的検査を実施し、最初の 12 カ月は毎月、その後は定期的に全血球算定を行うことが推奨される。

主要な血液学的検査項目の結果は、2.7.4.6.1 項の該当する項に要約する。300 mg 1 日 2 回併合データにおける結果は、2.7.4.5.2 項で考察する。その他全ての血液学的検査項目に関する情報は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書を参照のこと。

DCO2

DCO2 における血液学的検査の結果は DCO1 におけるデータと同様であった。主要な血液学的検査項目の結果は、2.7.4.6.1 項の該当する項に要約する。300 mg 1 日 2 回併合データにおける結果は、2.7.4.5.2 項で考察する。

表 18　　主要な血液学的検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Parameter decease	Maximum overall CTCAE grade during treatment n/N (%) [a]				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haemoglobin					
Olaparib 300 mg bd	317/899 (35.3)	409/899 (45.5)	101/899 (11.2)	72/899 (8.0)	0
Placebo	617/895 (68.9)	259/895 (28.9)	11/895 (1.2)	8/895 (0.9)	0
Lymphocytes					
Olaparib 300 mg bd	205/898 (22.8)	268/898 (29.8)	308/898 (34.3)	111/898 (12.4)	6/898 (0.7)
Placebo	364/893 (40.8)	310/893 (34.7)	186/893 (20.8)	31/893 (3.5)	2/893 (0.2)
Neutrophils					
Olaparib 300 mg bd	544/893 (60.9)	143/893 (16.0)	148/893 (16.6)	52/893 (5.8)	6/893 (0.7)
Placebo	656/894 (73.4)	130/894 (14.5)	98/894 (11.0)	9/894 (1.0)	1/894 (0.1)
Leukocytes					
Olaparib 300 mg bd	324/895 (36.2)	283/895 (31.6)	243/895 (27.2)	44/895 (4.9)	1/895 (0.1)
Placebo	520/890 (58.4)	265/890 (29.8)	99/890 (11.1)	5/890 (0.6)	1/890 (0.1)
Platelets					
Olaparib 300 mg bd	760/899 (84.5)	126/899 (14.0)	10/899 (1.1)	1/899 (0.1)	2/899 (0.2)
Placebo	828/895 (92.5)	60/895 (6.7)	4/895 (0.4)	2/895 (0.2)	1/895 (0.1)

[a] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

N = total number of patients evaluable at baseline.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = Total number of patients; n = Number of patients at each grade.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.4 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

表 19　　主要な血液学的検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

Parameter decease	Maximum overall CTCAE grade during treatment n/N (%) [a]				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haemoglobin					
Olaparib 300 mg bd	315/899 (35.0)	410/899 (45.6)	102/899 (11.3)	72/899 (8.0)	0
Placebo	616/895 (68.8)	260/895 (29.1)	11/895 (1.2)	8/895 (0.9)	0
Lymphocytes					
Olaparib 300 mg bd	205/898 (22.8)	268/898 (29.8)	308/898 (34.3)	111/898 (12.4)	6/898 (0.7)
Placebo	364/893 (40.8)	310/893 (34.7)	186/893 (20.8)	31/893 (3.5)	2/893 (0.2)
Neutrophils					
Olaparib 300 mg bd	544/893 (60.9)	143/893 (16.0)	148/893 (16.6)	52/893 (5.8)	6/893 (0.7)
Placebo	656/894 (73.4)	130/894 (14.5)	98/894 (11.0)	9/894 (1.0)	1/894 (0.1)
Leukocytes					
Olaparib 300 mg bd	324/895 (36.2)	283/895 (31.6)	243/895 (27.2)	44/895 (4.9)	1/895 (0.1)
Placebo	520/890 (58.4)	265/890 (29.8)	99/890 (11.1)	5/890 (0.6)	1/890 (0.1)
Platelets					
Olaparib 300 mg bd	760/899 (84.5)	126/899 (14.0)	10/899 (1.1)	1/899 (0.1)	2/899 (0.2)
Placebo	828/895 (92.5)	60/895 (6.7)	4/895 (0.4)	2/895 (0.2)	1/895 (0.1)

[a] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

N = total number of patients evaluable at baseline.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = Total number of patients; n = Number of patients at each grade.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.4.4 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.3.2 血液生化学検査

OlympiA 試験では、DCO1 で血液生化学検査値に過去の報告にない新たな変動は認められなかった（表 20 参照）。そのため、DCO2 では、主な血液生化学検査項目（クレアチニン、ビリルビン、ALT、AST、及び ALP）における投与期間中の最大 CTCAE グレードの要約を新たに作成しなかった。

OlympiA 試験の主な血液生化学検査項目（クレアチニン、ビリルビン、ALT、AST、及び ALP）における投与期間中の最大 CTCAE グレードを表 20 に示す。血液生化学検査値の変動は、概して最大 CTCAE グレードが 1 又は 2 で、一過性であった。大部分の患者で、最大 CTCAE グレードは、いずれの投与群でも 0、1、又は 2 であり、最大 CTCAE グレードが 3 又は 4 であった患者の割合はわずかであった。CTCAE グレードが 3 又は 4 であった患者の割合は、オラパリブ群及びプラセボ群で同程度であった。

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る。CTCAE グレード 3 又は 4 のクレアチニン値は、オラパリブ群[redacted]、プラセボ群[redacted]に CTCAE グレード 4 のクレアチニン値が認められた。

DILI の可能性の評価については 2.7.4.5.2.1 項を、腎臓機能障害の可能性の評価については 2.7.4.5.2.2 項を参照のこと。各項では、EMA の DILI の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guideline 2010）及び FDA の DILI に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）の推奨事項を考慮し、OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データにおける肝機能検査所見は、用量を問わずオラパリブの投与を受けた全患者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て記載する。腎機能検査所見の評価は、OlympiA 試験及び 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にも記載されている。

表 20　　主要な血液生化学検査項目に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Parameter	Maximum overall CTCAE grade during treatment n/N (%) [a]				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Creatinine					
Olaparib 300 mg bd	742/898 (82.6)	150/898 (16.7)	6/898 (0.7)	0	[redacted]
Placebo	829/893 (92.8)	62/893 (6.9)	1/893 (0.1)	0	
Bilirubin					
Olaparib 300 mg bd	845/896 (94.3)	39/896 (4.4)	10/896 (1.1)	2/896 (0.2)	0
Placebo	821/893 (91.9)	59/893 (6.6)	11/893 (1.2)	2/893 (0.2)	0
ALT					
Olaparib 300 mg bd	759/898 (84.5)	130/898 (14.5)	4/898 (0.4)	4/898 (0.4)	[redacted]
Placebo	670/893 (75.0)	210/893 (23.5)	8/893 (0.9)	5/893 (0.6)	
AST					
Olaparib 300 mg bd	769/895 (85.9)	118/895 (13.2)	1/895 (0.1)	7/895 (0.8)	[redacted]
Placebo	704/891 (79.0)	172/891 (19.3)	8/891 (0.9)	6/891 (0.7)	
ALP					
Olaparib 300 mg bd	718/898 (80.0)	177/898 (19.7)	3/898 (0.3)	0	0
Placebo	642/892 (72.0)	244/892 (27.4)	6/892 (0.7)	0	0

[a] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

CTCAE Version 4.03.

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

AE = Adverse event; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = Total number of patients; n = Number of patients at each grade.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.7 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

2.7.4.4 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

OlympiA 試験では、バイタルサイン又は身体的所見に関するオラパリブ群及びプラセボ群の安全性項目に臨床的に重要な変化は認められず、安全性上の懸念をもたらす個々の異常値も認められなかった。試験期間中、拡張期血圧、収縮期血圧、及び心拍数に明らかな変化は認められず、平均値及び中央値は一定のまま推移し、オラパリブ群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.1 参照）。なお、ある評価時点で 1 例の患者に複数のデータが報告された場合、複数の患者のデータとして誤って分母に計上されている点に留意すること（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.1 参照）。また、DCO2 でバイタルサイン及び身体的所見のデータはアップデートされなかった。

2.7.4.5 OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データとの比較

OlympiA 試験でのオラパリブの安全性プロファイルは、これまでのオラパリブの単独投与で得られている安全性プロファイルと概ね類似していた。本項では、DCO1 及び DCO2 の OlympiA 試験のオラパリブ群とオラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データから得られた安全性データを比較する。データセットの全体像から、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与は申請効能・効果の治療に適しているといえる。

300 mg 1 日 2 回併合データに含めた試験の詳細を表 2 に示す。DCO1 では、300 mg 1 日 2 回併合データの総投与期間の中央値は 340.0 日（約 11.2 カ月［第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs 表 2.7.4.1.9.1 参照］）であったのに対し、OlympiA 試験のオラパリブ群の総投与期間の中央値は 364.0 日（約 12.0 カ月）であった（表 5 参照）。また、DCO2 では、300 mg 1 日 2 回併合データの総投与期間の中央値は 336.0 日（約 11.0 カ月［第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.9.1 参照］）であったのに対し、OlympiA 試験のオラパリブ群の総投与期間の中央値は 364.0 日（約 12.0 カ月）であった（表 5 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データの他の試験と比較して、OlympiA 試験の患者は、平均年齢が低く、ECOG PS が 0（全く問題なく活動できる）の患者の割合が高く、前治療の数が少なかった（表 8 参照）。OlympiA 試験では、転移性乳癌の所見がある患者は対象から除外したため、オラパリブ群でベースライン時に肝転移及び／又は肺転移を有している患者はいなかったのに対し、他の試験でベースライン時に肝転移及び肺転移を有している患者の割合はそれぞれ、SOLO1 試験で 5.0%及び 2.7%、SOLO2 試験で 13.8%及び 5.6%、SOLO3 試験で 12.4%及び 19.3%、並びに OlympiAD 試験で 38.5%及び 52.7%であった。

2.7.4.5.1 有害事象の比較解析

DCO1

CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験で低かったが、その他の分類での有害事象の発現割合は、OlympiA 試験とこれまでのオラパリブの単独投与試験で同程度であった（表 21）。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験で CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が低かったのは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（表 8 及び 2.7.4.1.2.2 項参照）。したがって、OlympiA 試験でのオラパリブの安全性及び忍容性データは、様々な適応症に対する試験でのオラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していると考えられた。

表 21　有害事象の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

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

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

[b] Two patients (one in each arm) had AEs leading to discontinuation of study treatment but are missing from this table, see Section 2.7.4.2.1.5 for further details.

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

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

OlympiA CTCAE Version 4.03 and MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.7 及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.1.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

DCO2

DCO1 と同じく、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は引き続き、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験で低かったが、その他の分類での有害事象の発現割合は、OlympiA 試験とこれまでのオラパリブの単独投与試験で同程度であった（表 22）。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験で CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合が低かったのは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（表 8 及び 2.7.4.1.2.2 項参照）。したがって、OlympiA 試験でのオラパリブの安全性及び忍容性データは、様々な適応症に対する試験でのオラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していると考えられた。

表 22　有害事象の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

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

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

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

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

OlympiA CTCAE Version 4.03 and MedDRA Version 24.0; 300 mg bd pool MedDRA Version 24.0.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

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

2.7.4.5.1.1　比較的よくみられる有害事象の比較

DCO1

OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで報告された主な有害事象（いずれかで発現割合 5%以上）を表 23 に示す。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データでの主な有害事象（発現割合 20%以上）は、オラパリブの既知の副作用であり、2.7.4.6.1 項で詳細に考察する。概して、オラパリブ投与中の主な有害事象は、最大 CTCAE グレードが 1 又は 2 であり、多くは投与継続中に消失した（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.7.1 及び表 2.7.4.1.5.7.2 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で発現割合が 5%以上高かった主な有害事象は、好中球数減少及び白血球数減少であった。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合に差が認められたのは、オラパリブの安全性プロファイルの違いによるものではなく、試験によって検査に関連した基本語や臨床検査値の有害事象としての報告にばらつきのあることを反映したものと考えられる。好中球数減少及び白血球数減少について、類似し

た基本語をグループ化して発現割合を集計した際、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データの発現割合は同程度であった（それぞれ 2.7.4.6.1.2 項及び 2.7.4.6.1.5 項参照）。

表 23　主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群又は 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれかで発現割合 5%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
Any AE	**835 (91.7)**	**753 (83.3)**	**2,918 (95.8)**
悪心 [b]	518 (56.9)	211 (23.3)	1,786 (58.7)
疲労 [b]	365 (40.1)	245 (27.1)	1,208 (39.7)
貧血	214 (23.5)	35 (3.9)	1,047 (34.4)
嘔吐	206 (22.6)	74 (8.2)	869 (28.5)
頭痛	180 (19.8)	152 (16.8)	502 (16.5)
下痢	160 (17.6)	124 (13.7)	687 (22.6)
好中球数減少	146 (16.0)	59 (6.5)	275 (9.0)
白血球数減少	143 (15.7)	52 (5.8)	280 (9.2)
食欲減退	119 (13.1)	53 (5.9)	589 (19.3)
味覚不全	107 (11.7)	38 (4.2)	361 (11.9)
浮動性めまい	104 (11.4)	67 (7.4)	359 (11.8)
腹痛	86 (9.4)	68 (7.5)	435 (14.3)
関節痛 [b]	84 (9.2)	107 (11.8)	393 (12.9)
便秘	84 (9.2)	77 (8.5)	476 (15.6)
口内炎	81 (8.9)	36 (4.0)	204 (6.7)
上気道感染	79 (8.7)	75 (8.3)	239 (7.8)
咳嗽	77 (8.5)	73 (8.1)	369 (12.1)
ほてり	72 (7.9)	75 (8.3)	132 (4.3)
疼痛	68 (7.5)	74 (8.2)	99 (3.3)
不眠症 [b]	67 (7.4)	60 (6.6)	212 (7.0)
背部痛	62 (6.8)	74 (8.2)	327 (10.7)
四肢痛 [b]	62 (6.8)	61 (6.7)	192 (6.3)
リンパ球数減少	61 (6.7)	15 (1.7)	106 (3.5)
インフルエンザ様疾患	57 (6.3)	43 (4.8)	145 (4.8)
消化不良	55 (6.0)	37 (4.1)	275 (9.0)
筋肉痛 [b]	49 (5.4)	49 (5.4)	161 (5.3)
発熱	48 (5.3)	41 (4.5)	258 (8.5)
上腹部痛	45 (4.9)	35 (3.9)	223 (7.3)
呼吸困難	38 (4.2)	30 (3.3)	295 (9.7)
尿路感染	37 (4.1)	42 (4.6)	236 (7.8)
上咽頭炎	31 (3.4)	52 (5.8)	186 (6.1)
末梢性浮腫	25 (2.7)	18 (2.0)	206 (6.8)

表 23　主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群又は 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれかで発現割合 5%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
無力症	23 (2.5)	11 (1.2)	339 (11.1)
血中クレアチニン増加	18 (2.0)	3 (0.3)	178 (5.8)
血小板減少症	2 (0.2)	0	164 (5.4)
好中球減少症	0	0	246 (8.1)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] For the summaries in the OlympiA, AEs with an onset prior to the first dose and worsened on or after the date of the first dose (Nausea [1 patient in olaparib arm], Fatigue [1 patient in olaparib arm and 2 patients in placebo arm], Arthralgia [1 patient in placebo arm], Insomnia [1 patient in placebo arm], Pain in extremity [1 patient in olaparib arm and 1 patient in placebo arm], and Myalgia [1 patient in olaparib arm]) were not included in this table.

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

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

OlympiA MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.1.2（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで報告された主な有害事象（いずれかで発現割合 5%以上）を表 24 に示す。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データでの主な有害事象（発現割合 20%以上）は、オラパリブの既知の副作用であり、2.7.4.6.1 項で詳細に考察する。概して、オラパリブ投与中の主な有害事象は、最大 CTCAE グレードが 1 又は 2 であり、多くは投与継続中に消失した（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.7.1 及び表 2.7.4.1.5.7.2 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で発現割合が 5%以上高かった主な有害事象は、DCO1 と同じく、好中球数減少及び白血球数減少であった。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合に差が認められたのは、オラパリブの安全性プロファイルの違いによるものではなく、試験によって検査に関連した基本語や臨床検査値の有害事象としての報告にばらつきのあることを反映したものと考えられる。好中球数減少及び白血球数減少について、類似した基本語をグループ化して発現割合を集計した際、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データの発現割合は同程度であった（それぞれ 2.7.4.6.1.2 項及び 2.7.4.6.1.5 項参照）。

表 24　主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群又は 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれかで発現割合 5%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
Any AE	**836 (91.8)**	**756 (83.6)**	**3,024 (95.8)**
悪心 [b]	518 (56.9)	212 (23.5)	1,842 (58.4)
疲労 [b]	365 (40.1)	246 (27.2)	1,238 (39.2)
貧血	215 (23.6)	35 (3.9)	1,087 (34.5)
嘔吐	206 (22.6)	74 (8.2)	904 (28.7)
頭痛	179 (19.6)	152 (16.8)	515 (16.3)
下痢	160 (17.6)	124 (13.7)	703 (22.3)
好中球数減少	147 (16.1)	59 (6.5)	281 (8.9)
白血球数減少	144 (15.8)	52 (5.8)	284 (9.0)
食欲減退	119 (13.1)	53 (5.9)	609 (19.3)
味覚不全	107 (11.7)	38 (4.2)	365 (11.6)
浮動性めまい	104 (11.4)	66 (7.3)	367 (11.6)
関節痛 [b]	89 (9.8)	114 (12.6)	404 (12.8)
腹痛	86 (9.4)	68 (7.5)	438 (13.9)
便秘	84 (9.2)	78 (8.6)	488 (15.5)
口内炎	81 (8.9)	36 (4.0)	207 (6.6)
上気道感染	79 (8.7)	75 (8.3)	242 (7.7)
咳嗽	77 (8.5)	73 (8.1)	379 (12.0)
ほてり	72 (7.9)	74 (8.2)	132 (4.2)
疼痛	68 (7.5)	74 (8.2)	100 (3.2)
不眠症 [b]	67 (7.4)	60 (6.6)	215 (6.8)
背部痛	62 (6.8)	73 (8.1)	339 (10.7)
リンパ球数減少	62 (6.8)	15 (1.7)	112 (3.5)
四肢痛 [b]	61 (6.7)	63 (7.0)	199 (6.3)
インフルエンザ様疾患	58 (6.4)	44 (4.9)	146 (4.6)
消化不良	55 (6.0)	37 (4.1)	282 (8.9)
筋肉痛 [b]	49 (5.4)	49 (5.4)	163 (5.2)
発熱	48 (5.3)	41 (4.5)	265 (8.4)
上腹部痛	45 (4.9)	35 (3.9)	230 (7.3)
尿路感染	39 (4.3)	43 (4.8)	240 (7.6)
呼吸困難	38 (4.2)	30 (3.3)	303 (9.6)
上咽頭炎	31 (3.4)	52 (5.8)	186 (5.9)
末梢性浮腫	25 (2.7)	18 (2.0)	210 (6.7)
無力症	23 (2.5)	12 (1.3)	365 (11.6)
血中クレアチニン増加	18 (2.0)	3 (0.3)	181 (5.7)

表 24　主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群又は 300 mg 1 日 2 回併合データのいずれかで発現割合 5%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
血小板減少症	2 (0.2)	0	167 (5.3)
好中球減少症	0	0	259 (8.2)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] For the summaries in the OlympiA, AEs with an onset prior to the first dose and worsened on or after the date of the first dose (Nausea [1 patient in olaparib arm], Fatigue [1 patient in olaparib arm and 2 patients in placebo arm], Arthralgia [1 patient in placebo arm], Insomnia [1 patient in placebo arm], Pain in extremity [1 patient in olaparib arm and 1 patient in placebo arm], and Myalgia [1 patient in olaparib arm]) were not included in this table.

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

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

MedDRA Version 24.0.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.15 及び表 2.7.4.1.1.2 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.5.1.2 CTCAE グレード 3 以上の有害事象の比較

DCO1

OlympiA 試験のオラパリブ群（3 例以上に発現）と 300 mg 1 日 2 回併合データ（発現割合 2%以上）に報告された CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象を表 25 に示す。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験での CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合が低かったのは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（表 8 及び 2.7.4.1.2.2 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で発現割合が 1%以上高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少及び白血球数減少であった。これらの事象はオラパリブの既知の副作用であり、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合に差が認められたのは、オラパリブの安全性プロファイルの違いによるものではなく、試験によって検査に関連した基本語や臨床検査値の有害事象としての報告にばらつきのあることを反映したものと考えられる。好中球数減少及び白血球数減少について、類似した基本語をグループ化して発現割合を集計した際、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データの発現割合は同程度であった（それぞれ 2.7.4.6.1.2 項及び 2.7.4.6.1.5 項参照）。

表 25　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
Patients with AE of CTCAE Grade ≥3	**221 (24.3)**	**102 (11.3)**	**1,113 (36.6)**
血液およびリンパ系障害	**86 (9.4)**	**3 (0.3)**	**532 (17.5)**
貧血	79 (8.7)	3 (0.3)	452 (14.8)
発熱性好中球減少症	6 (0.7)	0	11 (0.4)
好中球減少症	0	0	82 (2.7)
臨床検査	**68 (7.5)**	**16 (1.8)**	**197 (6.5)**
好中球数減少	44 (4.8)	7 (0.8)	93 (3.1)
白血球数減少	27 (3.0)	3 (0.3)	57 (1.9)
リンパ球数減少	11 (1.2)	0	22 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	2 (0.2)	19 (0.6)
感染症および寄生虫症	**21 (2.3)**	**18 (2.0)**	**122 (4.0)**
乳腺炎	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.1)
医療機器関連感染	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.2)
胃腸炎	3 (0.3)	0	7 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**19 (2.1)**	**10 (1.1)**	**128 (4.2)**
疲労	16 (1.8)	6 (0.7)	75 (2.5)
胃腸障害	**18 (2.0)**	**9 (1.0)**	**177 (5.8)**
悪心	7 (0.8)	0	32 (1.1)
嘔吐	6 (0.7)	0	35 (1.1)
下痢	3 (0.3)	3 (0.3)	24 (0.8)
神経系障害	**12 (1.3)**	**7 (0.8)**	**60 (2.0)**
失神	3 (0.3)	2 (0.2)	13 (0.4)
血管障害	**8 (0.9)**	**10 (1.1)**	**48 (1.6)**
高血圧	5 (0.5)	9 (1.0)	20 (0.7)
塞栓症	3 (0.3)	0	9 (0.3)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for SOC and PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

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

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

OlympiA CTCAE Version 4.03 and MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.18（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.1.5（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群（3 例以上に発現）と 300 mg 1 日 2 回併合データ（発現割合 2%以上）に報告された CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象を表 26 に示す。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験での CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合が引き続き低かったのは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（表 8 及び 2.7.4.1.2.2 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で発現割合が 1%以上高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、DCO1 と同じく、好中球数減少及び白血球数減少であった。これらの事象はオラパリブの既知の副作用であり、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合に差が認められたのは、オラパリブの安全性プロファイルの違いによるものではなく、試験によって検査に関連した基本語や臨床検査値の有害事象としての報告にばらつきのあることを反映したものと考えられる。好中球数減少及び白血球数減少について、類似した基本語をグループ化して発現割合を集計した際、OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データの発現割合は同程度であった（それぞれ 2.7.4.6.1.2 項及び 2.7.4.6.1.5 項参照）。

表 26　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
Patients with AE of CTCAE Grade ≥3	**223 (24.5)**	**102 (11.3)**	**1,155 (36.6)**
血液およびリンパ系障害	**86 (9.4)**	**3 (0.3)**	**548 (17.4)**
貧血	79 (8.7)	3 (0.3)	462 (14.6)
発熱性好中球減少症	6 (0.7)	0	12 (0.4)
好中球減少症	0	0	85 (2.7)
臨床検査	**70 (7.7)**	**16 (1.8)**	**207 (6.6)**
好中球数減少	45 (4.9)	7 (0.8)	94 (3.0)
白血球数減少	27 (3.0)	3 (0.3)	57 (1.8)
リンパ球数減少	12 (1.3)	0	24 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	1 (0.1)	22 (0.7)
感染症および寄生虫症	**21 (2.3)**	**18 (2.0)**	**124 (3.9)**
乳腺炎	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.1)
医療機器関連感染	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.2)
胃腸炎	3 (0.3)	0	7 (0.2)

表 26　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
一般・全身障害および投与部位の状態	**19 (2.1)**	**10 (1.1)**	**132 (4.2)**
疲労	16 (1.8)	6 (0.7)	75 (2.4)
胃腸障害	**18 (2.0)**	**9 (1.0)**	**178 (5.6)**
悪心	7 (0.8)	0	34 (1.1)
嘔吐	6 (0.7)	0	35 (1.1)
下痢	3 (0.3)	3 (0.3)	24 (0.8)
神経系障害	**12 (1.3)**	**7 (0.8)**	**63 (2.0)**
失神	3 (0.3)	2 (0.2)	13 (0.4)
血管障害	**8 (0.9)**	**10 (1.1)**	**49 (1.6)**
高血圧	5 (0.5)	9 (1.0)	20 (0.6)
塞栓症	3 (0.3)	0	9 (0.3)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for SOC and PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

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

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

OlympiA CTCAE Version 4.03 and MedDRA Version 24.0; 300 mg bd pool MedDRA Version 24.0.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.18 及び表 2.7.4.1.1.5 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.5.1.3 死亡の比較

DCO1

OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データで、主な死因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。OlympiA 試験のオラパリブ群では、1 例で死亡に至った有害事象が認められた（表 13 参照）。OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データでの死亡の要約を表 27 に示す。

表 27　死亡の要約：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Category	Number (%) of patients		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Total number of deaths	59 (6.5)	86 (9.5)	877 (28.8)
Death related to disease under investigation only and no AE with outcome of death	55 (6.0)	82 (9.1)	782 (25.7)
Death not related to disease and AE with outcome of death	1 (0.1)	2 (0.2)	19 (0.6)
Death not related to disease and AE with outcome of death (AE start date falling after 30 day follow-up period)	0	1 (0.1)	9 (0.3)
Death related to disease and an AE with outcome of death	0	0	10 (0.3)
Death related to disease and an AE with outcome of death (AE start date falling after 30 day follow-up period)	0	0	1 (0)
Deaths not related to disease and no AE with outcome of death [a]	3 (0.3)	1 (0.1)	56 (1.8)

[a] Patients who died and were not captured in the earlier categories see Table 2.7.4.1.2.4, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3 for details.

Death related to disease under investigation was determined by the investigator.

Rows are mutually exclusive, patients are only reported in one category.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; N = Total number of patients; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.2.5a 及び表 2.7.4.1.2.5b から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

300 mg 1 日 2 回併合データでの死亡に至った有害事象の全発現例の一覧（OlympiA 試験の死亡例を除く）を表 29 に示す。

DCO2

OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データで、主な死因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。OlympiA 試験のオラパリブ群では、1 例で死亡に至った有害事象が認められた（表 13 参照）。OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データでの死亡の要約を表 28 に示す。

表 28　死亡の要約：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

Category	Number (%) of patients		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
Total number of deaths	75 (8.2)	106 (11.7)	958 (30.4)
Death related to disease under investigation only and no AE with outcome of death	70 (7.7)	101 (11.2)	857 (27.2)
Death not related to disease and AE with outcome of death	1 (0.1)	2 (0.2)	21 (0.7)
Death not related to disease and AE with outcome of death (AE start date falling after 30 day follow-up period)	1 (0.1) [a]	2 (0.2)	10 (0.3)
Death related to disease and an AE with outcome of death	0	0	10 (0.3)
Death related to disease and an AE with outcome of death (AE start date falling after 30 day follow-up period)	0	0	1 (0.0)
Deaths not related to disease and no AE with outcome of death [b]	3 (0.3)	1 (0.1)	59 (1.9)

[a] In the olaparib arm, the AE with outcome of death (AE start date falling after 30 day follow-up period) is the case of AML reported for Patient [redacted].

[b] Patients who died and were not captured in the earlier categories see Safety Update Table 2.7.4.1.2.4 for details.

Death related to disease under investigation was determined by the investigator.

Rows are mutually exclusive, patients are only reported in one category.

AE = Adverse event; AML = Acute myeloid leukaemia; bd = Twice daily; N = Total number of patients; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.2.5a 及び表 2.7.4.1.2.5b から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

300 mg 1 日 2 回併合データでの死亡に至った有害事象の全発現例の一覧（OlympiA 試験の死亡例を除く）を表 29 に示す。

表 29　　死亡に至った有害事象の一覧：300 mg 1 日 2 回併合データ（OlympiA 試験を除く）

Study/patient	Sex/Age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Causally related to olaparib [a]	Time from start of treatment to AE onset (days)	Dose last taken before death (mg/day)	Time from last dose to death (days)	Time from start of treatment to death (days)
D0816C00005/ [redacted]	M/7[redacted]	肝不全	No	23	400	2	24
D0816C00005/ [redacted]	M/6[redacted]	眼帯状疱疹	No	68	600	31	89
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/6[redacted]	骨髄異形成症候群	Yes	1,653	600	312	1,948
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/7[redacted]	骨髄異形成症候群	Yes	1,233	500	272	1,503
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/8[redacted]	胃腺癌	No	1,085	400	72	1,129
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/5[redacted]	形質細胞性骨髄腫	No	714	250	273	959
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/5[redacted]	急性骨髄性白血病	No	804	200	422	1,037
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/5[redacted]	骨髄異形成症候群	Yes	1,291	400	307	1,580
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/5[redacted]	急性骨髄性白血病への転化	Yes	1,940	300	1,110	2,053
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/6[redacted]	急性骨髄性白血病	Yes	1,017	200	714	1,729

表 29　　死亡に至った有害事象の一覧：300 mg 1 日 2 回併合データ（OlympiA 試験を除く）

Study/patient	Sex/Age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Causally related to olaparib [a]	Time from start of treatment to AE onset (days)	Dose last taken before death (mg/day)	Time from last dose to death (days)	Time from start of treatment to death (days)
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/6[redacted]	急性骨髄性白血病	Yes	1,079	200	112	1,190
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/7[redacted]	急性骨髄性白血病	Yes	526	300	177	680
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/6[redacted]	急性白血病	Yes	1,183	600	419	1,244
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/6[redacted]	急性骨髄性白血病	No	1,437	600	663	1,496
D0816C00002 (SOLO2)/ [redacted]	F/7[redacted]	骨髄異形成症候群	Yes	1,087	200	753	1,095
D0816C00010 (SOLO3)/ [redacted]	F/4[redacted]	敗血症	No	702	400	1	704
D0816C00010 (SOLO3)/ [redacted]	F/7[redacted]	心肺不全	No	63	600	4	63
D0816C00010 (SOLO3)/ [redacted] [b]	F/7[redacted]	骨髄性白血病	Yes	579	500	465	1,040
D0816C00010 (SOLO3)/ [redacted]	F/5[redacted]	糖尿病性腎症	No	338	500	1	426
D0816C00010 (SOLO3)/ [redacted]	F/6[redacted]	骨髄異形成症候群	Yes	249	500	82	313

表 29　　死亡に至った有害事象の一覧：300 mg 1 日 2 回併合データ（OlympiA 試験を除く）

Study/patient	Sex/Age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Causally related to olaparib [a]	Time from start of treatment to AE onset (days)	Dose last taken before death (mg/day)	Time from last dose to death (days)	Time from start of treatment to death (days)
D0816C00010 (SOLO3)/ [redacted]	F/5[redacted]	急性骨髄性白血病	Yes	748	500	21	767
		くも膜下出血	No	761			
D0816C00020 (OPINION)/ [redacted]	F/6[redacted]	誤嚥性肺炎	No	424	600	2	429
D0816C00020 (OPINION)/ [redacted]	F/5[redacted]	肺臓炎	Yes	264	400	57	280
D0816L00003 (LIGHT)/ [redacted]	F/6[redacted]	腸管穿孔	No	192	400	32	192
D0818C00001 (SOLO1)/ [redacted]	F/5[redacted]	急性骨髄性白血病	Yes	807	300	328	1,084
D0818C00001 (SOLO1)/ [redacted]	F/6[redacted]	急性骨髄性白血病	Yes	571	300	308	825
D0819C00003 (OlympiAD)/ [redacted]	F/3[redacted]	敗血症	No	138	600	16	139
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/7[redacted]	肺炎	No	114	600	41	125
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/7[redacted]	心肺不全	No	282	500	1	282

表 29　　死亡に至った有害事象の一覧：300 mg 1 日 2 回併合データ（OlympiA 試験を除く）

Study/patient	Sex/Age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Causally related to olaparib [a]	Time from start of treatment to AE onset (days)	Dose last taken before death (mg/day)	Time from last dose to death (days)	Time from start of treatment to death (days)
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/7[redacted]	脊柱管狭窄症	No	285	600	23	332
		尿閉	No	285			
		心肺不全	No	330			
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/7[redacted]	腸穿孔	No	221	600	75	281
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/7[redacted]	敗血症性ショック	No	270	600	24	271
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/7[redacted]	白血病	No	558	400	157	634
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/6[redacted]	突然死	No	15	600	1	15
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/8[redacted]	バッドキアリ症候群	No	120	600	8	126
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/6[redacted]	急性心不全	No	80	600	1	80
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/5[redacted]	肺炎	Yes	3	600	7	9
		好中球減少症	Yes	3			
D081DC00007 (PROfound)/ [redacted]	M/5[redacted]	肺炎	No	13	600	12	20

表 29　　死亡に至った有害事象の一覧：300 mg 1 日 2 回併合データ（OlympiA 試験を除く）

Study/patient	Sex/Age (years)	AE (MedDRA preferred term)	Causally related to olaparib [a]	Time from start of treatment to AE onset (days)	Dose last taken before death (mg/day)	Time from last dose to death (days)	Time from start of treatment to death (days)
D081FC00001 (POLO)/ [redacted]	F/7[redacted]	十二指腸穿孔	No	131	300	56	171
D5336C00001 (VIOLETTE)/ [redacted] [b]	F/6[redacted]	心不全	No	198	500	15	198

[a] As assessed by the investigator.

[b] These patients were added in this table at DCO2.

Includes all AEs with an outcome of death for patients in the safety analysis set.

MedDRA Version 24.0.

AE = Adverse event; DCO = Data cut-off; F = Female; M = Male; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.2.3 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.5.1.4 重篤な有害事象の比較

DCO1

重篤な有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった（表 30）。300 mg 1 日 2 回併合データでの主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）である貧血は、OlympiA 試験のオラパリブ群における発現割合の方が低かった。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験での重篤な有害事象の発現割合が低かったのは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（表 8 及び 2.7.4.1.2.2 項参照）。

OlympiA 試験では、大部分の重篤な有害事象が各 1 例で報告された。重篤な有害事象の主な器官別大分類（発現割合 2%以上）は、OlympiA 試験では「血液およびリンパ系障害」、300 mg 1 日 2 回併合データでは「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs 表 2.7.4.1.3.1 参照）。

表 30　主な重篤な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群若しくはプラセボ群で 3 例以上に発現、又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Patients with any SAE	**79 (8.7)**	**76 (8.4)**	**596 (19.6)**
血液およびリンパ系障害	**18 (2.0)**	**1 (0.1)**	**160 (5.3)**
貧血	15 (1.6)	1 (0.1)	134 (4.4)
発熱性好中球減少症	[redacted]		7 (0.2)
感染症および寄生虫症	**16 (1.8)**	**15 (1.7)**	**119 (3.9)**
医療機器関連感染	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.1)
乳腺炎	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**5 (0.5)**	**19 (2.1)**	**43 (1.4)**
乳癌	1 (0.1)	3 (0.3)	5 (0.2)
悪性黒色腫	1 (0.1)	4 (0.4)	1 (0)
卵巣癌	[redacted]		0
胃腸障害	**5 (0.5)**	**6 (0.7)**	**119 (3.9)**
腹痛	0	3 (0.3)	17 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (0.5)**	**4 (0.4)**	**40 (1.3)**
発熱	1 (0.1)	3 (0.3)	12 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (0.4)**	**8 (0.9)**	**38 (1.2)**
創離開	1 (0.1)	4 (0.4)	1 (0)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for SOC and PT in the olaparib arm of OlympiA and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

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

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

OlympiA MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.23.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.3.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

DCO2

重篤な有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった（表 31）。300 mg 1 日 2 回併合データでの主な重篤な有害事象（発現割合 2%以上）である貧血は、OlympiA 試験のオラパリブ群における発現割合の方が低かった。300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験での重篤な有害事象の発現割合が低かったのは、OlympiA 試験の患者は、年齢が若く、ECOG PS が良好で、無作為割付け時点に転移の所見が認められず、投与期間に上限があったためと考えられる（表 8 及び 2.7.4.1.2.2 項参照）。

OlympiA 試験では、大部分の重篤な有害事象が各 1 例で報告された。重篤な有害事象の主な器官別大分類（発現割合 2%以上）は、OlympiA 試験では「血液およびリンパ系障害」、300 mg 1 日 2 回併合データでは「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.3.1 参照）。

表 31　主な重篤な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Patients with any SAE	**79 (8.7)**	**78 (8.6)**	**616 (19.5)**
血液およびリンパ系障害	**18 (2.0)**	**1 (0.1)**	**164 (5.2)**
貧血	15 (1.6)	1 (0.1)	137 (4.3)
発熱性好中球減少症	[redacted]		8 (0.3)
感染症および寄生虫症	**16 (1.8)**	**15 (1.7)**	**122 (3.9)**
医療機器関連感染	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.1)
乳腺炎	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.1)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for SOC and PT in the olaparib arm of OlympiA and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

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

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

MedDRA Version 24.0.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set; SOC = System organ class.
第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.23.1 及び表 2.7.4.1.3.1 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.5.1.5 投与中止に至った有害事象の比較

DCO1

オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった（表 32）。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データでの投与中止に至った主な有害事象は、貧血及び悪心であった。

表 32　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Patients with an AE leading to discontinuation [b]	**90 (9.9)**	**38 (4.2)**	**298 (9.8)**
胃腸障害	**27 (3.0)**	**8 (0.9)**	**60 (2.0)**
悪心	18 (2.0)	3 (0.3)	33 (1.1)
嘔吐	7 (0.8)	0	18 (0.6)
下痢	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.1)
血液およびリンパ系障害	**17 (1.9)**	**0**	**89 (2.9)**
貧血	16 (1.8)	0	67 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (1.5)**	**4 (0.4)**	**39 (1.3)**
疲労	12 (1.3)	4 (0.4)	25 (0.8)
神経系障害	**11 (1.2)**	**6 (0.7)**	**20 (0.7)**
頭痛	7 (0.8)	2 (0.2)	7 (0.2)
臨床検査	**11 (1.2)**	**4 (0.4)**	**26 (0.9)**
好中球数減少	9 (1.0)	1 (0.1)	12 (0.4)
白血球数減少	6 (0.7)	1 (0.1)	8 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	**6 (0.7)**	**0**	**9 (0.3)**
そう痒症	3 (0.3)	0	3 (0.1)
免疫系障害	**4 (0.4)**	**0**	**5 (0.2)**
薬物過敏症	3 (0.3)	0	4 (0.1)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for SOC and PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] Adverse event action taken=olaparib/placebo permanently stopped.

In OlympiA, two patients had AEs leading to discontinuation of study treatment but are missing from this table (one patient in the olaparib arm [Patient [redacted] with AE of back pain had an action taken of dose not changed but should have been drug withdrawn] and one patient in the placebo arm [Patient [redacted] with AE of wound complication had an action taken of dose not changed but should have been drug withdrawn]). Table 14.3.27.2 and Table 14.3.2.27.3, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 are also impacted by this error, but Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 shows the correct data for these 2 patients.

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

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

OlympiA MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.27.1 及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.4.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

DCO2

オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった（表 33）。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データでの投与中止に至った主な有害事象は、貧血及び悪心であった。

表 33　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
Patients with an AE leading to discontinuation [b]	**97 (10.6)**	**42 (4.6)**	**306 (9.7)**
胃腸障害	**29 (3.2)**	**8 (0.9)**	**62 (2.0)**
悪心	19 (2.1)	3 (0.3)	34 (1.1)
嘔吐	7 (0.8)	0	18 (0.6)
下痢	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.2)
血液およびリンパ系障害	**17 (1.9)**	**0**	**89 (2.8)**
貧血	16 (1.8)	0	67 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**17 (1.9)**	**4 (0.4)**	**42 (1.3)**
疲労	14 (1.5)	4 (0.4)	27 (0.9)
神経系障害	**12 (1.3)**	**6 (0.7)**	**21 (0.7)**
頭痛	7 (0.8)	2 (0.2)	7 (0.2)
臨床検査	**12 (1.3)**	**4 (0.4)**	**28 (0.9)**
好中球数減少	9 (1.0)	1 (0.1)	12 (0.4)
白血球数減少	7 (0.8)	1 (0.1)	9 (0.3)

表 33　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
免疫系障害	**6 (0.7)**	**0**	**7 (0.2)**
薬物過敏症	3 (0.3)	0	4 (0.1)
代謝および栄養障害	**3 (0.3)**	**2 (0.2)**	**10 (0.3)**
食欲減退	3 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.2)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for SOC and PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] Adverse event action taken=olaparib/placebo permanently stopped.

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

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

MedDRA Version 24.0.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.27.1 及び表 2.7.4.1.4.1 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.5.1.6 減量に至った有害事象の比較

DCO1

オラパリブの減量に至った有害事象の発現割合は、OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった（表 34）。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データでの減量に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血であった。

表 34　治験薬の減量に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

MedDRA Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
Patients with an AE leading to dose reduction of olaparib/placebo [b]	**205 (22.5)**	**32 (3.5)**	**688 (22.6)**
貧血	73 (8.0)	2 (0.2)	339 (11.1)
悪心	43 (4.7)	2 (0.2)	91 (3.0)

表 34　治験薬の減量に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

MedDRA Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
好中球数減少	38 (4.2)	6 (0.7)	52 (1.7)
疲労	30 (3.3)	6 (0.7)	80 (2.6)
白血球数減少	16 (1.8)	3 (0.3)	26 (0.9)
嘔吐	14 (1.5)	2 (0.2)	36 (1.2)
下痢	6 (0.7)	2 (0.2)	13 (0.4)
血小板数減少	6 (0.7)	1 (0.1)	15 (0.5)
頭痛	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.2)
腹痛	4 (0.4)	0	6 (0.2)
上腹部痛	3 (0.3)	0	4 (0.1)
食欲減退	3 (0.3)	0	13 (0.4)
倦怠感	[redacted]		3 (0.1)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] Adverse event action taken=dose reduced.

In OlympiA, one patient in the olaparib arm was incorrectly included in this table (Patient [redacted] with an AE of nausea). Note that for this patient the action taken for this event should have been “dose not changed” (which is also an error in Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1).

Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories. Includes AEs with an onset date between the date of first dose and 30 days following the date of last dose of study treatment.

Includes AEs that led to dose reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

OlympiA MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.29.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.1.6（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

DCO2

オラパリブの減量に至った有害事象の発現割合は、OlympiA 試験のオラパリブ群と 300 mg 1 日 2 回併合データで同程度であった（表 35）。OlympiA 試験と 300 mg 1 日 2 回併合データでの減量に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血であった。

表 35　治験薬の減量に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 3 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

MedDRA Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
Patients with an AE leading to dose reduction of olaparib/placebo [b]	**213 (23.4)**	**33 (3.7)**	**711 (22.5)**
貧血	77 (8.5)	2 (0.2)	352 (11.2)
悪心	43 (4.7)	2 (0.2)	93 (2.9)
好中球数減少	41 (4.5)	6 (0.7)	56 (1.8)
疲労	30 (3.3)	6 (0.7)	80 (2.5)
白血球数減少	17 (1.9)	3 (0.3)	27 (0.9)
嘔吐	15 (1.6)	2 (0.2)	37 (1.2)
下痢	6 (0.7)	2 (0.2)	13 (0.4)
血小板数減少	6 (0.7)	1 (0.1)	16 (0.5)
頭痛	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.2)
腹痛	5 (0.5)	0	7 (0.2)
上腹部痛	3 (0.3)	0	4 (0.1)
食欲減退	3 (0.3)	0	14 (0.4)
倦怠感	[redacted]		3 (0.1)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] Adverse event action taken=dose reduced.

Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories. Includes AEs with an onset date between the date of first dose and 30 days following the date of last dose of study treatment.

Includes AEs that led to dose reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

MedDRA Version 24.0.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.29.1 及び表 2.7.4.1.1.6 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

2.7.4.5.1.7　休薬に至った有害事象の比較

DCO1

オラパリブの休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった（表 36）。オラパリブの休薬に至った有害事象は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

オラパリブの休薬に至った主な有害事象（発現割合 4%以上）は、OlympiA 試験では貧血、好中球数減少、及び悪心であり、300 mg 1 日 2 回併合データでは貧血、悪心、及び嘔吐であった。

表 36　治験薬の休薬に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 5 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

MedDRA Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3,045)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Patients with an AE leading to dose interruption of olaparib/placebo [b]	**286 (31.4)**	**103 (11.4)**	**1,160 (38.1)**
貧血	103 (11.3)	2 (0.2)	497 (16.3)
好中球数減少	54 (5.9)	6 (0.7)	98 (3.2)
悪心	50 (5.5)	6 (0.7)	149 (4.9)
白血球数減少	32 (3.5)	3 (0.3)	64 (2.1)
疲労	27 (3.0)	9 (1.0)	90 (3.0)
嘔吐	26 (2.9)	9 (1.0)	130 (4.3)
腹痛	10 (1.1)	3 (0.3)	42 (1.4)
呼吸困難	9 (1.0)	4 (0.4)	31 (1.0)
下痢	9 (1.0)	2 (0.2)	60 (2.0)
リンパ球数減少	[redacted]		13 (0.4)
発熱	6 (0 7	4 (0 4)	41 (1.3)
血小板数減少	6 (0.7)	1 (0.1)	34 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	3 (0.3)	22 (0.7)
関節痛	5 (0.5)	2 (0.2)	13 (0.4)
好中球減少症	0	0	104 (3.4)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] Adverse event action taken=drug interrupted.

In OlympiA, 4 patients were incorrectly included in this table, three patients in the olaparib arm (Patient [redacted] with an AE of platelet count decreased [action taken reported as treatment interrupted and reduced but should have been dose reduced], Patient [redacted] with an AE of malnutrition [action taken reported as treatment interrupted but should have been dose not changed], and Patient [redacted] with an AE of nausea [action taken reported as treatment interrupted and reduced but should have been dose not changed]) and one patient in the placebo arm (Patient [redacted] with an AE of fatigue [action taken reported as treatment interrupted but should have been dose not changed]). Table 14.3.2.30.2, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 (only for Patients [redacted] and [redacted]) and Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 (for all 4 patients) are also impacted by this error.

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

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

Includes AEs that led to a dose interruption and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

OlympiA MedDRA Version 22.1; 300 mg bd pool MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.30.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.1.7（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）から引用

OlympiA 試験のオラパリブ群で実投与期間の中央値は、総投与期間と同程度であり、休薬期間は短かった（2.7.4.1.2.1 項参照）。オラパリブの最初の休薬（理由を問わず）までの期間の中央値は 2.3 カ月（範囲：0～12 カ月）であり、最初の休薬期間の中央値は短かった（13.0 日［範囲：2～75 日］）（2.7.4.2.1.6 項参照）。

DCO2

オラパリブの休薬に至った有害事象の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して、OlympiA 試験のオラパリブ群で低かった（表 37）。オラパリブの休薬に至った有害事象は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

オラパリブの休薬に至った主な有害事象（発現割合 4%以上）は、OlympiA 試験では貧血、好中球数減少、及び悪心であり、300 mg 1 日 2 回併合データでは貧血、悪心、及び嘔吐であった。

表 37　治験薬の休薬に至った主な有害事象（OlympiA 試験のオラパリブ群で 5 例以上に発現又は 300 mg 1 日 2 回併合データで発現割合 2%以上）（2021 年 7 月 12 日データカットオフ）

MedDRA Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	OlympiA SAS		
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
Patients with an AE leading to dose interruption of olaparib/placebo [b]	**284 (31.2)**	**99 (11.0)**	**1,191 (37.7)**
貧血	104 (11.4)	2 (0.2)	510 (16.2)
好中球数減少	54 (5.9)	6 (0.7)	101 (3.2)
悪心	49 (5.4)	6 (0.7)	154 (4.9)
白血球数減少	33 (3.6)	3 (0.3)	65 (2.1)
疲労	26 (2.9)	9 (1.0)	90 (2.9)
嘔吐	26 (2.9)	9 (1.0)	132 (4.2)
下痢	9 (1.0)	2 (0.2)	60 (1.9)
呼吸困難	8 (0.9)	4 (0.4)	30 (1.0)
腹痛	8 (0.9)	3 (0.3)	41 (1.3)
リンパ球数減少	[redacted]	[redacted]	13 (0.4)
血小板数減少	6 (0.7)	1 (0.1)	35 (1.1)
発熱	5 (0.5)	4 (0.4)	41 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	3 (0.3)	22 (0.7)
好中球減少症	0	0	110 (3.5)

[a] Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

[b] Adverse event action taken=drug interrupted.

Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.
Includes AEs with an onset date between the date of first dose and 30 days following the date of last dose of study treatment.
Includes AEs that led to a dose interruption and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.
MedDRA Version 24.0.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAS = Safety Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.30.1 及び表 2.7.4.1.1.7 から引用（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）

OlympiA 試験のオラパリブ群で実投与期間の中央値は、総投与期間と同程度であり、休薬期間は短かった（2.7.4.1.2.1 項参照）。オラパリブの最初の休薬（理由を問わず）までの期間の中央値は 2.3 カ月（範囲：0～12 カ月）であり、最初の休薬期間の中央値は短かった（13.0 日［範囲：2～75 日］）（2.7.4.2.1.6 項参照）。

2.7.4.5.2　臨床検査値の評価の比較解析

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験と 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同様であった。血液学的検査で臨床的に意味のある変動がみられた項目は、ヘモグロビン値、好中球数、白血球数、リンパ球数、血小板数、及び平均赤血球容積であった。これらの検査値の変動は、オラパリブの副作用として特定されており、詳細は 2.7.4.6.1 項に示す。オラパリブ投与による血液学的検査値変動の大部分は、最大 CTCAE グレードが 1 又は 2 であった。

血液生化学検査で変動がみられた項目は血中クレアチニン値であった。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ており、詳細は 2.7.4.6.1.13 項に示す。OlympiA 試験では、オラパリブ群で投与 2 週目にクレアチニンの絶対値（中央値）がベースラインからわずかに上昇したが、その後は試験期間を通して安定し、安全性の追跡調査来院時には正常に回復した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.6、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.4.6 参照）。この変動パターンは、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であることと矛盾のないものである。

2.7.4.5.2.1　薬物性肝障害の可能性の評価

臨床プログラムから得られた全てのデータを検討した結果、オラパリブによる DILI 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（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.2 参照）。

DCO1

OlympiA 試験では、オラパリブ群で ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇は認められず、プラセボ群で ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇が 2 例に認められたが、これらの患者の肝機能検査値の上昇については他の理由によって説明可能であった。これらの患者の簡略な叙述を以下に示す。

OlympiA 試験及び 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って、肝機能検査値データを詳細に検討した。EMA の DILI の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guideline 2010）及び FDA の DILI に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）の推奨事項を考慮し、肝の ALT、AST、ビリルビン、及び ALP の異常値の発現も含め、DILI の可能性がある症例について詳細に検討した。OlympiA 試験のデータ及び 300 mg 1 日 2 回併合デー

タについて、ALT 値及び AST 値の分類（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）により要約した（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.8.4.1 及び表 2.7.4.1.8.4.2 参照）。

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇（OlympiA 試験）

実施医療機関の基準値に基づき、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、試験終了後及び追跡調査来院時のデータを含めて検討したところ、ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上かつビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の同時上昇は、オラパリブ群[redacted]、プラセボ群[redacted]に認められた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.1 参照）。プラセボ群のこれらの 2 例の詳細を以下に示す（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.3、表 14.3.4.2、及び付録 16.2.5.1 参照）。

被験者番号 [redacted]

ALT 値、AST 値、及びビリルビン値の上昇が報告された。被験者番号 [redacted] は、2[redacted] 歳、アジア人女性であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にプラセボの投与を開始した。

患者のベースラインの肝酵素値は正常であった（ALT 値：19 U/L、基準値上限の 0.5 倍、AST 値：24 U/L、基準値上限の 0.7 倍、ビリルビン値：16 µmol/L、基準値上限の 0.7 倍）。患者は、原疾患の再発により、投与 219 日目に治験薬の投与を中止した。投与 251 日目、肝酵素値の上昇が認められた（ALT 値：126 U/L、基準値上限の 3.2 倍、AST 値：223 U/L、基準値上限の 6.4 倍、ビリルビン値：128.8 µmol/L、基準値上限の 5.8 倍）。患者は投与 268 日目に死亡した。治験担当医師は、主な死因は乳癌再発、二次的な死因は胸水と判断した。

被験者番号 [redacted]

ALT 値、AST 値、及びビリルビン値の上昇が報告された。被験者番号 [redacted] は、5[redacted] 歳、黒人又はアフリカ系アメリカ人女性であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にプラセボの投与を開始した。

患者の投与−1 日目の肝酵素値は正常であった（ALT 値：16 U/L、基準値上限の 0.3 倍、AST 値：18 U/L、基準値上限の 0.6 倍、ビリルビン値：10.26 µmol/L、基準値上限の 0.6 倍）。投与 57 日目、肝酵素値の上昇が認められた（ALT 値：242 U/L、基準値上限の 4.5 倍、AST 値：152 U/L、基準値上限の 5.1 倍、ビリルビン値：140.22 µmol/L、基準値上限の 8.2 倍）。患者は、原疾患の再発により、投与 67 日目に治験薬の投与を中止した。投与 84 日目、肝酵素値は高値が続いていたが、ALT 値及びビリルビン値にわずかな低下が認められた（ALT 値：115 U/L、基準値上限の 2.1 倍、AST 値：166 U/L、基準値上限の 5.5 倍、ビリルビン値：73.53 µmol/L、基準値上限の 4.3 倍）。患者は投与 127 日目に死亡した。治験担当医師は、主な死因は乳癌再発、二次的な死因は敗血症性ショックと判断した。

300 mg 1 日 2 回併合データから得られた安全性データで大きな割合を占めているのは、OPINION 試験、LIGHT 試験、PROfound 試験、SOLO1 試験、SOLO2 試験、SOLO3 試験、OlympiAD 試験、及び POLO 試験であるが、2.7.4.1.1.1.1 項で示したように、OlympiA 試験ではベースラインに肝転移が認められた患者はいなかったのに対し、ベースラインに肝転移が認められた患者の割合は、OPINION 試験で 8.6%、LIGHT 試験で 7.0%、PROfound 試験で 9.8%、SOLO1 試験で 5.0%、SOLO2 試験で 13.8%、SOLO3 試験で 12.4%、及び OlympiAD 試験で 38.5%であった。

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇（300 mg 1 日 2 回併合データ）

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇について、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。3,045 例中 24 例では、治験薬投与期間中に ALP 値に関係なく AST 値又は ALT 値のいずれかが基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超に上昇していた（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.8.5 参照）。この 24 例中 6 例が、肝機能障害試験に参加していた（1 例は肝機能正常群、2 例は軽度肝機能障害群、3 例は中等度肝機能障害群）。このうち 23 例では ALP 値の同時上昇（全例で基準値上限の 2 倍超）も認められた。病歴、病勢進行、ALP 値上昇との時間的関連性、及びその他の要因を詳細に検討した結果、全 23 例で ALT 値及びビリルビン値の上昇について他の理由による説明が可能で、概して閉塞性の原因又は肝臓での病勢進行を含む癌の進行が示唆された。

肝機能検査値の上昇を胆道系有害事象／肝関連の生化学検査値異常の有害事象と併せて検討した結果、オラパリブを投与した患者集団で DILI のリスクは特定されなかった。

DCO2

OlympiA 試験のデータ及び 300 mg 1 日 2 回併合データについて、ALT 値及び AST 値の分類（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）により要約した（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.8.4.1 及び表 2.7.4.1.8.4.2 参照）。

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇（300 mg 1 日 2 回併合データ）

ALT/AST 値及びビリルビン値の同時上昇について、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。3,155 例中 25 例では、治験薬投与期間中に ALP 値に関係なく AST 値又は ALT 値のいずれかが基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超に上昇していた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.8.5 参照）。この 25 例中 6 例が、肝機能障害試験に参加していた（1 例は肝機能正常群、2 例は軽度肝機能障害群、3 例は中等度肝機能障害群）。このうち 23 例では ALP 値の同時上昇（全例で基準値上限の 2 倍超）も認められた。病歴、病勢進行、ALP 値上昇との時間的関連性、及びその他の要因を詳細に検討した結果、全 23 例で ALT 値及びビリルビン値の上昇について他の理由による説明が可能で、概して閉塞性の原因又は肝臓での病勢進行を含む癌の進行が示唆された。

肝機能検査値の上昇を胆道系有害事象／肝関連の生化学検査値異常の有害事象と併せて検討した結果、オラパリブを投与した患者集団で DILI のリスクは特定されなかった。

2.7.4.5.2.2 腎機能障害の可能性の評価

臨床プログラムから得られた全てのデータを検討した結果、オラパリブが腎機能障害を誘発することを示唆するエビデンスは得られなかった。

DCO1

OlympiA 試験及び 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って、腎機能検査値データを詳細に検討した。OlympiA 試験のクレアチニン値データを治験総括報告書に示す（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.6、図 14.3.6.43、及び図 14.3.6.44 参照）。これらのデータを腎障害に関連する有害事象／腎関連の生化学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）には変動は認められていない。オラパリブ投与により認められるクレアチニンのわずかな増加は、投与後速やか

に発現する軽度な変動であり、オラパリブの投与を中止するとベースライン値に回復する。この所見は、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であることと矛盾のないものである。

OlympiA 試験では、ベースラインから投与 2 週目までのクレアチニン値の変化量の中央値は、オラパリブ群で 8.8 μmol/L の上昇が認められ、プラセボ群で変化は認められなかった。その後、オラパリブ群ではクレアチニン値の中央値は安定した推移を示した（ほとんどの時点で変化量の中央値は 8.8～9.0 μmol/L）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.6 参照）。

OlympiA 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は、データが得られている患者 898 例中 886 例（98.7%）で正常、898 例中 12 例（1.3%）で CTCAE グレード 1 であり、CTCAE グレード 2 以上の患者はいなかった。投与期間中のクレアチニン値は、898 例中 146 例（16.3%）で CTCAE グレードの 1 段階の悪化（ほとんどが正常からグレード 1 への変化）、898 例中 3 例（0.3%）で CTCAE グレードの 2 段階の悪化が認められた。ベースラインは正常で、投与期間中に CTCAE グレード 3 又は 4 への変化が認められた患者は[redacted]。OlympiA 試験のプラセボ群では、ベースラインのクレアチニン値は、データが得られている患者 893 例中 878 例（98.3%）で正常、893 例中 15 例（1.7%）で CTCAE グレード 1 であり、CTCAE グレード 2 以上の患者はいなかった。投与期間中のクレアチニン値は、893 例中 50 例（5.6%）で CTCAE グレードの 1 段階の悪化（全例で正常からグレード 1 への変化）、893 例中 1 例（0.1%）で CTCAE グレードの 2 段階の悪化が認められた。ベースラインは正常で、CTCAE グレード 3 への変化が認められた患者はおらず、[redacted] CTCAE グレード 4 [redacted]（表 55）。

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、クレアチニン値の CTCAE グレードの変化を示した患者の割合は、OlympiA 試験の患者と比較して 300 mg 1 日 2 回併合データの患者で高かった。300 mg 1 日 2 回併合データのオラパリブ群では、ベースラインのクレアチニン値は、94.1%の患者で正常、5.4%の患者で CTCAE グレード 1、0.3%の患者で CTCAE グレード 2 であり、CTCAE グレード 3 の患者はいなかったが、0.2%の患者で CTCAE グレード 4 であった。投与期間中のクレアチニン値は、3,021 例中 2,422 例（80.2%）で CTCAE グレードの 1 段階の悪化（3,021 例中 2,358 例［78.1%］で正常からグレード 1 への変化、3,021 例中 63 例［2.1%］でグレード 1 から 2 への変化、3,021 例中 1 例［0%］でグレード 2 から 3 への変化）が認められ、3,021 例中 401 例（13.3%）で CTCAE グレードの 2 段階の悪化（全例で正常からグレード 2 への変化）、3,021 例中 10 例（0.3%）で CTCAE グレードの 3 段階の悪化（3,021 例中 9 例［0.3%］で正常からグレード 3 への変化、3,021 例中 1 例［0%］でグレード 1 から 4 への変化）、3,021 例中 3 例（0.1%）で CTCAE グレードの 4 段階の悪化が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.8.2 参照）。

DCO2

OlympiA 試験及び 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って、腎機能検査値データを詳細に検討した。OlympiA 試験のクレアチニン値データを第 5 部 3.5.3 項、Safety Update の表 14.3.4.6、図 14.3.6.43、及び図 14.3.6.44 に示す。これらのデータを腎障害に関連する有害事象／腎関連の生化学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）には変動は認められていない。オラパリブ投与により認められるクレアチニンのわずかな増加は、投与後速やかに発現する軽度な変動であり、オラパリブの投与を中止するとベースライン値に回復する。この所見は、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であることと矛盾のないものである。

OlympiA 試験では、ベースラインから投与 2 週目までのクレアチニン値の変化量の中央値は、オラパリブ群で 8.8 µmol/L の上昇が認められ、プラセボ群で変化は認められなかった。その後、オラパリブ群ではクレアチニン値の中央値は安定した推移を示した（ほとんどの時点で変化量の中央値は 8.8～9.0 µmol/L）（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.4.6 参照）。

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、クレアチニン値の CTCAE グレードの変化を示した患者の割合は、OlympiA 試験の患者と比較して 300 mg 1 日 2 回併合データの患者で高かった。300 mg 1 日 2 回併合データのオラパリブ群では、ベースラインのクレアチニン値は、94.2%の患者で正常、5.2%の患者で CTCAE グレード 1、0.3%の患者で CTCAE グレード 2 であり、CTCAE グレード 3 の患者はいなかったが、0.1%の患者で CTCAE グレード 4 であった。投与期間中のクレアチニン値は、3,129 例中 2,515 例（80.4%）で CTCAE グレードの 1 段階の悪化（3,129 例中 2,451 例［78.3%］で正常からグレード 1 への変化、3,129 例中 63 例［2.0%］でグレード 1 から 2 への変化、3,129 例中 1 例［0%］でグレード 2 から 3 への変化）が認められ、3,129 例中 412 例（13.2%）で CTCAE グレードの 2 段階の悪化（全例で正常からグレード 2 への変化）、3,129 例中 10 例（0.3%）で CTCAE グレードの 3 段階の悪化（3,129 例中 9 例［0.3%］で正常からグレード 3 への変化、3,129 例中 1 例［0%］でグレード 1 から 4 への変化）、3,129 例中 4 例（0.1%）で CTCAE グレードの 4 段階の悪化が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update 表 2.7.4.1.8.2 参照）。

2.7.4.6　オラパリブの副作用

2.7.4.6.1　オラパリブの副作用の解析

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りオラパリブの副作用として特定した有害事象について、更に詳細に検討した（アストラゼネカ社の副作用特定プロセスについては、第 2 部「臨床に関する概括評価」2.5 項を参照）。

本項での要約は、OlympiA 試験の安全性解析対象集団のオラパリブ群から得られたオラパリブの既知の副作用のデータに重点を置いて記載するが、比較のために 300 mg 1 日 2 回併合データも記載する。

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る。概して、報告された貧血に関連した事象は、オラパリブの用量調節及び標準的な支持療法により管理可能であり、貧血によりオラパリブの投与中止に至ることは稀である。

OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データでの貧血（基本語の貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、及び赤血球数減少からなるグループ化事象）の発現状況を表 38 に示す。

DCO1

OlympiA 試験では、貧血（グループ化事象）の発現割合は、全 CTCAE グレードでプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（貧血、赤血球減少症、及び赤血球数減少の基本語が報告された）。貧血の大部分は最大 CTCAE グレードが 1 又は 2 であったが、CTCAE グレード 3 以上の貧血の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。CTCAE グレード 4 の貧血は、オラパリブ群 4 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]）で認められ、プラセボ群では認められなかった。CTCAE グレード 5 の貧血は報告されなかった（第 5 部 3.5.1

項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1、付録 16.2.5.1、付録 16.2.7.1、付録 16.2.8.1.1、及び付録 16.2.8.2 並びに社内資料参照）。

- 被験者番号 [redacted] は、投与 88 日目に重篤な CTCAE グレード 4 の貧血を発現し、発現時のヘモグロビン値は 39 g/L（実施医療機関の基準値範囲：119～159 g/L）であった。患者は、投与 88 日目に輸血（全血）を受け、オラパリブを休薬し、6 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 84 日目に重篤な CTCAE グレード 4 の貧血を発現し、発現時のヘモグロビン値は 71 g/L（実施医療機関の基準値範囲：120～160 g/L）であった。患者は、投与 84 日目に輸血（全血）を受け、オラパリブを休薬し、3 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 60 日目に CTCAE グレード 4（発現時はグレード 2）の貧血を発現し、発現時のヘモグロビン値は 96 g/L（実施医療機関の基準値範囲：115～150 g/L）であった。患者は、輸血を受けず、オラパリブを休薬及び減量し、60 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 88 日目に CTCAE グレード 4 の貧血を発現し、発現時のヘモグロビン値は 63 g/L（実施医療機関の基準値範囲：120～160 g/L）であった。患者は、投与 92 日目及び 95 日目に輸血（赤血球）を受け、オラパリブを休薬及び減量し、11 日後に回復した。

OlympiA 試験のオラパリブ群では、貧血（グループ化事象）により休薬に至った患者の割合は 11.3%、減量に至った患者の割合は 8.0%であった。重篤な有害事象として報告された貧血の発現割合は低く、貧血により投与中止に至った患者の割合は低かった（表 38）。

OlympiA 試験での貧血の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。全ての有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

OlympiA 試験では、曝露期間で調整した貧血の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（1,000 人・年あたり、オラパリブ群 314 件、プラセボ群 41 件）（表 10）。

貧血は、オラパリブ投与開始後早期、概ね 100 日以内に発現したものの（初回発現までの期間の中央値は 1.89 カ月［第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.15.1 及び表 14.3.2.3 参照］）、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（図 1）。貧血（グループ化事象）の初回発現までの生命表プロットは、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書の図 14.3.6.9 を参照のこと。

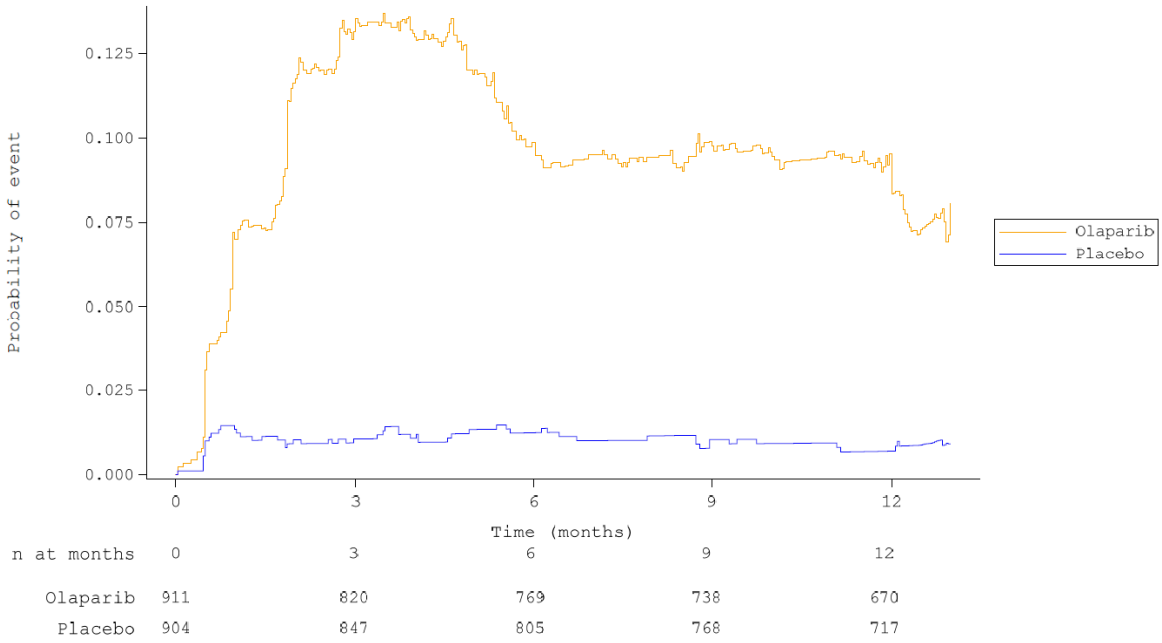


図 1　　貧血（グループ化事象）の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

グループ化事象に含まれる基本語：貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、及び赤血球数減少

Prevalence of AEs that started after first dose whilst on actual treatment received.

This plot provides information on the extent to which the events may have been an ongoing burden to patients and when events were likely to occur relative to treatment.

The prevalence at time t after first dose of study treatment was calculated as the number of patients experiencing an event divided by the number of patients receiving study treatment or in safety follow-up at time t; generally, t was categorised by each day after dosing.

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

Safety follow-up is defined as the minimum of (30 days following last dose of study treatment, withdrawal, death).

AE = Adverse event; n = Number of patients with AE; t = Time.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.3 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

OlympiA 試験のオラパリブ群で貧血を発現した 216 例中 202 例（93.5%）で、最初に発現した貧血は消失し、消失までの期間の中央値は 2.38 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.3 参照）。

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群では、DCO1 より後に貧血が新たに 1 例で認められた。貧血（グループ化事象）により休薬に至った患者の割合は 11.4%、減量に至った患者の割合は 8.5%であった。重篤な有害事象として報告された貧血の発現割合は低く、貧血により投与中止に至った患者の割合は低かった（表 38）。

OlympiA 試験での貧血の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。全ての有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

表 38　貧血（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	216 (23.7)	217 (23.8)	35 (3.9)	35 (3.9)	1,110 (35.2)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	79 (8.7)	79 (8.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	466 (14.8)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	15 (1.6)	15 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	142 (4.5)
Any AE leading to dose interruption of treatment	103 (11.3)	104 (11.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	517 (16.4)
Any AE leading to dose reduction of treatment	73 (8.0)	77 (8.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	354 (11.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	16 (1.8)	16 (1.8)	0	0	67 (2.1)

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

グループ化事象に含まれる基本語：貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、及び赤血球数減少

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.4a、及び表 2.7.4.1.5.2.4b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.4a 及び表 2.7.4.1.5.2.4b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

ヘモグロビンの臨床検査値異常：OlympiA 試験

DCO1

OlympiA 試験では、CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値はいずれの投与群でも報告されなかった（表 39）。ヘモグロビン値の CTCAE グレードの 2 段階以上の低下が認められた患者は、オラパリブ群 899 例中 143 例（15.9%）、プラセボ群 895 例中 13 例（1.5%）であった。

DCO2

OlympiA 試験では、CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値はいずれの投与群でも報告されなかった（表 39）。ヘモグロビン値の CTCAE グレードの 2 段階以上の低下が認められた患者は、オラパリブ群 899 例中 144 例（16.0%）、プラセボ群 895 例中 13 例（1.5%）であった。

表 39　ヘモグロビン値に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Baseline CTCAE grade [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
		0	1	2	3	4
Olaparib 300 mg bd (N=911) 27 Mar 2020 DCO						
0	733 (81.5)	310 (34.5)	293 (32.6)	72 (8.0)	58 (6.5)	0
1	160 (17.8)	7 (0.8)	115 (12.8)	25 (2.8)	13 (1.4)	0
2	6 (0.7)	0	1 (0.1)	4 (0.4)	1 (0.1)	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	899 (100)	317 (35.3)	409 (45.5)	101 (11.2)	72 (8.0)	0
Olaparib 300 mg bd (N=911) 12 Jul 2021 DCO						
0	733 (81.5)	309 (34.4)	293 (32.6)	73 (8.1)	58 (6.5)	0
1	160 (17.8)	6 (0.7)	116 (12.9)	25 (2.8)	13 (1.4)	0
2	6 (0.7)	0	1 (0.1)	4 (0.4)	1 (0.1)	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	899 (100)	315 (35.0)	410 (45.6)	102 (11.3)	72 (8.0)	0
Placebo (N=904) 27 Mar 2020 DCO						
0	751 (83.9)	591 (66.0)	150 (16.8)	5 (0.6)	5 (0.6)	0
1	142 (15.9)	26 (2.9)	107 (12.0)	6 (0.7)	3 (0.3)	0
2	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	895 (100)	617 (68.9)	259 (28.9)	11 (1.2)	8 (0.9)	0
Placebo (N=904) 12 Jul 2021 DCO						
0	751 (83.9)	591 (66.0)	150 (16.8)	5 (0.6)	5 (0.6)	0
1	142 (15.9)	25 (2.8)	108 (12.1)	6 (0.7)	3 (0.3)	0
2	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	895 (100)	616 (68.8)	260 (29.1)	11 (1.2)	8 (0.9)	0

[a] Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

[b] Patients with a baseline value and at least one on-treatment value. Percentages were calculated using the number of patients with a baseline value and a post-baseline value.

[c] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

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

貧血の治療

DCO1

貧血（単一基本語）を発現した患者のうち、貧血に対する治療を受けた患者は、OlympiA 試験のオラパリブ群 216 例中 89 例（41.2%）、プラセボ群 35 例中 12 例（34.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.7.2 参照）。併用薬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 44 例（4.8%）、プラセボ群 1 例（0.1%）であり、その他の抗貧血製剤を投与された患者は、オラパリブ群 4 例（0.4%）であり、プラセボ群にはいなかった（表 40）。また、OlympiA 試験において、輸血は併用療法、又は投与期間中若しくは 30 日間の追跡調査期間中の処置として報告されたことから、輸血を受けた患者は、オラパリブ群 53 例（5.8%）、プラセボ群 8 例（0.9%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 2834.1、付録 16.1.13 参照）。

DCO2

貧血（単一基本語）を発現した患者のうち、貧血に対する治療を受けた患者は、OlympiA 試験のオラパリブ群 217 例中 90 例（41.5%）、プラセボ群 35 例中 12 例（34.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.7.2 参照）。併用薬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 46 例（5.0%）、プラセボ群 4 例（0.4%）であり、その他の抗貧血製剤を投与された患者は、オラパリブ群 5 例（0.5%）、プラセボ群 1 例（0.1%）であった（表 40）。また、OlympiA 試験において、輸血は併用療法、又は投与期間中若しくは 30 日間の追跡調査期間中の処置として報告されたことから、輸血を受けた患者は、オラパリブ群 53 例（5.8%）、プラセボ群 8 例（0.9%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2999.1 参照）。

表 40　　血液製剤の使用状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with selected concomitant medication [a]	44 (4.8)	46 (5.0)	1 (0.1)	4 (0.4)
Blood cells, packed human	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Blood, whole	23 (2.5)	23 (2.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
Red blood cells	18 (2.0)	20 (2.2)	0	2 (0.2)
Red blood cells, concentrated	1 (0.1)	3 (0.3)	0	1 (0.1)
Red blood cells, leucocyte depleted	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Other antianemic preparations [b]	4 (0.4)	5 (0.5)	0	1 (0.1)
Epoetin alfa	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Erythropoietin	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Erythropoietin human	2 (0.2)	3 (0.3)	0	1 (0.1)
Patients with selected concomitant medication [a] or other antianemic preparations [b]	47 (5.2)	51 (5.6)	1 (0.1)	6 (0.7)
Patients with a blood transfusion and/or another antianemic preparation and CTCAE Grade ≥2 haemoglobin	46 (5.0)	50 (5.5)	0	3 (0.3)
Patients with a blood transfusion and/or another antianemic preparation and an AE of anaemia (grouped term)	47 (5.2)	51 (5.6)	1 (0.1)	5 (0.6)

[a] Red blood cell products and whole blood transfusions within ATC codes B05A and B05AX.

[b] Other antianemic preparations within ATC code B03XA.

Patients with multiple medications were counted once for each ATC class/medication name.

AE = Adverse event; ATC = Anatomic therapeutic classification; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.10.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.10.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

これらのデータは、OlympiA 試験の患者のうち貧血の治療を必要とした患者の割合が、CTCAE グレード 3 以上の貧血を発現した患者の割合と同程度であることを示している。

2.7.4.6.1.2　好中球減少症

好中球減少症は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。概して、報告された好中球減少症に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データでの好中球減少症（基本語の無顆粒球症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、及び好中球数減少からなるグループ化事象）の発現状況を表 41 に示す。

DCO1

OlympiA 試験では、好中球減少症（グループ化事象）の発現割合は、全 CTCAE グレードでプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（発熱性好中球減少症及び好中球数減少の基本語が報告された）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）。好中球減少症の大部分は CTCAE グレード 2 以下であり、オラパリブ群の CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は低かった。CTCAE グレード 4 の好中球減少症は、オラパリブ群 6 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]）で認められ、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 及び付録 16.2.7.1 参照）。

- 被験者番号 [redacted] は、投与 84 日目に CTCAE グレード 4 の好中球数減少を発現し、オラパリブの投与を中止し、27 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 85 日目に重篤な CTCAE グレード 4 の好中球数減少を発現し、オラパリブの投与を中止し、11 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 88 日目に CTCAE グレード 4 の好中球数減少を発現し、オラパリブを休薬及び減量し、16 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 28 日目に CTCAE グレード 4 の好中球数減少を発現し、オラパリブを休薬及び減量し、29 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、投与 29 日目に CTCAE グレード 4 の好中球数減少を発現し、オラパリブを休薬及び減量し、8 日後に回復した。
- 被験者番号 [redacted] は、追跡調査期間中の投与 372 日目に重篤な CTCAE グレード 4 の発熱性好中球減少症を発現し、5 日後に回復した。発熱性好中球減少症を発現した時点で、患者は、対側浸潤性乳癌の再発に対してカルボプラチン（投与 358 日目～）及びゲムシタビン（投与 358 日目～365 日目）の抗癌療法の後治療を受けていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　14.4 項参照）。

OlympiA 試験のオラパリブ群では、好中球減少症により休薬に至った患者の割合は 6.0%、減量に至った患者の割合は 4.4%であった。好中球減少症により減量又は投与中止に至った患者は稀であり、重篤な有害事象として報告された好中球減少症の発現割合は低かった（表 41）。

OlympiA 試験での好中球減少症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブ投与後の好中球減少症の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

好中球減少症（グループ化事象）の発現とオラパリブの投与期間の長さの間に関連性は認められなかった。OlympiA 試験のオラパリブ群では、好中球減少症の初回発現は、12 カ月の試験期間を通して認められた（初回発現までの期間の中央値は 1.87 カ月）。オラパリブ群で好中球減少症を発現した 149 例中 145 例（97.3%）で、最初に発現した好中球減少症は消失し、消失までの期間の中央値は 0.95 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.4 参照）。

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群では、DCO1 より後に好中球減少症が新たに 1 例で認められた。オラパリブ群で好中球減少症により休薬に至った患者の割合は 6.0%、減量に至った患者の割合は

4.7%であった。好中球減少症により減量又は投与中止に至った患者は稀であり、重篤な有害事象として報告された好中球減少症の発現割合は低かった（表 41）。

OlympiA 試験での好中球減少症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブ投与後の好中球減少症の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 41　好中球減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	149 (16.4)	150 (16.5)	60 (6.6)	60 (6.6)	536 (17.0)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	47 (5.2)	48 (5.3)	7 (0.8)	7 (0.8)	183 (5.8)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	1 (0.0)
Any SAE (including events with outcome=death)	4 (0.4)	4 (0.4)	0	0	23 (0.7)
Any AE leading to dose interruption of treatment	55 (6.0)	55 (6.0)	6 (0.7)	6 (0.7)	211 (6.7)
Any AE leading to dose reduction of treatment	40 (4.4)	43 (4.7)	6 (0.7)	6 (0.7)	95 (3.0)
Any AE leading to discontinuation of treatment	10 (1.1)	10 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	22 (0.7)

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

グループ化事象に含まれる基本語：無顆粒球症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、及び好中球数減少

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1 及び表 2.7.4.1.5.2.13b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.13a 及び表 2.7.4.1.5.2.13b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

好中球数の臨床検査値異常：OlympiA 試験

DCO1

オラパリブ群で CTCAE グレード 4 の好中球数が報告された患者の割合は低かった（0.7%）（表 42）。投与期間を通して好中球数の中央値は基準値下限を上回っていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.27 参照）。絶対好中球数の CTCAE グレードの 2 段階

以上の低下が認められた患者は、オラパリブ群 893 例中 169 例（18.9%）、プラセボ群 894 例中 68 例（7.6%）であった。

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群では、DCO1 より後に好中球数の最大 CTCAE グレードに変化は認められなかった。オラパリブ群で CTCAE グレード 4 の好中球数が報告された患者の割合は低かった（0.7%）（表 42）。投与期間を通して好中球数の中央値は基準値下限を上回っていた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　図 14.3.6.27 参照）。絶対好中球数の CTCAE グレードの 2 段階以上の低下が認められた患者は、オラパリブ群 893 例中 169 例（18.9%）、プラセボ群 894 例中 68 例（7.6%）であった。

表 42　　好中球数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Baseline CTCAE grade [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
		0	1	2	3	4
Olaparib 300 mg bd (N=911) 27 Mar 2020 DCO						
0	803 (89.9)	528 (59.1)	121 (13.5)	113 (12.7)	37 (4.1)	4 (0.4)
1	77 (8.6)	13 (1.5)	20 (2.2)	30 (3.4)	13 (1.5)	1 (0.1)
2	12 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)
3	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	893 (100)	544 (60.9)	143 (16.0)	148 (16.6)	52 (5.8)	6 (0.7)
Olaparib 300 mg bd (N=911) 12 Jul 2021 DCO						
0	803 (89.9)	528 (59.1)	121 (13.5)	113 (12.7)	37 (4.1)	4 (0.4)
1	77 (8.6)	13 (1.5)	20 (2.2)	30 (3.4)	13 (1.5)	1 (0.1)
2	12 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)
3	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	893 (100)	544 (60.9)	143 (16.0)	148 (16.6)	52 (5.8)	6 (0.7)
Placebo (N=904) 27 Mar 2020 DCO						
0	808 (90.4)	634 (70.9)	109 (12.2)	59 (6.6)	5 (0.6)	1 (0.1)
1	72 (8.1)	20 (2.2)	21 (2.3)	28 (3.1)	3 (0.3)	0
2	14 (1.6)	2 (0.2)	0	11 (1.2)	1 (0.1)	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	894 (100)	656 (73.4)	130 (14.5)	98 (11.0)	9 (1.0)	1 (0.1)
Placebo (N=904) 12 Jul 2021 DCO						
0	808 (90.4)	634 (70.9)	109 (12.2)	59 (6.6)	5 (0.6)	1 (0.1)
1	72 (8.1)	20 (2.2)	21 (2.3)	28 (3.1)	3 (0.3)	0
2	14 (1.6)	2 (0.2)	0	11 (1.2)	1 (0.1)	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	894 (100)	656 (73.4)	130 (14.5)	98 (11.0)	9 (1.0)	1 (0.1)

[a] Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

[b] Patients with a baseline value and at least one on-treatment value. Percentages were calculated using the number of patients with a baseline value and a post-baseline value.

[c] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

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

好中球減少症の治療

DCO1

好中球減少症を発現した患者のうち、好中球減少症に対する治療を受けた患者は、オラパリブ群 149 例中 27 例（18.1%）、プラセボ群 60 例中 8 例（13.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.7.2 参照）。コロニー刺激因子を使用した患者は、オラパリブ群 16 例（1.8%）、プラセボ群 2 例（0.2%）のみであり（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.10.2 参照）、好中球減少症はオラパリブの用量調節及び支持療法により効果的に管理可能であることが示された。

DCO2

好中球減少症を発現した患者のうち、好中球減少症に対する治療を受けた患者は、オラパリブ群 150 例中 27 例（18.0%）、プラセボ群 60 例中 8 例（13.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.7.2 参照）。コロニー刺激因子を使用した患者は、オラパリブ群 19 例（2.1%）、プラセボ群 4 例（0.4%）のみであった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.10.2 参照）。

2.7.4.6.1.3 血小板減少症

血小板減少症は、オラパリブ単独投与の副作用として特定された事象である。概して、報告された血小板減少症に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データでの血小板減少症（基本語の血小板数減少、血小板生成減少、血小板クリット減少、及び血小板減少症からなるグループ化事象）の発現状況を表 43 に示す。

DCO1

OlympiA 試験では、血小板減少症（グループ化事象）の発現割合は、全 CTCAE グレードでプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（基本語の血小板数減少及び血小板減少症が報告された）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）。血小板減少症の大部分は CTCAE グレードが 2 以下であり、オラパリブ群で CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症の発現割合は低く、CTCAE グレード 4 の血小板減少症は認められなかった。

血小板減少症により休薬又は減量に至った患者の割合は低く、投与中止に至った事象は稀であった。オラパリブ群で重篤な有害事象として報告された血小板減少症はなかった（表 43）。

OlympiA 試験での血小板減少症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。全ての有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

血小板減少症（グループ化事象）の発現とオラパリブの投与期間の長さの間に関連性は認められなかった。OlympiA 試験のオラパリブ群では、血小板減少症の初回発現は、12 カ月の試験期間を通して認められた（初回発現までの期間の中央値は 1.86 カ月）。オラパリブ群で血小板減少症を発現した 38 例中 33 例（86.8%）で、最初に発現した血小板減少症は消失し、消失までの期間の中央値は 1.58 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.5 参照）。

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群では、DCO1 より後に血小板減少症の発現割合に変化は認められなかった。血小板減少症により休薬又は減量に至った患者の割合は低く、投与中止に至った事象は稀であった。オラパリブ群で重篤な有害事象として報告された血小板減少症はなかった（表 43）。

OlympiA 試験での血小板減少症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。全ての有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

表 43　血小板減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 July 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 July 2021 DCO	12 July 2021 DCO
Any AE	38 (4.2)	38 (4.2)	11 (1.2)	12 (1.3)	299 (9.5)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	66 (2.1)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	16 (0.5)
Any AE leading to dose interruption of treatment	6 (0.7)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	85 (2.7)
Any AE leading to dose reduction of treatment	6 (0.7)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	35 (1.1)
Any AE leading to discontinuation of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	23 (0.7)

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

グループ化事象に含まれる基本語：血小板数減少、血小板生成減少、血小板クリット減少、及び血小板減少症

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.15a、及び表 2.7.4.1.5.2.15b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.15a 及び表 2.7.4.1.5.2.15b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

血小板数の臨床検査値異常：OlympiA 試験

DCO1

血小板数の CTCAE グレードの 2 段階以上の低下が認められた患者は、オラパリブ群 899 例中 12 例（1.3%）、プラセボ群 895 例中 7 例（0.8%）であった（表 44）。投与期間を通して血小板数の中央値は基準値下限を上回っていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.21 参照）。

DCO2

OlympiA 試験のオラパリブ群では、DCO1 より後に血小板数の最大 CTCAE グレードに変化は認められなかった。血小板数の CTCAE グレードの 2 段階以上の低下が認められた患者は、オラパリブ群 899 例中 12 例（1.3%）、プラセボ群 895 例中 7 例（0.8%）であった（表 44）。投与期間を通して血小板数の中央値は基準値下限を上回っていた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　図 14.3.6.21 参照）。

表 44　　血小板数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Baseline CTCAE grade [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
		0	1	2	3	4
Olaparib 300 mg bd (N=911) 27 Mar 2020 DCO						
0	859 (95.6)	754 (83.9)	94 (10.5)	9 (1.0)	0	2 (0.2)
1	40 (4.4)	6 (0.7)	32 (3.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	899 (100)	760 (84.5)	126 (14.0)	10 (1.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
Olaparib 300 mg bd (N=911) 12 Jul 2021 DCO						
0	859 (95.6)	754 (83.9)	94 (10.5)	9 (1.0)	0	2 (0.2)
1	40 (4.4)	6 (0.7)	32 (3.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	899 (100)	760 (84.5)	126 (14.0)	10 (1.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
Placebo (N=904) 27 Mar 2020 DCO						
0	870 (97.2)	823 (92.0)	41 (4.6)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
1	25 (2.8)	5 (0.6)	19 (2.1)	0	1 (0.1)	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	895 (100)	828 (92.5)	60 (6.7)	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)
Placebo (N=904) 12 Jul 2021 DCO						
0	870 (97.2)	823 (92.0)	41 (4.6)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
1	25 (2.8)	5 (0.6)	19 (2.1)	0	1 (0.1)	0
2	0	0	0	0	0	0

表 44　血小板数に関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

Baseline CTCAE grade [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
		0	1	2	3	4
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	895 (100)	828 (92.5)	60 (6.7)	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)

[a] Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

[b] Patients with a baseline value and at least one on-treatment value. Percentages were calculated using the number of patients with a baseline value and a post-baseline value.

[c] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

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

血小板減少症の治療

DCO1

血小板減少症を発現した患者のうち、血小板減少症に対する治療を受けた患者は、オラパリブ群 38 例中 4 例（10.5%）、プラセボ群 11 例中 1 例（9.1%）であり（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.7.2 参照）、血小板減少症はオラパリブの用量調節及び支持療法により効果的に管理可能であることが示された。

DCO2

血小板減少症を発現した患者のうち、血小板減少症に対する治療を受けた患者は、オラパリブ群 38 例中 4 例（10.5%）、プラセボ群 12 例中 1 例（8.3%）であり（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.7.2 参照）、血小板減少症はオラパリブの用量調節及び支持療法により効果的に管理可能であることが示された。

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。概して、報告されたリンパ球減少症に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験でのリンパ球減少症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブ投与後のリンパ球減少症の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた（表 45）。

表 45　リンパ球減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	63 (6.9)	64 (7.0)	15 (1.7)	15 (1.7)	180 (5.7)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	11 (1.2)	12 (1.3)	0	0	41 (1.3)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose interruption of treatment	[redacted]				24 (0.8)
Any AE leading to dose reduction of treatment					6 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0	0	1 (0.0)

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

グループ化事象に含まれる基本語：B リンパ球数減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、及び T リンパ球数減少

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.14a、及び表 2.7.4.1.5.2.14b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.14a 及び表 2.7.4.1.5.2.14b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。概して、オラパリブ単独投与で報告された白血球減少症に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データでの白血球減少症（基本語の白血球減少症及び白血球数減少からなるグループ化事象）の発現状況を表 46 に示す。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での白血球減少症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブ投与後の白血球減少症の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 46　白血球減少症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	153 (16.8)	154 (16.9)	54 (6.0)	54 (6.0)	432 (13.7)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	27 (3.0)	27 (3.0)	3 (0.3)	3 (0.3)	83 (2.6)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	4 (0.1)
Any AE leading to dose interruption of treatment	33 (3.6)	34 (3.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	111 (3.5)
Any AE leading to dose reduction of treatment	16 (1.8)	17 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.3)	44 (1.4)
Any AE leading to discontinuation of treatment	6 (0.7)	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	11 (0.3)

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

グループ化事象に含まれる基本語：白血球減少症及び白血球数減少

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.16a、及び表 2.7.4.1.5.2.16b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.16a 及び表 2.7.4.1.5.2.16b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。概して、オラパリブ単独投与で報告された疲労及び無力症に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、持続的であるが、オラパリブの投与中止に至るものではない。また、オラパリブの休薬又は減量が必要になることは少なく、一部はオラパリブの投与継続中に消失した。OlympiA 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（表 47）。

DCO1

OlympiA 試験では、疲労及び無力症（グループ化事象）の発現割合は、全 CTCAE グレードでプラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。疲労及び無力症の大部分は CTCAE グレード 2 以下であり、オラパリブ群の CTCAE グレード 3 以上の疲労及び無力症の発現割合は低かった。CTCAE グレード 4 の疲労又は無力症は、オラパリブ群 1 例（被験者番号 [redacted]）で認められ、プラセボ群では認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.27.3 及び付録 16.2.7.1 参照）。

- 被験者番号 [redacted] は、投与 4 日目に CTCAE グレード 4（発現時はグレード 2）の疲労を発現し、オラパリブの投与を中止し、58 日後に回復した。

OlympiA 試験のオラパリブ群では、1 例（被験者番号 [redacted]）に 5 件の重篤な疲労が認められ、その他にも 1 件の 8 日間の休薬に至った事象があったが、当該患者は各事象に対して治験薬を変更せず投与を継続した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.26.1、表 14.3.2.26.2、及び付録 16.2.5.1 参照）。治験薬の休薬、減量、又は投与中止に至った疲労及び無力症の発現割合は低かった。

OlympiA 試験での疲労及び無力症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブの既知の安全性プロファイルとも概ね一致していた。多くの有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

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、最初に発現した事象の大部分は投与開始から 1 カ月以内に報告された（発現までの期間の中央値は 0.53 カ月）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.18.1 及び表 14.3.2.6 参照）。疲労及び無力症の発現割合は 2 カ月前後で頭打ちとなり、それ以降に新たな発現例はほとんど報告されなかった（図 2）。

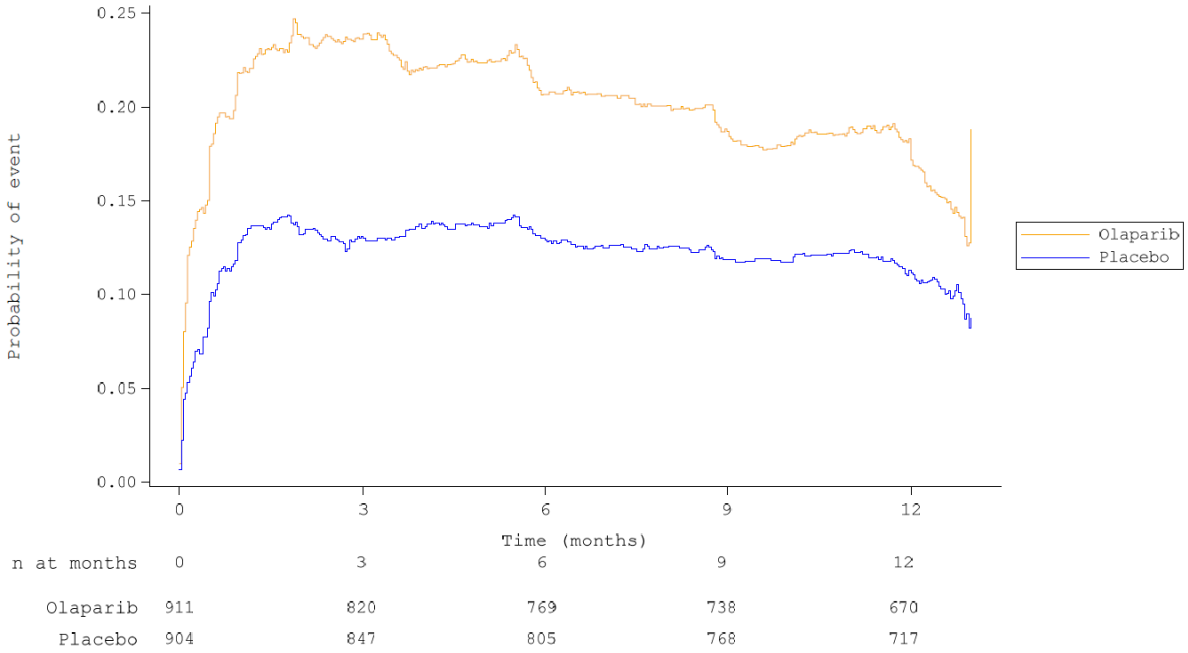


図 2　　疲労及び無力症の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

グループ化事象に含まれる基本語：疲労及び無力症

Prevalence of AEs that started after first dose whilst on actual treatment received.

This plot provides information on the extent to which the events may have been an ongoing burden to patients and when events were likely to occur relative to treatment.

The prevalence at time t after first dose of study treatment was calculated as the number of patients experiencing an event divided by the number of patients receiving study treatment or in safety follow-up at time t; generally, t was categorised by each day after dosing.

Includes AEs with an onset date between the date of first dose and 30 days following the date of last dose of study treatment.
Safety follow-up is defined as the minimum of (30 days following last dose of study treatment, withdrawal, death).
AE = Adverse Event; n = Number of patients with AE; t = Time.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.6 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

OlympiA 試験のオラパリブ群で疲労又は無力症を発現した 385 例中 300 例（77.9%）で、最初に発現した疲労又は無力症は消失し、消失までの期間の中央値は 3.40 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.6 参照）。

DCO2

OlympiA 試験では、治験薬の休薬、減量、又は投与中止に至った疲労及び無力症の発現割合は低かった。OlympiA 試験での疲労及び無力症の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブの既知の安全性プロファイルとも概ね一致していた。多くの有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

表 47　　疲労及び無力症の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	386 (42.4)	386 (42.4)	256 (28.3)	257 (28.4)	1,563 (49.5)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	16 (1.8)	16 (1.8)	6 (0.7)	6 (0.7)	111 (3.5)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	12 (0.4)
Any AE leading to dose interruption of treatment	27 (3.0)	26 (2.9)	9 (1.0)	9 (1.0)	120 (3.8)
Any AE leading to dose reduction of treatment	30 (3.3)	30 (3.3)	6 (0.7)	6 (0.7)	109 (3.5)
Any AE leading to discontinuation of treatment	13 (1.4)	15 (1.6)	4 (0.4)	4 (0.4)	34 (1.1)

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

グループ化事象に含まれる基本語：疲労及び無力症

Includes AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.3a、及び表 2.7.4.1.5.2.3b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.3a 及び表 2.7.4.1.5.2.3b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.7 悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、いずれもオラパリブ投与の副作用として特定された事象である。概して、報告された悪心及び嘔吐に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至ることは稀で、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1

OlympiA 試験では、悪心及び嘔吐の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（表 48）。悪心及び嘔吐の大部分は CTCAE グレード 1 又は 2 であり、オラパリブ群で投与中止に至った事象は稀であった。投与中止に至った悪心が認められたオラパリブ群 18 例のうち、CTCAE グレード 3 の事象は 2 例にみられ、両事象は消失した。その他の 16 例は CTCAE グレード 2（13 例）又はグレード 1（3 例）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書付録 14.3.2.27.3 参照）。

OlympiA 試験での悪心及び嘔吐の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブ投与後の悪心及び嘔吐の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。多くの有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での嘔吐の発現割合は低かった。

オラパリブ群では、悪心を発現した約 3 分の 1 の患者（519 例中 181 例［34.9%］）に嘔吐も報告された（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.7.1b 参照）。

悪心及び嘔吐の初回発現の累積発現プロット（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.13.1 及び図 14.3.6.14.1 参照）では、初回発現はオラパリブ投与開始後早期に発現し（図 3 及び図 4）、発現までの期間の中央値は、悪心が 0.13 カ月、嘔吐が 0.49 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.2 参照）。

OlympiA 試験のオラパリブ群で悪心を発現した 518 例中 471 例（90.9%）で、最初に発現した悪心は消失し、消失までの期間の中央値は 1.64 カ月であり、嘔吐を発現した 206 例中 199 例（96.9%）で、最初に発現した嘔吐は消失し、消失までの期間の中央値は 0.10 カ月であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.2 参照）。

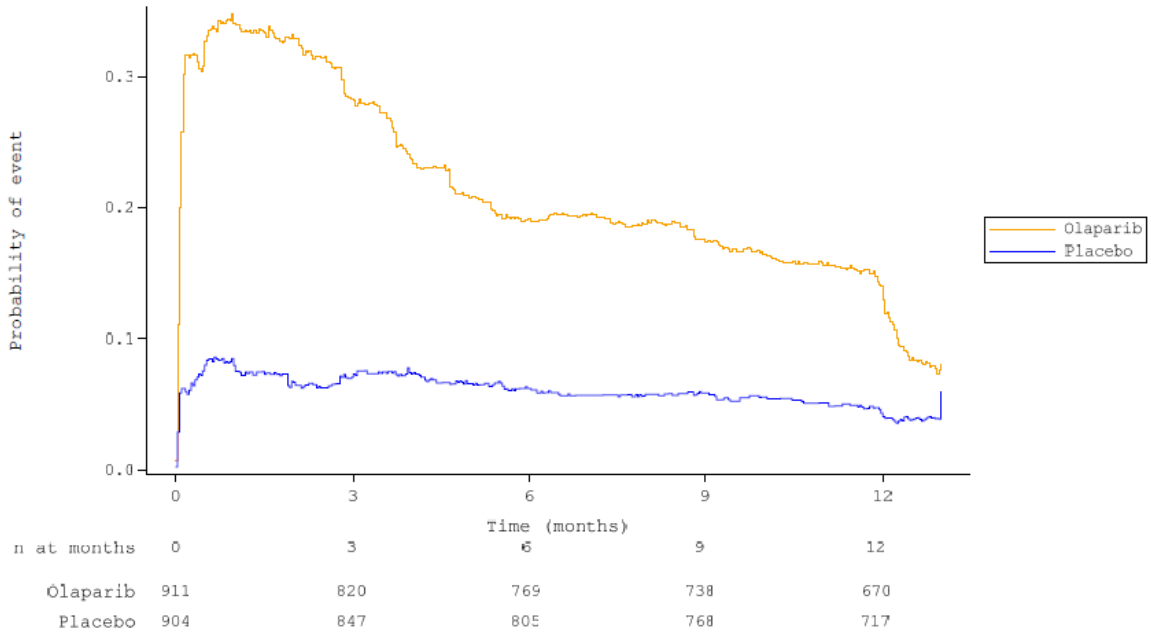


図 3　　悪心の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Prevalence of AEs that started after first dose whilst on actual treatment received.

This plot provides information on the extent to which the events may have been an ongoing burden to patients and when events were likely to occur relative to treatment.

The prevalence at time t after first dose of study treatment was calculated as the number of patients experiencing an event divided by the number of patients receiving study treatment or in safety follow-up at time t; generally, t was categorised by each day after dosing.

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

Safety follow-up is defined as the minimum of (30 days following last dose of study treatment, withdrawal, death).

AE = Adverse event; n = Number of patients with AE; t = Time.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.1 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

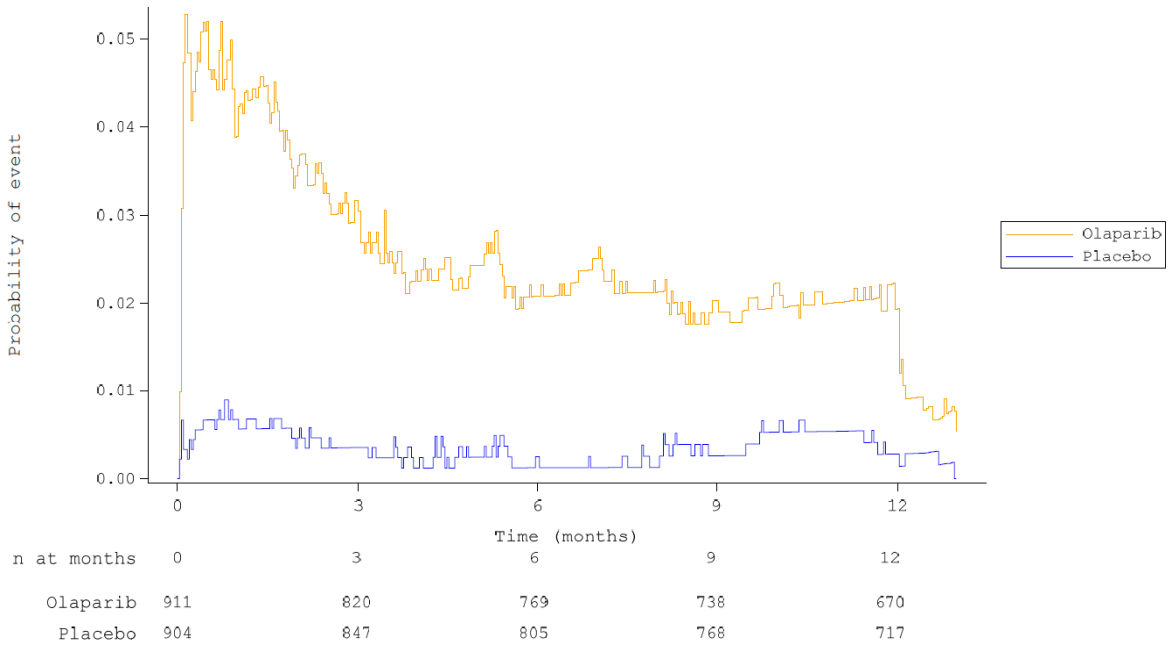


図 4　　嘔吐の経時的有病率プロット：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Prevalence of AEs that started after first dose whilst on actual treatment received.

This plot provides information on the extent to which the events may have been an ongoing burden to patients and when events were likely to occur relative to treatment.

The prevalence at time t after first dose of study treatment was calculated as the number of patients experiencing an event divided by the number of patients receiving study treatment or in safety follow-up at time t; generally, t was categorised by each day after dosing.

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

Safety follow-up is defined as the minimum of (30 days following last dose of study treatment, withdrawal, death).

AE = Adverse event; n = Number of patients with AE; t = Time.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　図 14.3.6.2 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

DCO2

OlympiA 試験では、悪心及び嘔吐の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった（表 48）。悪心及び嘔吐の大部分は CTCAE グレード 1 又は 2 であり、オラパリブ群で投与中止に至った事象は稀であった。投与中止に至った悪心が認められたオラパリブ群 19 例のうち、CTCAE グレード 3 の事象は 2 例にみられ、両事象は消失した。その他の 17 例は CTCAE グレード 2（14 例）又はグレード 1（3 例）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.27.3 参照）。

OlympiA 試験での悪心及び嘔吐の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し、オラパリブ投与後の悪心及び嘔吐の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。多くの有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での嘔吐の発現割合は低かった。

オラパリブ群では、悪心を発現した約 3 分の 1 の患者（519 例中 181 例［34.9%］）に嘔吐も報告された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.7.1b 参照）。

表 48　　悪心及び嘔吐の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients									
	悪心					嘔吐				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)			Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	519 (57.0)	519 (57.0)	211 (23.3)	212 (23.5)	1,842 (58.4)	206 (22.6)	206 (22.6)	74 (8.2)	74 (8.2)	904 (28.7)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	7 (0.8)	7 (0.8)	0	0	34 (1.1)	6 (0.7)	6 (0.7)	0	0	35 (1.1)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	10 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	17 (0.5)
Any AE leading to dose interruption of treatment	50 (5.5)	49 (5.4)	6 (0.7)	6 (0.7)	154 (4.9)	26 (2.9)	26 (2.9)	9 (1.0)	9 (1.0)	132 (4.2)
Any AE leading to dose reduction of treatment	43 (4.7)	43 (4.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	93 (2.9)	14 (1.5)	15 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)	37 (1.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	18 (2.0)	19 (2.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	34 (1.1)	7 (0.8)	7 (0.8)	0	0	18 (0.6)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.1a、表 2.7.4.1.5.2.1b、表 2.7.4.1.5.2.2a、及び表 2.7.4.1.5.2.2b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.1a、表 2.7.4.1.5.2.1b、表 2.7.4.1.5.2.2a、及び表 2.7.4.1.5.2.2b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

悪心及び嘔吐の治療

DCO1

悪心を発現した患者のうち治療を受けた患者は、オラパリブ群の約 3 分の 1 の 519 例中 183 例（35.3%）、プラセボ群 211 例中 60 例（28.4%）、嘔吐を発現した患者のうち治療を受けた患者は、オラパリブ群の約 4 分の 1 の 206 例中 47 例（22.8%）、プラセボ群 74 例中 17 例（23.0%）であり、オラパリブ群とプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

DCO2

悪心を発現した患者のうち治療を受けた患者は、オラパリブ群の約 3 分の 1 の 519 例中 183 例（35.3%）、プラセボ群 212 例中 60 例（28.3%）、嘔吐を発現した患者のうち治療を受けた患者は、オラパリブ群の約 4 分の 1 の 206 例中 47 例（22.8%）、プラセボ群 74 例中 17 例（23.0%）であり、オラパリブ群とプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update 表 2.7.4.1.7.2 参照）。

2.7.4.6.1.8 下痢

下痢は、オラパリブ単独投与の副作用として特定された事象である。概して、報告された下痢に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での下痢の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 49）、オラパリブ投与後の下痢の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 49　　下痢（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	160 (17.6)	160 (17.6)	124 (13.7)	124 (13.7)	703 (22.3)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	24 (0.8)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	5 (0.2)
Any AE leading to dose interruption of treatment	9 (1.0)	9 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	60 (1.9)
Any AE leading to dose reduction of treatment	6 (0.7)	6 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)	13 (0.4)
Any AE leading to discontinuation of treatment	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.2)

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

Includes AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.9a 及び表 2.7.4.1.5.2.9b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.9a 及び表 2.7.4.1.5.2.9b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。概して、報告された口内炎に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での口内炎の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 50）、オラパリブ投与後の口内炎の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 50　口内炎（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	93 (10.2)	93 (10.2)	41 (4.5)	41 (4.5)	256 (8.1)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	9 (0.3)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose interruption of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	11 (0.3)
Any AE leading to dose reduction of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	5 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)

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

グループ化事象に含まれる基本語：アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、及び口内炎

Includes AEs with an onset date between the date of first dose of continuous treatment and 30 days following the date of last dose of continuous treatment.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.
第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.12a、及び表 2.7.4.1.5.2.12b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.12a 及び表 2.7.4.1.5.2.12b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。概して、報告された消化不良に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での消化不良の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 51）、オラパリブ投与後の消化不良の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 51　　消化不良（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	55 (6.0)	55 (6.0)	37 (4.1)	37 (4.1)	282 (8.9)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose interruption of treatment	0	0	1 (0.1)	0	9 (0.3)
Any AE leading to dose reduction of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (0.1)
Any AE leading to discontinuation of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	4 (0.1)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.5a 及び表 2.7.4.1.5.2.5b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.5a 及び表 2.7.4.1.5.2.5b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.11 上腹部痛

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。概して、報告された上腹部痛に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での上腹部痛の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 52）、オラパリブ投与後の上腹部痛の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 52　　上腹部痛（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	45 (4.9)	45 (4.9)	35 (3.9)	35 (3.9)	230 (7.3)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose interruption of treatment	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	14 (0.4)
Any AE leading to dose reduction of treatment	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	4 (0.1)
Any AE leading to discontinuation of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.10a 及び表 2.7.4.1.5.2.10b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.10a 及び表 2.7.4.1.5.2.10b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.12 食欲減退

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。概して、報告された食欲減退に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至ることは稀で、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での食欲減退の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し（表 53）、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。ほとんどの有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での食欲減退の発現割合は低かった。

表 53　　食欲減退（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	119 (13.1)	119 (13.1)	53 (5.9)	53 (5.9)	609 (19.3)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	18 (0.6)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	4 (0.1)
Any AE leading to dose interruption of treatment	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	13 (0.4)
Any AE leading to dose reduction of treatment	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	14 (0.4)
Any AE leading to discontinuation of treatment	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.2)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.11a 及び表 2.7.4.1.5.2.11b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.11a 及び表 2.7.4.1.5.2.11b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。オラパリブの単独投与では、血液生化学検査で血清クレアチニン値の上昇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認められるクレアチニンのわずかな上昇は、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。この所見は、オラパリブが OCT2 及び MATE1 の阻害薬であることと矛盾のないものである（McCormick and Swaisland 2017）。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験でのオラパリブ投与後のクレアチニン増加の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた（表 54）。

表 54　　クレアチニン増加の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	18 (2.0)	18 (2.0)	3 (0.3)	3 (0.3)	181 (5.7)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	2 (0.1)
Any AE leading to dose interruption of treatment	0	0	0	0	18 (0.6)
Any AE leading to dose reduction of treatment	0	0	0	0	23 (0.7)
Any AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0	0	0

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.21a 及び表 2.7.4.1.5.2.21b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.21a 及び表 2.7.4.1.5.2.21b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

クレアチニンの臨床検査値異常：OlympiA 試験

OlympiA 試験の試験期間中、クレアチニン値のベースラインから CTCAE グレードの 2 段階の上昇が認められた患者は、オラパリブ群 898 例中 3 例（0.3%）、プラセボ群 893 例中 1 例（0.1%）であった。ベースラインから CTCAE グレードの 3 段階の上昇が認められた患者は、いずれの投与群にもおらず、CTCAE グレードの 4 段階の上昇は、プラセボ群[redacted]、オラパリブ群[redacted]（表 55）。

クレアチニン値の上昇は早期に認められ、ベースラインから投与 2 週目までのクレアチニン値の変化量の中央値は、オラパリブ群で 8.8 µmol/L の上昇が認められ、プラセボ群で変化は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.6 参照）。このようにクレアチニン値の上昇が認められたものの、ほとんどのオラパリブ群でのクレアチニン値は、継続して正常範囲内又は CTCAE グレード 1 であった（表 55）。オラパリブ群では、その後もクレアチニン値の中央値は安定した推移を示した（投与 8 週目及び 12 週目の最大変化量の中央値 9.0 µmol/L）。

表 55　血中クレアチニンに関する投与期間中の最大 CTCAE グレード（例数［%］）：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Baseline CTCAE grade [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
		0	1	2	3	4
Olaparib 300 mg bd (N=911)						
0	886 (98.7)	740 (82.4)	143 (15.9)	3 (0.3)	0	[redacted]
1	12 (1.3)	2 (0.2)	7 (0.8)	3 (0.3)	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	898 (100)	742 (82.6)	150 (16.7)	6 (0.7)	0	[redacted]
Placebo (N=904)						
0	878 (98.3)	826 (92.5)	50 (5.6)	1 (0.1)	0	[redacted]
1	15 (1.7)	3 (0.3)	12 (1.3)	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
Total evaluable	893 (100)	829 (92.8)	62 (6.9)	1 (0.1)	0	[redacted]

[a] Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

[b] Patients with a baseline value and at least one on-treatment value. Percentages were calculated using the number of patients with a baseline value and a post-baseline value.

[c] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 30 days following the date of last dose of study treatment.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.7 から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

なお、DCO2 において、当該データはアップデートされなかった。

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、主に臨床検査値より特定され、関連した臨床的影響は認められず、一般に有害事象として報告されることはない。概して、オラパリブ単独投与で報告された平均赤血球容積増加（単一基本語）は、オラパリブの休薬又は減量を必要せず、投与中止に至るものではなく、管理可能である。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験の試験期間中、平均赤血球容積増加は、オラパリブ群 2 例（0.2%）で認められた。300 mg 1 日 2 回併合データでの発現状況では、オラパリブ群での平均赤血球容積増加の発現割合は 0.3%のみであった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.20a 及び表 2.7.4.1.5.2.20b、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.20a 及び表 2.7.4.1.5.2.20b 参照）。

平均赤血球容積の臨床検査値：OlympiA 試験

オラパリブ群では、平均赤血球容積の箱ひげ図で、中央値に増加傾向が示され、投与開始から約 8 週間後に増加が顕著となった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.23 参照）。平均赤血球容積は、その後は基準値上限付近で安定し、臨床的な問題は認められなかった。プラセボ群では、平均赤血球容積は試験期間を通して一定のまま推移した。

なお、DCO2 において、当該データはアップデートされなかった。

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。概して、オラパリブ単独投与で報告された頭痛に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での頭痛の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 56）、オラパリブ投与後の頭痛の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 56　　頭痛（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	180 (19.8)	179 (19.6)	152 (16.8)	152 (16.8)	515 (16.3)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.3)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.2)
Any AE leading to dose interruption of treatment	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.6)	5 (0.6)	19 (0.6)
Any AE leading to dose reduction of treatment	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	7 (0.8)	7 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.2)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.7a 及び表 2.7.4.1.5.2.7b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.7a 及び表 2.7.4.1.5.2.7b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。概して、報告された浮動性めまいに関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での浮動性めまいの発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 57）、オラパリブ投与後の浮動性めまいの発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 57　浮動性めまい（基本語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	104 (11.4)	104 (11.4)	67 (7.4)	66 (7.3)	367 (11.6)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Any AE leading to dose interruption of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	13 (0.4)
Any AE leading to dose reduction of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.1)
Any AE leading to discontinuation of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.1)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.8a 及び表 2.7.4.1.5.2.8b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.8a 及び表 2.7.4.1.5.2.8b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

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。概して、オラパリブ単独投与で報告された味覚異常に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、オラパリブの投与中止に至るものではなく、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での味覚異常の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 58）、オラパリブ投与後の味覚異常の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 58　味覚異常（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	110 (12.1)	110 (12.1)	43 (4.8)	43 (4.8)	443 (14.0)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0	0	0	0
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose interruption of treatment	0	0	0	0	2 (0.1)
Any AE leading to dose reduction of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	6 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	2 (0.1)

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

グループ化事象に含まれる基本語：味覚不全及び味覚障害

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.6a、及び表 2.7.4.1.5.2.6b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.6a 及び表 2.7.4.1.5.2.6b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.18 過敏症、発疹、及び皮膚炎

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。概して、オラパリブ単独投与で報告された過敏症に関連した事象は、重症度が軽度又は中等度であり、管理可能であり、多くはオラパリブの投与継続中に消失する。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：薬物過敏症及び過敏症）の解析（表 59 参照）
- 発疹のグループ化事象（基本語：紅斑、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、及びそう痒性皮疹）の解析（表 60 参照）

- 皮膚炎のグループ化事象（基本語：皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、及び剥脱性皮膚炎）の解析（表 61 参照）
- 更に、過敏症について、SMQ の狭域用語検索を利用して幅広く検索し（基本語は第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.15.1、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.15.1 参照のこと）、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 62 参照）

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での過敏症（グループ化事象）、発疹（グループ化事象）、皮膚炎（グループ化事象）、及び過敏症（SMQ 狭域用語）の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと概ね一致した傾向を示し（表 59、表 60、表 61、及び表 62）、オラパリブ投与後のこれらの事象の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 59　過敏症（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	8 (0.9)	10 (1.1)	5 (0.6)	5 (0.6)	26 (0.8)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose interruption of treatment	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose reduction of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of treatment	3 (0.3)	5 (0.5) [b]	0	0	6 (0.2)

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

[b] Two patients had AE PT changes between DCO1 and DCO2 (Patient [redacted] had pruritis changed to hypersensitivity and Patient [redacted] had rash and pruritis changed to hypersensitivity); thus, these are not newly reported AEs at DCO2.

過敏症のグループ化事象に含まれる基本語：薬物過敏症及び過敏症

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.17a、及び表 2.7.4.1.5.2.17b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.17a 及び表 2.7.4.1.5.2.17b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

表 60　　発疹（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	45 (4.9)	44 (4.8)	42 (4.6)	42 (4.6)	235 (7.4)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	4 (0.1)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	0
Any AE leading to dose interruption of treatment	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)	15 (0.5)
Any AE leading to dose reduction of treatment	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	4 (0.1)
Any AE leading to discontinuation of treatment	4 (0.4)	3 (0.3) [b]	0	0	3 (0.1)

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

[b] One patient ([redacted]) had an AE PT changed from rash to hypersensitivity between DCO1 and DCO2; thus, the incidence of rash AEs appears to have decreased at DCO2.

発疹のグループ化事象に含まれる基本語：紅斑、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、及びそう痒性皮疹

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.18a、及び表 2.7.4.1.5.2.18b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.18a 及び表 2.7.4.1.5.2.18b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

表 61　皮膚炎（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	5 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.6)	5 (0.6)	14 (0.4)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.0)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to dose interruption of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	4 (0.1)
Any AE leading to dose reduction of treatment	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0	0	1 (0.0)

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

皮膚炎のグループ化事象に含まれる基本語：皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、及び剥脱性皮膚炎

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.19a、及び表 2.7.4.1.5.2.19b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.19a 及び表 2.7.4.1.5.2.19b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

表 62　過敏症（SMQ 狭域用語）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	99 (10.9)	100 (11.0)	93 (10.3)	93 (10.3)	358 (11.3)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	10 (0.3)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	7 (0.2)
Any AE leading to dose interruption of treatment	8 (0.9)	8 (0.9)	5 (0.6)	5 (0.6)	25 (0.8)
Any AE leading to dose reduction of treatment	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	10 (0.3)
Any AE leading to discontinuation of treatment	7 (0.8)	8 (0.9)	0	0	12 (0.4)

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

Standardised MedDRA query narrow term of Hypersensitivity consisting of the PTs listed in Safety update Table 2.7.4.1.15.1.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set; SMQ = Standardised MedDRA query.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.15.2.1a 及び表 2.7.4.1.15.2.1b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.15.2.1a 及び表 2.7.4.1.15.2.1b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.19 咳嗽

咳嗽は、オラパリブ投与の副作用として特定された事象である。概して、オラパリブ単独投与で報告された咳嗽は、CTCAE グレード 1 であり、オラパリブの用量調節又は投与中止に至るものではない。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での咳嗽の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し（表 63）、オラパリブ投与後の咳嗽の発現割合及び重症度は、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

表 63　咳嗽（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	84 (9.2)	84 (9.2)	76 (8.4)	76 (8.4)	405 (12.8)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0	0	0	4 (0.1)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Any AE leading to dose interruption of treatment	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	16 (0.5)
Any AE leading to dose reduction of treatment	0	0	0	0	1 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0	0	3 (0.1)

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

グループ化事象に含まれる基本語：咳嗽及び湿性咳嗽

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.22a、及び表 2.7.4.1.5.2.22b（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.22a 及び表 2.7.4.1.5.2.22b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.20 呼吸困難

呼吸困難は、オラパリブ単独投与の副作用である。概して、報告された呼吸困難は、CTCAE グレード 2 以下であり、オラパリブの用量調節又は投与中止に至ることは稀である。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験での呼吸困難の発現状況は、300 mg 1 日 2 回併合データと同様の傾向を示し（表 64）、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。ほとんどの有害事象の分類で、300 mg 1 日 2 回併合データと比較して OlympiA 試験での発現割合は低かった。

表 64　呼吸困難（グループ化事象）の発現状況：OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients				
	OlympiA SAS				Olaparib 300 mg bd pool (N=3,155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)		
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	38 (4.2)	38 (4.2)	32 (3.5)	32 (3.5)	330 (10.5)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	26 (0.8)
Any AE with outcome=death	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	12 (0.4)
Any AE leading to dose interruption of treatment	9 (1.0)	8 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)	31 (1.0)
Any AE leading to dose reduction of treatment	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	5 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of treatment	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	4 (0.1)

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

グループ化事象に含まれる基本語：呼吸困難及び労作性呼吸困難

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event; SAS = Safety Analysis Set.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、表 2.7.4.1.5.2.23a、及び表 2.7.4.1.5.2.23b から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.23a 及び表 2.7.4.1.5.2.23b（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.1.21 血管浮腫

血管浮腫（単一基本語）は、市販後に収集したデータに基づき、オラパリブの副作用に追加された事象であった。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験又は 300 mg 1 日 2 回併合データでは、血管浮腫は報告されなかった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.24a 及び表 2.7.4.1.5.2.24b、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.24a 及び表 2.7.4.1.5.2.24b 参照）。

2.7.4.6.1.22 結節性紅斑

結節性紅斑（単一基本語）は、市販後に収集したデータに基づき、オラパリブの副作用に追加された事象であった。

DCO1 及び DCO2 において、OlympiA 試験のオラパリブ群では、結節性紅斑は報告されなかった。300 mg 1 日 2 回併合データのオラパリブ群では、結節性紅斑の有害事象が 0.1%の患者にの

み認められた（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.2.26a 及び表 2.7.4.1.5.2.26b、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.26a 及び表 2.7.4.1.5.2.26b 参照）。

2.7.4.6.1.23 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

30 日間の追跡調査期間以降もデータを収集しているため、本項では、臨床プログラム全体を通じて、重要な特定されたリスクの MDS/AML の評価に関するデータカットオフは、PBRER のデータカットオフである 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とした。

骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病：OlympiA 試験

MDS/AML は、SOLO2 試験の結果を受けた評価に基づき、オラパリブの副作用に追加された事象である。また、MDS/AML は、医薬品リスク管理計画で重要な特定されたリスクとされている。OlympiA 試験を含めたオラパリブに関する多くの試験では、生存追跡調査期間中、30 日間の追跡調査期間終了以降も MDS/AML のデータの収集を継続し、当該事象に関する詳細情報を収集するための安全性質問票を用いた。なお、本邦の添付文書において、MDS/AML 等の二次性悪性腫瘍は、「その他の注意」の項に記載している。また、医薬品リスク管理計画において、MDS/AML は、二次性悪性腫瘍として、重要な潜在的リスクに含まれる。

DCO1

MDS/AML の医学的概念に含まれる事象は、合計 5 例（オラパリブ群 2 例［0.2%］、プラセボ群 3 例［0.3%］）で報告され（表 65）、オラパリブ群 2 例に 2 件の AML、プラセボ群 3 例に 2 件の AML 及び 1 件の白血病が認められた。

また、1 例（被験者番号 [redacted]、5[redacted] 歳女性）で最大 CTCAE グレード 3 の骨髄機能不全が報告された。オラパリブは休薬し、投与再開時に減量し、患者は 44 日後に回復した。MDS/AML の臨床像に合致しなかったため、骨髄機能不全は MDS/AML とは判断されなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 及び付録 16.2.7.1 参照）。

DCO2

DCO1 から DCO2 までに、試験期間中又は 30 日間の追跡調査期間以降に MDS/AML は新たに認められなかった。一方、DCO1 で報告されていた AML により、オラパリブ群の 1 例が死亡した。当該患者は、オラパリブの最終投与から 449 日後に AML を発現し、オラパリブの最終投与から 1,108 日後に死亡した。

表 65　　骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況：OlympiA 試験

Patient ID	Sex/Age (years)	AE (MedDRA preferred term)	CTCAE grade at onset/SAE/ related	Day of last dose of study treatment	Day of AE onset	AE outcome and comments
Olaparib arm						
[redacted]	F/5[redacted]	急性骨髄性白血病	3/yes/no	365	813	Fatal: patient died on Day 1,472, 1,108 days after her last dose of olaparib. The primary cause of death was AML, with no secondary cause of death. [a]
[redacted]	F/4[redacted]	急性骨髄性白血病	4/yes/yes	171	171	AE led to treatment discontinuation and had not resolved
Placebo arm						
[redacted]	F/5[redacted]	白血病	4/yes/yes	364	449	Fatal; patient died on Day 1,023, 660 days after her last dose of placebo. The primary cause of death was leukaemia and the secondary cause of death was cardio-pulmonary arrest.
[redacted]	F/4[redacted]	急性骨髄性白血病	3/yes/no	107	738	Not resolved
[redacted]	F/4[redacted]	急性骨髄性白血病	4/yes/yes	369	369	Fatal; patient died on Day 634, 266 days after her last dose of placebo. The primary cause of death was AML and the secondary cause of death was transplantation complication (immunologic reaction from cord blood transplantation).

[a] [redacted] の AE outcome and comments は DCO1 において、Not resolved であったが、DCO2 において更新された。

AE = Adverse event; AML = Acute myeloid leukaemia; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; F = Female; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = Serious Adverse Events.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.3、付録 16.2.5.1、及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.3.3（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病：オラパリブ併合データ

オラパリブの併合データセットには、MDS/AML の概念を表す基本語の事象を含めた（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.5.1、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.1 参照）。

治療量の併合データの早期に終了したカプセル剤試験では、30 日間の追跡調査期間終了以降の MDS/AML の報告は積極的に収集されておらず、有害事象として臨床データベースに記録されているとは限らないが、安全性データベースには捕捉されており、臨床開発プログラム全体データには、安全性データベースにのみ報告された事象も含む全事象が含まれる。

DCO1

OlympiA 試験、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、及び膵癌を対象としたその他の試験、300 mg 1 日 2 回併合データ、治療量の併合データ、並びにオラパリブの臨床プログラム全体での MDS/AML の発現状況を表 66 に示す。

OlympiA 試験のオラパリブ群での発現割合（0.2%［2/911 例］）は、乳癌及び膵癌を対象とした他試験のオラパリブ群での発現割合（OlympiAD 試験又は POLO 試験では MDS/AML は報告されなかった）と同程度であり、卵巣癌を対象とした試験のオラパリブ群での発現割合（PAOLA-1 試験［0.7%］、SOLO1 試験［1.2%］、SOLO2 試験［8.2%］、SOLO3 試験［2.2%］、及び試験 19［1.5%］）並びにより大規模な治療量の併合データでの発現割合（0.9%）と比較して低かった。しかしながら、併合データの試験では、OlympiA 試験のデータカットオフ時点と比較して、より長期のフォローアップがなされていた。

臨床プログラム（すなわち、単独投与試験、盲検試験、併用投与試験、外部機関による医師主導試験、及び MAP から得られたデータを含む）でオラパリブが投与された全患者は、17,923 例である（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）。卵巣癌患者及び乳癌患者が大部分を占めるこの集団では、臨床プログラムでオラパリブを投与されたと推定される 17,923 例中 96 例で MDS/AML が報告されており、MDS/AML の推定累積発現割合は 0.5%である。MDS/AML が報告された 96 例中 34 例は、治療量の併合データでの報告例であり、それ以外は、進行中の非盲検単独投与試験、継続中の MAP、オラパリブの併用投与試験（外部機関による医師主導試験を含む）、及びプラセボ対照盲検単独投与試験での報告であった。なお、盲検下で投与中の患者の MDS/AML 発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現割合を算出した。

オラパリブの治療量の併合データでは、MDS/AML を発現した 34 例の多くが卵巣癌、腹膜癌、又は卵管癌で治療を受けていた患者であった。28 例が *BRCA* 遺伝子変異陽性であり、2 例が g*BRCA* 遺伝子野生型、4 例が *BRCA* 遺伝子変異状態不明であった。

治療量の併合データでは、MDS/AML を発現した 34 例中 21 例が死亡に至り、MDS/AML が主要死因又は二次的死因と報告された。MDS/AML 発現例でのオラパリブの投与期間は、6 カ月超～4 年未満であった。オラパリブの投与中止から死亡までの期間は、20～1,109 日（中央値 311 日）であった。34 例中 5 例は、病勢進行により死亡した。報告時点で 10 例が MDS/AML を継続中であり、3 例が回復した。

市販後調査でも MDS/AML が報告されており、その特徴は単独投与臨床試験と概ね一致している。

DCO2

OlympiA 試験、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、及び膵癌を対象としたその他の試験、300 mg 1 日 2 回併合データ、治療量の併合データ、並びにオラパリブの臨床プログラム全体での MDS/AML の発現状況を表 66 に示す。

OlympiA 試験のオラパリブ群での発現割合（0.2%［2/911 例］）は、乳癌及び膵癌を対象とした他試験のオラパリブ群での発現割合（OlympiAD 試験又は POLO 試験では MDS/AML は報告されなかった）と同程度であり、卵巣癌を対象とした試験のオラパリブ群での発現割合（PAOLA-1 試験［0.9%］、SOLO1 試験［1.2%］、SOLO2 試験［8.2%］、SOLO3 試験［2.8%］、及び試験 19［1.5%］）並びにより大規模な治療量の併合データでの発現割合（0.8%）と比較して低かった。しかしながら、併合データの試験では、OlympiA 試験のデータカットオフ時点と比較して、より長期のフォローアップがなされていた。

オラパリブの治療量の併合データでは、MDS/AML を発現した 34 例の多くが卵巣癌、腹膜癌、又は卵管癌で治療を受けていた患者であった。29 例が *BRCA* 遺伝子変異陽性であり、2 例が g*BRCA* 遺伝子野生型、3 例が *BRCA* 遺伝子変異状態不明であった。

治療量の併合データでは、MDS/AML を発現した 34 例中 21 例が死亡に至り、MDS/AML が主要死因又は二次的死因と報告された。MDS/AML 発現例でのオラパリブの投与期間は、6 カ月超～4 年未満であった。オラパリブの投与中止から死亡までの期間は、20～1,109 日（中央値 311 日）であった。34 例中 5 例は、病勢進行により死亡した。報告時点で 10 例が MDS/AML を継続中であり、3 例が回復した。

表 66　　オラパリブの臨床プログラムにおける骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況の要約

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

表 66　　オラパリブの臨床プログラムにおける骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現状況の要約

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

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

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

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

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

AE = Adverse event; AML = Acute myeloid leukaemia; bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MDS = Myelodysplastic syndrome; N = Total number of patients; NA = Not applicable; NHA = New hormonal agent.

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

結論

OlympiA 試験のオラパリブ群では、MDS/AML が認められたのは 2 例であった。オラパリブが投与された患者での MDS/AML の発現割合は、300 mg 1 日 2 回併合データで 0.9%、より大規模な治療量の併合データで 0.8%、臨床プログラム全体で 0.5%であり、長期投与期間中及びその後の追跡調査期間中、オラパリブが投与された患者での MDS/AML の発現割合は低いことが再確認された。OlympiA 試験では、特に、1 レジメンの化学療法による前治療歴がある患者を対象とし、オラパリブの投与期間に 12 カ月の上限があったため、MDS/AML のリスクが低かったと考えられる。これは、他のオラパリブ投与試験、特に、複数レジメンの白金製剤を含む化学療法による前治療歴がある再発卵巣癌患者を対象とした試験とは対照的であった。オラパリブによる乳癌術後薬物療法での MDS/AML のリスクは、対照群と比較して高いわけではなく、*BRCA* 遺伝子変異陽性の高リスク早期乳癌患者へのベネフィットを上回ることはないと考える。

2.7.4.6.2 オラパリブの重要な潜在的リスク

肺臓炎及び二次性悪性腫瘍は、現在、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。OlympiA 試験を含めたオラパリブに関する多くの試験では、生存追跡調査期間中、30 日間の追跡調査期間終了以降も二次性悪性腫瘍のデータの収集を継続し、当該事象に関する詳細情報を収集するための安全性質問票を用いた。

30 日間の追跡調査期間以降もデータを収集しているため、本項では、臨床プログラム全体を通じて、重要な潜在的リスクの二次性悪性腫瘍の評価に関するデータカットオフは、PBRER のデータカットオフである 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とした。

肺臓炎及び二次性悪性腫瘍の発現割合が低いことから、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り、その推定の感度及び精度を高めるためにオラパリブの試験の大規模な併合データを用いて検討した。両事象については、OlympiA 試験及び 300 mg 1 日 2 回併合データに加えて、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回併合データ（すなわち、治療量の併合データ）の結果も提示する。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有害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、2.7.4.1.1.1.2 項に記載したが、概略は以下のとおりである。

- オラパリブ単独投与の治療量の併合データ（3,988 例［DCO1］、4,098 例［DCO2］）：錠剤 300 mg 1 日 2 回又はカプセル剤 400 mg 1 日 2 回で、オラパリブを単独投与（連続投与）された全患者。また、この併合データで得られた安全性情報は、カプセル剤及び錠剤の企業中核データシート／製品概要での副作用並びにオラパリブの重要な潜在的リスクである二次性悪性腫瘍及び肺臓炎の発現割合を評価するのに用いた。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での臨床プログラム全体データ（17,923 例）：表 2 に示す試験の全て、他の抗癌剤との併用でオラパリブを投与した試験、医師主導試験、MAP から得られたデータを含む。

オラパリブの重要な潜在的リスクとなる発現割合の低い有害事象が発現した患者の完全な臨床像を得るために、複数のデータソースからの情報を使用した。概して、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）。

患者の安全性追跡調査期間終了以降、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 二次性悪性腫瘍

2.7.4.6.2.1.1 二次性悪性腫瘍：OlympiA 試験

OlympiA 試験での注目すべき有害事象データの収集方法は異なったことから、有効性及び安全性の評価項目にわたって報告された全ての潜在的な二次性悪性腫瘍イベントに対して詳細な検討と裁定を行い、（乳癌再発の対語として）二次性悪性腫瘍とされた全事象を確実に本概要の一環で捕捉できるようにした。全ての注目すべき有害事象は、試験のデータベースに入力されている。詳細は 2.7.4.1.1.4 項及び第 2 部「臨床に関する概括評価」の 2.5.4.2.1.1 項を参照のこと。

DCO1

AML 及び白血病（2.7.4.6.1.23 項）、非黒色腫皮膚癌、並びに組織学的に確認された良性イベント以外に、試験期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間終了以降、オラパリブ群 16 例（1.8%）に 17 件、プラセボ群 30 例（3.3%）に 31 件の二次性悪性腫瘍が報告された（表 67）。

二次性悪性腫瘍は、安全性及び有効性のデータで確認された。器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の注目すべき有害事象は、最終投与後 30 日まででではオラパリブ群 5 例（0.5%）、プラセボ群 17 例（1.9%）に認められ、30 日より後ではオラパリブ群 10 例（1.1%）、プラセボ群 14 例（1.5%）に認められた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33 参照）。

更に、以下の患者で二次性悪性腫瘍が認められた。

- オラパリブ群 1 例（被験者番号 [redacted]）で髄膜腫が認められ、良性イベントとして基本語に読み替えられたが、本事象は、骨浸潤が報告されたため、潜在的に悪性の事象と判断された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.7.1 参照）。
- 4 例では、以下の二次性悪性腫瘍が、有効性評価項目の IDFS イベントとして確認されたが、有害事象として報告されなかった：肺癌 1 例（プラセボ群の被験者番号 [redacted]）、卵管癌 3 例（オラパリブ群の被験者番号 [redacted]、プラセボ群の被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 2832.3、付録 16.1.13 参照）。
- 更に、6 例では、以下の事象が、主要評価項目の悪性腫瘍には該当しなかったが、CRF の有効性評価項目のページでのみ報告があり、有害事象として報告されなかった：漿液性卵管上皮内癌 1 例（プラセボ群の被験者番号 [redacted]、本患者では対側乳房の二次性乳癌も認められた）、対側腺管上皮内癌 3 例（オラパリブ群の被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]、プラセボ群の被験者番号 [redacted]）、並びに同側腺管上皮内癌 2 例（オラパリブ群の被験者番号 [redacted]、プラセボ群の被験者番号 [redacted]）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 2832.3、付録 16.1.13 参照）。
- 1 例（オラパリブ群の被験者番号 [redacted]）で IDFS イベントの甲状腺結節（組織学的に確認された乳頭様甲状腺癌）が有効性の一覧表で確認されたが、有害事象として報告されなかった。ただし、本患者は治験薬の投与を受けなかったため、当該事象は注目すべ

き有害事象とは判断されなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書 付録 16.2.5.1 及び付録 16.2.6.1.8 参照）。

- オラパリブ群 2 例で各 2 件の二次性悪性腫瘍が認められた：肺腺癌及び乳癌（被験者番号 [redacted]）、乳癌及び腺管上皮内癌（被験者番号 [redacted]）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.7.1 及び社内資料参照）。

DCO2

AML 及び白血病（2.7.4.6.1.23 項）、非黒色腫皮膚癌、並びに組織学的に確認された良性イベント以外に、試験期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間終了以降、オラパリブ群 20 例（2.2%）に 21 件、プラセボ群 35 例（3.9%）に 37 件の二次性悪性腫瘍が報告された（表 67）。DCO1 と比べて、二次性悪性腫瘍イベントは、オラパリブ群 4 例、プラセボ群 5 例で新たに認められた。DCO1 では、有効性評価で二次性悪性腫瘍として同側乳房の腺管上皮内癌 2 例（オラパリブ群の被験者番号 [redacted]、プラセボ群の被験者番号 [redacted]）が報告されたが、治験担当医師が当該事象を乳癌再発と判断したため、DCO2 で当該事象は二次性悪性腫瘍イベントとは報告されなかった。そのため、実際に新たに認められた二次性悪性腫瘍は、オラパリブ群 5 例、プラセボ群 6 例であった。したがって、二次性悪性腫瘍は、オラパリブ群 2.2%、プラセボ群 3.9%で報告された。

更に、以下の患者で二次性悪性腫瘍が認められた。

- オラパリブ群 1 例（被験者番号 [redacted]）で髄膜腫が認められ、良性イベントとして基本語に読み替えられたが、本事象は、骨浸潤が報告されたため、潜在的に悪性の事象と判断された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.7.1 参照）。
- 1 例（オラパリブ群の被験者番号 [redacted]）で IDFS イベントの甲状腺結節（組織学的に確認された乳頭様甲状腺癌）が有効性の一覧表で確認されたが、DCO1 では有害事象として報告されず、DCO2 で有害事象として報告された。ただし、本患者は治験薬の投与を受けなかったため、当該事象は注目すべき有害事象とは判断されなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.5.1 及び付録 16.2.6.1.8 参照）。
- 3 例で各 2 件の二次性悪性腫瘍イベントが認められた：肺腺癌及び乳癌（オラパリブ群の被験者番号 [redacted]）、乳癌及び女性生殖器上皮内癌（プラセボ群の被験者番号 [redacted]）、並びに 2 件の肺の悪性新生物（プラセボ群の被験者番号 [redacted]）。

表 67　　二次性悪性腫瘍の発現状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with new primary malignancies	**16 (1.8)**	**20 (2.2)**	**30 (3.3)**	**35 (3.9)**
AESI reported events (MedDRA preferred term)				
乳癌	4 (0.4)	7 (0.8)	6 (0.7)	7 (0.8)
女性乳癌	0	0	3 (0.3)	4 (0.4)

表 67　　二次性悪性腫瘍の発現状況：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
浸潤性乳癌	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
浸潤性乳管癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
乳管内増殖性病変	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
乳腺上皮内小葉癌	0	1 (0.1)	0	0
第 2 原発性悪性疾患	0	0	0	1 (0.1)
トリプルネガティブ乳癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
子宮頚部癌	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮内膜腺癌	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
卵管癌	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]	3 (0.3)
卵管癌第 1 期	0	0	0	1 (0.1)
女性生殖器上皮内癌	0	0	0	1 (0.1)
卵巣癌	0	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
卵巣漿液性嚢胞腺癌	0	0	0	1 (0.1)
再発卵巣癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
肺腺癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
肺の悪性新生物	[redacted]			
結腸直腸癌				
胃癌	0	1 (0.1)	0	0
膵癌 [a]	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸癌	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.3)
髄膜腫 [b]	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
移行上皮癌	[redacted]			
Efficacy reported events (efficacy endpoint term) [c]				
Contralateral DCIS	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
Fallopian tube cancer	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
Ipsilateral DCIS	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Serous tubular intraepithelial carcinoma in situ	0	0	1 (0.1)	0
New primary - lung	0	0	1 (0.1)	0

[a] Patient [redacted] experienced the serious AE of pancreatic cancer >30 days after their last dose, which was incorrectly shown as non-serious in Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 at DCO1 (27 March 2020). This was resolved at DCO2 (12 July 2021).

[b] Pathology report of meningotheliomatous meningioma with bone invasion.

[c] Events retrieved from the efficacy output, these were not coded to a MedDRA preferred term. Note: at DCO2 (12 July 2021), events previously reported as efficacy events are now reported as safety events.

Patients with multiple AEs were counted once for each preferred term.

Includes AEs with an onset date or that worsened from the first dose date to more than 30 days after date of last dose.

If the investigator considered the efficacy event to be a recurrence (eg, ipsilateral, contralateral breast cancer or DCIS) an AESI was not reported.

Adverse events sorted by frequency in the olaparib arm.

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; AESI = Adverse event of special interest; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCIS = Ductal carcinoma in situ; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.14、表 14.3.2.32.1、表 14.3.2.33、及び表 2832.3、付録 16.1.13（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.32.1、表 14.3.2.33、及び表 2970.3.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.6.2.1.2　二次性悪性腫瘍：オラパリブ併合データ

DCO1

OlympiA 試験での二次性悪性腫瘍の発現割合を臨床プログラムの他の試験と比較した（表 68）。オラパリブが投与された患者の大規模な併合データでの二次性悪性腫瘍の発現割合は約 1%であった。

治療量の併合データの全ての患者で、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潜在因子、すなわち、喫煙、飲酒又は強度の日光曝露、*BRCA*（*BRCA*1 又は *BRCA*2）遺伝子変異陽性、悪性腫瘍の既往、タキサン系、アントラサイクリン系、その他のアルキル化剤、及び DNA に損傷を与える薬剤を含む白金製剤を用いた複数サイクルの化学療法の前治療歴、並びに放射線療法の前治療歴等が認められた。

治療量の併合データで報告された 41 例（43 件）の悪性腫瘍の内訳は、乳癌（17 例）、消化器癌（8 例）、甲状腺癌（4 例）、肺癌（3 例）、悪性黒色腫（2 例）、形質細胞性骨髄腫、バーキットリンパ腫、膀胱癌、神経膠腫、口腔内扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、口唇及び／又は口腔内癌、子宮内膜腺癌、及びリンパ腫（各 1 例）であった。治療量の併合データにおける二次性悪性腫瘍の 41 例のうち、34 例が *BRCA* 遺伝子変異陽性であり、3 例が g*BRCA* 遺伝子野生型、4 例が *BRCA* 遺伝子変異状態不明であった。なお、非黒色腫皮膚癌は、リスク特性が異なり、より良好な転帰がみられ、発現にあたっての実際の経緯を推定することが難しいため、二次性悪性腫瘍の解析からは除外されている。非黒色腫皮膚癌には、紫外線、電離放射線、及び免疫抑制剤といった明らかなリスク因子があり、発現割合は、地理的要因、年齢、及び民族の影響を受ける。また、基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌の発現と PARP 阻害とを結びつける直接的機序は説明されていない。非黒色腫皮膚癌は、早期に診断された場合、悪性黒色腫に比べて良好な転帰が得られる傾向がある。

臨床プログラム（すなわち、進行中の試験、盲検試験、併用投与試験、外部機関による医師主導試験、及び MAP から得られたデータを含む）でオラパリブが投与された全患者は、17,923 例である（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。この集団では、臨床プログラムでオラパリブを投与されたと推定される 17,923 例中 115 例で二次性悪性腫瘍が報告されており、推定累積発現割合は 0.6%であった。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概ね一致していた。

DCO2

OlympiA 試験での二次性悪性腫瘍の発現割合を臨床プログラムの他の試験と比較した（表 68）。オラパリブが投与された患者の大規模な併合データでの二次性悪性腫瘍の発現割合は引き続き 1%未満であった。

治療量の併合データの全ての患者で、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潜在因子、すなわち、喫煙、飲酒又は強度の日光曝露、*BRCA*（*BRCA*1 又は *BRCA*2）遺伝子変異陽性、悪性腫瘍の既往、タキサン系、アントラサイクリン系、その他のアルキル化剤、及び DNA に損傷を与える薬剤を含む白金製剤を用いた複数サイクルの化学療法の前治療歴、並びに放射線療法の前治療歴等が認められた。

治療量の併合データで報告された 48 例（46 件）の悪性腫瘍の内訳は、乳癌（20 例）、消化器癌（9 例）、甲状腺癌（4 例）、肺癌（3 例）、悪性黒色腫（2 例）、形質細胞性骨髄腫、バーキットリンパ腫、膀胱癌、神経膠腫、口腔内扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、口唇及び／又は口腔内癌、子宮内膜腺癌、及びリンパ腫（各 1 例）であった。治療量の併合データにおける二次性悪性腫瘍の 46 例のうち、38 例が *BRCA* 遺伝子変異陽性であり、3 例が g*BRCA* 遺伝子野生型、4 例が *BRCA* 遺伝子変異状態不明であった。

表 68　　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍の発現状況の要約

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

表 68　　オラパリブの臨床プログラムにおける二次性悪性腫瘍の発現状況の要約

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

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

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

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

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

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

AE = Adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; NA = Not applicable; NHA = New hormonal agent.

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

2.7.4.6.2.1.3 結論

OlympiA 試験のオラパリブ群では、20 例（2.2%）に二次性悪性腫瘍が認められ、卵巣癌（SOLO1 試験、SOLO2 試験、及び PAOLA-1 試験）並びに乳癌（OlympiAD 試験）を対象としたプラセボ対照第 III 相試験のオラパリブ群での二次性悪性腫瘍の発現割合と同程度であり、対象疾患に対する長期投与中及びその後の追跡調査期間中、オラパリブが投与された患者での二次性悪性腫瘍の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であることが再確認された。

オラパリブの臨床試験に組み入れられた大部分の患者は、既に 1 サイクル以上の白金製剤を含む化学療法の前治療歴があった。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、数年単位が一般的であり、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、いずれの報告でもオラパリブ以外のリスク因子が認められた。臨床開発プログラムでオラパリブを投与された患者の大部分は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性であり、卵巣癌又は乳癌の治療を受けており、報告された事象の種類は、これらの患者集団で認められた二次性悪性腫瘍と概ね一致していた（Wesolowski et al 2007）。

全体として、OlympiA 試験のデータを検討したところ、これまでの見解は変わらず、オラパリブの投与によって期待されるベネフィットは、二次性悪性腫瘍発現の潜在的リスクを上回ると考えられる。オラパリブ投与と二次性悪性腫瘍の発現との因果関係は明らかになっていない。しかしながら、いずれの患者でも二次性悪性腫瘍の発現について説明可能な他の要因、すなわち、*BRCA* 遺伝子変異陽性、放射線療法の治療歴、カルボプラチン、タキサン系、アントラサイクリン系、その他のアルキル化剤、及び DNA に損傷を与える薬剤を含む広範な化学療法による前治療歴等が認められた。二次性悪性腫瘍については今後も綿密な監視を継続する。

2.7.4.6.2.2 肺臓炎

OlympiA 試験及びオラパリブの開発プログラムで報告された肺臓炎の完全な評価は、本概要の付録に要約を示す。

肺臓炎について、治験実施計画書に規定した投与期間中及び最終投与後 30 日間の追跡調査期間中で定期的に情報を収集しているが、OlympiA 試験では 30 日間の追跡調査期間終了以降も情報を積極的に収集した。

2.7.4.6.2.2.1 肺臓炎：OlympiA 試験

DCO1

DCO1 で投与期間中及び安全性追跡調査期間中に、オラパリブ群 9 例（1.0%）、プラセボ群 11 例（1.2%）に肺臓炎が認められた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.32.1 参照）。追跡調査期間終了以降に有害事象として肺臓炎が報告された患者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.33 参照）。

DCO2

DCO2 で投与期間中及び安全性追跡調査期間中に、オラパリブ群 9 例（1.0%）、プラセボ群 11 例（1.2%）に肺臓炎が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.32.1 参照）。30 日間の追跡調査期間終了以降に、プラセボ群 1 例で放射線肺臓炎が報告された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.33 参照）。そのため、DCO1 より後に、プラセボ群 1 例で肺臓炎（追跡調査期間後）が新たに認められた。

2.7.4.6.2.2.2 肺臓炎：オラパリブ併合データ

DCO1

治療量の併合データでは、肺臓炎はオラパリブ群 3,988 例中 35 例（0.9%）で報告され（表 69）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での臨床プログラム全体では 17,923 例中 122 例（0.7%）で報告された。全体として、治療量の併合データで報告された肺臓炎の多くは、重症度が軽度又は中等度、非重篤で、オラパリブの投与を中止することなく消失した。SOLO1 試験、SOLO2 試験、PAOLA-1 試験、及び POLO 試験のオラパリブ群における発現割合が対照群と比較してわずかに高かったが、これらの試験では、患者を 2：1 の比率で無作為割付けするようデザインされ、オラパリブ群の曝露期間（それに伴う観察期間）が対照群よりも長かったことが、認められた発現割合の違いの説明となっている可能性があった。これらの試験に比べて、OlympiA 試験では対象患者数が多く（各群 900 例以上）、治療量の併合データ全体で最も患者の年齢が若かったため（年齢の中央値：42.0 歳［表 7］）、アストラゼネカ社は、肺臓炎の発現リスクへのオラパリブ寄与の可能性を評価するのに、OlympiA 試験より得られたデータが最も頑健なデータソースであると考える。OlympiA 試験では、患者を 1：1 の比率でオラパリブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けし、曝露期間と、それに伴う観察期間も両投与群でほぼ一致していた（表 5）。特に、肺臓炎の発現割合は、投与群間で違いは認められなかった（オラパリブ群 1.0%、プラセボ群 1.2%）。

オラパリブの臨床開発プログラム及び市販後データで報告された肺臓炎のさらなる評価は、詳細な要約を本概要の付録に示す。

DCO2

治療量の併合データでは、肺臓炎はオラパリブ群 4,098 例中 37 例（0.9%）で報告され（表 69）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での臨床プログラム全体では 17,923 例中 122 例（0.7%）で報告された。特に、肺臓炎の発現割合は、投与群間で違いは認められなかった（オラパリブ群 1.0%、プラセボ群 1.3%）。

表 69　　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎の発現状況の要約

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

表 69　　オラパリブの臨床プログラムにおける肺臓炎の発現状況の要約

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

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

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

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

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

AE = Adverse event; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; NA = Not applicable; NHA = New hormonal agent.

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

2.7.4.6.2.2.3 結論

OlympiA 試験のオラパリブ群では肺臓炎の発現割合は低く、オラパリブ単独投与のその他の第 III 相試験での発現割合と同程度であった。OlympiA 試験の結果として得られた新たな情報を検討し、臨床開発プログラム及び市販後データで報告された肺臓炎を累積的に検討したところ、オラパリブと肺臓炎との因果関係を支持するエビデンスは得られなかった。したがって、オラパリブの投与によって期待されるベネフィットは、肺臓炎発現の潜在的リスクを上回ると考えられる。肺臓炎に関する適切な情報を添付文書に記載して提供している。オラパリブとの因果関係は認められず、今後、個別の医薬品安全性監視活動により肺臓炎のリスクを更に明らかにできるとは判断されないため、肺臓炎は、現在、医薬品リスク管理計画（version 22）で重要な潜在的リスクとされているが、オラパリブの欧州連合の医薬品リスク管理計画（version 23）における安全性検討事項の一覧から肺臓炎を外すことがアストラゼネカ社により提案された。詳細は、「臨床に関する概括評価」2.5.5.5 項を参照のこと。

本邦において、肺臓炎（間質性肺疾患）は重要な潜在的リスクではなく、重要な特定されたリスクであり、添付文書の「重大な副作用」の項に記載している。

2.7.4.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.7.1 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、OlympiA 試験ではなく、主として 300 mg 1 日 2 回併合データをデータソースとして用いる。OlympiA 試験のオラパリブ群の安全性プロファイルは、オラパリブの安全性プロファイルと概ね一致していた。そのため、OlympiA 試験における内因性要因の影響は、300 mg 1 日 2 回併合データとほぼ同じであることが示唆される。併合データには、幅広い固形癌の患者が含まれ、母集団薬物動態モデルのデータも含まれる。

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も含まれる。また、性別、年齢、及び人種による用量の調節は必要ないと考えられる。

2.7.4.7.1.1 性別の影響

DCO1

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データでの男女別の有害事象の発現状況を表 70 に示す。オラパリブ群での有害事象の発現割合は、男女間で概ね同程度であったが、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及びオラパリブの投与中止に至った有害事象は、女性患者よりも男性患者でわずかに高かった。

男性患者 410 例のうち、256 例が PROfound 試験に組み入れられた mCRPC 患者であることに注意すべきである。PROfound 試験の男性患者の平均年齢は 68.6 歳（範囲：47～91 歳）であり、300 mg 1 日 2 回併合データの卵巣癌患者及び乳癌患者の平均年齢に比べて高かった（OlympiA 試験：43.3 歳、SOLO1 試験：53.5 歳、SOLO2 試験：57.0 歳、SOLO3 試験：58.5 歳、及び OlympiAD 試験：45.3 歳）（表 8 参照）。また、PROfound 試験では、ベースラインの ECOG PS が 1 以上である患者の割合（51.7%）が、他の試験に比べて著しく高かった（OlympiA 試験：11.3%、SOLO1 試験：21.7%、SOLO2 試験：18.3%、SOLO3 試験：25.6%）（表 8 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データの男女別の主な有害事象を表 71 に示す。主な有害事象（男女いずれかで発現割合 10%以上）のうち、オラパリブ群の男女間で発現割合に差が認められた有害事象（男女差が 5%以上）は以下のとおりであった。

- 男性患者で発現割合が高かった有害事象は、貧血及び食欲減退であった。
- 女性患者で発現割合が高かった有害事象は、腹痛、浮動性めまい、味覚不全、疲労、頭痛、悪心、好中球数減少、嘔吐、及び白血球数減少であった。
- これらの不均衡は、治療中の疾患の違いに関連している可能性がある。女性患者の大部分は卵巣癌又は乳癌の治療を受けていた。

CTCAE グレード 3 以上の有害事象を男女別に解析した結果（表 72）、男性患者と比較して女性患者で発現割合が 5%以上高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象はなかった。

300 mg 1 日 2 回併合データでのオラパリブの用量調節、投与中止、及び死亡に至った有害事象、並びに血液学的／血液生化学検査値に関する男女別の解析結果は、第 5 部 3.5.3 項に示す（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.14.4a、表 2.7.4.1.14.5a、表 2.7.4.1.14.6a、表 2.7.4.1.14.7a、及び表 2.7.4.1.14.8a 参照）。

DCO2

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データでの男女別の有害事象の発現状況を表 70 に示す。オラパリブ群での有害事象の発現割合は、男女間で概ね同程度であったが、CTCAE グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及びオラパリブの投与中止に至った有害事象は、女性患者よりも男性患者でわずかに高かった。

表 70　　男女別の有害事象の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd pool			
	Male		Female	
AE category [a]	27 Mar 2020 DCO (N=410)	12 Jul 2021 DCO (N=410)	27 Mar 2020 DCO (N=2,635)	12 Jul 2021 DCO (N=2,745)
Any AE	397 (96.8)	397 (96.8)	2,521 (95.7)	2,627 (95.7)
Any AE CTCAE Grade ≥3	190 (46.3)	190 (46.3)	923 (35.0)	965 (35.2)
Any AE with outcome=death	12 (2.9)	12 (2.9)	17 (0.6)	19 (0.7)
Any SAE (including events with outcome=death)	131 (32.0)	131 (32.0)	465 (17.6)	485 (17.7)
Any AE leading to dose interruption of treatment	166 (40.5)	165 (40.2)	994 (37.7)	1,026 (37.4)
Any AE leading to dose reduction of treatment	77 (18.8)	77 (18.8)	611 (23.2)	634 (23.1)
Any AE leading to discontinuation of treatment	60 (14.6)	60 (14.6)	238 (9.0)	246 (9.0)

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event.
第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.14.1a（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.14.1a（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

300 mg 1 日 2 回併合データの男女別の主な有害事象を表 71 に示す。主な有害事象（男女いずれかで発現割合 10%以上）のうち、オラパリブ群の男女間で発現割合に差が認められた有害事象（男女差が 5%以上）は以下のとおりであった。

- 男性患者で発現割合が高かった有害事象は、貧血、食欲減退、及び末梢性浮腫であった。
- 女性患者で発現割合が高かった有害事象は、腹痛、浮動性めまい、味覚不全、疲労、頭痛、悪心、好中球数減少、嘔吐、及び白血球数減少であった。
- これらの不均衡は、治療中の疾患の違いに関連している可能性がある。女性患者の大部分は卵巣癌又は乳癌の治療を受けていた。

表 71　男女別の主な有害事象（男女いずれかで発現割合 10%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ

Preferred term [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd pool			
	Male		Female	
	27 Mar 2020 DCO (N=410)	12 Jul 2021 DCO (N=410)	27 Mar 2020 DCO (N=2,635)	12 Jul 2021 DCO (N=2,745)
Any AE	**397 (96.8)**	**397 (96.8)**	**2,521 (95.7)**	**2,627 (95.7)**
悪心	177 (43.2)	177 (43.2)	1,609 (61.1)	1,665 (60.7)
疲労	140 (34.1)	140 (34.1)	1,068 (40.5)	1,098 (40.0)
貧血	166 (40.5)	166 (40.5)	881 (33.4)	921 (33.6)
嘔吐	90 (22.0)	90 (22.0)	779 (29.6)	814 (29.7)
下痢	95 (23.2)	95 (23.2)	592 (22.5)	608 (22.1)
食欲減退	118 (28.8)	118 (28.8)	471 (17.9)	491 (17.9)
頭痛	27 (6.6)	27 (6.6)	475 (18.0)	488 (17.8)
便秘	76 (18.5)	76 (18.5)	400 (15.2)	412 (15.0)
腹痛	38 (9.3)	38 (9.3)	397 (15.1)	400 (14.6)
関節痛	58 (14.1)	58 (14.1)	335 (12.7)	346 (12.6)
咳嗽	43 (10.5)	43 (10.5)	326 (12.4)	336 (12.2)
味覚不全	27 (6.6)	27 (6.6)	334 (12.7)	338 (12.3)
浮動性めまい	30 (7.3)	30 (7.3)	329 (12.5)	337 (12.3)
無力症	57 (13.9)	57 (13.9)	282 (10.7)	308 (11.2)
背部痛	53 (12.9)	53 (12.9)	274 (10.4)	286 (10.4)
呼吸困難	45 (11.0)	45 (11.0)	250 (9.5)	258 (9.4)
白血球数減少	15 (3.7)	15 (3.7)	265 (10.1)	269 (9.8)

表 71　男女別の主な有害事象（男女いずれかで発現割合 10%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ

Preferred term [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd pool			
	Male		Female	
	27 Mar 2020 DCO (N=410)	12 Jul 2021 DCO (N=410)	27 Mar 2020 DCO (N=2,635)	12 Jul 2021 DCO (N=2,745)
好中球数減少	11 (2.7)	11 (2.7)	264 (10.0)	270 (9.8)
発熱	43 (10.5)	43 (10.5)	215 (8.2)	222 (8.1)
末梢性浮腫	45 (11.0)	45 (11.0)	161 (6.1)	165 (6.0)

[a] Table ordered by incidence of total PTs in the 300 mg bd pool.

Patients with multiple AEs were counted once for each preferred term.

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

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.14.2a（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.14.2a（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

CTCAE グレード 3 以上の有害事象を男女別に解析した結果（表 72）、男性患者と比較して女性患者で発現割合が 5%以上高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象はなかった。

表 72　男女別の CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（男女いずれかで発現割合 1%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ

Preferred term [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd pool			
	Male		Female	
	27 Mar 2020 DCO (N=410)	12 Jul 2021 DCO (N=410)	27 Mar 2020 DCO (N=2,635)	12 Jul 2021 DCO (N=2,745)
Any CTCAE Grade ≥3 AE	**190 (46.3)**	**190 (46.3)**	**923 (35.0)**	**965 (35.2)**
貧血	73 (17.8)	73 (17.8)	379 (14.4)	389 (14.2)
好中球数減少	6 (1.5)	6 (1.5)	87 (3.3)	88 (3.2)
好中球減少症	16 (3.9)	16 (3.9)	66 (2.5)	69 (2.5)
疲労	8 (2.0)	8 (2.0)	67 (2.5)	67 (2.4)
白血球数減少	5 (1.2)	5 (1.2)	52 (2.0)	52 (1.9)
無力症	4 (1.0)	4 (1.0)	32 (1.2)	35 (1.3)
血小板減少症	11 (2.7)	11 (2.7)	25 (0.9)	26 (0.9)
嘔吐	7 (1.7)	7 (1.7)	28 (1.1)	28 (1.0)
悪心	5 (1.2)	5 (1.2)	27 (1.0)	29 (1.1)
肺塞栓症	8 (2.0)	8 (2.0)	23 (0.9)	24 (0.9)

表 72　男女別の CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（男女いずれかで発現割合 1%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ

Preferred term [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd pool			
	Male		Female	
	27 Mar 2020 DCO (N=410)	12 Jul 2021 DCO (N=410)	27 Mar 2020 DCO (N=2,635)	12 Jul 2021 DCO (N=2,745)
腹痛	3 (0.7)	3 (0.7)	26 (1.0)	26 (0.9)
血小板数減少	6 (1.5)	6 (1.5)	21 (0.8)	23 (0.8)
呼吸困難	6 (1.5)	6 (1.5)	19 (0.7)	20 (0.7)
尿路感染	5 (1.2)	5 (1.2)	19 (0.7)	19 (0.7)
肺炎	9 (2.2)	9 (2.2)	14 (0.5)	14 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	5 (1.2)	14 (0.5)	17 (0.6)
高血圧	4 (1.0)	4 (1.0)	16 (0.6)	16 (0.6)
食欲減退	7 (1.7)	7 (1.7)	10 (0.4)	11 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	5 (1.2)	12 (0.5)	13 (0.5)
リンパ球減少症	4 (1.0)	4 (1.0)	12 (0.5)	13 (0.5)
敗血症	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (0.3)	8 (0.3)
胆管炎	4 (1.0)	4 (1.0)	1 (0)	1 (0)

[a] Table ordered by incidence of PTs in the 300 mg bd pool.
Patients with multiple AEs of CTCAE Grade ≥3 were counted once for each PT.
Includes AEs with an onset date between the first dose of continuous treatment and 30 days following the last dose of continuous treatment.
MedDRA Version 23.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.
第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.14.3a（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.14.3a（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

300 mg 1 日 2 回併合データでのオラパリブの用量調節、投与中止、及び死亡に至った有害事象、並びに血液学的／血液生化学検査値に関する男女別の解析結果は、第 5 部 3.5.3 項に示す（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.14.4a、表 2.7.4.1.14.5a、表 2.7.4.1.14.6a、表 2.7.4.1.14.7a、及び表 2.7.4.1.14.8a 参照）。

300 mg 1 日 2 回併合データで、男性患者は女性患者と比べて患者数が少なく、オラパリブの曝露期間が短かったが、オラパリブの安全性プロファイルに臨床的に意義のある性別による違いは特定されなかった。

2.7.4.7.1.2　年齢の影響

DCO1

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データでの患者の年齢区分別の有害事象の発現状況を表 73 に示す。いずれの年齢区分でも有害事象の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象の発現割合

は、85 歳未満の各年齢区分と比較して 85 歳以上で高かった。しかし、85 歳以上は 12 例しかいなかったことから、その解釈には注意を要する。オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、65 歳未満及び 65～74 歳と比較して 75～84 歳及び 85 歳以上で高かった。入院又は入院期間が延長した患者の割合は、年齢が上がるにつれて高くなった。

基本語別有害事象の大部分では、65 歳未満と 65～74 歳、75～84 歳、及び 85 歳以上とを比較して発現割合に差が認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.6.2.2 参照）。65～74 歳、75～84 歳、及び 85 歳以上と比較して 65 歳未満で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、悪心のみであった。

65 歳未満と比較して 65～74 歳で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、貧血、無力症、末梢性浮腫、及び尿路感染であった。65 歳未満と比較して発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、悪心のみであった。

65 歳未満と比較して 75～84 歳で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、貧血、血中クレアチニン増加、食欲減退、呼吸困難、末梢性浮腫、及び肺炎であった。65 歳未満と比較して発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、味覚不全、頭痛、上咽頭炎、悪心、及び好中球数減少であった。

高齢者にとって重要な有害事象の器官別大分類又は SMQ 別の発現状況を、年齢区分別に表 74 に示す。

DCO2

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データでの患者の年齢区分別の有害事象の発現状況を表 73 に示す。いずれの年齢区分でも有害事象の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、85 歳未満の各年齢区分と比較して 85 歳以上で高かった。しかし、85 歳以上は 12 例しかいなかったことから、その解釈には注意を要する。オラパリブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、65 歳未満及び 65～74 歳と比較して 75～84 歳及び 85 歳以上で高かった。入院又は入院期間が延長した患者の割合は、年齢が上がるにつれて高くなった。

表 73　　年齢区分別の有害事象の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category / Seriousness category [a]	Number (%) of patients							
	Age <65 years		Age 65 to 74 years		Age 75 to 84 years		Age ≥85 years	
	27 Mar 2020 DCO (N=2,270)	12 Jul 2021 DCO (N=2,363)	27 Mar 2020 DCO (N=589)	12 Jul 2021 DCO (N=603)	27 Mar 2020 DCO (N=174)	12 Jul 2021 DCO (N=177)	27 Mar 2020 DCO (N=12)	12 Jul 2021 DCO (N=12)
Total AEs	2,159 (95.1)	2,248 (95.1)	580 (98.5)	594 (98.5)	167 (96.0)	170 (96.0)	12 (100)	12 (100)
Total SAEs [b]	366 (16.1)	384 (16.3)	167 (28.4)	169 (28.0)	58 (33.3)	58 (32.8)	5 (41.7)	5 (41.7)
Fatal	10 (0.4)	10 (0.4)	14 (2.4)	16 (2.7)	4 (2.3)	4 (2.3)	0	0
Hospitalisation/prolong existing hospitalisation	332 (14.6)	349 (14.8)	145 (24.6)	146 (24.2)	56 (32.2)	56 (31.6)	5 (41.7)	5 (41.7)
Life-threatening	45 (2.0)	46 (1.9)	24 (4.1)	24 (4.0)	5 (2.9)	5 (2.8)	1 (8.3)	1 (8.3)
Disability incapacity	10 (0.4)	11 (0.5)	9 (1.5)	9 (1.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
Other (medically significant)	96 (4.2)	97 (4.1)	50 (8.5)	50 (8.3)	16 (9.2)	16 (9.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
Total DAEs	197 (8.7)	203 (8.6)	67 (11.4)	69 (11.4)	31 (17.8)	31 (17.5)	3 (25.0)	3 (25.0)

[a] Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category.

[b] The total is not equal to the sum of the events across the seriousness criteria because investigators were asked to indicate each seriousness criterion valid for the event.

One patient (Patient [redacted] [Age: 6[redacted]] in Study D0816C00005) had a fatal AE that was not reported as an SAE. The reported AE was of ophthalmic herpes zoster that led to death (see Safety Update Table 2.7.4.1.2.3).

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

Age = Age in years at study entry.

AE = Adverse event; DAE = Adverse event leading to discontinuation; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.6.1.2 及び表 2.7.4.1.13.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.6.1.2 及び表 2.7.4.1.13.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

基本語別有害事象の大部分では、65 歳未満と 65～74 歳、75～84 歳、及び 85 歳以上とを比較して発現割合に差が認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.6.2.2 参照）。65～74 歳、75～84 歳、及び 85 歳以上と比較して 65 歳未満で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、悪心のみであった。

65 歳未満と比較して 65～74 歳で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、貧血、無力症、末梢性浮腫、及び尿路感染であった。65 歳未満と比較して発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、悪心のみであった。

65 歳未満と比較して 75～84 歳で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、貧血、血中クレアチニン増加、食欲減退、呼吸困難、末梢性浮腫、及び肺炎であった。65 歳未満と比較して発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、疲労、頭痛、悪心、及び好中球数減少であった。

高齢者にとって重要な有害事象の器官別大分類又は SMQ 別の発現状況を、年齢区分別に表 74 に示す。

表 74　　高齢者にとって重要な有害事象（器官別大分類／SMQ）の年齢区分別の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ

Category [a]	Number (%) of patients							
	Age <65 years		Age 65 to 74 years		Age 75 to 84 years		Age ≥85 years	
	27 Mar 2020 DCO (N=2,270)	12 Jul 2021 DCO (N=2,363)	27 Mar 2020 DCO (N=589)	12 Jul 2021 DCO (N=603)	27 Mar 2020 DCO (N=174)	12 Jul 2021 DCO (N=177)	27 Mar 2020 DCO (N=12)	12 Jul 2021 DCO (N=12)
Patients with AEs	2,159 (95.1)	2,248 (95.1)	580 (98.5)	594 (98.5)	167 (96.0)	170 (96.0)	12 (100)	12 (100)
精神障害（SOC）	358 (15.8)	370 (15.7)	87 (14.8)	88 (14.6)	25 (14.4)	26 (14.7)	0	0
事故および損傷（SMQ）	129 (5.7)	132 (5.6)	48 (8.1)	49 (8.1)	19 (10.9)	19 (10.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
心臓障害（SOC）	120 (5.3)	126 (5.3)	39 (6.6)	40 (6.6)	12 (6.9)	12 (6.8)	0	0
血管障害（SOC）	277 (12.2)	284 (12.0)	78 (13.2)	78 (12.9)	24 (13.8)	25 (14.1)	1 (8.3)	1 (8.3)
中枢神経系血管障害（SMQ）	11 (0.5)	11 (0.5)	8 (1.4)	8 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (8.3)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症（SOC）	868 (38.2)	889 (37.6)	238 (40.4)	238 (39.5)	65 (37.4)	66 (37.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
QOL 低下（PT）	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧、転倒、意識消失、失神、浮動性めまい、運動失調、及び骨折の合計	321 (14.1)	329 (13.9)	100 (17.0)	102 (16.9)	35 (20.1)	35 (19.8)	3 (25.0)	3 (25.0)

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

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

AE = Adverse event; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; QOL = Quality of life; SMQ = Standardised MedDRA query; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.6.2.2、表 2.7.4.1.13.3、表 2.7.4.1.13.4、及び表 2.7.4.1.13.5（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.6.2.2、表 2.7.4.1.13.3、表 2.7.4.1.13.4、及び表 2.7.4.1.13.5（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.4.7.1.3　人種の影響

DCO1

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データでは、白人、アジア人、及びその他の白人以外の患者でのオラパリブの安全性プロファイルは概ね類似していた（表 75）。臨床試験プログラムの申請用法・用量である 300 mg 1 日 2 回でオラパリブを単独投与された白人以外の患者 713 例の安全性データを示す（データの欠測は 25 例［3.4%］）。その内訳は、アジア人が 620 例（84.0%）と多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 56 例（7.6%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 13 例（1.8%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が 2 例（0.3%）、その他の人種が 22 例（3.0%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.12.1 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データでは、アジア人の患者割合は 20.4%（3,045 例中 620 例）、その他の白人以外の患者割合は 3.1%（3,045 例中 93 例）であった。この 620 例のアジア人及び 93 例のその他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 回が投与された患者全体でのプロファイルと概ね一致していた。その他の白人以外の患者数が少なかったため、これらの人種から得られる結論は限定的なものに留まる。

人種別の主な有害事象（白人、アジア人、又はその他の白人以外の患者で発現割合 10%以上）を表 76 に示す。アジア人患者での主な有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、貧血、嘔吐、疲労、白血球数減少、食欲減退、及び好中球数減少であった。その他の白人以外の患者での主な有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、疲労、貧血、下痢、便秘、食欲減退、及び嘔吐であった。アジア人及びその他の白人以外の患者での更に詳細な安全性データは、第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.2 を参照のこと。

白人患者と比較してアジア人患者で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、倦怠感、好中球数減少、血小板数減少、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アジア人患者で発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、腹痛、関節痛、無力症、背部痛、便秘、下痢、呼吸困難、疲労、頭痛、及び尿路感染であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.2 参照）。

白人患者と比較してその他の白人以外の患者で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、貧血、便秘、食欲減退、高血圧、低カリウム血症、及び末梢性浮腫であった。白人患者と比較してその他の白人以外の患者で発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、無力症、悪心、及び嘔吐であった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.2 参照）。

白人患者と比較してアジア人患者で発現割合が高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象（差が 5%以上）は、貧血、好中球数減少、及び白血球数減少であった。白人患者と比較してその他の白人以外の患者で発現割合が 5%以上高かった CTCAE グレード 3 以上の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.3 参照）。

白人患者と比較してアジア人患者で発現割合が高かったオラパリブの用量調節に至った有害事象（差が 5%以上）は、好中球数減少及び白血球数減少のみであった。白人患者と比較してその他の白人以外の患者で発現割合が 5%以上高かったオラパリブの用量調節に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.4 参照）。

白人患者と比較してアジア人患者又はその他の白人以外の患者で発現割合が 5%以上高かったオラパリブの投与中止に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.5 参照）。

DCO2

オラパリブ 300 mg 1 日 2 回併合データでは、白人、アジア人、及びその他の白人以外の患者でのオラパリブの安全性プロファイルは概ね類似していた（表 75）。臨床試験プログラムの申請用法・用量である 300 mg 1 日 2 回でオラパリブを単独投与された白人以外の患者 770 例の安全性データを示す（データの欠測は 37 例［4.8%］）。その内訳は、アジア人が 633 例（82.2%）と多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 58 例（7.5%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民が 13 例（1.7%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が 2 例（0.3%）、その他の人種が 27 例（3.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.12.1 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データでは、アジア人の患者割合は 20.1%（3,155 例中 633 例）、その他の白人以外の患者割合は 3.2%（3,155 例中 100 例）であった。この 633 例のアジア人及び 100 例のその他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 回が投与された患者全体でのプロファイルと概ね一致していた。その他の白人以外の患者数が少なかったため、これらの人種から得られる結論は限定的なものに留まる。

表 75　　人種別（白人、アジア人、及びその他の白人以外の患者）の有害事象の発現状況：300 mg 1 日 2 回併合データ

AE category [a]	Number (%) of patients					
	White patients		Non-White patients [b]			
			Asian patients		Other patients	
	27 Mar 2020 DCO (N=2,307)	12 Jul 2021 DCO (N=2,385)	27 Mar 2020 DCO (N=620)	12 Jul 2021 DCO (N=633)	27 Mar 2020 DCO (N=93)	12 Jul 2021 DCO (N=100)
Any AE	2,209 (95.8)	2,284 (95.8)	596 (96.1)	608 (96.1)	89 (95.7)	96 (96.0)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	822 (35.6)	856 (35.9)	240 (38.7)	241 (38.1)	40 (43.0)	42 (42.0)
Any AE with outcome=death	23 (1.0)	25 (1.0)	6 (1.0)	6 (0.9)	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	466 (20.2)	483 (20.3)	111 (17.9)	112 (17.7)	13 (14.0)	14 (14.0)
Any AE leading to dose interruption of study treatment	873 (37.8)	897 (37.6)	248 (40.0)	253 (40.0)	30 (32.3)	30 (30.0)
Any AE leading to dose reduction of study treatment	514 (22.3)	534 (22.4)	147 (23.7)	148 (23.4)	22 (23.7)	23 (23.0)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	229 (9.9)	235 (9.9)	58 (9.4)	59 (9.3)	6 (6.5)	7 (7.0)

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

[b] As of DCO1 (27 March 2020), of the 713 non-White patients, 620 patients were Asian; 56 patients were Black or African American; 13 patients were American Indian or Alaska Native; 2 patients were Native Hawaiian or Other Pacific Islander; and 22 patients were ‘other’. As of DCO2 (12 July 2021), of the 733 non-White patients, 633 patients were Asian; 58 patients were Black or African American; 13 patients were American Indian or Alaska Native; 2 patients were Native Hawaiian or Other Pacific Islander; and 27 patients were ‘other’.

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

Twenty-five patients are not included in this table at DCO1 and 37 patients are not included in this table at DCO2 because race was not collected.

AE = Adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.1 及び表 2.7.4.1.12.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update 表 2.7.4.1.11.1 及び表 2.7.4.1.12.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

人種別の主な有害事象（白人、アジア人、又はその他の白人以外の患者で発現割合 10%以上）を表 76 に示す。アジア人患者での主な有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、貧血、嘔吐、疲労、白血球数減少、食欲減退、及び好中球数減少であった。その他の白人以外の患者での主な有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、疲労、貧血、嘔吐、食欲減退、便秘、及び下痢であった。アジア人及びその他の白人以外の患者での更に詳細な安全性データは、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.11.2 を参照のこと。

白人患者と比較してアジア人患者で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、倦怠感、好中球数減少、血小板数減少、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アジア人患者で発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、腹痛、関節痛、無力症、背部痛、便秘、下痢、呼吸困難、疲労、及び頭痛であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.11.2 参照）。

白人患者と比較してその他の白人以外の患者で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、貧血、背部痛、便秘、食欲減退、及び高血圧であった。白人患者と比較してその他の白人以外の患者で発現割合が低かった有害事象（差が 5%以上）は、無力症及び悪心であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.11.2 参照）。

表 76　人種別の主な有害事象（白人、アジア人、又はその他の白人以外の患者で発現割合 10%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ

Preferred term [a]	Number (%) of patients					
	White patients		Non-White patients			
			Asian patients		Other patients	
	27 Mar 2020 DCO (N=2,307)	12 Jul 2021 DCO (N=2,385)	27 Mar 2020 DCO (N=620)	12 Jul 2021 DCO (N=633)	27 Mar 2020 DCO (N=93)	12 Jul 2021 DCO (N=100)
Any AE	**2,209 (95.8)**	**2,284 (95.8)**	**596 (96.1)**	**608 (96.1)**	**89 (95.7)**	**96 (96.0)**
悪心	1,370 (59.4)	1,412 (59.2)	358 (57.7)	363 (57.3)	47 (50.5)	49 (49.0)
疲労	984 (42.7)	1,002 (42.0)	175 (28.2)	181 (28.6)	38 (40.9)	40 (40.0)
貧血	753 (32.6)	784 (32.9)	248 (40.0)	252 (39.8)	37 (39.8)	40 (40.0)
嘔吐	661 (28.7)	689 (28.9)	183 (29.5)	184 (29.1)	21 (22.6)	24 (24.0)
下痢	570 (24.7)	583 (24.4)	87 (14.0)	88 (13.9)	23 (24.7)	23 (23.0)
食欲減退	413 (17.9)	423 (17.7)	149 (24.0)	152 (24.0)	22 (23.7)	24 (24.0)
頭痛	408 (17.7)	415 (17.4)	74 (11.9)	77 (12.2)	17 (18.3)	19 (19.0)
便秘	380 (16.5)	388 (16.3)	70 (11.3)	70 (11.1)	22 (23.7)	24 (24.0)
腹痛	375 (16.3)	378 (15.8)	46 (7.4)	46 (7.3)	13 (14.0)	13 (13.0)
関節痛	325 (14.1)	335 (14.0)	45 (7.3)	46 (7.3)	13 (14.0)	13 (13.0)
咳嗽	288 (12.5)	295 (12.4)	67 (10.8)	67 (10.6)	13 (14.0)	14 (14.0)
味覚不全	288 (12.5)	289 (12.1)	62 (10.0)	63 (10.0)	9 (9.7)	10 (10.0)
浮動性めまい	258 (11.2)	265 (11.1)	85 (13.7)	86 (13.6)	13 (14.0)	13 (13.0)
無力症	312 (13.5)	335 (14.0)	17 (2.7)	17 (2.7)	5 (5.4)	5 (5.0)
背部痛	272 (11.8)	281 (11.8)	38 (6.1)	39 (6.2)	15 (16.1)	17 (17.0)
呼吸困難	260 (11.3)	267 (11.2)	23 (3.7)	23 (3.6)	12 (12.9)	13 (13.0)
白血球数減少	104 (4.5)	106 (4.4)	169 (27.3)	169 (26.7)	6 (6.5)	7 (7.0)
好中球数減少	123 (5.3)	127 (5.3)	144 (23.3)	146 (23.1)	7 (7.5)	7 (7.0)
好中球減少症	188 (8.1)	198 (8.3)	46 (7.4)	46 (7.3)	10 (10.8)	12 (12.0)
上気道感染	140 (6.1)	142 (6.0)	88 (14.2)	89 (14.1)	8 (8.6)	8 (8.0)

表 76　　人種別の主な有害事象（白人、アジア人、又はその他の白人以外の患者で発現割合 10%以上）：300 mg 1 日 2 回併合データ

	Number (%) of patients					
	White patients		Non-White patients			
			Asian patients		Other patients	
Preferred term [a]	27 Mar 2020 DCO (N=2,307)	12 Jul 2021 DCO (N=2,385)	27 Mar 2020 DCO (N=620)	12 Jul 2021 DCO (N=633)	27 Mar 2020 DCO (N=93)	12 Jul 2021 DCO (N=100)
末梢性浮腫	174 (7.5)	177 (7.4)	19 (3.1)	19 (3.0)	12 (12.9)	12 (12.0)
血中クレアチニン増加	149 (6.5)	151 (6.3)	20 (3.2)	20 (3.2)	9 (9.7)	10 (10.0)
高血圧	66 (2.9)	67 (2.8)	8 (1.3)	8 (1.3)	10 (10.8)	10 (10.0)

[a] Table ordered by incidence of PTs in the 300 mg bd pool.

Patients with multiple AEs were counted once for each PT.

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

Twenty-five patients are not included in this table because race was not collected.

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

AE = Adverse event; bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.

第 5 部 3.5.3 項、Pooled Safety Outputs　表 2.7.4.1.11.2（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.11.2（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

報告された個々の有害事象名、特に臨床検査値に関連した有害事象にばらつきがみられるものの、白人患者とアジア人患者又はその他の白人以外の患者でオラパリブの安全性プロファイルに臨床的に意義のある差はなく、オラパリブの薬物動態への人種の違いによる影響は特定されなかった。

2.7.4.7.1.4 ベースラインにおける肝機能障害の影響

添付文書（案）を参照のこと（本申請で新たに提出するデータはない）。

2.7.4.7.1.5 ベースラインにおける腎機能障害の影響

添付文書（案）を参照のこと（本申請で新たに提出するデータはない）。

2.7.4.7.2 外因性要因

本申請で新たに提出するデータはない。

2.7.4.7.3 薬物相互作用

添付文書（案）を参照のこと（本申請で新たに提出するデータはない）。

2.7.4.7.4 妊娠及び授乳時の使用

<u>避妊に関する推奨事項</u>

添付文書（案）を参照のこと（本申請で新たに提出するデータはない）。

<u>妊娠</u>

OlympiA 試験では、治験薬の初回投与日から最終投与の 3 カ月後までに生じた妊娠は、転帰を追跡調査し、記録することとした。また、治験薬の投与中止から 3 カ月後以降に生じた妊娠の情報も、治験依頼者に報告し、記録した。患者が試験を中止した場合を含め、全ての妊娠の転帰を追跡調査し、記録した。

DCO1

DCO1 での妊娠、妊娠及び新生児の転帰は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書の表 2816.1、付録 16.1.13 を参照のこと。治験薬の投与期間中又は最終投与から 3 カ月後までの期間中、オラパリブ群 3 例（0.3%）、プラセボ群 7 例（0.8%）で妊娠が認められた。更に、治験薬の最終投与から 3 カ月後以降に、オラパリブ群 17 例（1.9%）、プラセボ群 13 例（1.4%）で妊娠が認められた。

治験薬の投与期間中又は最終投与から 3 カ月後までの期間中、10 例に 10 件の妊娠が生じた。10 件中 5 件の妊娠（オラパリブ群 2 例［66.7%］、プラセボ群 3 例［42.9%］）では、妊婦が臨月に出産した。早産に至った妊娠は認められず、1 件の妊娠（プラセボ群 1 例［14.3%］）が自然流産に至った。3 件の妊娠（プラセボ群 3 例［42.9%］）で中絶が選択され、1 件（オラパリブ群 1 例［33.3%］）の妊娠転帰は不明であった。妊娠転帰が不明であった被験者番号 [redacted] では、オラパリブの最終投与から 3 カ月後以降のデータカットオフ（2020 年 3 月 27 日）後に妊娠が報告された。

治験薬の投与期間中又は最終投与から 3 カ月後までの期間中、5 例に生じた 5 件の妊娠では、妊婦が臨月に出産した。この 5 件中 4 件（オラパリブ群 2 例［100%］、プラセボ群 2 例［66.7%］）で健康な新生児が出生し、1 件（プラセボ群 1 例［33.3%］）で病的新生児（分娩時

外傷、感染等）の出生となった。新生児に先天異常／先天性欠損は認められず、死産に至った例はなかった。

治験薬の最終投与から 3 カ月後以降、30 例に 34 件の妊娠が生じた。34 件中 17 件の妊娠（オラパリブ群 7 例［41.2%］、プラセボ群 9 例［69.2%］）では、妊婦が臨月に出産した。2 件の妊娠（プラセボ群 1 例［7.7%］、オラパリブ群では認められなかった）が早産に至り、6 件の妊娠（オラパリブ群 4 例［23.5%］、プラセボ群 2 例［15.4%］）が自然流産に至った。4 件の妊娠（オラパリブ群 3 例［17.6%］、プラセボ群では認められなかった）で中絶が選択され、5 件（オラパリブ群 4 例［23.5%］、プラセボ群 1 例［7.7%］）の妊娠転帰は不明であった。

治験薬の最終投与から 3 カ月後以降、17 例に生じた 19 件の妊娠では、妊婦が臨月に出産又は早産した。この 19 件中 18 件（オラパリブ群 6 例［85.7%］、プラセボ群 10 例［100%］）で健康な新生児が出生し、1 件（オラパリブ群 1 例［14.3%］）で病的新生児（分娩時外傷、感染等）の出生となった。新生児に先天異常／先天性欠損は認められず、死産に至った例はなかった。

DCO2

DCO2 での妊娠、妊娠及び新生児の転帰は、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 3000.1 を参照のこと。治験薬の投与期間中又は最終投与から 3 カ月後までの期間中、オラパリブ群 3 例（0.3%）、プラセボ群 7 例（0.8%）で妊娠が認められた。更に、治験薬の最終投与から 3 カ月後以降に、オラパリブ群 20 例（2.2%）、プラセボ群 18 例（2.0%）で妊娠が認められ、DCO1 から DCO2 までに、オラパリブ群 3 例、プラセボ群 5 例で治験薬の最終投与から 3 カ月後以降に妊娠が新たに報告された。

治験薬の投与期間中又は最終投与から 3 カ月後までの期間中、10 例に 10 件の妊娠が生じた。10 件中 6 件の妊娠（オラパリブ群 3 例［100%］、プラセボ群 3 例［42.9%］）では、妊婦が臨月に出産した。早産に至った妊娠は認められず、1 件の妊娠（プラセボ群 1 例［14.3%］）が自然流産に至った。3 件の妊娠（プラセボ群 3 例［42.9%］）で中絶が選択された。

治験薬の投与期間中又は最終投与から 3 カ月後までの期間中、6 例に生じた 6 件の妊娠では、妊婦が臨月に出産した。この 6 件中 5 件（オラパリブ群 3 例［100%］、プラセボ群 2 例［66.7%］）で健康な新生児が出生し、1 件（プラセボ群 1 例［33.3%］）で病的新生児（分娩時外傷、感染等）の出生となった。新生児に先天異常／先天性欠損は認められず、死産に至った例はなかった。

治験薬の最終投与から 3 カ月後以降、38 例に 48 件の妊娠が生じた。48 件中 28 件の妊娠（オラパリブ群 12 例［55.0%］、プラセボ群 16 例［61.1%］）では、妊婦が臨月に出産した。2 件の妊娠（プラセボ群 1 例［5.6%］、オラパリブ群では認められなかった）が早産に至り、7 件の妊娠（オラパリブ群 5 例［25.0%］、プラセボ群 2 例［11.1%］）が自然流産に至った。6 件の妊娠（オラパリブ群 5 例［25.0%］、プラセボ群では認められなかった）で中絶が選択され、5 件（オラパリブ群 1 例［5.0%］、プラセボ群 4 例［22.2%］）の妊娠転帰は不明であった。

治験薬の最終投与から 3 カ月後以降、23 例に生じた 30 件の妊娠では、妊婦が臨月に出産又は早産した。この 30 件中 29 件（オラパリブ群 10 例［90.9%］、プラセボ群 12 例［100%］）で健康な新生児が出生し、1 件（オラパリブ群 1 例［9.1%］）で病的新生児（分娩時外傷、感染等）の出生となった。新生児に先天異常／先天性欠損は認められず、死産に至った例はなかった。

2.7.4.7.5　過量投与

オラパリブには、意図的に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。オラパリブの錠剤の最大耐量は 300 mg 1 日 2 回である。オラパリブの過量投与の経験は限られている。

最初の 5 日間にわたってオラパリブを 1 日 900 mg の用量で投与した OlympiA 試験の 1 例を含め、オラパリブの錠剤を 2 日間にわたって 1 日 900 mg の用量で投与した少数の患者において、未知の副作用の報告はなかった。

OlympiA 試験の被験者番号 [redacted] では、最初の 5 日間にわたってオラパリブを 1 日 900 mg の用量で投与し、その後、投薬過誤のため 1 日 600 mg に減量した。1 日 900 mg の用量で投与した期間中、投与 2 日目に無力症、浮動性めまい、疲労、頭痛、及び悪心が発現し、治験担当医師により治験薬との関連の可能性ありと判断された。頭痛及び悪心は 14 日後に消失し、無力症、浮動性めまい、及び疲労の転帰は不明であった。無力症及び疲労により、当該患者は投与 76 日目に投与中止に至った（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.5.1 及び付録 16.2.7.1 参照）。

DCO1 から DCO2 までに、OlympiA 試験で過量投与は新たに報告されなかった。

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以って行うこと。

2.7.4.7.6　薬物乱用

本申請で新たに提出するデータはない。

2.7.4.7.7　離脱症状及び反跳現象

本申請で新たに提出するデータはない。

2.7.4.7.8　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

本申請で新たに提出するデータはない。

2.7.4.7.9　長期投与時の安全性

OlympiA 試験では、予定された総投与期間の中央値は 364.0 日（約 12.0 カ月）であった（表 5）。治験薬の投与期間は最大 12 カ月間とし、乳癌の再発（局所再発［同側乳房の浸潤性乳癌再発、浸潤性乳癌の局所再発］、遠隔再発、対側乳房の浸潤性乳癌、若しくは乳癌以外の浸潤性二次性原発腫瘍）が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまで患者に治験薬を投与した。

DCO1

OlympiA 試験でオラパリブの投与を受けた患者の割合は、3 カ月以上で 87.9%、6 カ月以上で 83.1%、及び 12 カ月で 44.0%であり、プラセボの投与を受けた患者の割合は、3 カ月以上で 92.5%、6 カ月以上で 87.8%、及び 12 カ月で 49.7%であった（表 4 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データでは、オラパリブの投与を受けた患者の割合は、3 カ月以上で 82.8%、6 カ月以上で 68.2%、及び 12 カ月以上で 32.3%であった（表 6 参照）。

DCO2

OlympiA 試験でオラパリブの投与を受けた患者の割合は、3 カ月以上で 87.9%、6 カ月以上で 83.1%、及び 12 カ月で 45.4%であり、プラセボの投与を受けた患者の割合は、3 カ月以上で 92.5%、6 カ月以上で 87.8%、及び 12 カ月で 51.4%であった（表 4 参照）。300 mg 1 日 2 回併合データでは、オラパリブの投与を受けた患者の割合は、3 カ月以上で 81.7%、6 カ月以上で 66.8%、及び 12 カ月以上で 31.6%であった（表 6 参照）。

2.7.4.7.10 適応外使用

アストラゼネカ社が入手している適応外使用（主として他の *BRCA* 遺伝子変異を有するその他の癌の治療）の報告からは、新たな安全性所見は特定されていない（PBRER［データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］を参照）。

2.7.4.8 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、及び安全性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。市販後データに基づき、血管性浮腫及び結節性紅斑をオラパリブの副作用に追加した（2.7.4.6.1.21 項及び 2.7.4.6.1.22 項参照）。

オラパリブ（カプセル剤及び錠剤）は、世界各国で複数の癌種に対して幅広い適応で使用が承認されている（表 1）。

市販後累積データについては、PBRER（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を参照のこと。

市販後に入手した報告においても、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する。

2.7.4.8.1 アクセス・プログラム及び進行中の試験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、世界的なアクセス・プログラムで合計 1,904 例の患者にオラパリブのカプセル剤又は錠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、及び米国の早期アクセス・プログラムがある。これ以外に、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。

第 2 部　CTD の概要
一般名：オラパリブ
版番号：[redacted]

2.7.4.9　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 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 4

表 2.7.4.9.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 40

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 43

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 89

表 2.7.4.9.5 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 106

表 2.7.4.9.6.1 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 108

表 2.7.4.9.6.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 109

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 110

表 2.7.4.9.7.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 117

表 2.7.4.9.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 120

表 2.7.4.9.8.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 125

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 129

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ).. 138

表 2.7.4.9.10.1 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 144

表 2.7.4.9.10.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 149

表 2.7.4.9.11.1 日本人と外国人で発現割合に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)... 153

表 2.7.4.9.11.2 日本人と外国人で発現割合に 1%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 156

表 2.7.4.9.11.3 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差がある治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ) 157

表 2.7.4.9.11.4 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差がある治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 158

表 2.7.4.9.11.5 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差がある治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 159

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 160

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ) 188

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ) 195

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 223

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ) 230

表 2.7.4.9.12.2.2 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)..... 244

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ) 249

表 2.7.4.9.12.2.4 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ) 260

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)..... 264

DCO1

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any AE	Patients with any AE	835 (91.7)	64 (100.0)	753 (83.3)	69 (90.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
ABDOMINAL INFECTION	腹部感染	0	0	1 (0.1)	0
ABSCESS	膿瘍	2 (0.2)	0	0	0
ACARODERMATITIS	ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
APPENDICITIS	虫垂炎	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
BACTERIAL VAGINOSIS	細菌性膣症	1 (0.1)	0	0	0
BACTERIURIA	細菌尿	0	0	1 (0.1)	0
BREAST CELLULITIS	乳房蜂巣炎	0	0	3 (0.3)	0
BRONCHITIS	気管支炎	15 (1.6)	[redacted]	16 (1.8)	[redacted]
CANDIDA INFECTION	カンジダ感染	1 (0.1)	0	0	0
CELLULITIS	蜂巣炎	2 (0.2)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
CERVICITIS	子宮頚管炎	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
CERVICITIS HUMAN PAPILLOMA VIRUS	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	1 (0.1)	0	0	0
CHRONIC TONSILLITIS	慢性扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.1)	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	3 (0.3)	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
CYSTITIS	膀胱炎	7 (0.8)	3 (4.7)	7 (0.8)	3 (3.9)
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0
DIVERTICULITIS	憩室炎	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
EAR INFECTION	耳感染	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
EAR INFECTION FUNGAL	真菌性耳感染	0	0	1 (0.1)	0
ENTERITIS INFECTIOUS	感染性腸炎	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
EYE INFECTION	眼感染	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
EYELID INFECTION	眼瞼感染	1 (0.1)	0	0	0
FOLLICULITIS	毛包炎	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
FUNGAL SKIN INFECTION	皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
FURUNCLE	せつ	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
GASTROENTERITIS	胃腸炎	8 (0.9)	1 (1.6)	8 (0.9)	1 (1.3)
GASTROENTERITIS NOROVIRUS	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
GASTROINTESTINAL INFECTION	消化管感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GENITAL HERPES	陰部ヘルペス	2 (0.2)	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	3 (0.3)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
HELICOBACTER DUODENITIS	ヘリコバクター性十二指腸炎	0	0	1 (0.1)	0
HEPATITIS C	Ｃ型肝炎	0	0	1 (0.1)	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	2 (0.2)	0	0	0
HERPES VIRUS INFECTION	ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.1)	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	8 (0.9)	1 (1.6)	14 (1.5)	3 (3.9)
HORDEOLUM	麦粒腫	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
INFECTED BITE	咬傷感染	1 (0.1)	0	0	0
INFECTION	感染	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INFLUENZA	インフルエンザ	8 (0.9)	4 (6.3)	10 (1.1)	7 (9.2)
LARYNGITIS	喉頭炎	4 (0.4)	1 (1.6)	3 (0.3)	1 (1.3)
LIP INFECTION	口唇感染	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
LOCALISED INFECTION	限局性感染	0	0	1 (0.1)	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	2 (0.2)	0	5 (0.6)	0
LYMPH GLAND INFECTION	リンパ節感染	0	0	1 (0.1)	0
LYMPHANGITIS	リンパ管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
MASTITIS	乳腺炎	7 (0.8)	0	14 (1.5)	0
MUCOSAL INFECTION	粘膜感染	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
NAIL INFECTION	爪感染	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	31 (3.4)	11 (17.2)	52 (5.8)	21 (27.6)
ONYCHOMYCOSIS	爪真菌症	0	0	1 (0.1)	0
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.1)	0
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	眼帯状疱疹	1 (0.1)	0	0	0
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	4 (0.4)	[redacted]	8 (0.9)	[redacted]
OTITIS EXTERNA	外耳炎	1 (0.1)	0	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	7 (0.8)	2 (3.1)	3 (0.3)	1 (1.3)
PARONYCHIA	爪囲炎	4 (0.4)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
PAROTITIS	耳下腺炎	1 (0.1)	0	0	0
PERIODONTITIS	歯周炎	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL NERVE INFECTION	末梢神経感染	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PHARYNGITIS	咽頭炎	14 (1.5)	3 (4.7)	9 (1.0)	1 (1.3)
PHARYNGOTONSILLITIS	咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONIA	肺炎	5 (0.5)	0	3 (0.3)	0
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION	術後創感染	0	0	1 (0.1)	0
PULPITIS DENTAL	歯髄炎	0	0	1 (0.1)	0
PYELITIS	腎盂炎	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	5 (0.5)	0	4 (0.4)	0
RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
RHINITIS	鼻炎	15 (1.6)	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]
ROTAVIRUS INFECTION	ロタウイルス感染	1 (0.1)		0	
SINUSITIS	副鼻腔炎	20 (2.2)	3 (4.7)	14 (1.5)	2 (2.6)
SKIN INFECTION	皮膚感染	12 (1.3)	0	11 (1.2)	0
SOFT TISSUE INFECTION	軟部組織感染	2 (0.2)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
TINEA INFECTION	白癬感染	1 (0.1)		0	
TINEA PEDIS	足部白癬	1 (0.1)	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	4 (0.4)	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
TOOTH INFECTION	歯感染	5 (0.5)	0	4 (0.4)	0
TRACHEITIS	気管炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	79 (8.7)	8 (12.5)	75 (8.3)	12 (15.8)
URETHRITIS	尿道炎	4 (0.4)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	37 (4.1)	0	42 (4.6)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
UTERINE INFECTION	子宮感染	1 (0.1)	0	0	0
VAGINAL INFECTION	腟感染	9 (1.0)	0	4 (0.4)	0
VARICELLA	水痘	0	0	1 (0.1)	0
VIRAL INFECTION	ウイルス感染	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	ウイルス性上気道感染	0	0	3 (0.3)	0
VULVITIS	外陰部炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.1)	0
WOUND INFECTION	創傷感染	9 (1.0)	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (1.3)
BENIGN BREAST NEOPLASM	乳房の良性新生物	0	0	2 (0.2)	0
BREAST CANCER	乳癌	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
BREAST CANCER FEMALE	女性乳癌	0	0	2 (0.2)	0
CHEST WALL TUMOUR	胸壁腫瘍	0	0	1 (0.1)	0
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA	子宮内膜腺癌	1 (0.1)	0	0	0
FALLOPIAN TUBE CANCER	卵管癌	0	0	1 (0.1)	0
FIBROADENOMA OF BREAST	乳腺線維腺腫	0	0	1 (0.1)	0
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
INVASIVE LOBULAR BREAST CARCINOMA	乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	1 (0.1)	0	4 (0.4)	0
MELANOCYTIC NAEVUS	メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.1)	0
OVARIAN CANCER	卵巣癌	0	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
OVARIAN GERM CELL TERATOMA	卵巣胚細胞奇形腫	0	0	1 (0.1)	0
SCHWANNOMA	シュワン細胞腫	0	0	1 (0.1)	0
SKIN PAPILLOMA	皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.1)	0
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	214 (23.5)	29 (45.3)	35 (3.9)	1 (1.3)
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0
ERYTHROPENIA	赤血球減少症	2 (0.2)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	6 (0.7)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0	0	0
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	10 (1.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
LYMPH NODE PAIN	リンパ節痛	0	0	2 (0.2)	0
LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	2 (0.2)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
ALLERGY TO ARTHROPOD STING	節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.1)	0
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	4 (0.4)	0	4 (0.4)	0
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	2 (0.2)	1 (1.6)	3 (0.3)	1 (1.3)
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害				
ADRENAL INSUFFICIENCY	副腎機能不全	1 (0.1)	0	0	0
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	9 (1.0)	0
THYROID MASS	甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
THYROIDITIS SUBACUTE	亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.1)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
ACIDOSIS	アシドーシス	1 (0.1)	0	0	0
DECREASED APPETITE	食欲減退	119 (13.1)	7 (10.9)	53 (5.9)	2 (2.6)
DEHYDRATION	脱水	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
DIABETES MELLITUS	糖尿病	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
FOOD INTOLERANCE	食物不耐性	1 (0.1)	0	0	0
GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED	耐糖能障害	0	0	2 (0.2)	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	2 (0.2)	0	6 (0.7)	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	6 (0.7)	0	6 (0.7)	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	高トリグリセリド血症	0	0	3 (0.3)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	5 (0.5)	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	7 (0.8)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
HYPOCHLORAEMIA	低クロール血症	1 (0.1)	0	0	0
HYPOGLYCAEMIA	低血糖	3 (0.3)	0	0	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	6 (0.7)	0	7 (0.8)	0
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	4 (0.4)	0	4 (0.4)	0
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	4 (0.4)	0	5 (0.6)	0
HYPOURICAEMIA	低尿酸血症	1 (0.1)	0	0	0
INCREASED APPETITE	食欲亢進	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
IRON DEFICIENCY	鉄欠乏	1 (0.1)	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	2 (0.2)	0	0	0
OBESITY	肥満	0	0	1 (0.1)	0
POLYDIPSIA	多飲症	0	0	1 (0.1)	0
VITAMIN D DEFICIENCY	ビタミンD欠乏	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
AFFECT LABILITY	感情不安定	1 (0.1)	0	0	0
AGITATION	激越	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
ANXIETY	不安	28 (3.1)	[redacted]	34 (3.8)	[redacted]
ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER	注意欠陥多動性障害	0	0	1 (0.1)	0
BIPOLAR DISORDER	双極性障害	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	0	0	1 (0.1)	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	1 (0.1)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
DEPRESSION	うつ病	32 (3.5)		38 (4.2)	
DYSPHORIA	不快気分	1 (0.1)	0	0	0
EMOTIONAL DISORDER	情動障害	0	0	1 (0.1)	0
FLAT AFFECT	感情の平板化	0	0	1 (0.1)	0
INSOMNIA	不眠症	67 (7.4)	[redacted]	61 (6.7)	[redacted]
IRRITABILITY	易刺激性	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
LIBIDO DECREASED	リビドー減退	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
MAJOR DEPRESSION	大うつ病	0	0	1 (0.1)	0
MENTAL DISORDER	精神障害	0	0	1 (0.1)	0
MIDDLE INSOMNIA	中期不眠症	0	0	2 (0.2)	0
MOOD ALTERED	気分変化	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0
NERVOUSNESS	神経過敏	0	0	1 (0.1)	0
PARASOMNIA	睡眠時随伴症	0	0	1 (0.1)	0
RESTLESSNESS	落ち着きのなさ	0	0	2 (0.2)	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	2 (0.2)	0
SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
ACCESSORY NERVE DISORDER	副神経障害	1 (0.1)	0	0	0
AMNESIA	健忘	4 (0.4)	0	5 (0.6)	0
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
BURNING SENSATION	灼熱感	1 (0.1)	0	0	0
CARPAL TUNNEL SYNDROME	手根管症候群	0	0	2 (0.2)	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	6 (0.7)	0	5 (0.6)	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	13 (1.4)	0	8 (0.9)	0
DIZZINESS	浮動性めまい	104 (11.4)	4 (6.3)	67 (7.4)	2 (2.6)
DYSAESTHESIA	異常感覚	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DYSARTHRIA	構語障害	0	0	1 (0.1)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	107 (11.7)	14 (21.9)	38 (4.2)	4 (5.3)
HEAD DISCOMFORT	頭部不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HEADACHE	頭痛	180 (19.8)	12 (18.8)	152 (16.8)	8 (10.5)
HEMIPARESIS	不全片麻痺	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HYPERSOMNIA	過眠症	1 (0.1)	0	0	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	2 (0.2)	0	5 (0.6)	0
HYPOSMIA	嗅覚減退	0	0	1 (0.1)	0
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0
LETHARGY	嗜眠	7 (0.8)	0	3 (0.3)	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	7 (0.8)	0	7 (0.8)	0
MIGRAINE	片頭痛	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
MUSCLE SPASTICITY	筋痙直	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NEURALGIA	神経痛	7 (0.8)	0	1 (0.1)	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PARAESTHESIA	錯感覚	20 (2.2)	0	21 (2.3)	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	2 (0.2)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	8 (0.9)	0	5 (0.6)	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	28 (3.1)	2 (3.1)	36 (4.0)	3 (3.9)
POOR QUALITY SLEEP	睡眠の質低下	1 (0.1)	0	0	0
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	4 (0.4)	0	0	0
SCIATICA	坐骨神経痛	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
SENSORY DISTURBANCE	感覚障害	1 (0.1)	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	8 (0.9)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
SYNCOPE	失神	5 (0.5)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
TASTE DISORDER	味覚障害	3 (0.3)	0	5 (0.6)	0
TREMOR	振戦	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VITH NERVE DISORDER	第６脳神経障害	2 (0.2)	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害				
AMBLYOPIA	弱視	0	0	1 (0.1)	0
ASTHENOPIA	眼精疲労	0	0	1 (0.1)	0
BLEPHAROSPASM	眼瞼痙攣	2 (0.2)	0	0	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	結膜出血	0	0	2 (0.2)	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	アレルギー性結膜炎	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
DRY EYE	ドライアイ	11 (1.2)	0	9 (1.0)	0
ECZEMA EYELIDS	眼瞼湿疹	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
EYE DISORDER	眼の障害	0	0	1 (0.1)	0
EYE PAIN	眼痛	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
EYE PRURITUS	眼そう痒症	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
EYELID CYST	眼瞼嚢胞	0	0	1 (0.1)	0
EYELID PAIN	眼瞼痛	1 (0.1)	0	0	0
EYELID SENSORY DISORDER	眼瞼知覚障害	1 (0.1)	0	0	0
LACRIMATION INCREASED	流涙増加	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0
RETINAL DISORDER	網膜障害	1 (0.1)	0	0	0
RETINAL TEAR	網膜裂孔	0	0	1 (0.1)	0
SCLERAL DISORDER	強膜障害	1 (0.1)	0	0	0
VISION BLURRED	霧視	13 (1.4)	[redacted]	11 (1.2)	[redacted]
VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下	0	0	2 (0.2)	0
VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
DEAFNESS	難聴	0	0	1 (0.1)	0
EAR CONGESTION	耳閉	0	0	2 (0.2)	0
EAR DISCOMFORT	耳不快感	0	0	1 (0.1)	0
EAR PAIN	耳痛	8 (0.9)	0	10 (1.1)	0
EAR PRURITUS	耳そう痒症	2 (0.2)	0	0	0
EXTERNAL EAR PAIN	外耳痛	1 (0.1)	0	0	0
HYPOACUSIS	聴力低下	0	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
MENIERE'S DISEASE	メニエール病	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
MIDDLE EAR EFFUSION	中耳滲出液	0	0	1 (0.1)	0
MIDDLE EAR INFLAMMATION	中耳の炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	1 (0.1)	1 (1.6)	1 (0.1)	1 (1.3)
TINNITUS	耳鳴	10 (1.1)	2 (3.1)	8 (0.9)	1 (1.3)
VERTIGO	回転性めまい	21 (2.3)	1 (1.6)	24 (2.7)	3 (3.9)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
ANGINA PECTORIS	狭心症	5 (0.5)	0	2 (0.2)	0
ARRHYTHMIA	不整脈	0	0	1 (0.1)	0
ATRIAL FLUTTER	心房粗動	0	0	1 (0.1)	0
CARDIAC ARREST	心停止	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC FAILURE	心不全	2 (0.2)	0	0	0
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
CARDIOVASCULAR DISORDER	心血管障害	0	0	1 (0.1)	0
CORONARY ARTERY DISEASE	冠動脈疾患	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
CORONARY ARTERY DISSECTION	冠動脈解離	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
PALPITATIONS	動悸	24 (2.6)	[redacted]	12 (1.3)	[redacted]
PERICARDIAL EFFUSION	心嚢液貯留	1 (0.1)	0	0	0
SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	6 (0.7)	0	4 (0.4)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	上室性頻脈	0	0	1 (0.1)	0
TACHYCARDIA	頻脈	0	0	1 (0.1)	0
VENTRICULAR ARRHYTHMIA	心室性不整脈	0	0	2 (0.2)	0
VENTRICULAR TACHYCARDIA	心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
FLUSHING	潮紅	8 (0.9)	0	3 (0.3)	0
HAEMATOMA	血腫	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
HOT FLUSH	ほてり	72 (7.9)	2 (3.1)	75 (8.3)	3 (3.9)
HYPERTENSION	高血圧	21 (2.3)	[redacted]	26 (2.9)	[redacted]
HYPOTENSION	低血圧	10 (1.1)	0	4 (0.4)	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	19 (2.1)	1 (1.6)	30 (3.3)	4 (5.3)
PERIPHERAL COLDNESS	末梢冷感	1 (0.1)	0	0	0
PHLEBITIS	静脈炎	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
PHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性静脈炎	1 (0.1)	0	0	0
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.1)	0
THROMBOSIS	血栓症	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
ASTHMA	喘息	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
COUGH	咳嗽	77 (8.5)	3 (4.7)	73 (8.1)	5 (6.6)
DRY THROAT	咽喉乾燥	1 (0.1)	0	0	0
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DYSPHONIA	発声障害	5 (0.5)	0	3 (0.3)	0
DYSPNOEA	呼吸困難	38 (4.2)	[redacted]	30 (3.3)	[redacted]
DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	0	0	2 (0.2)	0
EPISTAXIS	鼻出血	3 (0.3)	0	5 (0.6)	0
HAEMOPTYSIS	喀血	1 (0.1)	0	0	0
HICCUPS	しゃっくり	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
HYPOXIA	低酸素症	0	0	1 (0.1)	0
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
LARYNGEAL INFLAMMATION	喉頭の炎症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	2 (0.2)	1 (1.6)	6 (0.7)	1 (1.3)
LUNG DISORDER	肺障害	1 (0.1)	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	8 (0.9)	0	12 (1.3)	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
NASAL INFLAMMATION	鼻の炎症	1 (0.1)	0	0	0
NASAL ULCER	鼻潰瘍	0	0	1 (0.1)	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	30 (3.3)	[redacted]	30 (3.3)	[redacted]
PHARYNGEAL INFLAMMATION	咽頭の炎症	0	0	1 (0.1)	0
PLEURAL EFFUSION	胸水	0	0	1 (0.1)	0
PLEURITIC PAIN	胸膜痛	2 (0.2)	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	7 (0.8)	0	8 (0.9)	0
PNEUMOTHORAX	気胸	0	0	2 (0.2)	0
PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	10 (1.1)	0	4 (0.4)	0
RALES	ラ音	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	気道うっ血	1 (0.1)	0	0	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	12 (1.3)	[redacted]	12 (1.3)	[redacted]
RHINORRHOEA	鼻漏	6 (0.7)	0	5 (0.6)	0
SINUS DISORDER	副鼻腔障害	3 (0.3)	0	0	0
SINUS PAIN	副鼻腔痛	3 (0.3)	0	0	0
SLEEP APNOEA SYNDROME	睡眠時無呼吸症候群	0	0	2 (0.2)	0
SNEEZING	くしゃみ	3 (0.3)	0	0	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
WHEEZING	喘鳴	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	14 (1.5)	2 (3.1)	4 (0.4)	1 (1.3)
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	24 (2.6)	0	12 (1.3)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	86 (9.4)	[redacted]	68 (7.5)	[redacted]
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	45 (4.9)	4 (6.3)	35 (3.9)	4 (5.3)
ABNORMAL FAECES	異常便	1 (0.1)	0	0	0
ANAL ECZEMA	肛門湿疹	1 (0.1)	0	0	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
ANAL INCONTINENCE	肛門失禁	2 (0.2)	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
ANAL PRURITUS	肛門そう痒症	2 (0.2)	0	0	0
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
APHTHOUS ULCER	アフタ性潰瘍	5 (0.5)	0	0	0
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	便通不規則	1 (0.1)	0	0	0
BREATH ODOUR	呼気臭	1 (0.1)	0	0	0
CHANGE OF BOWEL HABIT	便習慣変化	0	0	1 (0.1)	0
CHEILITIS	口唇炎	2 (0.2)	0	0	0
CHEILOSIS	口唇症	0	0	1 (0.1)	0
CHRONIC GASTRITIS	慢性胃炎	1 (0.1)	0	0	0
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	84 (9.2)	5 (7.8)	77 (8.5)	7 (9.2)
DEFAECATION URGENCY	便意切迫	2 (0.2)	0	0	0
DENTAL CARIES	齲歯	3 (0.3)	2 (3.1)	3 (0.3)	3 (3.9)
DENTAL CYST	歯嚢胞	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
DIARRHOEA	下痢	160 (17.6)	9 (14.1)	124 (13.7)	12 (15.8)
DRY MOUTH	口内乾燥	19 (2.1)	0	15 (1.7)	0
DYSCHEZIA	排便困難	0	0	1 (0.1)	0
DYSPEPSIA	消化不良	55 (6.0)	[redacted]	37 (4.1)	[redacted]
DYSPHAGIA	嚥下障害	3 (0.3)		2 (0.2)	
ENTERITIS	小腸炎	0	0	1 (0.1)	0
ENTEROCOLITIS	腸炎	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	2 (0.2)	0	0	0
ERUCTATION	おくび	0	0	1 (0.1)	0
FAECES DISCOLOURED	変色便	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
FLATULENCE	鼓腸	10 (1.1)	0	7 (0.8)	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GASTRIC DISORDER	胃障害	0	0	1 (0.1)	0
GASTRITIS	胃炎	18 (2.0)	3 (4.7)	6 (0.7)	1 (1.3)
GASTROINTESTINAL DISORDER	胃腸障害	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL FISTULA	胃腸管瘻	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	11 (1.2)	0	5 (0.6)	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	胃腸音異常	1 (0.1)	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	32 (3.5)	0	11 (1.2)	0
GINGIVAL BLEEDING	歯肉出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	4 (0.4)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
GINGIVAL SWELLING	歯肉腫脹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GINGIVAL ULCERATION	歯肉潰瘍	2 (0.2)	0	0	0
HAEMATOCHEZIA	血便排泄	0	0	3 (0.3)	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	痔出血	0	0	2 (0.2)	0
HAEMORRHOIDS	痔核	7 (0.8)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
HIATUS HERNIA	裂孔ヘルニア	2 (0.2)	0	0	0
HYPOAESTHESIA ORAL	口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0
INTESTINAL PROLAPSE	腸管脱	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	過敏性腸症候群	0	0	3 (0.3)	0
LARGE INTESTINE POLYP	大腸ポリープ	0	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
LIP DISORDER	口唇障害	1 (0.1)	0	0	0
LIP DRY	口唇乾燥	1 (0.1)	0	0	0
LIP EXFOLIATION	口唇上皮剥脱	1 (0.1)	0	0	0
LIP PAIN	口唇痛	1 (0.1)	0	0	0
MELAENA	メレナ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
MOUTH HAEMORRHAGE	口腔内出血	1 (0.1)	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	10 (1.1)	0	5 (0.6)	0
MUCOUS STOOLS	粘液便	0	0	1 (0.1)	0
NAUSEA	悪心	519 (57.0)	41 (64.1)	211 (23.3)	17 (22.4)
ODYNOPHAGIA	嚥下痛	1 (0.1)	0	0	0
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
OESOPHAGITIS	食道炎	1 (0.1)	0	0	0
ORAL DISCOMFORT	口腔内不快感	1 (0.1)	0	0	0
ORAL DYSAESTHESIA	口腔知覚不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ORAL PAIN	口腔内痛	9 (1.0)	0	4 (0.4)	0
PARAESTHESIA ORAL	口の錯感覚	1 (0.1)	0	0	0
PERIODONTAL DISEASE	歯周病	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
PROCTALGIA	肛門周囲痛	1 (0.1)	0	0	0
PROCTITIS	直腸炎	1 (0.1)	0	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
REFLUX GASTRITIS	逆流性胃炎	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
SALIVARY HYPERSECRETION	流涎過多	0	0	1 (0.1)	0
SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION	小腸閉塞	1 (0.1)	0	0	0
STOMATITIS	口内炎	81 (8.9)	14 (21.9)	36 (4.0)	1 (1.3)
TONGUE COATED	舌苔	1 (0.1)	0	0	0
TONGUE ULCERATION	舌潰瘍	0	0	1 (0.1)	0
TOOTHACHE	歯痛	9 (1.0)	0	12 (1.3)	0
TRICHOGLOSSIA	毛舌症	1 (0.1)	0	0	0
UMBILICAL HERNIA	臍ヘルニア	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	上部消化管出血	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	206 (22.6)	23 (35.9)	74 (8.2)	7 (9.2)
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害				
CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	0	0	1 (0.1)	0
CHOLECYSTITIS ACUTE	急性胆嚢炎	0	0	1 (0.1)	0
CHOLELITHIASIS	胆石症	0	0	1 (0.1)	0
GALLBLADDER POLYP	胆嚢ポリープ	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	2 (0.2)		2 (0.2)	
HEPATIC PAIN	肝臓痛	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
HEPATIC STEATOSIS	脂肪肝	1 (0.1)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
ALOPECIA	脱毛症	23 (2.5)	0	23 (2.5)	0
BLISTER	水疱	0	0	1 (0.1)	0
DANDRUFF	頭部粃糠疹	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
DERMATITIS	皮膚炎	3 (0.3)		5 (0.6)	
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	18 (2.0)		12 (1.3)	
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	2 (0.2)		0	
DERMATITIS ATOPIC	アトピー性皮膚炎	0		2 (0.2)	
DERMATITIS BULLOUS	水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	13 (1.4)	[redacted]	13 (1.4)	[redacted]
DYSHIDROTIC ECZEMA	異汗性湿疹	1 (0.1)	0	0	0
ECCHYMOSIS	斑状出血	0	0	1 (0.1)	0
ECZEMA	湿疹	5 (0.5)	2 (3.1)	4 (0.4)	2 (2.6)
ERYTHEMA	紅斑	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	4 (0.4)	0	5 (0.6)	0
GRANULOMA ANNULARE	環状肉芽腫	1 (0.1)	0	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	6 (0.7)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
HYPOHIDROSIS	乏汗症	0	0	1 (0.1)	0
INGROWING NAIL	嵌入爪	2 (0.2)	1 (1.6)	1 (0.1)	1 (1.3)
KELOID SCAR	ケロイド瘢痕	1 (0.1)	1 (1.6)	2 (0.2)	1 (1.3)
LICHEN PLANUS	扁平苔癬	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
LIPOATROPHY	脂肪組織萎縮症	1 (0.1)	0	0	0
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
MILIARIA	汗疹	1 (0.1)	0	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	3 (0.3)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
NAIL DISORDER	爪の障害	3 (0.3)		1 (0.1)	
NAIL PITTING	爪甲点状凹窩	1 (0.1)	0	0	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NAIL TOXICITY	爪毒性	0	0	1 (0.1)	0
ONYCHOCLASIS	爪破損	0	0	1 (0.1)	0
ONYCHOLYSIS	爪甲剥離症	2 (0.2)	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
PAIN OF SKIN	皮膚疼痛	1 (0.1)	0	6 (0.7)	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.2)	0	5 (0.6)	0
PERIORAL DERMATITIS	口囲皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
PETECHIAE	点状出血	0	0	3 (0.3)	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (0.1)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
PIGMENTATION DISORDER	色素沈着障害	1 (0.1)	0	0	0
PITYRIASIS ROSEA	ばら色粃糠疹	1 (0.1)	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	27 (3.0)	3 (4.7)	37 (4.1)	4 (5.3)
PSORIASIS	乾癬	1 (0.1)	0	0	0
PURPURA	紫斑	2 (0.2)	0	0	0
RASH	発疹	14 (1.5)	[redacted]	16 (1.8)	[redacted]
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
RASH FOLLICULAR	毛孔性皮疹	1 (0.1)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	27 (3.0)	1 (1.6)	25 (2.8)	5 (6.6)
RASH PRURITIC	そう痒性皮疹	1 (0.1)	0	0	0
SEBORRHOEA	脂漏	1 (0.1)	0	0	0
SKIN DEPIGMENTATION	皮膚色素脱失	0	0	1 (0.1)	0
SKIN DISCOLOURATION	皮膚変色	0	0	1 (0.1)	0
SKIN DISORDER	皮膚障害	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	0	0	3 (0.3)	0
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚色素過剰	0	0	1 (0.1)	0
SKIN INDURATION	皮膚硬結	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
SKIN IRRITATION	皮膚刺激	0	0	1 (0.1)	0
SKIN MASS	皮膚腫瘤	1 (0.1)	0	0	0
SKIN SWELLING	皮膚腫脹	0	0	1 (0.1)	0
SKIN TOXICITY	皮膚毒性	0	0	1 (0.1)	0
SKIN ULCER	皮膚潰瘍	0	0	2 (0.2)	0
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS	中毒性表皮壊死融解症	0	0	1 (0.1)	0
URTICARIA	蕁麻疹	1 (0.1)	[redacted]	8 (0.9)	[redacted]
YELLOW SKIN	黄色皮膚	0	0	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
AMPLIFIED MUSCULOSKELETAL PAIN SYNDROME	増幅筋骨格痛症候群	1 (0.1)	0	0	0
ARTHRALGIA	関節痛	84 (9.2)	2 (3.1)	108 (11.9)	5 (6.6)

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ARTHRITIS	関節炎	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0
ARTHROPATHY	関節障害	0	0	1 (0.1)	0
AXILLARY MASS	腋窩腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
BACK PAIN	背部痛	62 (6.8)	4 (6.3)	74 (8.2)	6 (7.9)
BONE PAIN	骨痛	24 (2.6)	0	23 (2.5)	0
BONE SWELLING	骨腫脹	1 (0.1)	0	0	0
BURSITIS	滑液包炎	0	0	1 (0.1)	0
CHEST WALL HAEMATOMA	胸壁血腫	0	0	1 (0.1)	0
CHEST WALL MASS	胸壁腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
COCCYDYNIA	尾骨痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
FIBROMYALGIA	線維筋痛	0	0	1 (0.1)	0
FLANK PAIN	側腹部痛	3 (0.3)	0	4 (0.4)	0
GROIN PAIN	鼠径部痛	0	0	1 (0.1)	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	0	0	8 (0.9)	0
JOINT CONTRACTURE	関節拘縮	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
JOINT EFFUSION	関節滲出液	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
JOINT RANGE OF MOTION DECREASED	関節可動域低下	5 (0.5)	0	3 (0.3)	0
JOINT STIFFNESS	関節硬直	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
LIMB DISCOMFORT	四肢不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
LIMB MASS	四肢腫瘤	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	15 (1.6)	[redacted]	9 (1.0)	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
MUSCLE TIGHTNESS	筋緊張	0	0	1 (0.1)	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	7 (0.8)	0	10 (1.1)	0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	25 (2.7)	[redacted]	27 (3.0)	[redacted]
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	筋骨格不快感	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	8 (0.9)	0	11 (1.2)	0
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	2 (0.2)	0	5 (0.6)	0
MYALGIA	筋肉痛	50 (5.5)	2 (3.1)	49 (5.4)	1 (1.3)
NECK MASS	頚部腫瘤	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
NECK PAIN	頚部痛	15 (1.6)	0	13 (1.4)	0
OSTEOARTHRITIS	変形性関節症	0	0	2 (0.2)	0
OSTEOPENIA	骨減少症	0	0	1 (0.1)	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	8 (0.9)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	63 (6.9)	[redacted]	62 (6.9)	[redacted]
PAIN IN JAW	顎痛	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
PERIARTHRITIS	関節周囲炎	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
RHEUMATIC DISORDER	リウマチ性障害	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
ROTATOR CUFF SYNDROME	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.2)	0	0	0
SCOLIOSIS	側弯症	1 (0.1)	0	0	0
SOFT TISSUE DISORDER	軟部組織障害	0	0	1 (0.1)	0
SPINAL OSTEOARTHRITIS	変形性脊椎症	0	0	1 (0.1)	0
SPINAL PAIN	脊椎痛	2 (0.2)	0	0	0
SYNOVIAL CYST	滑液嚢腫	1 (0.1)	0	0	0
TENDON DISORDER	腱障害	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
TENDON PAIN	腱痛	0	0	1 (0.1)	0
TENDONITIS	腱炎	0	0	7 (0.8)	0
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	0	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
TENOSYNOVITIS STENOSANS	狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.1)	0
TRIGGER FINGER	弾発指	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害				
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	1 (0.1)	0	0	0
BLADDER DISORDER	膀胱障害	0	0	1 (0.1)	0
BLADDER SPASM	膀胱痙縮	1 (0.1)	0	0	0
CHROMATURIA	着色尿	0	0	2 (0.2)	0
CHRONIC KIDNEY DISEASE	慢性腎臓病	3 (0.3)	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	4 (0.4)	[redacted]	7 (0.8)	[redacted]
DYSURIA	排尿困難	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
HAEMATURIA	血尿	3 (0.3)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
LEUKOCYTURIA	白血球尿	1 (0.1)	0	0	0
MICTURITION DISORDER	排尿異常	0	0	1 (0.1)	0
MICTURITION URGENCY	尿意切迫	4 (0.4)	0	4 (0.4)	0
NEPHROLITHIASIS	腎結石症	3 (0.3)	0	0	0
NEUROGENIC BLADDER	神経因性膀胱	1 (0.1)	0	0	0
POLLAKIURIA	頻尿	7 (0.8)	[redacted]	9 (1.0)	[redacted]
POLYURIA	多尿	1 (0.1)	0	0	0
PROTEINURIA	蛋白尿	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
RENAL COLIC	腎仙痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
RENAL PAIN	腎臓痛	1 (0.1)	0	0	0
URGE INCONTINENCE	切迫性尿失禁	1 (0.1)	0	0	0
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	3 (0.3)	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	2 (0.2)	0	0	0
URINARY TRACT PAIN	尿路痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	妊娠、産褥および周産期の状態				
ABORTION SPONTANEOUS	自然流産	0	0	1 (0.1)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
ADNEXA UTERI PAIN	子宮付属器痛	1 (0.1)	0	0	0
BREAST DISCHARGE	乳房分泌	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BREAST DISCOLOURATION	乳房変色	1 (0.1)	0	0	0
BREAST DISORDER	乳房障害	1 (0.1)	0	0	0
BREAST FIBROSIS	乳房線維化	0	0	1 (0.1)	0
BREAST HAEMATOMA	乳房血腫	0	0	1 (0.1)	0
BREAST INFLAMMATION	乳房炎症	0	0	1 (0.1)	0
BREAST MASS	乳房腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BREAST OEDEMA	乳房浮腫	0	0	1 (0.1)	0
BREAST PAIN	乳房痛	28 (3.1)	[redacted]	36 (4.0)	[redacted]
BREAST PROLIFERATIVE CHANGES	乳房増殖性変化	0	0	1 (0.1)	0
BREAST SWELLING	乳房腫脹	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
BREAST TENDERNESS	乳房圧痛	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING	機能不全性子宮出血	2 (0.2)	0	0	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	0	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	子宮内膜増殖症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	1 (0.1)	1 (1.6)	1 (0.1)	1 (1.3)
MENORRHAGIA	月経過多	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	3 (0.3)	0	4 (0.4)	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
OVARIAN HAEMORRHAGE	卵巣出血	1 (0.1)	0	0	0
OVULATION PAIN	排卵痛	0	0	1 (0.1)	0
PELVIC PAIN	骨盤痛	8 (0.9)	0	6 (0.7)	0
PREMATURE MENOPAUSE	早発閉経	0	0	1 (0.1)	0
UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血	1 (0.1)	0	0	0
UTERINE PAIN	子宮痛	0	0	1 (0.1)	0
UTERINE POLYP	子宮ポリープ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VAGINAL DISCHARGE	膣分泌物	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	7 (0.8)	0	7 (0.8)	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰膣乾燥	11 (1.2)	0	12 (1.3)	0
VULVOVAGINAL INFLAMMATION	外陰膣の炎症	0	0	3 (0.3)	0
VULVOVAGINAL PAIN	外陰膣痛	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
VULVOVAGINAL PRURITUS	外陰膣そう痒症	0	0	1 (0.1)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ADVERSE EVENT	有害事象	1 (0.1)	0	0	0
ASTHENIA	無力症	23 (2.5)	0	11 (1.2)	0
AXILLARY PAIN	腋窩痛	2 (0.2)	0	6 (0.7)	0
CATHETER SITE SWELLING	カテーテル留置部位腫脹	0	0	1 (0.1)	0
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	5 (0.5)	[redacted]	9 (1.0)	[redacted]
CHEST PAIN	胸痛	5 (0.5)		1 (0.1)	
CHILLS	悪寒	15 (1.6)	0	10 (1.1)	0
CYST	嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0
FACIAL PAIN	顔面痛	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
FAT NECROSIS	脂肪壊死	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
FATIGUE	疲労	366 (40.2)	13 (20.3)	247 (27.3)	4 (5.3)
FEELING COLD	冷感	0	0	1 (0.1)	0
FEELING HOT	熱感	1 (0.1)	0	0	0
FOREIGN BODY REACTION	異物反応	0	0	1 (0.1)	0
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0
IMPAIRED HEALING	治癒不良	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
IMPLANT SITE EXTRAVASATION	埋込み部位漏出	0	0	1 (0.1)	0
IMPLANT SITE SCAR	埋込み部位瘢痕	1 (0.1)	0	0	0
INFLAMMATION	炎症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	57 (6.3)	3 (4.7)	43 (4.8)	1 (1.3)

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	6 (0.7)	[redacted]	5 (0.6)	[redacted]
MALAISE	倦怠感	22 (2.4)	7 (10.9)	10 (1.1)	8 (10.5)
MEDICAL DEVICE SITE NECROSIS	医療機器使用部位壊死	0	0	1 (0.1)	0
MUCOSAL DRYNESS	粘膜乾燥	2 (0.2)	0	0	0
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	0	0	1 (0.1)	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	13 (1.4)	0	11 (1.2)	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	25 (2.7)	3 (4.7)	18 (2.0)	3 (3.9)
PAIN	疼痛	68 (7.5)	1 (1.6)	74 (8.2)	3 (3.9)
PERIPHERAL SWELLING	末梢腫脹	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
PYREXIA	発熱	48 (5.3)	7 (10.9)	41 (4.5)	3 (3.9)
SWELLING	腫脹	2 (0.2)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
TEMPERATURE INTOLERANCE	温度変化不耐症	1 (0.1)	0	0	0
THIRST	口渇	0	0	1 (0.1)	0
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	0	0	1 (0.1)	0
WITHDRAWAL SYNDROME	離脱症候群	1 (0.1)	0	0	0
XEROSIS	乾燥症	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (2.6)	4 (6.3)	41 (4.5)	3 (3.9)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (2.5)	4 (6.3)	28 (3.1)	2 (2.6)

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.3)	1 (1.6)	17 (1.9)	1 (1.3)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	4 (0.4)	1 (1.6)	13 (1.4)	1 (1.3)
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD CALCIUM INCREASED	血中カルシウム増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD CHLORIDE DECREASED	血中クロール減少	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	血中コレステロール増加	4 (0.4)	0	5 (0.6)	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	18 (2.0)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
BLOOD FOLATE DECREASED	血中葉酸減少	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD POTASSIUM INCREASED	血中カリウム増加	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD UREA INCREASED	血中尿素増加	0	0	1 (0.1)	0
CARDIAC MURMUR	心雑音	1 (0.1)	0	0	0
CD4 LYMPHOCYTES DECREASED	ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.1)	0	0	0
EJECTION FRACTION DECREASED	駆出率減少	0	0	1 (0.1)	0
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	心電図ＱＴ延長	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION	心電図T波逆転	0	0	1 (0.1)	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	0	8 (0.9)	0
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	糸球体濾過率減少	1 (0.1)	0	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED	高比重リポ蛋白増加	3 (0.3)	0	0	0
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	眼圧上昇	0	0	1 (0.1)	0
LABORATORY TEST ABNORMAL	臨床検査異常	1 (0.1)	0	0	0
LIVER FUNCTION TEST INCREASED	肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.1)	0
LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	61 (6.7)	[redacted]	15 (1.7)	[redacted]
MEAN CELL HAEMOGLOBIN CONCENTRATION DECREASED	平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1)	0	0	0
MEAN CELL VOLUME INCREASED	平均赤血球容積増加	2 (0.2)	0	0	0
MEAN PLATELET VOLUME INCREASED	平均血小板容積増加	1 (0.1)	0	0	0
MONOCYTE COUNT INCREASED	単球数増加	1 (0.1)	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	146 (16.0)	21 (32.8)	59 (6.5)	8 (10.5)
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	36 (4.0)	[redacted]	11 (1.2)	[redacted]
PREALBUMIN DECREASED	プレアルブミン減少	0	0	1 (0.1)	0
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少	1 (0.1)	0	0	0
RED CELL DISTRIBUTION WIDTH INCREASED	赤血球分布幅増加	1 (0.1)	0	0	0
SERUM FERRITIN DECREASED	血清フェリチン減少	0	0	1 (0.1)	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	0	0	0
TROPONIN I INCREASED	トロポニンＩ増加	0	0	1 (0.1)	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN	超低比重リポ蛋白	1 (0.1)	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	超低比重リポ蛋白減少	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
VITAMIN B12 DECREASED	ビタミンＢ１２減少	1 (0.1)	0	0	0
VITAMIN D DECREASED	ビタミンD減少	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	15 (1.6)	2 (3.1)	12 (1.3)	1 (1.3)
WEIGHT INCREASED	体重増加	5 (0.5)	[redacted]	15 (1.7)	[redacted]
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	143 (15.7)	23 (35.9)	52 (5.8)	10 (13.2)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
ANKLE FRACTURE	足関節部骨折	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
CARTILAGE INJURY	軟骨損傷	1 (0.1)	0	0	0
CHILLBLAINS	凍瘡	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
CONTUSION	挫傷	4 (0.4)	[redacted]	12 (1.3)	[redacted]
CRANIOCEREBRAL INJURY	頭蓋脳損傷	0	0	1 (0.1)	0
EPICONDYLITIS	上顆炎	1 (0.1)	0	0	0
FACIAL BONES FRACTURE	顔面骨骨折	1 (0.1)	0	0	0
FALL	転倒	6 (0.7)	0	5 (0.6)	0
FRACTURE	骨折	3 (0.3)	1 (1.6)	5 (0.6)	1 (1.3)
GASTROINTESTINAL PROCEDURAL COMPLICATION	胃腸処置合併症	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION	消化管ストーマ合併症	0	0	1 (0.1)	0
IMPLANTATION COMPLICATION	埋込み合併症	0	0	1 (0.1)	0
INCISION SITE COMPLICATION	切開部位合併症	0	0	1 (0.1)	0
INCISION SITE ERYTHEMA	切開部位紅斑	0	0	1 (0.1)	0
INCISION SITE IMPAIRED HEALING	切開部位治癒不良	0	0	1 (0.1)	0
INCISION SITE PAIN	切開部位痛	0	0	1 (0.1)	0
INJURY	損傷	0	0	1 (0.1)	0
LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
MENISCUS INJURY	半月板損傷	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
MUSCLE STRAIN	肉離れ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
POST PROCEDURAL DISCOMFORT	処置後不快感	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
POST PROCEDURAL HAEMATOMA	処置後血腫	2 (0.2)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMATURIA	処置後血尿	0	0	1 (0.1)	0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
POSTOPERATIVE WOUND COMPLICATION	術後創合併症	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
PROCEDURAL COMPLICATION	処置合併症	1 (0.1)	0	0	0
PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置による出血	0	0	1 (0.1)	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	4 (0.4)	1 (1.6)	9 (1.0)	2 (2.6)
RADIATION ASSOCIATED PAIN	放射線関連痛	0	0	1 (0.1)	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	2 (0.2)	1 (1.6)	3 (0.3)	2 (2.6)
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	2 (0.2)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
RECALL PHENOMENON	リコール現象	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
RIB FRACTURE	肋骨骨折	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
SCAR	瘢痕	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
SEROMA	漿液腫	2 (0.2)	0	6 (0.7)	0
SKIN ABRASION	皮膚擦過傷	0	0	1 (0.1)	0
SKIN LACERATION	皮膚裂傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
SKIN WOUND	皮膚創傷	1 (0.1)	0	0	0
SPINAL COMPRESSION FRACTURE	脊椎圧迫骨折	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
SPINAL FRACTURE	脊椎骨折	0	0	1 (0.1)	0
SUTURE RELATED COMPLICATION	縫合関連合併症	0	0	1 (0.1)	0
THERMAL BURN	熱傷	2 (0.2)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
URETERIC INJURY	尿管損傷	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR ACCESS COMPLICATION	血管確保合併症	0	0	1 (0.1)	0
WOUND	創傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	5 (0.5)	0	5 (0.6)	0

表 2.7.4.9.1 有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
WOUND DEHISCENCE	創離開	4 (0.4)	0	7 (0.8)	0
WRIST FRACTURE	手首関節骨折	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置				
OOPHORECTOMY	卵巣摘除	0	0	1 (0.1)	0
OOPHORECTOMY BILATERAL	両側卵巣摘出術	0	0	1 (0.1)	0
SKIN OPERATION	皮膚手術	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
TISSUE EXPANSION PROCEDURE	組織拡張法	0	0	1 (0.1)	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	社会環境				
ALCOHOL USE	アルコール摂取	0	0	1 (0.1)	0
MENOPAUSE	閉経	1 (0.1)	0	0	0
PRODUCT ISSUES	製品の問題				
DEVICE DISLOCATION	医療機器位置異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DEVICE MALFUNCTION	医療機器機能不良	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any AE	Patients with any AE	835 (91.7)	64 (100.0)	753 (83.3)	69 (90.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
INFLUENZA	インフルエンザ	8 (0.9)	4 (6.3)	10 (1.1)	7 (9.2)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	31 (3.4)	11 (17.2)	52 (5.8)	21 (27.6)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	79 (8.7)	8 (12.5)	75 (8.3)	12 (15.8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	214 (23.5)	29 (45.3)	35 (3.9)	1 (1.3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	119 (13.1)	7 (10.9)	53 (5.9)	2 (2.6)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
INSOMNIA	不眠症	67 (7.4)	[redacted]	61 (6.7)	[redacted]
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
DIZZINESS	浮動性めまい	104 (11.4)	4 (6.3)	67 (7.4)	2 (2.6)
DYSGEUSIA	味覚不全	107 (11.7)	14 (21.9)	38 (4.2)	4 (5.3)
HEADACHE	頭痛	180 (19.8)	12 (18.8)	152 (16.8)	8 (10.5)
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
HOT FLUSH	ほてり	72 (7.9)	2 (3.1)	75 (8.3)	3 (3.9)
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	19 (2.1)	1 (1.6)	30 (3.3)	4 (5.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
COUGH	咳嗽	77 (8.5)	3 (4.7)	73 (8.1)	5 (6.6)

表 2.7.4.9.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL PAIN	腹痛	86 (9.4)	[redacted]	68 (7.5)	[redacted]
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	45 (4.9)	4 (6 3)	35 (3.9)	4 (5.3)
CONSTIPATION	便秘	84 (9.2)	5 (7.8)	77 (8.5)	7 (9.2)
DIARRHOEA	下痢	160 (17.6)	9 (14.1)	124 (13.7)	12 (15.8)
DYSPEPSIA	消化不良	55 (6.0)	[redacted]	37 (4.1)	[redacted]
NAUSEA	悪心	519 (57.0)	41 (64.1)	211 (23.3)	17 (22.4)
STOMATITIS	口内炎	81 (8.9)	14 (21.9)	36 (4.0)	1 (1.3)
VOMITING	嘔吐	206 (22.6)	23 (35.9)	74 (8.2)	7 (9.2)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
PRURITUS	そう痒症	27 (3.0)	3 (4.7)	37 (4.1)	4 (5.3)
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	27 (3.0)	1 (1.6)	25 (2.8)	5 (6.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	84 (9.2)	2 (3.1)	108 (11.9)	5 (6.6)
BACK PAIN	背部痛	62 (6.8)	4 (6.3)	74 (8.2)	6 (7.9)
MYALGIA	筋肉痛	50 (5.5)	2 (3.1)	49 (5.4)	1 (1.3)
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	63 (6.9)	[redacted]	62 (6.9)	[redacted]
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
FATIGUE	疲労	366 (40.2)	13 (20.3)	247 (27.3)	4 (5.3)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	57 (6.3)	3 (4.7)	43 (4.8)	1 (1.3)
MALAISE	倦怠感	22 (2.4)	7 (10.9)	10 (1.1)	8 (10.5)

表 2.7.4.9.2 主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PAIN	疼痛	68 (7.5)	1 (1.6)	74 (8.2)	3 (3.9)
PYREXIA	発熱	48 (5.3)	7 (10.9)	41 (4.5)	3 (3.9)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (2.6)	4 (6.3)	41 (4.5)	3 (3.9)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (2.5)	4 (6.3)	28 (3.1)	2 (2.6)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	61 (6.7)	[redacted]	15 (1.7)	[redacted]
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	146 (16.0)	21 (32.8)	59 (6.5)	8 (10.5)
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	36 (4.0)	4 (6.3)	11 (1.2)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	143 (15.7)	23 (35.9)	52 (5.8)	10 (13.2)

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	835 (91.7)	221 (24.3)	64 (100.0)	22 (34.4)	753 (83.3)	102 (11.3)	69 (90.8)	4 (5.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症								
ABDOMINAL INFECTION	腹部感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ABSCESS	膿瘍	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ACARODERMATITIS	ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
APPENDICITIS	虫垂炎	2 (0.2)	2 (0.2)	[redacted]		0	0	[redacted]	
BACTERIAL VAGINOSIS	細菌性膣症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
BACTERIURIA	細菌尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
BREAST CELLULITIS	乳房蜂巣炎	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
BRONCHITIS	気管支炎	15 (1.6)	1 (0.1)	[redacted]		16 (1.8)	0	[redacted]	
CANDIDA INFECTION	カンジダ感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CELLULITIS	蜂巣炎	2 (0.2)	0	[redacted]		5 (0.6)	2 (0.2)	[redacted]	
CERVICITIS	子宮頚管炎	2 (0.2)	1 (0.1)	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
CERVICITIS HUMAN PAPILLOMA VIRUS	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CHRONIC TONSILLITIS	慢性扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	3 (0.3)	0	[redacted]	0	4 (0.4)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
CYSTITIS	膀胱炎	7 (0.8)	0	3 (4.7)	0	7 (0.8)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
DIVERTICULITIS	憩室炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
EAR INFECTION	耳感染	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EAR INFECTION FUNGAL	真菌性耳感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ENTERITIS INFECTIOUS	感染性腸炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
EYE INFECTION	眼感染	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
EYELID INFECTION	眼瞼感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
FOLLICULITIS	毛包炎	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
FUNGAL SKIN INFECTION	皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
FURUNCLE	せつ	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	8 (0.9)	3 (0.3)	1 (1.6)	0	8 (0.9)	0	1 (1.3)	0
GASTROENTERITIS NOROVIRUS	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
GASTROINTESTINAL INFECTION	消化管感染	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GENITAL HERPES	陰部ヘルペス	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	3 (0.3)	1 (0.1)	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
HELICOBACTER DUODENITIS	ヘリコバクター性十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HEPATITIS C	C型肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
HERPES VIRUS INFECTION	ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	8 (0.9)	0	1 (1.6)	0	14 (1.5)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
HORDEOLUM	麦粒腫	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INFECTED BITE	咬傷感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
INFECTION	感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	8 (0.9)	0	4 (6.3)	0	10 (1.1)	1 (0.1)	7 (9.2)	0
LARYNGITIS	喉頭炎	4 (0.4)	0	1 (1.6)	0	3 (0.3)	0	1 (1.3)	0
LIP INFECTION	口唇感染	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
LOCALISED INFECTION	限局性感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
LYMPH GLAND INFECTION	リンパ節感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHANGITIS	リンパ管炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
MASTITIS	乳腺炎	7 (0.8)	3 (0.3)	0	0	14 (1.5)	4 (0.4)	0	0
MUCOSAL INFECTION	粘膜感染	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
NAIL INFECTION	爪感染	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	31 (3.4)	0	11 (17.2)	0	52 (5.8)	0	21 (27.6)	0
ONYCHOMYCOSIS	爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	眼帯状疱疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	4 (0.4)	0	[redacted]	0	8 (0.9)	0	[redacted]	0
OTITIS EXTERNA	外耳炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	7 (0.8)	0	2 (3.1)	[redacted]	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (1.3)	[redacted]
PARONYCHIA	爪囲炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
PAROTITIS	耳下腺炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PERIODONTITIS	歯周炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PERIPHERAL NERVE INFECTION	末梢神経感染	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	14 (1.5)	0	3 (4.7)	0	9 (1.0)	0	1 (1.3)	0
PHARYNGOTONSILLITIS	咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PNEUMONIA	肺炎	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION	術後創感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PULPITIS DENTAL	歯髄炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
PYELITIS	腎盂炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	5 (0.5)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RHINITIS	鼻炎	15 (1.6)	0	[redacted]	0	6 (0.7)	0	[redacted]	0
ROTAVIRUS INFECTION	ロタウイルス感染	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	20 (2.2)	0	3 (4.7)	0	14 (1.5)	0	2 (2 6)	0
SKIN INFECTION	皮膚感染	12 (1.3)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
SOFT TISSUE INFECTION	軟部組織感染	2 (0.2)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
TINEA INFECTION	白癬感染	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
TINEA PEDIS	足部白癬	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	4 (0.4)	0	[redacted]	0
TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
TOOTH INFECTION	歯感染	5 (0.5)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
TRACHEITIS	気管炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	79 (8.7)	0	8 (12.5)	0	75 (8.3)	2 (0.2)	12 (15.8)	0
URETHRITIS	尿道炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	37 (4.1)	1 (0.1)	0	0	42 (4.6)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
UTERINE INFECTION	子宮感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
VAGINAL INFECTION	腟感染	9 (1.0)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
VARICELLA	水痘	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
VIRAL INFECTION	ウイルス感染	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
VULVITIS	外陰部炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
WOUND INFECTION	創傷感染	9 (1.0)	2 (0.2)	[redacted]	0	6 (0.7)	2 (0.2)	[redacted]	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）								
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
BENIGN BREAST NEOPLASM	乳房の良性新生物	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
BREAST CANCER	乳癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
BREAST CANCER FEMALE	女性乳癌	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
CHEST WALL TUMOUR	胸壁腫瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA	子宮内膜腺癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
FALLOPIAN TUBE CANCER	卵管癌	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FIBROADENOMA OF BREAST	乳腺線維腺腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
INVASIVE LOBULAR BREAST CARCINOMA	乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0
MELANOCYTIC NAEVUS	メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
OVARIAN CANCER	卵巣癌	0	0	[redacted]	[redacted]	4 (0.4)	3 (0.3)	[redacted]	[redacted]
OVARIAN GERM CELL TERATOMA	卵巣胚細胞奇形腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
SCHWANNOMA	シュワン細胞腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN PAPILLOMA	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害								
ANAEMIA	貧血	214 (23.5)	79 (8.7)	29 (45.3)	9 (14.1)	35 (3.9)	3 (0.3)	1 (1.3)	0
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
ERYTHROPENIA	赤血球減少症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	6 (0.7)	6 (0.7)	[redacted]	1 (1.6)	1 (0.1)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	10 (1.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
LYMPH NODE PAIN	リンパ節痛	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害								
ALLERGY TO ARTHROPOD STING	節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	4 (0.4)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	3 (0.3)	0	1 (1.3)	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害								
ADRENAL INSUFFICIENCY	副腎機能不全	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	0	0	9 (1.0)	0	0	0
THYROID MASS	甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
THYROIDITIS SUBACUTE	亜急性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害								
ACIDOSIS	アシドーシス	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
DECREASED APPETITE	食欲減退	119 (13.1)	2 (0.2)	7 (10.9)	[redacted]	53 (5.9)	0	2 (2.6)	[redacted]
DEHYDRATION	脱水	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DIABETES MELLITUS	糖尿病	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
FOOD INTOLERANCE	食物不耐性	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED	耐糖能障害	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	5 (0.5)	0	[redacted]	0	6 (0.7)	0	[redacted]	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	7 (0.8)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
HYPOCHLORAEMIA	低クロール血症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HYPOGLYCAEMIA	低血糖	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0	7 (0.8)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	4 (0.4)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
HYPOURICAEMIA	低尿酸血症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
INCREASED APPETITE	食欲亢進	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
IRON DEFICIENCY	鉄欠乏	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
OBESITY	肥満	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
POLYDIPSIA	多飲症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
VITAMIN D DEFICIENCY	ビタミンD欠乏	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害								
AFFECT LABILITY	感情不安定	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
AGITATION	激越	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
ANXIETY	不安	28 (3.1)	2 (0.2)	[redacted]	0	34 (3.8)	0	[redacted]	0
ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER	注意欠陥多動性障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BIPOLAR DISORDER	双極性障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	1 (0.1)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
DEPRESSION	うつ病	32 (3.5)	0	[redacted]	0	38 (4.2)	3 (0.3)	[redacted]	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
DYSPHORIA	不快気分	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
EMOTIONAL DISORDER	情動障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FLAT AFFECT	感情の平板化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	67 (7.4)	1 (0.1)	[redacted]	0	61 (6.7)	1 (0.1)	[redacted]	0
IRRITABILITY	易刺激性	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LIBIDO DECREASED	リビドー減退	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
MAJOR DEPRESSION	大うつ病	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MENTAL DISORDER	精神障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MIDDLE INSOMNIA	中期不眠症	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
MOOD ALTERED	気分変化	4 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
NERVOUSNESS	神経過敏	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PARASOMNIA	睡眠時随伴症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RESTLESSNESS	落ち着きのなさ	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害								
ACCESSORY NERVE DISORDER	副神経障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
AMNESIA	健忘	4 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
BURNING SENSATION	灼熱感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CARPAL TUNNEL SYNDROME	手根管症候群	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	6 (0.7)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	13 (1.4)	1 (0.1)	0	0	8 (0.9)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	104 (11.4)	1 (0.1)	4 (6.3)	0	67 (7.4)	1 (0.1)	2 (2.6)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DYSARTHRIA	構語障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DYSGEUSIA	味覚不全	107 (11.7)	0	14 (21.9)	0	38 (4.2)	0	4 (5.3)	0
HEAD DISCOMFORT	頭部不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	180 (19.8)	2 (0.2)	12 (18.8)	0	152 (16.8)	1 (0.1)	8 (10.5)	0
HEMIPARESIS	不全片麻痺	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERSOMNIA	過眠症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
HYPOSMIA	嗅覚減退	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LETHARGY	嗜眠	7 (0.8)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	7 (0.8)	0	0	0	7 (0.8)	0	0	0
MIGRAINE	片頭痛	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MUSCLE SPASTICITY	筋痙直	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
NEURALGIA	神経痛	7 (0.8)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
PARAESTHESIA	錯感覚	20 (2.2)	0	0	0	21 (2.3)	0	0	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	2 (0.2)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	8 (0.9)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	28 (3.1)	1 (0.1)	2 (3.1)	0	36 (4.0)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
POOR QUALITY SLEEP	睡眠の質低下	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
SCIATICA	坐骨神経痛	1 (0.1)	1 (0.1)	[redacted]	0	2 (0.2)	1 (0.1)	[redacted]	0
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SENSORY DISTURBANCE	感覚障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	8 (0.9)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
SYNCOPE	失神	5 (0.5)	3 (0.3)	[redacted]	0	5 (0.6)	2 (0.2)	[redacted]	0
TASTE DISORDER	味覚障害	3 (0.3)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
TREMOR	振戦	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
VITH NERVE DISORDER	第６脳神経障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害								
AMBLYOPIA	弱視	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ASTHENOPIA	眼精疲労	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLEPHAROSPASM	眼瞼痙攣	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	結膜出血	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	アレルギー性結膜炎	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
DRY EYE	ドライアイ	11 (1.2)	0	0	0	9 (1.0)	0	0	0
ECZEMA EYELIDS	眼瞼湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
EYE DISORDER	眼の障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EYE PAIN	眼痛	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EYE PRURITUS	眼そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EYELID CYST	眼瞼嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EYELID PAIN	眼瞼痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
EYELID SENSORY DISORDER	眼瞼知覚障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LACRIMATION INCREASED	流涙増加	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
RETINAL DISORDER	網膜障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RETINAL TEAR	網膜裂孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SCLERAL DISORDER	強膜障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
VISION BLURRED	霧視	13 (1.4)	0	[redacted]	0	11 (1.2)	0	[redacted]	0
VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害								
DEAFNESS	難聴	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
EAR CONGESTION	耳閉	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
EAR DISCOMFORT	耳不快感	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EAR PAIN	耳痛	8 (0.9)	0	0	0	10 (1.1)	0	0	0
EAR PRURITUS	耳そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
EXTERNAL EAR PAIN	外耳痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HYPOACUSIS	聴力低下	0	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
MENIERE'S DISEASE	メニエール病	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
MIDDLE EAR EFFUSION	中耳滲出液	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MIDDLE EAR INFLAMMATION	中耳の炎症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.6)	[redacted]	1 (0.1)	0	1 (1.3)	[redacted]

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
TINNITUS	耳鳴	10 (1.1)	0	2 (3.1)	0	8 (0.9)	0	1 (1.3)	0
VERTIGO	回転性めまい	21 (2.3)	1 (0.1)	1 (1.6)	0	24 (2.7)	0	3 (3.9)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害								
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
ANGINA PECTORIS	狭心症	5 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
ARRHYTHMIA	不整脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ATRIAL FLUTTER	心房粗動	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC ARREST	心停止	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
CARDIAC FAILURE	心不全	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)	[redacted]		0	0	[redacted]	
CARDIOVASCULAR DISORDER	心血管障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CORONARY ARTERY DISEASE	冠動脈疾患	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CORONARY ARTERY DISSECTION	冠動脈解離	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
PALPITATIONS	動悸	24 (2.6)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
PERICARDIAL EFFUSION	心嚢液貯留	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	6 (0.7)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
TACHYCARDIA	頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
VENTRICULAR ARRHYTHMIA	心室性不整脈	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
VENTRICULAR TACHYCARDIA	心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害								
EMBOLISM	塞栓症	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
FLUSHING	潮紅	8 (0.9)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
HAEMATOMA	血腫	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
HOT FLUSH	ほてり	72 (7.9)	0	2 (3.1)	0	75 (8.3)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
HYPERTENSION	高血圧	21 (2.3)	5 (0.5)	[redacted]	0	26 (2.9)	9 (1.0)	[redacted]	0
HYPOTENSION	低血圧	10 (1.1)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	19 (2.1)	0	1 (1.6)	0	30 (3.3)	0	4 (5.3)	0
PERIPHERAL COLDNESS	末梢冷感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PHLEBITIS	静脈炎	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
PHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性静脈炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
THROMBOSIS	血栓症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
ASTHMA	喘息	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
COUGH	咳嗽	77 (8.5)	0	3 (4.7)	0	73 (8.1)	0	5 (6.6)	0
DRY THROAT	咽喉乾燥	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
DYSPHONIA	発声障害	5 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	38 (4.2)	2 (0.2)	[redacted]	0	30 (3.3)	0	[redacted]	0
DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
EPISTAXIS	鼻出血	3 (0.3)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
HAEMOPTYSIS	喀血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HICCUPS	しゃっくり	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPOXIA	低酸素症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
LARYNGEAL INFLAMMATION	喉頭の炎症	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	6 (0.7)	0	1 (1.3)	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
LUNG DISORDER	肺障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	8 (0.9)	0	0	0	12 (1.3)	0	0	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
NASAL INFLAMMATION	鼻の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
NASAL ULCER	鼻潰瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	30 (3.3)	0	[redacted]	0	30 (3.3)	0	[redacted]	0
PHARYNGEAL INFLAMMATION	咽頭の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PLEURAL EFFUSION	胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PLEURITIC PAIN	胸膜痛	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	7 (0.8)	0	0	0	8 (0.9)	0	0	0
PNEUMOTHORAX	気胸	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	10 (1.1)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
RALES	ラ音	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	気道うっ血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	12 (1.3)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
RHINORRHOEA	鼻漏	6 (0.7)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
SINUS DISORDER	副鼻腔障害	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
SINUS PAIN	副鼻腔痛	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
SLEEP APNOEA SYNDROME	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
SNEEZING	くしゃみ	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
WHEEZING	喘鳴	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害								
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	14 (1.5)	0	2 (3.1)	0	4 (0.4)	0	1 (1.3)	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	24 (2.6)	1 (0.1)	0	0	12 (1.3)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	86 (9.4)	2 (0.2)	[redacted]	0	68 (7.5)	3 (0.3)	[redacted]	0
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	45 (4.9)	0	4 (6.3)	0	35 (3.9)	1 (0.1)	4 (5.3)	0
ABNORMAL FAECES	異常便	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ANAL ECZEMA	肛門湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ANAL INCONTINENCE	肛門失禁	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
ANAL PRURITUS	肛門そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
APHTHOUS ULCER	アフタ性潰瘍	5 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	便通不規則	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
BREATH ODOUR	呼気臭	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CHANGE OF BOWEL HABIT	便習慣変化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CHEILITIS	口唇炎	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
CHEILOSIS	口唇症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CHRONIC GASTRITIS	慢性胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	84 (9.2)	0	5 (7.8)	0	77 (8.5)	0	7 (9.2)	0
DEFAECATION URGENCY	便意切迫	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
DENTAL CARIES	齲歯	3 (0.3)	0	2 (3.1)	0	3 (0.3)	0	3 (3.9)	0
DENTAL CYST	歯嚢胞	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
DIARRHOEA	下痢	160 (17.6)	3 (0.3)	9 (14.1)	0	124 (13.7)	3 (0.3)	12 (15.8)	0
DRY MOUTH	口内乾燥	19 (2.1)	0	0	0	15 (1.7)	0	0	0
DYSCHEZIA	排便困難	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	55 (6.0)	0	[redacted]	0	37 (4.1)	0	[redacted]	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	3 (0.3)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
ENTERITIS	小腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ENTEROCOLITIS	腸炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ERUCTATION	おくび	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FAECES DISCOLOURED	変色便	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FLATULENCE	鼓腸	10 (1.1)	0	0	0	7 (0.8)	0	0	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTRIC DISORDER	胃障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	18 (2.0)	0	3 (4.7)	0	6 (0.7)	0	1 (1.3)	0
GASTROINTESTINAL DISORDER	胃腸障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL FISTULA	胃腸管瘻	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	11 (1.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	胃腸音異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	32 (3.5)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
GINGIVAL BLEEDING	歯肉出血	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	4 (0.4)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
GINGIVAL SWELLING	歯肉腫脹	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GINGIVAL ULCERATION	歯肉潰瘍	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
HAEMATOCHEZIA	血便排泄	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	痔出血	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
HAEMORRHOIDS	痔核	7 (0.8)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
HIATUS HERNIA	裂孔ヘルニア	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA ORAL	口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
INTESTINAL PROLAPSE	腸管脱	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	過敏性腸症候群	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
LARGE INTESTINE POLYP	大腸ポリープ	0	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
LIP DISORDER	口唇障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LIP DRY	口唇乾燥	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LIP EXFOLIATION	口唇上皮剥脱	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LIP PAIN	口唇痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
MELAENA	メレナ	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MOUTH HAEMORRHAGE	口腔内出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	10 (1.1)	1 (0.1)	0	0	5 (0.6)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MUCOUS STOOLS	粘液便	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	519 (57.0)	7 (0.8)	41 (64.1)	0	211 (23.3)	0	17 (22.4)	0
ODYNOPHAGIA	嚥下痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
OESOPHAGITIS	食道炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ORAL DISCOMFORT	口腔内不快感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ORAL DYSAESTHESIA	口腔知覚不全	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ORAL PAIN	口腔内痛	9 (1.0)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
PARAESTHESIA ORAL	口の錯感覚	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PERIODONTAL DISEASE	歯周病	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
PROCTALGIA	肛門周囲痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PROCTITIS	直腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
REFLUX GASTRITIS	逆流性胃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SALIVARY HYPERSECRETION	流涎過多	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION	小腸閉塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
STOMATITIS	口内炎	81 (8.9)	0	14 (21.9)	0	36 (4.0)	0	1 (1.3)	0
TONGUE COATED	舌苔	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
TONGUE ULCERATION	舌潰瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	9 (1.0)	0	0	0	12 (1.3)	0	0	0
TRICHOGLOSSIA	毛舌症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
UMBILICAL HERNIA	臍ヘルニア	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	上部消化管出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
VOMITING	嘔吐	206 (22.6)	6 (0.7)	23 (35.9)	0	74 (8.2)	0	7 (9.2)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害								
CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
CHOLECYSTITIS ACUTE	急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
CHOLELITHIASIS	胆石症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GALLBLADDER POLYP	胆嚢ポリープ	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	2 (0.2)	1 (0.1)	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
HEPATIC PAIN	肝臓痛	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
HEPATIC STEATOSIS	脂肪肝	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害								
ALOPECIA	脱毛症	23 (2.5)	0	0	0	23 (2.5)	0	0	0
BLISTER	水疱	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
DANDRUFF	頭部粃糠疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
DERMATITIS	皮膚炎	3 (0.3)	1 (0.1)	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	18 (2.0)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
DERMATITIS ATOPIC	アトピー性皮膚炎	0	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
DERMATITIS BULLOUS	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	13 (1.4)	0	[redacted]	0	13 (1.4)	0	[redacted]	0
DYSHIDROTIC ECZEMA	異汗性湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ECCHYMOSIS	斑状出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ECZEMA	湿疹	5 (0.5)	0	2 (3.1)	0	4 (0.4)	0	2 (2.6)	0
ERYTHEMA	紅斑	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	4 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
GRANULOMA ANNULARE	環状肉芽腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	6 (0.7)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
HYPOHIDROSIS	乏汗症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INGROWING NAIL	嵌入爪	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	1 (0.1)	0	1 (1.3)	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
KELOID SCAR	ケロイド瘢痕	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0	2 (0.2)	0	1 (1.3)	0
LICHEN PLANUS	扁平苔癬	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LIPOATROPHY	脂肪組織萎縮症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
MILIARIA	汗疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	3 (0.3)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
NAIL DISORDER	爪の障害	3 (0.3)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
NAIL PITTING	爪甲点状凹窩	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
NAIL TOXICITY	爪毒性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ONYCHOCLASIS	爪破損	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ONYCHOLYSIS	爪甲剥離症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
PAIN OF SKIN	皮膚疼痛	1 (0.1)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
PERIORAL DERMATITIS	口囲皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PETECHIAE	点状出血	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (0.1)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
PIGMENTATION DISORDER	色素沈着障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
PITYRIASIS ROSEA	ばら色粃糠疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	27 (3.0)	1 (0.1)	3 (4.7)	0	37 (4.1)	0	4 (5.3)	0
PSORIASIS	乾癬	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PURPURA	紫斑	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
RASH	発疹	14 (1.5)	0	[redacted]	0	16 (1.8)	0	[redacted]	0
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RASH FOLLICULAR	毛孔性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	27 (3.0)	1 (0.1)	1 (1.6)	0	25 (2.8)	0	5 (6.6)	0
RASH PRURITIC	そう痒性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SEBORRHOEA	脂漏	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SKIN DEPIGMENTATION	皮膚色素脱失	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN DISCOLOURATION	皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN DISORDER	皮膚障害	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN INDURATION	皮膚硬結	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN IRRITATION	皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
SKIN MASS	皮膚腫瘤	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SKIN SWELLING	皮膚腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN TOXICITY	皮膚毒性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN ULCER	皮膚潰瘍	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS	中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
URTICARIA	蕁麻疹	1 (0.1)	0	[redacted]	0	8 (0.9)	0	[redacted]	0
YELLOW SKIN	黄色皮膚	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害								
AMPLIFIED MUSCULOSKELETAL PAIN SYNDROME	増幅筋骨格痛症候群	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ARTHRALGIA	関節痛	84 (9.2)	2 (0.2)	2 (3.1)	[redacted]	108 (11.9)	2 (0.2)	5 (6.6)	[redacted]
ARTHRITIS	関節炎	4 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
ARTHROPATHY	関節障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
AXILLARY MASS	腋窩腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	62 (6.8)	2 (0.2)	4 (6.3)	0	74 (8.2)	1 (0.1)	6 (7.9)	0
BONE PAIN	骨痛	24 (2.6)	0	0	0	23 (2.5)	1 (0.1)	0	0
BONE SWELLING	骨腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
BURSITIS	滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CHEST WALL HAEMATOMA	胸壁血腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CHEST WALL MASS	胸壁腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
COCCYDYNIA	尾骨痛	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
FIBROMYALGIA	線維筋痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FLANK PAIN	側腹部痛	3 (0.3)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
GROIN PAIN	鼠径部痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	0	0	0	0	8 (0.9)	1 (0.1)	0	0
JOINT CONTRACTURE	関節拘縮	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
JOINT EFFUSION	関節滲出液	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
JOINT RANGE OF MOTION DECREASED	関節可動域低下	5 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
JOINT STIFFNESS	関節硬直	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LIMB DISCOMFORT	四肢不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LIMB MASS	四肢腫瘤	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	15 (1.6)	0	[redacted]	0	9 (1.0)	0	[redacted]	0
MUSCLE TIGHTNESS	筋緊張	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	7 (0.8)	0	0	0	10 (1.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	25 (2.7)	1 (0.1)	[redacted]	0	27 (3.0)	0	[redacted]	0
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	筋骨格不快感	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	8 (0.9)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	50 (5.5)	1 (0.1)	2 (3.1)	0	49 (5.4)	0	1 (1.3)	0
NECK MASS	頚部腫瘤	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
NECK PAIN	頚部痛	15 (1.6)	0	0	0	13 (1.4)	0	0	0
OSTEOARTHRITIS	変形性関節症	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
OSTEOPENIA	骨減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	8 (0.9)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	63 (6.9)	0	[redacted]	0	62 (6.9)	0	[redacted]	0
PAIN IN JAW	顎痛	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
PERIARTHRITIS	関節周囲炎	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
RHEUMATIC DISORDER	リウマチ性障害	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
ROTATOR CUFF SYNDROME	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
SCOLIOSIS	側弯症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
SOFT TISSUE DISORDER	軟部組織障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SPINAL OSTEOARTHRITIS	変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SPINAL PAIN	脊椎痛	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
SYNOVIAL CYST	滑液嚢腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
TENDON DISORDER	腱障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
TENDON PAIN	腱痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
TENDONITIS	腱炎	0	0	0	0	7 (0.8)	0	0	0
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	0	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
TENOSYNOVITIS STENOSANS	狭窄性腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
TRIGGER FINGER	弾発指	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害								
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
BLADDER DISORDER	膀胱障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLADDER SPASM	膀胱痙縮	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CHROMATURIA	着色尿	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
CHRONIC KIDNEY DISEASE	慢性腎臓病	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	7 (0.8)	0	[redacted]	0
DYSURIA	排尿困難	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HAEMATURIA	血尿	3 (0.3)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
LEUKOCYTURIA	白血球尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MICTURITION DISORDER	排尿異常	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MICTURITION URGENCY	尿意切迫	4 (0.4)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
NEPHROLITHIASIS	腎結石症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
NEUROGENIC BLADDER	神経因性膀胱	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
POLLAKIURIA	頻尿	7 (0.8)	0	[redacted]	0	9 (1.0)	0	[redacted]	0
POLYURIA	多尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PROTEINURIA	蛋白尿	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RENAL COLIC	腎仙痛	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RENAL PAIN	腎臓痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
URGE INCONTINENCE	切迫性尿失禁	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
URINARY TRACT PAIN	尿路痛	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	妊娠、産褥および周産期の状態								
ABORTION SPONTANEOUS	自然流産	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害								
ADNEXA UTERI PAIN	子宮付属器痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
BREAST DISCHARGE	乳房分泌	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST DISCOLOURATION	乳房変色	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
BREAST DISORDER	乳房障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
BREAST FIBROSIS	乳房線維化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST HAEMATOMA	乳房血腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST INFLAMMATION	乳房炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST MASS	乳房腫瘤	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST OEDEMA	乳房浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST PAIN	乳房痛	28 (3.1)	1 (0.1)	[redacted]	0	36 (4.0)	2 (0.2)	[redacted]	0
BREAST PROLIFERATIVE CHANGES	乳房増殖性変化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST SWELLING	乳房腫脹	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST TENDERNESS	乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING	機能不全性子宮出血	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	0	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	子宮内膜増殖症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0	1 (0.1)	0	1 (1.3)	0
MENORRHAGIA	月経過多	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	3 (0.3)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
OVARIAN HAEMORRHAGE	卵巣出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
OVULATION PAIN	排卵痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PELVIC PAIN	骨盤痛	8 (0.9)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
PREMATURE MENOPAUSE	早発閉経	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
UTERINE PAIN	子宮痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
UTERINE POLYP	子宮ポリープ	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
VAGINAL DISCHARGE	膣分泌物	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	7 (0.8)	1 (0.1)	0	0	7 (0.8)	0	0	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰膣乾燥	11 (1.2)	0	0	0	12 (1.3)	1 (0.1)	0	0
VULVOVAGINAL INFLAMMATION	外陰膣の炎症	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
VULVOVAGINAL PAIN	外陰膣痛	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
VULVOVAGINAL PRURITUS	外陰膣そう痒症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態								
ADVERSE EVENT	有害事象	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
ASTHENIA	無力症	23 (2.5)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
AXILLARY PAIN	腋窩痛	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
CATHETER SITE SWELLING	カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	5 (0.5)	0	[redacted]	0	9 (1.0)	0	[redacted]	0
CHEST PAIN	胸痛	5 (0.5)	1 (0.1)		0	1 (0.1)	0		0
CHILLS	悪寒	15 (1.6)	0	0	0	10 (1.1)	0	0	0
CYST	嚢胞	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
FACIAL PAIN	顔面痛	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FAT NECROSIS	脂肪壊死	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	366 (40.2)	16 (1.8)	13 (20.3)	0	247 (27.3)	6 (0.7)	4 (5.3)	0
FEELING COLD	冷感	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
FEELING HOT	熱感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
FOREIGN BODY REACTION	異物反応	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
IMPAIRED HEALING	治癒不良	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
IMPLANT SITE EXTRAVASATION	埋込み部位漏出	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
IMPLANT SITE SCAR	埋込み部位瘢痕	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
INFLAMMATION	炎症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	57 (6.3)	1 (0.1)	3 (4.7)	0	43 (4.8)	0	1 (1.3)	0
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	6 (0.7)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
MALAISE	倦怠感	22 (2.4)	0	7 (10.9)	0	10 (1.1)	0	8 (10.5)	0
MEDICAL DEVICE SITE NECROSIS	医療機器使用部位壊死	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
MUCOSAL DRYNESS	粘膜乾燥	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	13 (1.4)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	25 (2.7)	1 (0.1)	3 (4.7)	0	18 (2.0)	0	3 (3.9)	0
PAIN	疼痛	68 (7.5)	0	1 (1.6)	0	74 (8.2)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
PERIPHERAL SWELLING	末梢腫脹	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
PYREXIA	発熱	48 (5.3)	1 (0.1)	7 (10.9)	0	41 (4.5)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
SWELLING	腫脹	2 (0.2)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
TEMPERATURE INTOLERANCE	温度変化不耐症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
THIRST	口渇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
WITHDRAWAL SYNDROME	離脱症候群	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
XEROSIS	乾燥症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査								
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (2.6)	3 (0.3)	4 (6.3)	[redacted]	41 (4.5)	2 (0.2)	3 (3.9)	[redacted]
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (2.5)	2 (0.2)	4 (6.3)		28 (3.1)	2 (0.2)	2 (2.6)	
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.3)	0	1 (1.6)	0	17 (1.9)	0	1 (1.3)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (1.6)	[redacted]	13 (1.4)	0	1 (1.3)	[redacted]
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD CALCIUM INCREASED	血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD CHLORIDE DECREASED	血中クロール減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	血中コレステロール増加	4 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	18 (2.0)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
BLOOD FOLATE DECREASED	血中葉酸減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD POTASSIUM INCREASED	血中カリウム増加	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD UREA INCREASED	血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC MURMUR	心雑音	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CD4 LYMPHOCYTES DECREASED	ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
EJECTION FRACTION DECREASED	駆出率減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	心電図ＱＴ延長	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION	心電図T波逆転	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	2 (0.2)	0	0	8 (0.9)	2 (0.2)	0	0
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	糸球体濾過率減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED	高比重リポ蛋白増加	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	眼圧上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LABORATORY TEST ABNORMAL	臨床検査異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LIVER FUNCTION TEST INCREASED	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	61 (6.7)	11 (1.2)	[redacted]	2 (3.1)	15 (1.7)	0	[redacted]	0
MEAN CELL HAEMOGLOBIN CONCENTRATION DECREASED	平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MEAN CELL VOLUME INCREASED	平均赤血球容積増加	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
MEAN PLATELET VOLUME INCREASED	平均血小板容積増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
MONOCYTE COUNT INCREASED	単球数増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	146 (16.0)	44 (4.8)	21 (32.8)	[redacted]	59 (6.5)	7 (0.8)	8 (10.5)	[redacted]
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	36 (4.0)	2 (0.2)	[redacted]	0	11 (1.2)	1 (0.1)	[redacted]	0
PREALBUMIN DECREASED	プレアルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
RED CELL DISTRIBUTION WIDTH INCREASED	赤血球分布幅増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
SERUM FERRITIN DECREASED	血清フェリチン減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
TROPONIN I INCREASED	トロポニン I 増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN	超低比重リポ蛋白	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	超低比重リポ蛋白減少	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
VITAMIN B12 DECREASED	ビタミンＢ１２減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
VITAMIN D DECREASED	ビタミンD減少	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	15 (1.6)	0	2 (3.1)	0	12 (1.3)	0	1 (1.3)	0
WEIGHT INCREASED	体重増加	5 (0.5)	0	[redacted]	0	15 (1.7)	2 (0.2)	[redacted]	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	143 (15.7)	27 (3.0)	23 (35.9)	[redacted]	52 (5.8)	3 (0.3)	10 (13.2)	[redacted]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症								
ANKLE FRACTURE	足関節部骨折	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
CARTILAGE INJURY	軟骨損傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
CHILLBLAINS	凍瘡	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
CONTUSION	挫傷	4 (0.4)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
CRANIOCEREBRAL INJURY	頭蓋脳損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
EPICONDYLITIS	上顆炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
FACIAL BONES FRACTURE	顔面骨骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
FALL	転倒	6 (0.7)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
FRACTURE	骨折	3 (0.3)	0	1 (1.6)	0	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (1.3)	0
GASTROINTESTINAL PROCEDURAL COMPLICATION	胃腸処置合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION	消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
IMPLANTATION COMPLICATION	埋込み合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
INCISION SITE COMPLICATION	切開部位合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INCISION SITE ERYTHEMA	切開部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INCISION SITE IMPAIRED HEALING	切開部位治癒不良	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INCISION SITE PAIN	切開部位痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
INJURY	損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
LIGAMENT SPRAIN	靭帯捻挫	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
MENISCUS INJURY	半月板損傷	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
MUSCLE STRAIN	肉離れ	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL DISCOMFORT	処置後不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMATOMA	処置後血腫	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
POST PROCEDURAL HAEMATURIA	処置後血尿	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
POSTOPERATIVE WOUND COMPLICATION	術後創合併症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
PROCEDURAL COMPLICATION	処置合併症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置による出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	4 (0.4)	0	1 (1.6)	0	9 (1.0)	1 (0.1)	2 (2.6)	0
RADIATION ASSOCIATED PAIN	放射線関連痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	3 (0.3)	0	2 (2.6)	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	2 (0.2)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
RECALL PHENOMENON	リコール現象	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
RIB FRACTURE	肋骨骨折	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
SCAR	瘢痕	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
SEROMA	漿液腫	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
SKIN ABRASION	皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN LACERATION	皮膚裂傷	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN WOUND	皮膚創傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
SPINAL COMPRESSION FRACTURE	脊椎圧迫骨折	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
SPINAL FRACTURE	脊椎骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SUTURE RELATED COMPLICATION	縫合関連合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
THERMAL BURN	熱傷	2 (0.2)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
URETERIC INJURY	尿管損傷	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
VASCULAR ACCESS COMPLICATION	血管確保合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
WOUND	創傷	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	7 (0.8)	1 (0.1)	0	0
WRIST FRACTURE	手首関節骨折	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置								
OOPHORECTOMY	卵巣摘除	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
OOPHORECTOMY BILATERAL	両側卵巣摘出術	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN OPERATION	皮膚手術	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
TISSUE EXPANSION PROCEDURE	組織拡張法	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	社会環境								
ALCOHOL USE	アルコール摂取	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.3 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
MENOPAUSE	閉経	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
PRODUCT ISSUES	製品の問題								
DEVICE DISLOCATION	医療機器位置異常	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
DEVICE MALFUNCTION	医療機器機能不良	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	735 (80.7)	61 (95.3)	479 (53.0)	44 (57.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
ABSCESS	膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
BRONCHITIS	気管支炎	0	0	1 (0.1)	0
CERVICITIS	子宮頚管炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (0.1)		1 (0.1)	
CYSTITIS	膀胱炎	0		2 (0.2)	
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
FUNGAL SKIN INFECTION	皮膚真菌感染	0	0	1 (0.1)	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	2 (0.2)	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	2 (0.2)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	1 (0.1)	0	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	0	2 (0.2)	0
LARYNGITIS	喉頭炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
MUCOSAL INFECTION	粘膜感染	0	0	1 (0.1)	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	2 (0.2)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	0	0	1 (0.1)	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
OTITIS EXTERNA	外耳炎	1 (0.1)	0	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
PHARYNGITIS	咽頭炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.1)	0	0	0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
RHINITIS	鼻炎	2 (0.2)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
SINUSITIS	副鼻腔炎	0		4 (0.4)	
SKIN INFECTION	皮膚感染	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	6 (0.7)	0	3 (0.3)	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
VAGINAL INFECTION	膣感染	2 (0.2)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (1.3)
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	188 (20.6)	28 (43.8)	15 (1.7)	1 (1.3)
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0
ERYTHROPENIA	赤血球減少症	2 (0.2)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	3 (0.3)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	2 (0.2)	0	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	8 (0.9)	[redacted]	0	[redacted]
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	4 (0.4)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	1 (0.1)	0	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害				
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
ACIDOSIS	アシドーシス	1 (0.1)	0	0	0
DECREASED APPETITE	食欲減退	93 (10.2)	7 (10.9)	34 (3.8)	2 (2.6)
DEHYDRATION	脱水	1 (0.1)	0	0	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	0	0	1 (0.1)	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	0	0	1 (0.1)	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	高トリグリセリド血症	0	0	2 (0.2)	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	2 (0.2)	0	0	0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	3 (0.3)	[redacted]	0	[redacted]
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INCREASED APPETITE	食欲亢進	1 (0.1)	0	0	0
IRON DEFICIENCY	鉄欠乏	1 (0.1)	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	1 (0.1)	0	0	0
POLYDIPSIA	多飲症	0	0	1 (0.1)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
AGITATION	激越	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ANXIETY	不安	7 (0.8)	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	0	0	1 (0.1)	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	0	0	1 (0.1)	0
DEPRESSION	うつ病	6 (0.7)	0	5 (0.6)	0
INSOMNIA	不眠症	19 (2.1)	[redacted]	15 (1.7)	[redacted]
IRRITABILITY	易刺激性	3 (0.3)	0	0	0
MIDDLE INSOMNIA	中期不眠症	0	0	1 (0.1)	0
MOOD ALTERED	気分変化	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
PARASOMNIA	睡眠時随伴症	0	0	1 (0.1)	0
RESTLESSNESS	落ち着きのなさ	0	0	1 (0.1)	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	2 (0.2)	0	0	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
ACCESSORY NERVE DISORDER	副神経障害	1 (0.1)	0	0	0
AMNESIA	健忘	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	7 (0.8)	0	3 (0.3)	0
DIZZINESS	浮動性めまい	66 (7.2)	2 (3.1)	25 (2.8)	2 (2.6)
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.1)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	93 (10.2)	13 (20.3)	33 (3.7)	3 (3.9)
HEAD DISCOMFORT	頭部不快感	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	91 (10.0)	8 (12.5)	54 (6.0)	3 (3.9)
HYPERSOMNIA	過眠症	1 (0.1)	0	0	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0
LETHARGY	嗜眠	5 (0.5)	0	2 (0.2)	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	0	0	3 (0.3)	0
MIGRAINE	片頭痛	1 (0.1)	0	0	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
NEURALGIA	神経痛	1 (0.1)	0	0	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
PARAESTHESIA	錯感覚	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	2 (0.2)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	3 (0.3)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	6 (0.7)	1 (1.6)	4 (0.4)	1 (1.3)
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	2 (0.2)	0	0	0
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
SOMNOLENCE	傾眠	5 (0.5)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
SYNCOPE	失神	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
TASTE DISORDER	味覚障害	3 (0.3)	0	4 (0.4)	0
EYE DISORDERS	眼障害				
ASTHENOPIA	眼精疲労	0	0	1 (0.1)	0
DRY EYE	ドライアイ	5 (0.5)	0	4 (0.4)	0
SCLERAL DISORDER	強膜障害	1 (0.1)	0	0	0
VISION BLURRED	霧視	7 (0.8)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下	0	0	1 (0.1)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
EAR PAIN	耳痛	1 (0.1)	0	0	0
EXTERNAL EAR PAIN	外耳痛	1 (0.1)	0	0	0
TINNITUS	耳鳴	3 (0.3)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
VERTIGO	回転性めまい	11 (1.2)	1 (1.6)	7 (0.8)	3 (3.9)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
PALPITATIONS	動悸	6 (0.7)	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	3 (0.3)	0	0	0
VENTRICULAR TACHYCARDIA	心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	4 (0.4)	0	0	0
FLUSHING	潮紅	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
HAEMATOMA	血腫	1 (0.1)	0	0	0
HOT FLUSH	ほてり	17 (1.9)	[redacted]	7 (0.8)	[redacted]
HYPERTENSION	高血圧	2 (0.2)	0	0	0
HYPOTENSION	低血圧	3 (0.3)	0	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	0	0	1 (0.1)	0
PERIPHERAL COLDNESS	末梢冷感	1 (0.1)	0	0	0
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.1)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
COUGH	咳嗽	12 (1.3)	2 (3.1)	12 (1.3)	1 (1.3)
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	0	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
DYSPHONIA	発声障害	2 (0.2)	0	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	25 (2.7)	[redacted]	11 (1.2)	[redacted]
DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	0	0	1 (0.1)	0
EPISTAXIS	鼻出血	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
HICCUPS	しゃっくり	3 (0.3)	0	0	0
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
NASAL CONGESTION	鼻閉	0	0	1 (0.1)	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	8 (0.9)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
PHARYNGEAL INFLAMMATION	咽頭の炎症	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PNEUMONITIS	肺臓炎	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	1 (0.1)	0	0	0
SINUS DISORDER	副鼻腔障害	1 (0.1)	0	0	0
SINUS PAIN	副鼻腔痛	1 (0.1)	0	0	0
SLEEP APNOEA SYNDROME	睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.1)	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	10 (1.1)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	16 (1.8)	0	7 (0.8)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	47 (5.2)	0	17 (1.9)	0
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	30 (3.3)	3 (4.7)	17 (1.9)	4 (5.3)
ABNORMAL FAECES	異常便	1 (0.1)	0	0	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	1 (0.1)	0	0	0
ANAL INCONTINENCE	肛門失禁	1 (0.1)	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
APHTHOUS ULCER	アフタ性潰瘍	2 (0.2)	0	0	0
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	便通不規則	1 (0.1)	0	0	0
BREATH ODOUR	呼気臭	1 (0.1)	0	0	0
CHEILITIS	口唇炎	1 (0.1)	0	0	0
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
CONSTIPATION	便秘	38 (4.2)	3 (4.7)	29 (3.2)	1 (1.3)
DEFAECATION URGENCY	便意切迫	1 (0.1)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	109 (12.0)	5 (7.8)	68 (7.5)	7 (9.2)
DRY MOUTH	口内乾燥	13 (1.4)	0	11 (1.2)	0
DYSPEPSIA	消化不良	39 (4.3)	[redacted]	22 (2.4)	[redacted]
DYSPHAGIA	嚥下障害	1 (0.1)		1 (0.1)	
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	2 (0.2)	0	0	0
ERUCTATION	おくび	0	0	1 (0.1)	0
FLATULENCE	鼓腸	7 (0.8)	0	3 (0.3)	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GASTRITIS	胃炎	9 (1.0)	3 (4.7)	3 (0.3)	1 (1.3)
GASTROINTESTINAL FISTULA	胃腸管瘻	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	6 (0.7)	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	胃腸音異常	1 (0.1)	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	18 (2.0)	0	6 (0.7)	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	3 (0.3)	0	0	0
GINGIVAL ULCERATION	歯肉潰瘍	1 (0.1)	0	0	0
HAEMORRHOIDS	痔核	0	0	1 (0.1)	0
HYPOAESTHESIA ORAL	口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	過敏性腸症候群	0	0	2 (0.2)	0
LIP PAIN	口唇痛	1 (0.1)	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	6 (0.7)	0	2 (0.2)	0
NAUSEA	悪心	474 (52.0)	40 (62.5)	151 (16.7)	13 (17.1)
ODYNOPHAGIA	嚥下痛	1 (0.1)	0	0	0
ORAL DISCOMFORT	口腔内不快感	1 (0.1)	0	0	0
ORAL DYSAESTHESIA	口腔知覚不全	0	0	1 (0.1)	0
ORAL PAIN	口腔内痛	6 (0.7)	0	3 (0.3)	0
PERIODONTAL DISEASE	歯周病	1 (0.1)	0	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	1 (0.1)	0	0	0
SALIVARY HYPERSECRETION	流涎過多	0	0	1 (0.1)	0
STOMATITIS	口内炎	57 (6.3)	14 (21.9)	23 (2.5)	1 (1.3)
TONGUE COATED	舌苔	1 (0.1)	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
TRICHOGLOSSIA	毛舌症	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	153 (16.8)	20 (31.3)	31 (3.4)	5 (6.6)
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害				
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	2 (0.2)	0	0	0
HEPATIC PAIN	肝臓痛	0	0	2 (0.2)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
ALOPECIA	脱毛症	8 (0.9)	0	12 (1.3)	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DANDRUFF	頭部粃糠疹	0	0	1 (0.1)	0
DERMATITIS	皮膚炎	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	10 (1.1)		6 (0.7)	
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	9 (1.0)	0	4 (0.4)	0
ECZEMA	湿疹	3 (0.3)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
ERYTHEMA	紅斑	1 (0.1)	0	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	2 (0.2)	0	0	0
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	2 (0.2)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
NAIL DISORDER	爪の障害	1 (0.1)	0	0	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NAIL TOXICITY	爪毒性	0	0	1 (0.1)	0
ONYCHOLYSIS	爪甲剥離症	2 (0.2)	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.1)	0	4 (0.4)	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (0.1)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
PRURITUS	そう痒症	13 (1.4)	1 (1.6)	13 (1.4)	1 (1.3)

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
RASH	発疹	6 (0.7)	0	3 (0.3)	0
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	12 (1.3)	[redacted]	10 (1.1)	[redacted]
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	0	0	1 (0.1)	0
SKIN INDURATION	皮膚硬結	0	0	1 (0.1)	0
URTICARIA	蕁麻疹	0	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
YELLOW SKIN	黄色皮膚	0	0	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
AMPLIFIED MUSCULOSKELETAL PAIN SYNDROME	増幅筋骨格痛症候群	1 (0.1)	0	0	0
ARTHRALGIA	関節痛	27 (3.0)	2 (3.1)	30 (3.3)	1 (1.3)
BACK PAIN	背部痛	10 (1.1)	1 (1.6)	5 (0.6)	1 (1.3)
BONE PAIN	骨痛	3 (0.3)	0	6 (0.7)	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	0	0	1 (0.1)	0
JOINT EFFUSION	関節滲出液	1 (0.1)	0	0	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	1 (0.1)	0	0	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	3 (0.3)	0	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	6 (0.7)	0	3 (0.3)	0
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	筋骨格不快感	0	0	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	1 (0.1)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	25 (2.7)	2 (3.1)	13 (1.4)	1 (1.3)

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
NECK PAIN	頚部痛	0	0	1 (0.1)	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	11 (1.2)	0	4 (0.4)	0
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	0	0	1 (0.1)	0
TENOSYNOVITIS STENOSANS	狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.1)	0
TRIGGER FINGER	弾発指	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害				
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	1 (0.1)	0	0	0
CHRONIC KIDNEY DISEASE	慢性腎臓病	1 (0.1)	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
HAEMATURIA	血尿	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
MICTURITION URGENCY	尿意切迫	1 (0.1)	0	0	0
POLLAKIURIA	頻尿	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
BREAST PAIN	乳房痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BREAST SWELLING	乳房腫脹	0	0	1 (0.1)	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	0	0	1 (0.1)	0
MENORRHAGIA	月経過多	1 (0.1)	0	0	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	1 (0.1)	0	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	0	0	1 (0.1)	0
OVULATION PAIN	排卵痛	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PELVIC PAIN	骨盤痛	1 (0.1)	0	0	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	1 (0.1)	0	0	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰腟乾燥	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
ADVERSE EVENT	有害事象	1 (0.1)	0	0	0
ASTHENIA	無力症	16 (1.8)	0	5 (0.6)	0
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	2 (0.2)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
CHILLS	悪寒	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	290 (31.8)	13 (20.3)	155 (17.1)	2 (2.6)
FEELING HOT	熱感	1 (0.1)	0	0	0
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	0	0	1 (0.1)	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	4 (0.4)	0	5 (0.6)	0
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
MALAISE	倦怠感	19 (2.1)	6 (9.4)	9 (1.0)	7 (9.2)
MUCOSAL DRYNESS	粘膜乾燥	2 (0.2)	0	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	1 (0.1)	0	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	3 (0.3)	1 (1.6)	3 (0.3)	1 (1.3)
PAIN	疼痛	7 (0.8)	0	6 (0.7)	0
PYREXIA	発熱	14 (1.5)	6 (9.4)	8 (0.9)	2 (2.6)

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
THIRST	口渇	0	0	1 (0.1)	0
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	0	0	1 (0.1)	0
XEROSIS	乾燥症	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.1)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.9)	2 (3.1)	27 (3.0)	1 (1.3)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.5)	3 (4.7)	17 (1.9)	1 (1.3)
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.5)	1 (1.6)	6 (0.7)	1 (1.3)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	3 (0.3)	1 (1.6)	11 (1.2)	1 (1.3)
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	血中コレステロール増加	2 (0.2)	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	13 (1.4)	[redacted]	0	[redacted]
CD4 LYMPHOCYTES DECREASED	ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	6 (0.7)	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED	高比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	0	0	0
LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	53 (5.8)	[redacted]	9 (1.0)	[redacted]
MEAN CELL VOLUME INCREASED	平均赤血球容積増加	2 (0.2)	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	135 (14.8)	21 (32.8)	42 (4.6)	8 (10.5)
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加	1 (0.1)	0	0	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	31 (3.4)	[redacted]	8 (0.9)	[redacted]
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少	1 (0.1)	0	0	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN	超低比重リポ蛋白	1 (0.1)	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	超低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	6 (0.7)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
WEIGHT INCREASED	体重増加	1 (0.1)	0	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	128 (14.1)	21 (32.8)	41 (4.5)	10 (13.2)

表 2.7.4.9.4 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
CONTUSION	挫傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
FALL	転倒	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION	消化管ストーマ合併症	0	0	1 (0.1)	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	0	0	2 (0.2)	0
WOUND	創傷	0	0	1 (0.1)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	2 (0.2)	0	0	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.5 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	735 (80.7)	61 (95.3)	479 (53.0)	44 (57.9)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	188 (20.6)	28 (43.8)	15 (1.7)	1 (1.3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	93 (10.2)	7 (10.9)	34 (3.8)	2 (2.6)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
DIZZINESS	浮動性めまい	66 (7.2)	2 (3.1)	25 (2.8)	2 (2.6)
DYSGEUSIA	味覚不全	93 (10.2)	13 (20.3)	33 (3.7)	3 (3.9)
HEADACHE	頭痛	91 (10.0)	8 (12.5)	54 (6.0)	3 (3.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL PAIN	腹痛	47 (5.2)	0	17 (1.9)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	30 (3.3)	3 (4.7)	17 (1.9)	4 (5.3)
DIARRHOEA	下痢	109 (12.0)	5 (7.8)	68 (7.5)	7 (9.2)
NAUSEA	悪心	474 (52.0)	40 (62.5)	151 (16.7)	13 (17.1)
STOMATITIS	口内炎	57 (6.3)	14 (21.9)	23 (2.5)	1 (1.3)
VOMITING	嘔吐	153 (16.8)	20 (31.3)	31 (3.4)	5 (6.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
FATIGUE	疲労	290 (31.8)	13 (20.3)	155 (17.1)	2 (2.6)
MALAISE	倦怠感	19 (2.1)	6 (9.4)	9 (1.0)	7 (9.2)
PYREXIA	発熱	14 (1.5)	6 (9.4)	8 (0.9)	2 (2.6)

表 2.7.4.9.5 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された主な有害事象 (5%以上) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	53 (5.8)	[redacted]	9 (1.0)	[redacted]
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	135 (14.8)	21 (32.8)	42 (4.6)	8 (10.5)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	128 (14.1)	21 (32.8)	41 (4.5)	10 (13.2)

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.6.1 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any AE with outcome=death	Patients with any AE with outcome=death	1 (0.1)	0	2 (0.2)	1 (1.3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	0	1 (0.1)	1 (1.3)
OVARIAN CANCER	卵巣癌	0	0	1 (0.1)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
CARDIAC ARREST	心停止	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.6.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related AE with outcome=death	Patients with any causally related AE with outcome=death	0	0	1 (0.1)	1 (1.3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	0	1 (0.1)	1 (1.3)

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	79 (8.7)	4 (6.3)	76 (8.4)	4 (5.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
APPENDICITIS	虫垂炎	1 (0.1)	0	0	0
BREAST CELLULITIS	乳房蜂巣炎	0	0	1 (0.1)	0
BRONCHITIS	気管支炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
CELLULITIS	蜂巣炎	1 (0.1)		2 (0.2)	
CYSTITIS	膀胱炎	0	0	1 (0.1)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	2 (0.2)	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	1 (0.1)	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	0	0	1 (0.1)	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	0	0	1 (0.1)	0
LYMPHANGITIS	リンパ管炎	0	0	1 (0.1)	0
MASTITIS	乳腺炎	3 (0.3)	0	6 (0.7)	0
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	1 (0.1)	0	0	0
WOUND INFECTION	創傷感染	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (1.3)
BENIGN BREAST NEOPLASM	乳房の良性新生物	0	0	1 (0.1)	0
BREAST CANCER	乳癌	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
BREAST CANCER FEMALE	女性乳癌	0	0	2 (0.2)	0
CHEST WALL TUMOUR	胸壁腫瘍	0	0	1 (0.1)	0
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA	子宮内膜腺癌	1 (0.1)	0	0	0
FALLOPIAN TUBE CANCER	卵管癌	0	0	1 (0.1)	0
FIBROADENOMA OF BREAST	乳腺線維腺腫	0	0	1 (0.1)	0
INVASIVE LOBULAR BREAST CARCINOMA	乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1)	0	0	0
MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	1 (0.1)	0	4 (0.4)	0
OVARIAN CANCER	卵巣癌	0	[redacted]	4 (0.4)	[redacted]
OVARIAN GERM CELL TERATOMA	卵巣胚細胞奇形腫	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	15 (1.6)	0	1 (0.1)	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	3 (0.3)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	0	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害				
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DEHYDRATION	脱水	1 (0.1)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
BIPOLAR DISORDER	双極性障害	1 (0.1)	0	0	0
DEPRESSION	うつ病	0	0	2 (0.2)	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	0	0	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	1 (0.1)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	0	0	1 (0.1)	0
HEADACHE	頭痛	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
SCIATICA	坐骨神経痛	0	0	1 (0.1)	0
SYNCOPE	失神	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
VITH NERVE DISORDER	第６脳神経障害	1 (0.1)	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害				
VISION BLURRED	霧視	1 (0.1)	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
DEAFNESS	難聴	0	0	1 (0.1)	0
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
ANGINA PECTORIS	狭心症	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC ARREST	心停止	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC FAILURE	心不全	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE	冠動脈疾患	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
CORONARY ARTERY DISSECTION	冠動脈解離	0	0	1 (0.1)	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
PERICARDIAL EFFUSION	心嚢液貯留	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	2 (0.2)	0	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
COUGH	咳嗽	0	0	1 (0.1)	0
DYSPNOEA	呼吸困難	2 (0.2)	0	0	0
LUNG DISORDER	肺障害	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
PNEUMOTHORAX	気胸	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL PAIN	腹痛	0	0	3 (0.3)	0
CHRONIC GASTRITIS	慢性胃炎	1 (0.1)	0	0	0
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	1 (0.1)	0	0	0
INTESTINAL PROLAPSE	腸管脱	0	0	1 (0.1)	0
LARGE INTESTINE POLYP	大腸ポリープ	0	0	1 (0.1)	0
MELAENA	メレナ	0	0	1 (0.1)	0
NAUSEA	悪心	1 (0.1)	0	0	0
SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION	小腸閉塞	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
VOMITING	嘔吐	2 (0.2)	0	0	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害				
CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	0	0	1 (0.1)	0
CHOLECYSTITIS ACUTE	急性胆嚢炎	0	0	1 (0.1)	0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
BACK PAIN	背部痛	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
CHEST WALL MASS	胸壁腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	0	0	1 (0.1)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害				
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	1 (0.1)	0	0	0
BLADDER DISORDER	膀胱障害	0	0	1 (0.1)	0
NEPHROLITHIASIS	腎結石症	1 (0.1)	0	0	0
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	妊娠、産褥および周産期の状態				
ABORTION SPONTANEOUS	自然流産	0	0	1 (0.1)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
BREAST DISORDER	乳房障害	1 (0.1)	0	0	0
BREAST FIBROSIS	乳房線維化	0	0	1 (0.1)	0
BREAST MASS	乳房腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
BREAST PAIN	乳房痛	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING	機能不全性子宮出血	1 (0.1)	0	0	0
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	子宮内膜増殖症	1 (0.1)	0	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	1 (0.1)	0	0	0
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	1 (0.1)	0	0	0
OVARIAN HAEMORRHAGE	卵巣出血	1 (0.1)	0	0	0
UTERINE POLYP	子宮ポリープ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
CHEST PAIN	胸痛	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	1 (0.1)	0	0	0
FOREIGN BODY REACTION	異物反応	0	0	1 (0.1)	0
IMPAIRED HEALING	治癒不良	1 (0.1)	0	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	1 (0.1)	0	0	0
PYREXIA	発熱	1 (0.1)	0	3 (0.3)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	0	0	1 (0.1)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
CRANIOCEREBRAL INJURY	頭蓋脳損傷	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL PROCEDURAL COMPLICATION	胃腸処置合併症	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.7.1 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
POST PROCEDURAL HAEMATOMA	処置後血腫	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	0	0	1 (0.1)	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	1 (0.1)	0	0	0
URETERIC INJURY	尿管損傷	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR ACCESS COMPLICATION	血管確保合併症	0	0	1 (0.1)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	0	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	1 (0.1)	0	4 (0.4)	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置				
OOPHORECTOMY	卵巣摘除	0	0	1 (0.1)	0
PRODUCT ISSUES	製品の問題				
DEVICE DISLOCATION	医療機器位置異常	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.7.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related SAE	Patients with any causally related SAE	33 (3.6)	2 (3.1)	6 (0.7)	1 (1.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
CYSTITIS	膀胱炎	0	0	1 (0.1)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.1)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (1.3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	14 (1.5)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	2 (0.2)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	0	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害				
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DEHYDRATION	脱水	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.7.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日 データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
SYNCOPE	失神	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	2 (0.2)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
DYSPNOEA	呼吸困難	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	2 (0.2)	0	0	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害				
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
BACK PAIN	背部痛	2 (0.2)	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害				
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.7.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日 データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.1)	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
WOUND DEHISCENCE	創離開	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any AE leading to discontinuation of IP	Patients with any AE leading to discontinuation of IP	90 (9.9)	7 (10.9)	38 (4.2)	1 (1.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
ABSCESS	膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
BRONCHITIS	気管支炎	0	0	1 (0.1)	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	1 (0.1)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	0	0
BREAST CANCER	乳癌	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
BREAST CANCER FEMALE	女性乳癌	0	0	1 (0.1)	0
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA	子宮内膜腺癌	1 (0.1)	0	0	0
FALLOPIAN TUBE CANCER	卵管癌	0	0	1 (0.1)	0
INVASIVE LOBULAR BREAST CARCINOMA	乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1)	0	0	0
MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	0	0	2 (0.2)	0
OVARIAN CANCER	卵巣癌	0	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	16 (1.8)	2 (3.1)	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	1 (0.1)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				

表 2.7.4.9.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	3 (0.3)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
DEPRESSION	うつ病	0	0	1 (0.1)	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
DIZZINESS	浮動性めまい	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	7 (0.8)	0	2 (0.2)	0
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	2 (0.2)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.1)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
HYPOACUSIS	聴力低下	0	0	1 (0.1)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
CARDIAC FAILURE	心不全	2 (0.2)	0	0	0
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PALPITATIONS	動悸	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
HYPERTENSION	高血圧	0	0	1 (0.1)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
DYSPNOEA	呼吸困難	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
CONSTIPATION	便秘	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DIARRHOEA	下痢	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
DRY MOUTH	口内乾燥	0	0	1 (0.1)	0
DYSPEPSIA	消化不良	2 (0.2)	0	0	0
ERUCTATION	おくび	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	0	0	1 (0.1)	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	18 (2.0)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
STOMATITIS	口内炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VOMITING	嘔吐	7 (0.8)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				

表 2.7.4.9.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	1 (0.1)	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	3 (0.3)	0	0	0
RASH	発疹	2 (0.2)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	2 (0.2)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ARTHRITIS	関節炎	0	0	1 (0.1)	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
MYALGIA	筋肉痛	0	0	1 (0.1)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
ASTHENIA	無力症	2 (0.2)	0	0	0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	12 (1.3)	0	4 (0.4)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	9 (1.0)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	2 (0.2)	0	0	0
WEIGHT INCREASED	体重増加	0	0	1 (0.1)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	6 (0.7)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]

表 2.7.4.9.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
LIGAMENT SPRAIN	靭帯捻挫	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMATURIA	処置後血尿	0	0	1 (0.1)	0
POSTOPERATIVE WOUND COMPLICATION	術後創合併症	1 (0.1)	0	0	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	0	0	1 (0.1)	0
SEROMA	漿液腫	0	0	1 (0.1)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	0	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.8.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related AE leading to discontinuation of IP	Patients with any causally related AE leading to discontinuation of IP	77 (8.5)	[redacted]	16 (1.8)	[redacted]
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
ABSCESS	膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）				
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	16 (1.8)	2 (3.1)	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	1 (0.1)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	3 (0.3)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
DIZZINESS	浮動性めまい	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	5 (0.5)	0	2 (0.2)	0

表 2.7.4.9.8.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.1)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
PALPITATIONS	動悸	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
DYSPNOEA	呼吸困難	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
CONSTIPATION	便秘	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DIARRHOEA	下痢	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
DRY MOUTH	口内乾燥	0	0	1 (0.1)	0
DYSPEPSIA	消化不良	2 (0.2)	0	0	0
ERUCTATION	おくび	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.8.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	18 (2.0)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
STOMATITIS	口内炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VOMITING	嘔吐	7 (0.8)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
PRURITUS	そう痒症	3 (0.3)	0	0	0
RASH	発疹	2 (0.2)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
MYALGIA	筋肉痛	0	0	1 (0.1)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
ASTHENIA	無力症	2 (0.2)	0	0	0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	10 (1.1)	0	2 (0.2)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	9 (1.0)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.8.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	5 (0.5)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any AE leading to dose interruption	Patients with any AE leading to dose interruption	286 (31.4)	26 (40.6)	103 (11.4)	8 (10.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
ABSCESS	膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
ACARODERMATITIS	ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
BRONCHITIS	気管支炎	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
CELLULITIS	蜂巣炎	1 (0.1)	0	0	0
CERVICITIS	子宮頚管炎	1 (0.1)	0	0	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	0	1 (0.1)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
EYELID INFECTION	眼瞼感染	1 (0.1)	0	0	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.1)	0
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
HEPATITIS C	Ｃ型肝炎	0	0	1 (0.1)	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
INFLUENZA	インフルエンザ	1 (0.1)		2 (0.2)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	0	0	1 (0.1)	0
LYMPHANGITIS	リンパ管炎	0	0	1 (0.1)	0
MASTITIS	乳腺炎	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
PHARYNGITIS	咽頭炎	2 (0.2)	0	0	0
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ROTAVIRUS INFECTION	ロタウイルス感染	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
SKIN INFECTION	皮膚感染	1 (0.1)	0	0	0
SOFT TISSUE INFECTION	軟部組織感染	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
TINEA PEDIS	足部白癬	1 (0.1)	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
TOOTH INFECTION	歯感染	0	0	1 (0.1)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	0	2 (0.2)	0
URETHRITIS	尿道炎	2 (0.2)	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	1 (0.1)	0	0	0
VARICELLA	水痘	0	0	1 (0.1)	0
VIRAL INFECTION	ウイルス感染	1 (0.1)	0	0	0
WOUND INFECTION	創傷感染	0	0	3 (0.3)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	103 (11.3)	10 (15.6)	2 (0.2)	1 (1.3)
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	1 (0.1)	0	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	1 (0.1)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DEHYDRATION	脱水	1 (0.1)	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	1 (0.1)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
ANXIETY	不安	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	0	0	1 (0.1)	0
DEPRESSION	うつ病	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
INSOMNIA	不眠症	0	0	1 (0.1)	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	0	0	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	1 (0.1)	0	0	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	2 (0.2)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.1)	0
HEADACHE	頭痛	3 (0.3)	0	5 (0.6)	0
MIGRAINE	片頭痛	1 (0.1)	0	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	1 (0.1)	0	0	0
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
SYNCOPE	失神	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
EYE DISORDERS	眼障害				

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0
VISION BLURRED	霧視	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
VERTIGO	回転性めまい	4 (0.4)	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
CORONARY ARTERY DISSECTION	冠動脈解離	0	0	1 (0.1)	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0
PALPITATIONS	動悸	2 (0.2)	0	0	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	2 (0.2)	0	0	0
HOT FLUSH	ほてり	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HYPOTENSION	低血圧	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	0	0	1 (0.1)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
COUGH	咳嗽	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
DYSPNOEA	呼吸困難	9 (1.0)	0	4 (0.4)	0
LUNG DISORDER	肺障害	1 (0.1)	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
PNEUMONITIS	肺臓炎	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	10 (1.1)	0	3 (0.3)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	2 (0.2)	0	0	0
DENTAL CARIES	齲歯	1 (0.1)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	9 (1.0)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
DYSPEPSIA	消化不良	0	0	1 (0.1)	0
GASTRITIS	胃炎	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	2 (0.2)	0	0	0
MELAENA	メレナ	0	0	1 (0.1)	0
NAUSEA	悪心	50 (5.5)	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	0	0	1 (0.1)	0
ORAL PAIN	口腔内痛	1 (0.1)	0	0	0
SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION	小腸閉塞	1 (0.1)	0	0	0
STOMATITIS	口内炎	2 (0.2)	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	26 (2.9)	[redacted]	9 (1.0)	[redacted]

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS	皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	0	0	1 (0.1)	0
DYSHIDROTIC ECZEMA	異汗性湿疹	1 (0.1)	0	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	1 (0.1)	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	0	0	1 (0.1)	0
PRURITUS	そう痒症	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0
RASH	発疹	1 (0.1)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	3 (0.3)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
URTICARIA	蕁麻疹	0		2 (0.2)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	5 (0.5)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
BACK PAIN	背部痛	2 (0.2)	0	0	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
CHEST WALL MASS	胸壁腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	0	0	1 (0.1)	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
MYALGIA	筋肉痛	2 (0.2)	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	1 (0.1)	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害				
CHRONIC KIDNEY DISEASE	慢性腎臓病	1 (0.1)	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
NEPHROLITHIASIS	腎結石症	1 (0.1)	0	0	0
RENAL COLIC	腎仙痛	1 (0.1)	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
BREAST MASS	乳房腫瘤	0	0	1 (0.1)	0
BREAST PAIN	乳房痛	0	0	1 (0.1)	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	0	0	1 (0.1)	0
UTERINE POLYP	子宮ポリープ	1 (0.1)	0	0	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
CHEST PAIN	胸痛	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	27 (3.0)	0	9 (1.0)	0
FOREIGN BODY REACTION	異物反応	0	0	1 (0.1)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0
MALAISE	倦怠感	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
PAIN	疼痛	1 (0.1)	0	0	0
PYREXIA	発熱	6 (0.7)	1 (1.6)	4 (0.4)	1 (1.3)

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)		4 (0.4)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (0.2)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (0.1)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.2)	0
LABORATORY TEST ABNORMAL	臨床検査異常	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	8 (0.9)	[redacted]	0	[redacted]
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	54 (5.9)		6 (0.7)	
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	6 (0.7)	0	1 (0.1)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	32 (3.5)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
ANKLE FRACTURE	足関節部骨折	1 (0.1)	0	0	0
CONTUSION	挫傷	0	0	1 (0.1)	0
CRANIOCEREBRAL INJURY	頭蓋脳損傷	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.9.1 治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
GASTROINTESTINAL PROCEDURAL COMPLICATION	胃腸処置合併症	0	0	1 (0.1)	0
MENISCUS INJURY	半月板損傷	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	0	0	1 (0.1)	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	1 (0.1)	0	0	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	0	0	1 (0.1)	0
RECALL PHENOMENON	リコール現象	0	0	1 (0.1)	0
URETERIC INJURY	尿管損傷	1 (0.1)	0	0	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	2 (0.2)	0	3 (0.3)	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置				
OOPHORECTOMY	卵巣摘除	0	0	1 (0.1)	0
PRODUCT ISSUES	製品の問題				
DEVICE MALFUNCTION	医療機器機能不良	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related AE leading to dose interruption	Patients with any causally related AE leading to dose interruption	240 (26.3)	24 (37.5)	50 (5.5)	3 (3.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
BRONCHITIS	気管支炎	0	0	1 (0.1)	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	0	1 (0.1)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	2 (0.2)	0	0	0
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.1)	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	96 (10.5)	10 (15.6)	1 (0.1)	0
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	1 (0.1)	0	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	1 (0.1)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DECREASED APPETITE	食欲減退	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0
DEHYDRATION	脱水	1 (0.1)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	0	0	1 (0.1)	0
DEPRESSION	うつ病	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
INSOMNIA	不眠症	0	0	1 (0.1)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
ATAXIA	運動失調	1 (0.1)	0	0	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	2 (0.2)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.1)	0
HEADACHE	頭痛	1 (0.1)	0	4 (0.4)	0
MIGRAINE	片頭痛	1 (0.1)	0	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	0	0
SYNCOPE	失神	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
EYE DISORDERS	眼障害				
VISION BLURRED	霧視	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
VERTIGO	回転性めまい	4 (0.4)	0	0	0

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
PALPITATIONS	動悸	1 (0.1)	0	0	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	2 (0.2)	0	0	0
HYPOTENSION	低血圧	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
COUGH	咳嗽	1 (0.1)	0	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	7 (0.8)	0	2 (0.2)	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	1 (0.1)	0	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	7 (0.8)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0
COLITIS	大腸炎	1 (0.1)	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	2 (0.2)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	6 (0.7)	[redacted]	0	[redacted]
DYSPEPSIA	消化不良	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	50 (5.5)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ORAL PAIN	口腔内痛	1 (0.1)	0	0	0
STOMATITIS	口内炎	2 (0.2)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	23 (2.5)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
DERMATITIS	皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	0	0	1 (0.1)	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	1 (0.1)	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	0	0	1 (0.1)	0
PRURITUS	そう痒症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	3 (0.3)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
URTICARIA	蕁麻疹	0		1 (0.1)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	4 (0.4)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
BACK PAIN	背部痛	2 (0.2)	0	0	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	1 (0.1)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	2 (0.2)	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	1 (0.1)	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害				
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害				
DYSMENORRHOEA	月経困難症	0	0	1 (0.1)	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
FATIGUE	疲労	25 (2.7)	0	8 (0.9)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
MALAISE	倦怠感	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
PAIN	疼痛	1 (0.1)	0	0	0
PYREXIA	発熱	3 (0.3)	1 (1.6)	1 (0.1)	1 (1.3)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)		4 (0.4)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (0.1)	[redacted]	1 (0.1)	[redacted]
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.2)	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	8 (0.9)	[redacted]	0	[redacted]

表 2.7.4.9.9.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	52 (5.7)	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	6 (0.7)	0	1 (0.1)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	29 (3.2)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
CONTUSION	挫傷	0	0	1 (0.1)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	1 (0.1)	0	0	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.10.1 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any AE leading to dose reduction	Patients with any AE leading to dose reduction	205 (22.5)	18 (28.1)	32 (3.5)	1 (1.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
MASTITIS	乳腺炎	1 (0.1)	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	73 (8.0)	7 (10.9)	2 (0.2)	1 (1.3)
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	2 (0.2)	0	0	0
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	1 (0.1)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	1 (0.1)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	3 (0.3)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
DEPRESSION	うつ病	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
INSOMNIA	不眠症	0	0	1 (0.1)	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				

表 2.7.4.9.10.1 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	1 (0.1)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.1)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0
PARAESTHESIA	錯感覚	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
TINNITUS	耳鳴	0	0	1 (0.1)	0
VERTIGO	回転性めまい	1 (0.1)	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
PALPITATIONS	動悸	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	1 (0.1)	0	0	0
HOT FLUSH	ほてり	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
DYSPNOEA	呼吸困難	2 (0.2)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	4 (0.4)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.10.1 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DIARRHOEA	下痢	6 (0.7)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
DYSPEPSIA	消化不良	1 (0.1)	0	0	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	43 (4.7)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
STOMATITIS	口内炎	2 (0.2)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	14 (1.5)	0	2 (0.2)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	1 (0.1)	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	1 (0.1)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BACK PAIN	背部痛	1 (0.1)	0	0	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NECK PAIN	頚部痛	1 (0.1)	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				

表 2.7.4.9.10.1 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
FATIGUE	疲労	30 (3.3)	0	6 (0.7)	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	3 (0.3)	[redacted]	0	[redacted]
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	2 (0.2)	0	0	0
PAIN	疼痛	1 (0.1)	0	0	0
PYREXIA	発熱	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	38 (4.2)		6 (0.7)	
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	6 (0.7)	0	1 (0.1)	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	0	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	16 (1.8)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]

表 2.7.4.9.10.1 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
CONTUSION	挫傷	0	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.10.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
Patients with any causally related AE leading to dose reduction	Patients with any causally related AE leading to dose reduction	194 (21.3)	[redacted]	30 (3.3)	[redacted]
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	68 (7.5)	7 (10.9)	1 (0.1)	0
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	1 (0.1)	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害				
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	1 (0.1)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害				
DECREASED APPETITE	食欲減退	3 (0.3)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害				
DEPRESSION	うつ病	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
INSOMNIA	不眠症	0	0	1 (0.1)	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害				
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.10.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
DIZZINESS	浮動性めまい	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.1)	0
HEADACHE	頭痛	4 (0.4)	0	2 (0.2)	0
PARAESTHESIA	錯感覚	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.1)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
TINNITUS	耳鳴	0	0	1 (0.1)	0
VERTIGO	回転性めまい	1 (0.1)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害				
EMBOLISM	塞栓症	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
DYSPNOEA	呼吸困難	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	2 (0.2)	[redacted]	0	[redacted]
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	3 (0.3)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	3 (0.3)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	4 (0.4)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	1 (0.1)	0	0	0
NAUSEA	悪心	41 (4.5)	[redacted]	2 (0.2)	[redacted]

表 2.7.4.9.10.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
STOMATITIS	口内炎	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	14 (1.5)	0	2 (0.2)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害				
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	1 (0.1)	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	1 (0.1)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害				
ARTHRALGIA	関節痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BACK PAIN	背部痛	1 (0.1)	0	0	0
BONE PAIN	骨痛	0	0	1 (0.1)	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
FATIGUE	疲労	28 (3.1)	0	5 (0.6)	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	3 (0.3)	[redacted]	0	[redacted]
PAIN	疼痛	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				

表 2.7.4.9.10.2 オラパリブ／プラセボに関連すると判断された治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Overall study population (N=911)	Japan subset (N=64)	Overall study population (N=904)	Japan subset (N=76)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	1 (0.1)	[redacted]	0	[redacted]
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	35 (3.8)		6 (0.7)	
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	6 (0.7)	0	1 (0.1)	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	0	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	15 (1.6)	[redacted]	3 (0.3)	[redacted]
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症				
CONTUSION	挫傷	0	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1
Causally related AE to Olaparib/Placebo

表 2.7.4.9.11.1 日本人と外国人で発現割合に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Japan subset (N=64)		Non-Japan subset (N=847)		Japan subset (N=76)		Non-Japan subset (N=828)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	64 (100.0)	22 (34.4)	771 (91.0)	199 (23.5)	69 (90.8)	4 (5.3)	684 (82.6)	98 (11.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症								
INFLUENZA	インフルエンザ	4 (6.3)	0	4 (0.5)	0	7 (9.2)	0	3 (0.4)	1 (0.1)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	11 (17.2)	0	20 (2.4)	0	21 (27.6)	0	31 (3.7)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害								
ANAEMIA	貧血	29 (45.3)	9 (14.1)	185 (21.8)	70 (8.3)	1 (1.3)	0	34 (4.1)	3 (0.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害								
DIZZINESS	浮動性めまい	4 (6.3)	0	100 (11.8)	1 (0.1)	2 (2.6)	0	65 (7.9)	1 (0.1)
DYSGEUSIA	味覚不全	14 (21.9)	0	93 (11.0)	0	4 (5.3)	0	34 (4.1)	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害								
HOT FLUSH	ほてり	2 (3.1)	0	70 (8.3)	0	3 (3.9)	0	72 (8.7)	1 (0.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害								
ABDOMINAL PAIN	腹痛	[redacted]	0	86 (10.2)	2 (0.2)	[redacted]	0	67 (8.1)	3 (0.4)

表 2.7.4.9.11.1 日本人と外国人で発現割合に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Japan subset (N=64)		Non-Japan subset (N=847)		Japan subset (N=76)		Non-Japan subset (N=828)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
DYSPEPSIA	消化不良	[redacted]	0	55 (6.5)	0	[redacted]	0	36 (4.3)	0
NAUSEA	悪心	41 (64.1)	0	478 (56.4)	7 (0.8)	17 (22.4)	0	194 (23.4)	0
STOMATITIS	口内炎	14 (21.9)	0	67 (7.9)	0	1 (1.3)	0	35 (4.2)	0
VOMITING	嘔吐	23 (35.9)	0	183 (21.6)	6 (0.7)	7 (9.2)	0	67 (8.1)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害								
ARTHRALGIA	関節痛	2 (3.1)	[redacted]	82 (9.7)	1 (0.1)	5 (6.6)	[redacted]	103 (12.4)	2 (0.2)
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	[redacted]	0	63 (7.4)	0	[redacted]	0	61 (7.4)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態								
FATIGUE	疲労	13 (20.3)	0	353 (41.7)	16 (1.9)	4 (5.3)	0	243 (29.3)	6 (0.7)
MALAISE	倦怠感	7 (10.9)	0	15 (1.8)	0	8 (10.5)	0	2 (0.2)	0
PAIN	疼痛	1 (1.6)	0	67 (7.9)	0	3 (3.9)	0	71 (8.6)	1 (0.1)

表 2.7.4.9.11.1 日本人と外国人で発現割合に 5%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Japan subset (N=64)		Non-Japan subset (N=847)		Japan subset (N=76)		Non-Japan subset (N=828)	
		All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3	All Grade	>= Grade 3
PYREXIA	発熱	7 (10.9)	0	41 (4.8)	1 (0.1)	3 (3.9)	0	38 (4.6)	1 (0.1)
INVESTIGATIONS	臨床検査								
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	21 (32.8)	[redacted]	125 (14.8)	37 (4.4)	8 (10.5)	[redacted]	51 (6.2)	7 (0.8)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	23 (35.9)		120 (14.2)	22 (2.6)	10 (13.2)		42 (5.1)	3 (0.4)

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.11.2 日本人と外国人で発現割合に 1%以上差がある重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Japan subset (N=64)	Non-Japan subset (N=847)	Japan subset (N=76)	Non-Japan subset (N=828)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	4 (6.3)	75 (8.9)	4 (5.3)	72 (8.7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症				
BRONCHITIS	気管支炎	[redacted]	0	[redacted]	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	0	15 (1.8)	0	1 (0.1)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害				
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	[redacted]	0	[redacted]	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害				
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	[redacted]	0	[redacted]	0
INVESTIGATIONS	臨床検査				
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	[redacted]	0	[redacted]	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.11.3 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差がある治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Japan subset (N=64)	Non-Japan subset (N=847)	Japan subset (N=76)	Non-Japan subset (N=828)
Patients with any AE leading to discontinuation of IP	Patients with any AE leading to discontinuation of IP	7 (10.9)	83 (9.8)	1 (1.3)	37 (4.5)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]	1 (0.1)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少		3 (0.4)		1 (0.1)

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.11.4 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差がある治験薬の休薬に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Japan subset (N=64)	Non-Japan subset (N=847)	Japan subset (N=76)	Non-Japan subset (N=828)
Patients with any AE leading to dose interruption	Patients with any AE leading to dose interruption	26 (40.6)	260 (30.7)	8 (10.5)	95 (11.5)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	10 (15.6)	93 (11.0)	1 (1.3)	1 (0.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
NAUSEA	悪心	[redacted]	45 (5.3)	[redacted]	6 (0.7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
FATIGUE	疲労	0	27 (3.2)	0	9 (1.1)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	[redacted]	6 (0.7)	[redacted]	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少		47 (5.5)		6 (0.7)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少		27 (3.2)		3 (0.4)

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.11.5 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差がある治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験)
(2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Olaparib 300mg bd		Placebo bd	
		Japan subset (N=64)	Non-Japan subset (N=847)	Japan subset (N=76)	Non-Japan subset (N=828)
Patients with any AE leading to dose reduction	Patients with any AE leading to dose reduction	18 (28.1)	187 (22.1)	1 (1.3)	31 (3.7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害				
ANAEMIA	貧血	7 (10.9)	66 (7.8)	1 (1.3)	1 (0.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害				
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	[redacted]	0	[redacted]	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態				
FATIGUE	疲労	0	30 (3.5)	0	6 (0.7)
INVESTIGATIONS	臨床検査				
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	[redacted]	33 (3.9)	[redacted]	6 (0.7)

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
Patients with any AE	Patients with any AE	797 (87.5)	26 (3.2)	7 (0.9)	4 (0.5)	1 (0.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
ABSCESS	膿瘍	0	0	2 (0.3)	0	0
APPENDICITIS	虫垂炎	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
BACTERIAL VAGINOSIS	細菌性膣症	0	0	1 (0.1)	0	0
BRONCHITIS	気管支炎	6 (0.7)	2 (0.2)	5 (0.6)	2 (0.3)	0
CANDIDA INFECTION	カンジダ感染	0	1 (0.1)	0	0	0
CELLULITIS	蜂巣炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
CERVICITIS	子宮頚管炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
CERVICITIS HUMAN PAPILLOMA VIRUS	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	0	1 (0.1)	0	0	0
CHRONIC TONSILLITIS	慢性扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
CYSTITIS	膀胱炎	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
DIVERTICULITIS	憩室炎	0	1 (0.1)	0	0	0
EAR INFECTION	耳感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
EYE INFECTION	眼感染	2 (0.2)	0	0	0	0
EYELID INFECTION	眼瞼感染	1 (0.1)	0	0	0	0
FOLLICULITIS	毛包炎	1 (0.1)	0	0	0	0
FUNGAL SKIN INFECTION	皮膚真菌感染	0	1 (0.1)	0	0	0
FURUNCLE	せつ	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
GASTROENTERITIS	胃腸炎	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
GASTROENTERITIS NOROVIRUS	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.1)	0	0
GASTROINTESTINAL INFECTION	消化管感染	0	1 (0.1)	0	0	0
GENITAL HERPES	陰部ヘルペス	2 (0.2)	0	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	0	1 (0.1)	0	0	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0
HORDEOLUM	麦粒腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
INFECTED BITE	咬傷感染	0	1 (0.1)	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	1 (0.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
LARYNGITIS	喉頭炎	4 (0.4)	0	0	0	0
LIP INFECTION	口唇感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
LYMPHANGITIS	リンパ管炎	0	1 (0.1)	0	0	0
MASTITIS	乳腺炎	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)
MUCOSAL INFECTION	粘膜感染	0	0	1 (0.1)	0	0
NAIL INFECTION	爪感染	0	1 (0.1)	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	17 (1.9)	8 (1.0)	4 (0.5)	2 (0.3)	0
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	眼帯状疱疹	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	0	1 (0.1)	0	0	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)
OTITIS EXTERNA	外耳炎	0	0	0	0	1 (0.1)
OTITIS MEDIA	中耳炎	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
PARONYCHIA	爪囲炎	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
PAROTITIS	耳下腺炎	0	1 (0.1)	0	0	0
PERIODONTITIS	歯周炎	0	1 (0.1)	0	0	0
PERIPHERAL NERVE INFECTION	末梢神経感染	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
PHARYNGITIS	咽頭炎	2 (0.2)	8 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0
PHARYNGOTONSILLITIS	咽頭扁桃炎	0	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONIA	肺炎	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	2 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	0
RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
RHINITIS	鼻炎	7 (0.8)	5 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.1)	0
ROTAVIRUS INFECTION	ロタウイルス感染	0	0	1 (0.1)	0	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	9 (1.0)	3 (0.4)	7 (0.9)	1 (0.1)	0
SKIN INFECTION	皮膚感染	3 (0.3)	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
SOFT TISSUE INFECTION	軟部組織感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
TINEA INFECTION	白癬感染	0	1 (0.1)	0	0	0
TINEA PEDIS	足部白癬	1 (0.1)	0	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0
TOOTH INFECTION	歯感染	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
TRACHEITIS	気管炎	1 (0.1)	0	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	34 (3.7)	24 (2.9)	13 (1.7)	7 (0.9)	1 (0.1)
URETHRITIS	尿道炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	18 (2.0)	10 (1.2)	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)
UTERINE INFECTION	子宮感染	0	0	0	1 (0.1)	0
VAGINAL INFECTION	腟感染	6 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
VIRAL INFECTION	ウイルス感染	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
VULVITIS	外陰部炎	1 (0.1)	0	0	0	0
WOUND INFECTION	創傷感染	3 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.3)	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）					
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST CANCER	乳癌	0	0	0	1 (0.1)	0
ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA	子宮内膜腺癌	1 (0.1)	0	0	0	0
INVASIVE LOBULAR BREAST CARCINOMA	乳腺浸潤性小葉癌	0	1 (0.1)	0	0	0
MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	0	0	1 (0.1)	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	155 (17.0)	41 (5.0)	12 (1.6)	4 (0.5)	2 (0.3)

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0	0
ERYTHROPENIA	赤血球減少症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.3)
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	内出血発生の増加傾向	0	1 (0.1)	0	0	0
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	3 (0.3)	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0
LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	0	1 (0.1)	0	0	0
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	2 (0.2)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害					
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	0	1 (0.1)	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	0	0	2 (0.3)	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害					
ADRENAL INSUFFICIENCY	副腎機能不全	0	0	0	1 (0.1)	0
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	3 (0.3)	0	0	0	0
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
ACIDOSIS	アシドーシス	1 (0.1)	0	0	0	0
DECREASED APPETITE	食欲減退	97 (10.6)	12 (1.5)	6 (0.8)	3 (0.4)	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
DEHYDRATION	脱水	0	0	2 (0.3)	0	0
DIABETES MELLITUS	糖尿病	0	0	0	1 (0.1)	0
FOOD INTOLERANCE	食物不耐性	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0	0
HYPOCHLORAEMIA	低クロール血症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPOGLYCAEMIA	低血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0	0
HYPOURICAEMIA	低尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.1)
INCREASED APPETITE	食欲亢進	2 (0.2)	0	0	0	0
IRON DEFICIENCY	鉄欠乏	1 (0.1)	0	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
VITAMIN D DEFICIENCY	ビタミンD欠乏	0	2 (0.2)	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
AFFECT LABILITY	感情不安定	1 (0.1)	0	0	0	0
AGITATION	激越	2 (0.2)	0	0	0	0
ANXIETY	不安	16 (1.8)	10 (1.2)	0	2 (0.3)	0
BIPOLAR DISORDER	双極性障害	0	0	1 (0.1)	0	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	1 (0.1)	0	0	0	0
DEPRESSION	うつ病	15 (1.6)	11 (1.3)	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)
DYSPHORIA	不快気分	0	0	1 (0.1)	0	0
INSOMNIA	不眠症	42 (4.6)	16 (1.9)	5 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)
IRRITABILITY	易刺激性	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0	0
LIBIDO DECREASED	リビドー減退	1 (0.1)	0	0	0	0
MOOD ALTERED	気分変化	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	1 (0.1)	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
ACCESSORY NERVE DISORDER	副神経障害	1 (0.1)	0	0	0	0
AMNESIA	健忘	0	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
ATAXIA	運動失調	0	1 (0.1)	0	0	0
BURNING SENSATION	灼熱感	1 (0.1)	0	0	0	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	4 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	9 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	73 (8.0)	23 (2.8)	5 (0.6)	3 (0.4)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
DYSGEUSIA	味覚不全	93 (10.2)	10 (1.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
HEAD DISCOMFORT	頭部不快感	0	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	138 (15.1)	24 (2.9)	9 (1.2)	7 (0.9)	2 (0.3)
HEMIPARESIS	不全片麻痺	0	0	1 (0.1)	0	0
HYPERSOMNIA	過眠症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
LETHARGY	嗜眠	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0
MIGRAINE	片頭痛	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
MUSCLE SPASTICITY	筋痙直	1 (0.1)	0	0	0	0
NEURALGIA	神経痛	5 (0.5)	2 (0.2)	0	0	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	0	1 (0.1)	0	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	13 (1.4)	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	2 (0.2)	0	0	0	0
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	5 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	19 (2.1)	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
POOR QUALITY SLEEP	睡眠の質低下	1 (0.1)	0	0	0	0
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
SCIATICA	坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	0	0	0
SENSORY DISTURBANCE	感覚障害	1 (0.1)	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	6 (0.7)	2 (0.2)	0	0	0
SYNCOPE	失神	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
TASTE DISORDER	味覚障害	3 (0.3)	0	0	0	0
TREMOR	振戦	0	0	1 (0.1)	0	0
VITH NERVE DISORDER	第６脳神経障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
EYE DISORDERS	眼障害					
BLEPHAROSPASM	眼瞼痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
DRY EYE	ドライアイ	9 (1.0)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ECZEMA EYELIDS	眼瞼湿疹	0	1 (0.1)	0	0	0
EYE PAIN	眼痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
EYE PRURITUS	眼そう痒症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
EYELID PAIN	眼瞼痛	1 (0.1)	0	0	0	0
EYELID SENSORY DISORDER	眼瞼知覚障害	1 (0.1)	0	0	0	0
LACRIMATION INCREASED	流涙増加	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	0	1 (0.1)	0	0	0
RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0	0
RETINAL DISORDER	網膜障害	0	0	1 (0.1)	0	0
SCLERAL DISORDER	強膜障害	0	0	0	0	1 (0.1)
VISION BLURRED	霧視	11 (1.2)	0	2 (0.3)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	1 (0.1)	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
EAR PAIN	耳痛	6 (0.7)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
EAR PRURITUS	耳そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0
EXTERNAL EAR PAIN	外耳痛	1 (0.1)	0	0	0	0
MIDDLE EAR INFLAMMATION	中耳の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	0	0	0	1 (0.1)	0
TINNITUS	耳鳴	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.4)	0	0
VERTIGO	回転性めまい	8 (0.9)	7 (0.8)	4 (0.5)	2 (0.3)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
ANGINA PECTORIS	狭心症	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
CARDIAC ARREST	心停止	1 (0.1)	0	0	0	0
CARDIAC FAILURE	心不全	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	0	1 (0.1)	0	0	0
CORONARY ARTERY DISEASE	冠動脈疾患	0	0	1 (0.1)	0	0
CORONARY ARTERY DISSECTION	冠動脈解離	0	1 (0.1)	0	0	0
PALPITATIONS	動悸	17 (1.9)	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0
PERICARDIAL EFFUSION	心嚢液貯留	0	1 (0.1)	0	0	0
SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	0
VENTRICULAR TACHYCARDIA	心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害					

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
EMBOLISM	塞栓症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
FLUSHING	潮紅	8 (0.9)	0	0	0	0
HAEMATOMA	血腫	2 (0.2)	0	0	0	0
HOT FLUSH	ほてり	55 (6.0)	13 (1.6)	1 (0.1)	3 (0.4)	0
HYPERTENSION	高血圧	17 (1.9)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HYPOTENSION	低血圧	6 (0.7)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	9 (1.0)	7 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (0.1)
PERIPHERAL COLDNESS	末梢冷感	1 (0.1)	0	0	0	0
PHLEBITIS	静脈炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
PHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性静脈炎	1 (0.1)	0	0	0	0
THROMBOSIS	血栓症	1 (0.1)	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
ASTHMA	喘息	1 (0.1)	0	0	0	0
COUGH	咳嗽	44 (4.8)	18 (2.2)	10 (1.3)	4 (0.5)	1 (0.1)
DRY THROAT	咽喉乾燥	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSPHONIA	発声障害	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	29 (3.2)	5 (0.6)	4 (0.5)	0	0
EPISTAXIS	鼻出血	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
HAEMOPTYSIS	喀血	0	0	0	1 (0.1)	0
HICCUPS	しゃっくり	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
LARYNGEAL INFLAMMATION	喉頭の炎症	0	0	1 (0.1)	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	2 (0.2)	0	0	0	0
LUNG DISORDER	肺障害	0	1 (0.1)	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	5 (0.5)	3 (0.4)	0	0	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	4 (0.4)	0	0	0	0
NASAL INFLAMMATION	鼻の炎症	0	1 (0.1)	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	14 (1.5)	10 (1.2)	6 (0.8)	0	0
PLEURITIC PAIN	胸膜痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	3 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	5 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0
RALES	ラ音	0	0	0	0	1 (0.1)
RESPIRATORY TRACT CONGESTION	気道うっ血	1 (0.1)	0	0	0	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	6 (0.7)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
RHINORRHOEA	鼻漏	6 (0.7)	0	0	0	0
SINUS DISORDER	副鼻腔障害	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
SINUS PAIN	副鼻腔痛	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
SNEEZING	くしゃみ	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
WHEEZING	喘鳴	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	8 (0.9)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	20 (2.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	64 (7.0)	13 (1.6)	4 (0.5)	5 (0.7)	0
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	1 (0.1)	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	31 (3.4)	5 (0.6)	7 (0.9)	2 (0.3)	0
ABNORMAL FAECES	異常便	1 (0.1)	0	0	0	0
ANAL ECZEMA	肛門湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ANAL INCONTINENCE	肛門失禁	2 (0.2)	0	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	2 (0.2)	0	0	0	0
ANAL PRURITUS	肛門そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	0	0	1 (0.1)	0	0
APHTHOUS ULCER	アフタ性潰瘍	1 (0.1)	4 (0.5)	0	0	0
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	便通不規則	1 (0.1)	0	0	0	0
BREATH ODOUR	呼気臭	1 (0.1)	0	0	0	0
CHEILITIS	口唇炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
CHRONIC GASTRITIS	慢性胃炎	1 (0.1)	0	0	0	0
COLITIS	大腸炎	0	0	1 (0.1)	0	0
CONSTIPATION	便秘	48 (5.3)	25 (3.0)	5 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.4)
DEFAECATION URGENCY	便意切迫	2 (0.2)	0	0	0	0
DENTAL CARIES	齲歯	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
DIARRHOEA	下痢	128 (14.1)	19 (2.3)	8 (1.0)	4 (0.5)	1 (0.1)
DRY MOUTH	口内乾燥	15 (1.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
DYSPEPSIA	消化不良	40 (4.4)	12 (1.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
FLATULENCE	鼓腸	9 (1.0)	0	0	1 (0.1)	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	13 (1.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.4)	0
GASTROINTESTINAL DISORDER	胃腸障害	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL FISTULA	胃腸管瘻	0	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	7 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	胃腸音異常	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	22 (2.4)	6 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
GINGIVAL BLEEDING	歯肉出血	0	0	1 (0.1)	0	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
GINGIVAL SWELLING	歯肉腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0
GINGIVAL ULCERATION	歯肉潰瘍	2 (0.2)	0	0	0	0
HAEMORRHOIDS	痔核	4 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
HIATUS HERNIA	裂孔ヘルニア	2 (0.2)	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA ORAL	口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0
LIP DISORDER	口唇障害	1 (0.1)	0	0	0	0
LIP DRY	口唇乾燥	1 (0.1)	0	0	0	0
LIP EXFOLIATION	口唇上皮剥脱	0	0	1 (0.1)	0	0
LIP PAIN	口唇痛	1 (0.1)	0	0	0	0
MELAENA	メレナ	1 (0.1)	0	0	0	0
MOUTH HAEMORRHAGE	口腔内出血	1 (0.1)	0	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	4 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
NAUSEA	悪心	492 (54.0)	18 (2.2)	5 (0.6)	4 (0.5)	0
ODYNOPHAGIA	嚥下痛	1 (0.1)	0	0	0	0
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	1 (0.1)	0	0	0	0
OESOPHAGITIS	食道炎	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL DISCOMFORT	口腔内不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL DYSAESTHESIA	口腔知覚不全	0	0	1 (0.1)	0	0
ORAL PAIN	口腔内痛	4 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	0
PARAESTHESIA ORAL	口の錯感覚	1 (0.1)	0	0	0	0
PERIODONTAL DISEASE	歯周病	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
PROCTALGIA	肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.1)	0
PROCTITIS	直腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
REFLUX GASTRITIS	逆流性胃炎	1 (0.1)	0	0	0	0
SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION	小腸閉塞	0	1 (0.1)	0	0	0
STOMATITIS	口内炎	55 (6.0)	17 (2.1)	9 (1.2)	0	0
TONGUE COATED	舌苔	1 (0.1)	0	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	5 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
TRICHOGLOSSIA	毛舌症	1 (0.1)	0	0	0	0
UMBILICAL HERNIA	臍ヘルニア	1 (0.1)	0	0	0	0
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	上部消化管出血	0	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	162 (17.8)	30 (3.6)	6 (0.8)	7 (0.9)	1 (0.1)
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害					
GALLBLADDER POLYP	胆嚢ポリープ	0	1 (0.1)	0	0	0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
HEPATIC PAIN	肝臓痛	0	0	0	0	1 (0.1)
HEPATIC STEATOSIS	脂肪肝	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
ALOPECIA	脱毛症	14 (1.5)	5 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.1)	0	0
DERMATITIS	皮膚炎	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	13 (1.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	0	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	9 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
DYSHIDROTIC ECZEMA	異汗性湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0
ECZEMA	湿疹	5 (0.5)	0	0	0	0
ERYTHEMA	紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0
GRANULOMA ANNULARE	環状肉芽腫	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	5 (0.5)	0	0	1 (0.1)	0
INGROWING NAIL	嵌入爪	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
KELOID SCAR	ケロイド瘢痕	0	1 (0.1)	0	0	0
LICHEN PLANUS	扁平苔癬	1 (0.1)	0	0	0	0
LIPOATROPHY	脂肪組織萎縮症	0	1 (0.1)	0	0	0
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	0	0	0
MILIARIA	汗疹	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	3 (0.3)	0	0	0	0
NAIL DISORDER	爪の障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
NAIL PITTING	爪甲点状凹窩	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	0	1 (0.1)	0	0	0
ONYCHOLYSIS	爪甲剥離症	2 (0.2)	0	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
PAIN OF SKIN	皮膚疼痛	1 (0.1)	0	0	0	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
PERIORAL DERMATITIS	口囲皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (0.1)	0	0	0	0
PIGMENTATION DISORDER	色素沈着障害	0	0	1 (0.1)	0	0
PITYRIASIS ROSEA	ばら色粃糠疹	0	0	1 (0.1)	0	0
PRURITUS	そう痒症	21 (2.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
PSORIASIS	乾癬	1 (0.1)	0	0	0	0
PURPURA	紫斑	2 (0.2)	0	0	0	0
RASH	発疹	11 (1.2)	3 (0.4)	0	0	0
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0
RASH FOLLICULAR	毛孔性皮疹	0	0	1 (0.1)	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	15 (1.6)	7 (0.8)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
RASH PRURITIC	そう痒性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0
SEBORRHOEA	脂漏	1 (0.1)	0	0	0	0
SKIN INDURATION	皮膚硬結	0	0	1 (0.1)	0	0
SKIN MASS	皮膚腫瘤	1 (0.1)	0	0	0	0
URTICARIA	蕁麻疹	1 (0.1)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
AMPLIFIED MUSCULOSKELETAL PAIN SYNDROME	増幅筋骨格痛症候群	0	0	0	1 (0.1)	0
ARTHRALGIA	関節痛	54 (5.9)	17 (2.1)	8 (1.0)	4 (0.5)	1 (0.1)
ARTHRITIS	関節炎	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	32 (3.5)	12 (1.5)	12 (1.6)	5 (0.7)	1 (0.1)
BONE PAIN	骨痛	15 (1.6)	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	0
BONE SWELLING	骨腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0
COCCYDYNIA	尾骨痛	0	0	0	2 (0.3)	0
FLANK PAIN	側腹部痛	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
JOINT CONTRACTURE	関節拘縮	0	0	0	1 (0.1)	0
JOINT EFFUSION	関節滲出液	0	1 (0.1)	0	0	0
JOINT RANGE OF MOTION DECREASED	関節可動域低下	2 (0.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)
JOINT STIFFNESS	関節硬直	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LIMB DISCOMFORT	四肢不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
LIMB MASS	四肢腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	5 (0.5)	6 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	4 (0.4)	3 (0.4)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	14 (1.5)	8 (1.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	筋骨格不快感	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
MYALGIA	筋肉痛	35 (3.8)	7 (0.8)	4 (0.5)	4 (0.5)	0
NECK PAIN	頚部痛	5 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.3)
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	2 (0.3)
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	37 (4.1)	12 (1.5)	9 (1.2)	5 (0.7)	0
PAIN IN JAW	顎痛	1 (0.1)	0	0	0	0
PERIARTHRITIS	関節周囲炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ROTATOR CUFF SYNDROME	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.2)	0	0	0	0
SCOLIOSIS	側弯症	1 (0.1)	0	0	0	0
SPINAL PAIN	脊椎痛	2 (0.2)	0	0	0	0
SYNOVIAL CYST	滑液嚢腫	0	0	1 (0.1)	0	0
TENDON DISORDER	腱障害	0	1 (0.1)	0	0	0
TRIGGER FINGER	弾発指	0	0	1 (0.1)	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	0	0	0	1 (0.1)	0
BLADDER SPASM	膀胱痙縮	1 (0.1)	0	0	0	0
CHRONIC KIDNEY DISEASE	慢性腎臓病	3 (0.3)	0	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
DYSURIA	排尿困難	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
HAEMATURIA	血尿	0	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0
LEUKOCYTURIA	白血球尿	1 (0.1)	0	0	0	0
MICTURITION URGENCY	尿意切迫	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
NEPHROLITHIASIS	腎結石症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NEUROGENIC BLADDER	神経因性膀胱	0	0	0	1 (0.1)	0
POLLAKIURIA	頻尿	3 (0.3)	4 (0.5)	0	0	0
POLYURIA	多尿	1 (0.1)	0	0	0	0
PROTEINURIA	蛋白尿	0	0	1 (0.1)	0	0
RENAL COLIC	腎仙痛	0	1 (0.1)	0	0	0
RENAL PAIN	腎臓痛	0	1 (0.1)	0	0	0
URGE INCONTINENCE	切迫性尿失禁	0	1 (0.1)	0	0	0
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	2 (0.2)	0	0	0	0
URINARY TRACT PAIN	尿路痛	0	0	1 (0.1)	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害					
ADNEXA UTERI PAIN	子宮付属器痛	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST DISCHARGE	乳房分泌	0	0	0	0	1 (0.1)
BREAST DISCOLOURATION	乳房変色	1 (0.1)	0	0	0	0
BREAST DISORDER	乳房障害	0	0	0	1 (0.1)	0
BREAST MASS	乳房腫瘤	0	0	0	1 (0.1)	0
BREAST PAIN	乳房痛	17 (1.9)	5 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
BREAST SWELLING	乳房腫脹	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING	機能不全性子宮出血	0	0	2 (0.3)	0	0
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	1 (0.1)	0	0	0	0
MENORRHAGIA	月経過多	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	0	0	1 (0.1)	0	0
OVARIAN HAEMORRHAGE	卵巣出血	1 (0.1)	0	0	0	0
PELVIC PAIN	骨盤痛	3 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血	1 (0.1)	0	0	0	0
UTERINE POLYP	子宮ポリープ	0	0	1 (0.1)	0	0
VAGINAL DISCHARGE	腟分泌物	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰腟乾燥	4 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
VULVOVAGINAL PAIN	外陰腟痛	1 (0.1)	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
ADVERSE EVENT	有害事象	1 (0.1)	0	0	0	0
ASTHENIA	無力症	14 (1.5)	6 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
AXILLARY PAIN	腋窩痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0
CHEST PAIN	胸痛	4 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
CHILLS	悪寒	10 (1.1)	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0
CYST	嚢胞	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0
FACIAL PAIN	顔面痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
FAT NECROSIS	脂肪壊死	1 (0.1)	0	0	0	0
FATIGUE	疲労	309 (33.9)	37 (4.5)	5 (0.6)	13 (1.8)	2 (0.3)
FEELING HOT	熱感	1 (0.1)	0	0	0	0
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	1 (0.1)	0	0	0	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0	0
IMPAIRED HEALING	治癒不良	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
IMPLANT SITE SCAR	埋込み部位瘢痕	0	1 (0.1)	0	0	0
INFLAMMATION	炎症	0	0	1 (0.1)	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	22 (2.4)	20 (2.4)	6 (0.8)	8 (1.1)	1 (0.1)
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	3 (0.3)	3 (0.4)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	18 (2.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0
MUCOSAL DRYNESS	粘膜乾燥	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	10 (1.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	12 (1.3)	8 (1.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
PAIN	疼痛	31 (3.4)	26 (3.2)	6 (0.8)	3 (0.4)	2 (0.3)
PERIPHERAL SWELLING	末梢腫脹	0	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0
PYREXIA	発熱	28 (3.1)	11 (1.3)	7 (0.9)	2 (0.3)	0
SWELLING	腫脹	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
TEMPERATURE INTOLERANCE	温度変化不耐症	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
WITHDRAWAL SYNDROME	離脱症候群	1 (0.1)	0	0	0	0
XEROSIS	乾燥症	1 (0.1)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.2)	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.1)	9 (1.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.8)	10 (1.2)	5 (0.6)	0	1 (0.1)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	8 (0.9)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	4 (0.4)	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	血中コレステロール増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	14 (1.5)	4 (0.5)	0	0	0
BLOOD FOLATE DECREASED	血中葉酸減少	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)	0	0	0	0
CARDIAC MURMUR	心雑音	0	1 (0.1)	0	0	0
CD4 LYMPHOCYTES DECREASED	ＣＤ４リンパ球減少	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	心電図ＱＴ延長	0	1 (0.1)	0	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	糸球体濾過率減少	0	1 (0.1)	0	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED	高比重リポ蛋白増加	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
LABORATORY TEST ABNORMAL	臨床検査異常	1 (0.1)	0	0	0	0
LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	50 (5.5)	7 (0.8)	3 (0.4)	0	1 (0.1)
MEAN CELL HAEMOGLOBIN CONCENTRATION DECREASED	平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1)	0	0	0	0
MEAN CELL VOLUME INCREASED	平均赤血球容積増加	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
MEAN PLATELET VOLUME INCREASED	平均血小板容積増加	1 (0.1)	0	0	0	0
MONOCYTE COUNT INCREASED	単球数増加	1 (0.1)	0	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	100 (11.0)	29 (3.5)	9 (1.2)	5 (0.7)	3 (0.4)
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加	0	2 (0.2)	0	0	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	25 (2.7)	5 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.4)	0
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
RED CELL DISTRIBUTION WIDTH INCREASED	赤血球分布幅増加	1 (0.1)	0	0	0	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1)	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN	超低比重リポ蛋白	1 (0.1)	0	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	超低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
VITAMIN B12 DECREASED	ビタミンＢ１２減少	1 (0.1)	0	0	0	0
VITAMIN D DECREASED	ビタミンD減少	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	5 (0.5)	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)
WEIGHT INCREASED	体重増加	2 (0.2)	3 (0.4)	0	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	112 (12.3)	22 (2.7)	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.4)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
ANKLE FRACTURE	足関節部骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.1)	0
CARTILAGE INJURY	軟骨損傷	0	1 (0.1)	0	0	0
CHILLBLAINS	凍瘡	0	0	0	0	1 (0.1)
CONTUSION	挫傷	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
EPICONDYLITIS	上顆炎	1 (0.1)	0	0	0	0
FACIAL BONES FRACTURE	顔面骨骨折	0	0	1 (0.1)	0	0
FALL	転倒	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
FRACTURE	骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
MENISCUS INJURY	半月板損傷	1 (0.1)	0	0	0	0
MUSCLE STRAIN	肉離れ	0	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL DISCOMFORT	処置後不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMATOMA	処置後血腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
POSTOPERATIVE WOUND COMPLICATION	術後創合併症	2 (0.2)	0	0	0	0
PROCEDURAL COMPLICATION	処置合併症	1 (0.1)	0	0	0	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	2 (0.2)	0	0	0	0
RECALL PHENOMENON	リコール現象	1 (0.1)	0	0	0	0
RIB FRACTURE	肋骨骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
SCAR	瘢痕	1 (0.1)	0	0	0	0
SEROMA	漿液腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
SKIN LACERATION	皮膚裂傷	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN WOUND	皮膚創傷	0	1 (0.1)	0	0	0
THERMAL BURN	熱傷	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
URETERIC INJURY	尿管損傷	0	1 (0.1)	0	0	0
WOUND	創傷	0	0	0	1 (0.1)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.1 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
WRIST FRACTURE	手首関節骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置					
SKIN OPERATION	皮膚手術	1 (0.1)	0	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	社会環境					
MENOPAUSE	閉経	0	1 (0.1)	0	0	0
PRODUCT ISSUES	製品の問題					
DEVICE DISLOCATION	医療機器位置異常	1 (0.1)	0	0	0	0
DEVICE MALFUNCTION	医療機器機能不良	1 (0.1)	0	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
Patients with any AE	Patients with any AE	60 (93.8)	1 (1.6)	2 (3.5)	1 (1.8)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
APPENDICITIS	虫垂炎	0	0	0	0	1 (1.9)
BRONCHITIS	気管支炎	0	0	1 (1.8)	0	0
CERVICITIS	子宮頚管炎	0	0	1 (1.8)	0	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	0
FURUNCLE	せつ	1 (1.6)	0	0	0	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1 (1.6)	0	0	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	1 (1.6)	0	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	0	3 (4.9)	0	1 (1.8)	0
LARYNGITIS	喉頭炎	1 (1.6)	0	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	8 (12.5)	2 (3.3)	0	1 (1.8)	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	2 (3.3)	0	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
PARONYCHIA	爪囲炎	1 (1.6)	0	0	0	0
PERIPHERAL NERVE INFECTION	末梢神経感染	0	1 (1.6)	0	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	0	3 (4.9)	0	0	0
RHINITIS	鼻炎	0	0	1 (1.8)	0	0
ROTAVIRUS INFECTION	ロタウイルス感染	0	0	1 (1.8)	0	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	1 (1.6)	0	2 (3.5)	0	0
SOFT TISSUE INFECTION	軟部組織感染	0	0	1 (1.8)	0	0
TINEA INFECTION	白癬感染	0	1 (1.6)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	4 (6.6)	2 (3.5)	2 (3.5)	0
URETHRITIS	尿道炎	0	0	0	0	1 (1.9)
WOUND INFECTION	創傷感染	0	0	1 (1.8)	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	24 (37.5)	2 (3.3)	1 (1.8)	2 (3.5)	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	0	1 (1.6)	0	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	0
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	0	0	1 (1.8)	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害					
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	0	0	1 (1.8)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
DECREASED APPETITE	食欲減退	6 (9.4)	0	0	0	1 (1.9)
DIABETES MELLITUS	糖尿病	0	0	0	1 (1.8)	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1 (1.6)	0	0	0	0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	1 (1.6)	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
ANXIETY	不安	1 (1.6)	0	0	0	0
DEPRESSION	うつ病	0	1 (1.6)	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	3 (4.7)	0	1 (1.8)	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
DIZZINESS	浮動性めまい	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	0
DYSGEUSIA	味覚不全	11 (17.2)	2 (3.3)	1 (1.8)	0	0
HEADACHE	頭痛	7 (10.9)	4 (6.6)	1 (1.8)	0	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	0	1 (1.6)	0	0	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	1 (1.6)	0	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.1)	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	2 (3.1)	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害					
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	アレルギー性結膜炎	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)	0
VISION BLURRED	霧視	1 (1.6)	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	0	0	0	1 (1.8)	0
TINNITUS	耳鳴	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	0
VERTIGO	回転性めまい	0	0	0	1 (1.8)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	0	1 (1.6)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害					
HOT FLUSH	ほてり	2 (3.1)	0	0	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	0	1 (1.6)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
COUGH	咳嗽	0	2 (3.3)	1 (1.8)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
DYSPNOEA	呼吸困難	1 (1.6)	0	0	0	0
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (1.6)	0	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	1 (1.6)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	2 (3.1)	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	4 (6.3)	0	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	1 (1.6)	0	0	0	0
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	0	0	1 (1.8)	0	0
CONSTIPATION	便秘	3 (4.7)	2 (3.3)	0	0	0
DENTAL CARIES	齲歯	0	2 (3.3)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	6 (9.4)	2 (3.3)	1 (1.8)	0	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	1 (1.6)	0	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0
HAEMORRHOIDS	痔核	1 (1.6)	0	0	0	0
NAUSEA	悪心	40 (62.5)	0	0	1 (1.8)	0
PERIODONTAL DISEASE	歯周病	0	0	0	1 (1.8)	0
STOMATITIS	口内炎	9 (14.1)	3 (4.9)	2 (3.5)	0	0
VOMITING	嘔吐	18 (28.1)	3 (4.9)	0	2 (3.5)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害					
GALLBLADDER POLYP	胆嚢ポリープ	0	1 (1.6)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
DERMATITIS	皮膚炎	0	1 (1.6)	0	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	1 (1.6)	0	0	0	0
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	1 (1.6)	0	0	0	0
ECZEMA	湿疹	2 (3.1)	0	0	0	0
INGROWING NAIL	嵌入爪	0	1 (1.6)	0	0	0
KELOID SCAR	ケロイド瘢痕	0	1 (1.6)	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (1.6)	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	2 (3.1)	0	1 (1.8)	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.8)	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
ARTHRALGIA	関節痛	2 (3.1)	0	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	3 (4.7)	1 (1.6)	0	0	0
JOINT CONTRACTURE	関節拘縮	0	0	0	1 (1.8)	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	0	1 (1.6)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	0	1 (1.6)	0	0	0
PERIARTHRITIS	関節周囲炎	0	0	1 (1.8)	0	0
TRIGGER FINGER	弾発指	0	0	1 (1.8)	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)	0
HAEMATURIA	血尿	0	0	1 (1.8)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害					
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	1 (1.6)	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
CHEST PAIN	胸痛	0	0	0	1 (1.8)	0
FATIGUE	疲労	10 (15.6)	2 (3.3)	0	1 (1.8)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	1 (1.6)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	0	1 (1.6)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	5 (7.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	0	2 (3.3)	0	1 (1.8)	0
PAIN	疼痛	0	1 (1.6)	0	0	0
PYREXIA	発熱	2 (3.1)	4 (6.6)	1 (1.8)	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	2 (3.5)	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	2 (3.5)	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	0	0	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (1.6)	0	0	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	1 (1.6)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.2 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	3 (4.7)	2 (3.3)	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	16 (25.0)	4 (6.6)	0	1 (1.8)	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	4 (6.3)	0	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	20 (31.3)	3 (4.9)	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
CHILLBLAINS	凍瘡	0	0	0	0	1 (1.9)
FRACTURE	骨折	1 (1.6)	0	0	0	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	0	0	1 (1.8)	0	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	0	1 (1.6)	0	0	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	1 (1.6)	0	0	0	0
RIB FRACTURE	肋骨骨折	0	1 (1.6)	0	0	0
THERMAL BURN	熱傷	0	0	1 (1.8)	0	0
WRIST FRACTURE	手首関節骨折	1 (1.6)	0	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置					
SKIN OPERATION	皮膚手術	1 (1.6)	0	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
Patients with any AE	Patients with any AE	673 (74.4)	46 (5.4)	15 (1.9)	13 (1.7)	6 (0.8)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
ABDOMINAL INFECTION	腹部感染	1 (0.1)	0	0	0	0
ACARODERMATITIS	ダニ皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0	0
BACTERIURIA	細菌尿	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST CELLULITIS	乳房蜂巣炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BRONCHITIS	気管支炎	10 (1.1)	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
CELLULITIS	蜂巣炎	3 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.1)	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
CYSTITIS	膀胱炎	1 (0.1)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
EAR INFECTION	耳感染	0	1 (0.1)	0	0	0
EAR INFECTION FUNGAL	真菌性耳感染	0	1 (0.1)	0	0	0
ENTERITIS INFECTIOUS	感染性腸炎	0	1 (0.1)	0	0	0
EYE INFECTION	眼感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
FOLLICULITIS	毛包炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
FUNGAL SKIN INFECTION	皮膚真菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
FURUNCLE	せつ	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1 (0.1)	6 (0.7)	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	2 (0.2)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL INFECTION	消化管感染	0	0	0	1 (0.1)	0
GINGIVITIS	歯肉炎	3 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HELICOBACTER DUODENITIS	ヘリコバクター性十二指腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0
HEPATITIS C	Ｃ型肝炎	1 (0.1)	0	0	0	0
HERPES VIRUS INFECTION	ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	6 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
HORDEOLUM	麦粒腫	1 (0.1)	0	0	0	0
INFECTION	感染	0	1 (0.1)	0	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	2 (0.2)	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.1)	0
LARYNGITIS	喉頭炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LIP INFECTION	口唇感染	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
LOCALISED INFECTION	限局性感染	0	0	1 (0.1)	0	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0
LYMPH GLAND INFECTION	リンパ節感染	1 (0.1)	0	0	0	0
LYMPHANGITIS	リンパ管炎	0	1 (0.1)	0	0	0
MASTITIS	乳腺炎	8 (0.9)	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
MUCOSAL INFECTION	粘膜感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
NAIL INFECTION	爪感染	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	24 (2.7)	19 (2.2)	5 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)
ONYCHOMYCOSIS	爪真菌症	0	0	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.1)	0	0
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	5 (0.6)	3 (0.4)	0	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
PARONYCHIA	爪囲炎	0	1 (0.1)	0	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.1)
PNEUMONIA	肺炎	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION	術後創感染	1 (0.1)	0	0	0	0
PULPITIS DENTAL	歯髄炎	0	1 (0.1)	0	0	0
PYELITIS	腎盂炎	0	0	0	1 (0.1)	0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	0	0	1 (0.1)	0	0
RHINITIS	鼻炎	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
SINUSITIS	副鼻腔炎	7 (0.8)	0	4 (0.5)	3 (0.4)	0
SKIN INFECTION	皮膚感染	8 (0.9)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
SOFT TISSUE INFECTION	軟部組織感染	1 (0.1)	0	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	1 (0.1)	0	0	0	0
TOOTH INFECTION	歯感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
TRACHEITIS	気管炎	0	0	0	1 (0.1)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	39 (4.3)	20 (2.4)	6 (0.7)	7 (0.9)	3 (0.4)

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
URETHRITIS	尿道炎	0	0	1 (0.1)	0	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	20 (2.2)	11 (1.3)	7 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.4)
VAGINAL INFECTION	膣感染	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
VARICELLA	水痘	1 (0.1)	0	0	0	0
VIRAL INFECTION	ウイルス感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
VULVITIS	外陰部炎	0	0	1 (0.1)	0	0
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部膣カンジダ症	1 (0.1)	0	0	0	0
WOUND INFECTION	創傷感染	4 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）					
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.1)
BENIGN BREAST NEOPLASM	乳房の良性新生物	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
BREAST CANCER	乳癌	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
BREAST CANCER FEMALE	女性乳癌	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
CHEST WALL TUMOUR	胸壁腫瘍	0	1 (0.1)	0	0	0
FALLOPIAN TUBE CANCER	卵管癌	1 (0.1)	0	0	0	0
FIBROADENOMA OF BREAST	乳腺線維腺腫	0	1 (0.1)	0	0	0
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	1 (0.1)	0	0	0
MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
MELANOCYTIC NAEVUS	メラノサイト性母斑	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
OVARIAN CANCER	卵巣癌	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
OVARIAN GERM CELL TERATOMA	卵巣胚細胞奇形腫	0	0	1 (0.1)	0	0
SCHWANNOMA	シュワン細胞腫	1 (0.1)	0	0	0	0
SKIN PAPILLOMA	皮膚乳頭腫	1 (0.1)	0	0	0	0
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	19 (2.1)	9 (1.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	1 (0.1)	0	0	0	0
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	0	0	0	1 (0.1)	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	2 (0.2)	0	0	0	0
LYMPH NODE PAIN	リンパ節痛	2 (0.2)	0	0	0	0
LYMPHADENOPATHY	リンパ節症	0	0	2 (0.2)	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害					
ALLERGY TO ARTHROPOD STING	節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.1)	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害					
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.1)
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
THYROID MASS	甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.1)	0
THYROIDITIS SUBACUTE	亜急性甲状腺炎	0	0	0	1 (0.1)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
DECREASED APPETITE	食欲減退	34 (3.8)	10 (1.2)	5 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.1)
DEHYDRATION	脱水	0	0	1 (0.1)	0	0
GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED	耐糖能障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	1 (0.1)	3 (0.4)	2 (0.2)	0	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	4 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	高トリグリセリド血症	3 (0.3)	0	0	0	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	0	0	1 (0.1)	0	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
INCREASED APPETITE	食欲亢進	1 (0.1)	0	0	0	0
OBESITY	肥満	1 (0.1)	0	0	0	0
POLYDIPSIA	多飲症	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
VITAMIN D DEFICIENCY	ビタミンD欠乏	2 (0.2)	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
AGITATION	激越	3 (0.3)	0	0	0	0
ANXIETY	不安	12 (1.3)	15 (1.8)	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER	注意欠陥多動性障害	1 (0.1)	0	0	0	0
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	1 (0.1)	0	0	0	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
DEPRESSION	うつ病	22 (2.4)	9 (1.1)	4 (0.5)	3 (0.4)	0
EMOTIONAL DISORDER	情動障害	0	1 (0.1)	0	0	0
FLAT AFFECT	感情の平板化	1 (0.1)	0	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	37 (4.1)	13 (1.5)	8 (1.0)	1 (0.1)	2 (0.3)
IRRITABILITY	易刺激性	1 (0.1)	0	0	0	0
LIBIDO DECREASED	リビドー減退	0	1 (0.1)	0	0	0
MAJOR DEPRESSION	大うつ病	0	0	0	0	1 (0.1)
MENTAL DISORDER	精神障害	0	0	1 (0.1)	0	0
MIDDLE INSOMNIA	中期不眠症	2 (0.2)	0	0	0	0
MOOD ALTERED	気分変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
NERVOUSNESS	神経過敏	0	0	0	0	1 (0.1)
PARASOMNIA	睡眠時随伴症	1 (0.1)	0	0	0	0
RESTLESSNESS	落ち着きのなさ	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
AMNESIA	健忘	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0	1 (0.1)
CARPAL TUNNEL SYNDROME	手根管症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
COGNITIVE DISORDER	認知障害	5 (0.6)	0	0	0	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	4 (0.4)	3 (0.4)	0	0	1 (0.1)
DIZZINESS	浮動性めまい	46 (5.1)	12 (1.4)	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.3)
DYSAESTHESIA	異常感覚	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSARTHRIA	構語障害	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSGEUSIA	味覚不全	31 (3.4)	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HEAD DISCOMFORT	頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.1)
HEADACHE	頭痛	107 (11.8)	24 (2.8)	12 (1.5)	8 (1.0)	1 (0.1)
HEMIPARESIS	不全片麻痺	0	0	0	1 (0.1)	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
HYPOSMIA	嗅覚減退	0	1 (0.1)	0	0	0
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0	0
LETHARGY	嗜眠	3 (0.3)	0	0	0	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	3 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
MIGRAINE	片頭痛	0	1 (0.1)	0	0	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0	0
MUSCLE SPASTICITY	筋痙直	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
NEURALGIA	神経痛	1 (0.1)	0	0	0	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	3 (0.3)	0	0	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	14 (1.5)	5 (0.6)	2 (0.2)	0	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	0	0	0
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	23 (2.5)	5 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)
SCIATICA	坐骨神経痛	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
SEIZURE	痙攣発作	0	0	1 (0.1)	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	4 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0
SYNCOPE	失神	5 (0.6)	0	0	0	0
TASTE DISORDER	味覚障害	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0
TREMOR	振戦	1 (0.1)	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害					
AMBLYOPIA	弱視	1 (0.1)	0	0	0	0
ASTHENOPIA	眼精疲労	0	0	0	1 (0.1)	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	結膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
DRY EYE	ドライアイ	5 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
EYE DISORDER	眼の障害	1 (0.1)	0	0	0	0
EYE PAIN	眼痛	1 (0.1)	0	0	0	0
EYE PRURITUS	眼そう痒症	1 (0.1)	0	0	0	0
EYELID CYST	眼瞼嚢胞	0	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
LACRIMATION INCREASED	流涙増加	2 (0.2)	0	0	0	0
OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	1 (0.1)	0	0	0	0
RETINAL TEAR	網膜裂孔	0	0	1 (0.1)	0	0
VISION BLURRED	霧視	5 (0.6)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0
VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	0	0	0	1 (0.1)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
DEAFNESS	難聴	0	0	1 (0.1)	0	0
EAR CONGESTION	耳閉	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
EAR DISCOMFORT	耳不快感	0	0	1 (0.1)	0	0
EAR PAIN	耳痛	7 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
HYPOACUSIS	聴力低下	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
MENIERE'S DISEASE	メニエール病	0	0	0	0	1 (0.1)
MIDDLE EAR EFFUSION	中耳滲出液	1 (0.1)	0	0	0	0
MIDDLE EAR INFLAMMATION	中耳の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	1 (0.1)	0	0	0	0
TINNITUS	耳鳴	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
VERTIGO	回転性めまい	12 (1.3)	4 (0.5)	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.1)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	急性心筋梗塞	0	0	1 (0.1)	0	0
ANGINA PECTORIS	狭心症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
ARRHYTHMIA	不整脈	1 (0.1)	0	0	0	0
ATRIAL FLUTTER	心房粗動	0	0	0	0	1 (0.1)
CARDIOVASCULAR DISORDER	心血管障害	0	0	1 (0.1)	0	0
CORONARY ARTERY DISEASE	冠動脈疾患	0	0	1 (0.1)	0	0
CORONARY ARTERY DISSECTION	冠動脈解離	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	1 (0.1)	0	0	0
PALPITATIONS	動悸	7 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
SINUS BRADYCARDIA	洞性徐脈	0	0	1 (0.1)	0	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	4 (0.4)	0	0	0	0
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	上室性頻脈	0	1 (0.1)	0	0	0
TACHYCARDIA	頻脈	0	1 (0.1)	0	0	0
VENTRICULAR ARRHYTHMIA	心室性不整脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害					
EMBOLISM	塞栓症	2 (0.2)	0	0	0	0
FLUSHING	潮紅	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
HAEMATOMA	血腫	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
HOT FLUSH	ほてり	46 (5.1)	19 (2.2)	3 (0.4)	5 (0.6)	2 (0.3)
HYPERTENSION	高血圧	12 (1.3)	7 (0.8)	2 (0.2)	4 (0.5)	1 (0.1)
HYPOTENSION	低血圧	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	14 (1.5)	11 (1.3)	3 (0.4)	0	2 (0.3)
PHLEBITIS	静脈炎	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
ASTHMA	喘息	1 (0.1)	0	0	0	0
COUGH	咳嗽	37 (4.1)	21 (2.5)	9 (1.1)	5 (0.6)	1 (0.1)
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	2 (0.2)	0	0	0	0
DYSPHONIA	発声障害	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	16 (1.8)	8 (0.9)	3 (0.4)	3 (0.4)	0
DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
EPISTAXIS	鼻出血	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)
HICCUPS	しゃっくり	0	0	0	1 (0.1)	0
HYPOXIA	低酸素症	0	1 (0.1)	0	0	0
LARYNGEAL INFLAMMATION	喉頭の炎症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	8 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	2 (0.2)	0	0	0	0
NASAL ULCER	鼻潰瘍	1 (0.1)	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	14 (1.5)	9 (1.1)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
PHARYNGEAL INFLAMMATION	咽頭の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0
PLEURAL EFFUSION	胸水	0	0	0	1 (0.1)	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
PNEUMOTHORAX	気胸	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	4 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)
RHINORRHOEA	鼻漏	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
SLEEP APNOEA SYNDROME	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	3 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	8 (0.9)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	44 (4.9)	14 (1.7)	5 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.1)
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	27 (3.0)	5 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	0	0	1 (0.1)	0	0
CHANGE OF BOWEL HABIT	便習慣変化	0	0	0	1 (0.1)	0
CHEILOSIS	口唇症	0	1 (0.1)	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	49 (5.4)	19 (2.2)	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)
DENTAL CARIES	齲歯	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
DENTAL CYST	歯嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)
DIARRHOEA	下痢	83 (9.2)	26 (3.1)	7 (0.9)	3 (0.4)	5 (0.7)
DRY MOUTH	口内乾燥	10 (1.1)	2 (0.2)	3 (0.4)	0	0
DYSCHEZIA	排便困難	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	27 (3.0)	7 (0.8)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	2 (0.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
ENTERITIS	小腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0
ENTEROCOLITIS	腸炎	0	0	0	1 (0.1)	0
ERUCTATION	おくび	1 (0.1)	0	0	0	0
FAECES DISCOLOURED	変色便	1 (0.1)	0	0	0	0
FLATULENCE	鼓腸	7 (0.8)	0	0	0	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	0	0	1 (0.1)	0	0
GASTRIC DISORDER	胃障害	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	2 (0.2)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	9 (1.0)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
GINGIVAL BLEEDING	歯肉出血	1 (0.1)	0	0	0	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
GINGIVAL SWELLING	歯肉腫脹	0	1 (0.1)	0	0	0
HAEMATOCHEZIA	血便排泄	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	痔出血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HAEMORRHOIDS	痔核	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
INTESTINAL PROLAPSE	腸管脱	1 (0.1)	0	0	0	0
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	過敏性腸症候群	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
LARGE INTESTINE POLYP	大腸ポリープ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
MELAENA	メレナ	1 (0.1)	0	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
MUCOUS STOOLS	粘液便	0	0	0	1 (0.1)	0
NAUSEA	悪心	161 (17.8)	32 (3.8)	11 (1.4)	4 (0.5)	3 (0.4)
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
ORAL DYSAESTHESIA	口腔知覚不全	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL PAIN	口腔内痛	4 (0.4)	0	0	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	1 (0.1)	0	0	0	0
SALIVARY HYPERSECRETION	流涎過多	1 (0.1)	0	0	0	0
STOMATITIS	口内炎	25 (2.8)	6 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
TONGUE ULCERATION	舌潰瘍	0	1 (0.1)	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	7 (0.8)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
UMBILICAL HERNIA	臍ヘルニア	0	0	1 (0.1)	0	0
VOMITING	嘔吐	38 (4.2)	17 (2.0)	11 (1.4)	7 (0.9)	1 (0.1)
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害					
CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	1 (0.1)	0	0	0	0
CHOLECYSTITIS ACUTE	急性胆嚢炎	0	0	1 (0.1)	0	0
CHOLELITHIASIS	胆石症	0	1 (0.1)	0	0	0
GALLBLADDER POLYP	胆嚢ポリープ	0	1 (0.1)	0	0	0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
HEPATIC PAIN	肝臓痛	2 (0.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
ALOPECIA	脱毛症	13 (1.4)	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.5)	0
BLISTER	水疱	1 (0.1)	0	0	0	0
DANDRUFF	頭部粃糠疹	1 (0.1)	0	0	0	0
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
DERMATITIS	皮膚炎	0	3 (0.4)	2 (0.2)	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	8 (0.9)	4 (0.5)	0	0	0
DERMATITIS ATOPIC	アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
DERMATITIS BULLOUS	水疱性皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	10 (1.1)	3 (0.4)	0	0	0
ECCHYMOSIS	斑状出血	1 (0.1)	0	0	0	0
ECZEMA	湿疹	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
ERYTHEMA	紅斑	2 (0.2)	0	0	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
HYPOHIDROSIS	乏汗症	0	1 (0.1)	0	0	0
INGROWING NAIL	嵌入爪	0	1 (0.1)	0	0	0
KELOID SCAR	ケロイド瘢痕	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
LICHEN PLANUS	扁平苔癬	0	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	2 (0.2)	0	0	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
NAIL DISORDER	爪の障害	0	1 (0.1)	0	0	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL TOXICITY	爪毒性	0	1 (0.1)	0	0	0
ONYCHOCLASIS	爪破損	1 (0.1)	0	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	2 (0.2)	0	0	0	0
PAIN OF SKIN	皮膚疼痛	3 (0.3)	3 (0.4)	0	0	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
PETECHIAE	点状出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	21 (2.3)	10 (1.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)
RASH	発疹	7 (0.8)	6 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	15 (1.7)	3 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.5)	1 (0.1)
SKIN DEPIGMENTATION	皮膚色素脱失	0	0	1 (0.1)	0	0
SKIN DISCOLOURATION	皮膚変色	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN DISORDER	皮膚障害	0	0	1 (0.1)	0	0
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	0	0	0	1 (0.1)	0
SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚色素過剰	1 (0.1)	0	0	0	0
SKIN INDURATION	皮膚硬結	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
SKIN IRRITATION	皮膚刺激	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN SWELLING	皮膚腫脹	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN TOXICITY	皮膚毒性	0	0	1 (0.1)	0	0
SKIN ULCER	皮膚潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS	中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	1 (0.1)	0
URTICARIA	蕁麻疹	6 (0.7)	2 (0.2)	0	0	0
YELLOW SKIN	黄色皮膚	1 (0.1)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
ARTHRALGIA	関節痛	73 (8.1)	17 (2.0)	9 (1.1)	7 (0.9)	2 (0.3)
ARTHRITIS	関節炎	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
ARTHROPATHY	関節障害	0	0	1 (0.1)	0	0
AXILLARY MASS	腋窩腫瘤	1 (0.1)	0	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	36 (4.0)	17 (2.0)	9 (1.1)	9 (1.2)	3 (0.4)
BONE PAIN	骨痛	10 (1.1)	8 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
BURSITIS	滑液包炎	0	1 (0.1)	0	0	0
CHEST WALL HAEMATOMA	胸壁血腫	1 (0.1)	0	0	0	0
CHEST WALL MASS	胸壁腫瘤	0	0	0	1 (0.1)	0
COCCYDYNIA	尾骨痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
FIBROMYALGIA	線維筋痛	0	0	0	1 (0.1)	0
FLANK PAIN	側腹部痛	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
GROIN PAIN	鼠径部痛	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	0
JOINT EFFUSION	関節滲出液	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
JOINT RANGE OF MOTION DECREASED	関節可動域低下	3 (0.3)	0	0	0	0
JOINT STIFFNESS	関節硬直	1 (0.1)	0	0	0	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	0	0	1 (0.1)	0	0
LIMB DISCOMFORT	四肢不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
LIMB MASS	四肢腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	5 (0.6)	4 (0.5)	0	0	0
MUSCLE TIGHTNESS	筋緊張	1 (0.1)	0	0	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	13 (1.4)	10 (1.2)	4 (0.5)	0	0
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	筋骨格不快感	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	5 (0.6)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
MYALGIA	筋肉痛	35 (3.9)	6 (0.7)	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.1)
NECK MASS	頚部腫瘤	0	0	0	1 (0.1)	0
NECK PAIN	頚部痛	9 (1.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
OSTEOARTHRITIS	変形性関節症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
OSTEOPENIA	骨減少症	0	1 (0.1)	0	0	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	39 (4.3)	13 (1.5)	6 (0.7)	3 (0.4)	1 (0.1)
PAIN IN JAW	顎痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
RHEUMATIC DISORDER	リウマチ性障害	1 (0.1)	0	0	0	0
SOFT TISSUE DISORDER	軟部組織障害	0	0	1 (0.1)	0	0
SPINAL OSTEOARTHRITIS	変形性脊椎症	0	1 (0.1)	0	0	0
TENDON PAIN	腱痛	0	0	1 (0.1)	0	0
TENDONITIS	腱炎	3 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
TENOSYNOVITIS STENOSANS	狭窄性腱鞘炎	1 (0.1)	0	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					
BLADDER DISORDER	膀胱障害	0	0	0	0	1 (0.1)
CHROMATURIA	着色尿	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
DYSURIA	排尿困難	1 (0.1)	0	0	0	0
HAEMATURIA	血尿	0	1 (0.1)	0	0	0
MICTURITION DISORDER	排尿異常	1 (0.1)	0	0	0	0
MICTURITION URGENCY	尿意切迫	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
POLLAKIURIA	頻尿	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
PROTEINURIA	蛋白尿	0	0	0	1 (0.1)	0
RENAL COLIC	腎仙痛	1 (0.1)	0	0	0	0
URINARY TRACT PAIN	尿路痛	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	妊娠、産褥および周産期の状態					
ABORTION SPONTANEOUS	自然流産	0	0	0	1 (0.1)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害					
BREAST DISCHARGE	乳房分泌	1 (0.1)	0	0	0	0
BREAST FIBROSIS	乳房線維化	0	0	1 (0.1)	0	0
BREAST HAEMATOMA	乳房血腫	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST INFLAMMATION	乳房炎症	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST MASS	乳房腫瘤	0	1 (0.1)	0	0	0
BREAST OEDEMA	乳房浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0
BREAST PAIN	乳房痛	19 (2.1)	10 (1.2)	5 (0.6)	0	2 (0.3)
BREAST PROLIFERATIVE CHANGES	乳房増殖性変化	1 (0.1)	0	0	0	0
BREAST SWELLING	乳房腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0
BREAST TENDERNESS	乳房圧痛	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	子宮内膜増殖症	0	0	1 (0.1)	0	0
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	0	1 (0.1)	0	0	0
MENORRHAGIA	月経過多	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	2 (0.2)	0	0	0	0
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
OVULATION PAIN	排卵痛	0	1 (0.1)	0	0	0
PELVIC PAIN	骨盤痛	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0	0
PREMATURE MENOPAUSE	早発閉経	1 (0.1)	0	0	0	0
UTERINE PAIN	子宮痛	1 (0.1)	0	0	0	0
UTERINE POLYP	子宮ポリープ	0	0	0	1 (0.1)	0
VAGINAL DISCHARGE	腟分泌物	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	4 (0.4)	3 (0.4)	0	0	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰腟乾燥	8 (0.9)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
VULVOVAGINAL INFLAMMATION	外陰腟の炎症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
VULVOVAGINAL PAIN	外陰腟痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
VULVOVAGINAL PRURITUS	外陰腟そう痒症	0	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
ASTHENIA	無力症	7 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.1)
AXILLARY PAIN	腋窩痛	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
CATHETER SITE SWELLING	カテーテル留置部位腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	8 (0.9)	1 (0.1)	0	0	0
CHEST PAIN	胸痛	0	1 (0.1)	0	0	0
CHILLS	悪寒	7 (0.8)	3 (0.4)	0	0	0
CYST	嚢胞	0	0	0	1 (0.1)	0
FACIAL PAIN	顔面痛	0	0	1 (0.1)	0	0
FAT NECROSIS	脂肪壊死	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
FATIGUE	疲労	192 (21.2)	34 (4.0)	12 (1.5)	6 (0.8)	3 (0.4)
FEELING COLD	冷感	1 (0.1)	0	0	0	0
FOREIGN BODY REACTION	異物反応	0	0	1 (0.1)	0	0
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	1 (0.1)	0	0	0	0
IMPAIRED HEALING	治癒不良	1 (0.1)	0	0	0	0
IMPLANT SITE EXTRAVASATION	埋込み部位漏出	0	1 (0.1)	0	0	0
INFLAMMATION	炎症	0	1 (0.1)	0	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	21 (2.3)	16 (1.9)	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0	1 (0.1)
MALAISE	倦怠感	7 (0.8)	3 (0.4)	0	0	0
MEDICAL DEVICE SITE NECROSIS	医療機器使用部位壊死	0	1 (0.1)	0	0	0
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	6 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.2)	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	9 (1.0)	5 (0.6)	1 (0.1)	3 (0.4)	0
PAIN	疼痛	41 (4.5)	22 (2.6)	6 (0.7)	3 (0.4)	2 (0.3)
PERIPHERAL SWELLING	末梢腫脹	2 (0.2)	0	0	0	0
PYREXIA	発熱	25 (2.8)	12 (1.4)	2 (0.2)	2 (0.3)	0
SWELLING	腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
THIRST	口渇	1 (0.1)	0	0	0	0
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	0	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (3.2)	7 (0.8)	4 (0.5)	1 (0.1)	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (2.0)	6 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.3)	0
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (1.2)	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	8 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD CALCIUM INCREASED	血中カルシウム増加	0	0	1 (0.1)	0	0
BLOOD CHLORIDE DECREASED	血中クロール減少	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	血中コレステロール増加	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	3 (0.3)	0	0	0	0
BLOOD POTASSIUM INCREASED	血中カリウム増加	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
BLOOD UREA INCREASED	血中尿素増加	1 (0.1)	0	0	0	0
EJECTION FRACTION DECREASED	駆出率減少	0	1 (0.1)	0	0	0
ELECTROCARDIOGRAM T WAVE INVERSION	心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (0.1)	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0	0
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	眼圧上昇	1 (0.1)	0	0	0	0
LIVER FUNCTION TEST INCREASED	肝機能検査値上昇	1 (0.1)	0	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	13 (1.4)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	38 (4.2)	16 (1.9)	2 (0.2)	3 (0.4)	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	4 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
PREALBUMIN DECREASED	プレアルブミン減少	0	1 (0.1)	0	0	0
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0
SERUM FERRITIN DECREASED	血清フェリチン減少	1 (0.1)	0	0	0	0
TROPONIN I INCREASED	トロポニンＩ増加	0	1 (0.1)	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	超低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0
VITAMIN D DECREASED	ビタミンD減少	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	3 (0.3)	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.3)	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
WEIGHT INCREASED	体重増加	5 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.4)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	39 (4.3)	9 (1.1)	2 (0.2)	2 (0.3)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
ANKLE FRACTURE	足関節部骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.1)	0
CONTUSION	挫傷	4 (0.4)	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.1)	0
CRANIOCEREBRAL INJURY	頭蓋脳損傷	0	1 (0.1)	0	0	0
FALL	転倒	3 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
FRACTURE	骨折	1 (0.1)	2 (0.2)	0	2 (0.3)	0
GASTROINTESTINAL PROCEDURAL COMPLICATION	胃腸処置合併症	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION	消化管ストーマ合併症	0	0	1 (0.1)	0	0
IMPLANTATION COMPLICATION	埋込み合併症	1 (0.1)	0	0	0	0
INCISION SITE COMPLICATION	切開部位合併症	1 (0.1)	0	0	0	0
INCISION SITE ERYTHEMA	切開部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)
INCISION SITE IMPAIRED HEALING	切開部位治癒不良	1 (0.1)	0	0	0	0
INCISION SITE PAIN	切開部位痛	0	1 (0.1)	0	0	0
INJURY	損傷	0	0	0	1 (0.1)	0
LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	0	0	1 (0.1)	0	0
MENISCUS INJURY	半月板損傷	0	0	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
MUSCLE STRAIN	肉離れ	0	1 (0.1)	0	0	0
POST PROCEDURAL DISCOMFORT	処置後不快感	0	0	0	1 (0.1)	0
POST PROCEDURAL HAEMATURIA	処置後血尿	1 (0.1)	0	0	0	0
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置後出血	0	0	1 (0.1)	0	0
POSTOPERATIVE WOUND COMPLICATION	術後創合併症	1 (0.1)	0	0	0	0
PROCEDURAL HAEMORRHAGE	処置による出血	0	1 (0.1)	0	0	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	3 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
RADIATION ASSOCIATED PAIN	放射線関連痛	1 (0.1)	0	0	0	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
RECALL PHENOMENON	リコール現象	0	1 (0.1)	0	0	0
SCAR	瘢痕	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
SEROMA	漿液腫	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0
SKIN ABRASION	皮膚擦過傷	0	1 (0.1)	0	0	0
SKIN LACERATION	皮膚裂傷	0	1 (0.1)	0	0	0
SPINAL COMPRESSION FRACTURE	脊椎圧迫骨折	1 (0.1)	0	0	0	0
SPINAL FRACTURE	脊椎骨折	0	0	1 (0.1)	0	0
SUTURE RELATED COMPLICATION	縫合関連合併症	0	0	1 (0.1)	0	0
THERMAL BURN	熱傷	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.3 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
VASCULAR ACCESS COMPLICATION	血管確保合併症	0	0	1 (0.1)	0	0
WOUND	創傷	1 (0.1)	0	0	0	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	0	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置					
OOPHORECTOMY	卵巣摘除	0	0	1 (0.1)	0	0
OOPHORECTOMY BILATERAL	両側卵巣摘出術	1 (0.1)	0	0	0	0
TISSUE EXPANSION PROCEDURE	組織拡張法	0	1 (0.1)	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	社会環境					
ALCOHOL USE	アルコール摂取	0	0	1 (0.1)	0	0
PRODUCT ISSUES	製品の問題					
DEVICE DISLOCATION	医療機器位置異常	1 (0.1)	0	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
Patients with any AE	Patients with any AE	56 (73.7)	5 (6.8)	3 (4.1)	4 (5.6)	1 (1.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
CELLULITIS	蜂巣炎	1 (1.3)	0	0	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0
ENTERITIS INFECTIOUS	感染性腸炎	0	1 (1.4)	0	0	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	0	1 (1.4)	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	0	0	1 (1.4)	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
INFLUENZA	インフルエンザ	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	0
LARYNGITIS	喉頭炎	0	0	1 (1.4)	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	12 (15.8)	5 (6.8)	2 (2.7)	2 (2.8)	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	0	0	1 (1.4)	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	1 (1.3)	0	0	0	0
PYELITIS	腎盂炎	0	0	0	1 (1.4)	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	2 (2.6)	0	0	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	0	0	1 (1.4)	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	3 (3.9)	5 (6.8)	1 (1.4)	3 (4.2)	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）					

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (1.5)
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	1 (1.4)	0	0	0
OVARIAN CANCER	卵巣癌	0	1 (1.4)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	1 (1.3)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害					
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	0	0	1 (1.4)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
DECREASED APPETITE	食欲減退	2 (2.6)	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	0	0	1 (1.4)	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
DIZZINESS	浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
HEADACHE	頭痛	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0
SCIATICA	坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (1.5)
SYNCOPE	失神	1 (1.3)	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
HYPOACUSIS	聴力低下	0	0	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
MENIERE'S DISEASE	メニエール病	0	0	0	0	1 (1.5)
SUDDEN HEARING LOSS	突発性難聴	1 (1.3)	0	0	0	0
TINNITUS	耳鳴	0	0	0	1 (1.4)	0
VERTIGO	回転性めまい	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
PALPITATIONS	動悸	0	0	0	1 (1.4)	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害					
HOT FLUSH	ほてり	1 (1.3)	2 (2.7)	0	0	0
HYPERTENSION	高血圧	0	0	1 (1.4)	0	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
COUGH	咳嗽	3 (3.9)	2 (2.7)	0	0	0
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	1 (1.3)	0	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	1 (1.3)	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	1 (1.5)
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	0	0	1 (1.4)	0	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	0	0	1 (1.4)	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	4 (5.3)	0	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	3 (3.9)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (1.5)

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
DENTAL CARIES	齲歯	1 (1.3)	2 (2.7)	0	0	0
DENTAL CYST	歯嚢胞	0	0	0	0	1 (1.5)
DIARRHOEA	下痢	8 (10.5)	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	1 (1.3)	0	0	0	0
ENTEROCOLITIS	腸炎	0	0	0	1 (1.4)	0
GASTRITIS	胃炎	1 (1.3)	0	0	0	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	0	2 (2.7)	0	0	0
LARGE INTESTINE POLYP	大腸ポリープ	1 (1.3)	0	0	0	0
NAUSEA	悪心	12 (15.8)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)
STOMATITIS	口内炎	1 (1.3)	0	0	0	0
VOMITING	嘔吐	2 (2.6)	3 (4.1)	0	2 (2.8)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害					
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	0	0	0	1 (1.5)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
DERMAL CYST	皮膚嚢腫	0	0	1 (1.4)	0	0
DERMATITIS ATOPIC	アトピー性皮膚炎	1 (1.3)	0	0	0	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	0	1 (1.4)	0	0	0
ECZEMA	湿疹	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	1 (1.3)	0	0	0	0
INGROWING NAIL	嵌入爪	0	1 (1.4)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
KELOID SCAR	ケロイド瘢痕	0	0	1 (1.4)	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
NAIL DISORDER	爪の障害	0	1 (1.4)	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	1 (1.3)	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
RASH	発疹	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	2 (2.6)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)
SKIN DISORDER	皮膚障害	0	0	1 (1.4)	0	0
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	0	0	0	1 (1.4)	0
URTICARIA	蕁麻疹	2 (2.6)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
ARTHRALGIA	関節痛	2 (2.6)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0
BACK PAIN	背部痛	2 (2.6)	2 (2.7)	0	2 (2.8)	0
LIMB MASS	四肢腫瘤	0	1 (1.4)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	0	1 (1.4)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (1.3)	0	0	0	0
NECK MASS	頚部腫瘤	0	0	0	1 (1.4)	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	1 (1.3)	0	0	0	0
RHEUMATIC DISORDER	リウマチ性障害	1 (1.3)	0	0	0	0
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	0	0	0	0	1 (1.5)
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
POLLAKIURIA	頻尿	1 (1.3)	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害					
BREAST PAIN	乳房痛	0	1 (1.4)	0	0	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	1 (1.3)	0	0	0	0
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	0	1 (1.4)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	0	1 (1.4)	0	0	0
FATIGUE	疲労	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.4)	0	0
MALAISE	倦怠感	6 (7.9)	2 (2.7)	0	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	3 (3.9)	0	0	0	0
PAIN	疼痛	2 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0
PYREXIA	発熱	3 (3.9)	0	0	0	0
SWELLING	腫脹	1 (1.3)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.1.4 初回発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	0	0	0
BLOOD POTASSIUM INCREASED	血中カリウム増加	1 (1.3)	0	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	4 (5.3)	3 (4.1)	0	1 (1.4)	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	0	1 (1.4)	0	0	0
WEIGHT INCREASED	体重増加	0	0	1 (1.4)	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	8 (10.5)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
ARTHROPOD BITE	節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.4)	0
CONTUSION	挫傷	0	1 (1.4)	0	0	0
FRACTURE	骨折	0	0	0	1 (1.4)	0
MENISCUS INJURY	半月板損傷	0	0	1 (1.4)	0	0
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	0	2 (2.7)	0	0	0
RADIATION PNEUMONITIS	放射線肺臓炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
SPINAL COMPRESSION FRACTURE	脊椎圧迫骨折	1 (1.3)	0	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	686 (75.3)	33 (4.0)	12 (1.6)	3 (0.4)	1 (0.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
ABSCESS	膿瘍	0	0	1 (0.1)	0	0
CERVICITIS	子宮頚管炎	0	0	1 (0.1)	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
GINGIVITIS	歯肉炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
GROIN ABSCESS	鼠径部膿瘍	0	1 (0.1)	0	0	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	0	0	1 (0.1)	0	0
LARYNGITIS	喉頭炎	1 (0.1)	0	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	1 (0.1)	0	0	0
OTITIS EXTERNA	外耳炎	0	0	0	0	1 (0.1)
OTITIS MEDIA	中耳炎	0	0	1 (0.1)	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	0	0	1 (0.1)	0	0
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.1)	0	0	0	0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
RHINITIS	鼻炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
SKIN INFECTION	皮膚感染	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	0	0	1 (0.1)	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
VAGINAL INFECTION	膣感染	2 (0.2)	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）					
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	136 (14.9)	31 (3.8)	15 (1.9)	4 (0.5)	2 (0.3)
BONE MARROW FAILURE	骨髄機能不全	1 (0.1)	0	0	0	0
ERYTHROPENIA	赤血球減少症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	2 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.3)	0	0
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	2 (0.2)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害					
ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応	0	1 (0.1)	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERSENSITIVITY	過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	0	0	1 (0.1)	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害					
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
ACIDOSIS	アシドーシス	1 (0.1)	0	0	0	0
DECREASED APPETITE	食欲減退	76 (8.3)	11 (1.3)	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)
DEHYDRATION	脱水	0	0	1 (0.1)	0	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	3 (0.3)	0	0	0	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.1)
INCREASED APPETITE	食欲亢進	1 (0.1)	0	0	0	0
IRON DEFICIENCY	鉄欠乏	1 (0.1)	0	0	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	0	0	1 (0.1)	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
AGITATION	激越	1 (0.1)	0	0	0	0
ANXIETY	不安	3 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
DEPRESSION	うつ病	3 (0.3)	3 (0.4)	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	15 (1.6)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
IRRITABILITY	易刺激性	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
MOOD ALTERED	気分変化	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
SLEEP DISORDER	睡眠障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
ACCESSORY NERVE DISORDER	副神経障害	1 (0.1)	0	0	0	0
AMNESIA	健忘	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ATAXIA	運動失調	0	1 (0.1)	0	0	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	5 (0.5)	2 (0.2)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	52 (5.7)	9 (1.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	81 (8.9)	8 (1.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
HEAD DISCOMFORT	頭部不快感	0	1 (0.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	75 (8.2)	8 (1.0)	7 (0.9)	1 (0.1)	0
HYPERSOMNIA	過眠症	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0
LETHARGY	嗜眠	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0
MIGRAINE	片頭痛	0	1 (0.1)	0	0	0
NEURALGIA	神経痛	1 (0.1)	0	0	0	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	0	1 (0.1)	0	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	2 (0.2)	0	0	0	0
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	末梢性運動ニューロパチー	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	4 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
PRESYNCOPE	失神寸前の状態	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
SEIZURE	痙攣発作	1 (0.1)	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	5 (0.5)	0	0	0	0
SYNCOPE	失神	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
TASTE DISORDER	味覚障害	3 (0.3)	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害					
DRY EYE	ドライアイ	5 (0.5)	0	0	0	0
SCLERAL DISORDER	強膜障害	0	0	0	0	1 (0.1)
VISION BLURRED	霧視	5 (0.5)	0	2 (0.3)	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
EAR PAIN	耳痛	1 (0.1)	0	0	0	0
EXTERNAL EAR PAIN	外耳痛	1 (0.1)	0	0	0	0
TINNITUS	耳鳴	3 (0.3)	0	0	0	0
VERTIGO	回転性めまい	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	0	1 (0.1)	0	0	0
PALPITATIONS	動悸	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
VENTRICULAR TACHYCARDIA	心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害					
EMBOLISM	塞栓症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
FLUSHING	潮紅	3 (0.3)	0	0	0	0
HAEMATOMA	血腫	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
HOT FLUSH	ほてり	13 (1.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HYPERTENSION	高血圧	2 (0.2)	0	0	0	0
HYPOTENSION	低血圧	3 (0.3)	0	0	0	0
PERIPHERAL COLDNESS	末梢冷感	1 (0.1)	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
COUGH	咳嗽	6 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
DYSPHONIA	発声障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	21 (2.3)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0
EPISTAXIS	鼻出血	0	1 (0.1)	0	0	0
HICCUPS	しゃっくり	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	1 (0.1)	0	0	0	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	2 (0.2)	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	5 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	0	0	0	1 (0.1)	0
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	1 (0.1)	0	0	0	0
SINUS DISORDER	副鼻腔障害	0	1 (0.1)	0	0	0
SINUS PAIN	副鼻腔痛	0	1 (0.1)	0	0	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	6 (0.7)	4 (0.5)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	15 (1.6)	0	0	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	40 (4.4)	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	1 (0.1)	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	24 (2.6)	2 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
ABNORMAL FAECES	異常便	1 (0.1)	0	0	0	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	0	0	1 (0.1)	0	0
ANAL INCONTINENCE	肛門失禁	1 (0.1)	0	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	0	0	1 (0.1)	0	0
APHTHOUS ULCER	アフタ性潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	便通不規則	1 (0.1)	0	0	0	0
BREATH ODOUR	呼気臭	1 (0.1)	0	0	0	0
CHEILITIS	口唇炎	1 (0.1)	0	0	0	0
COLITIS	大腸炎	0	0	1 (0.1)	0	0
CONSTIPATION	便秘	23 (2.5)	13 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
DEFAECATION URGENCY	便意切迫	1 (0.1)	0	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	92 (10.1)	10 (1.2)	4 (0.5)	3 (0.4)	0
DRY MOUTH	口内乾燥	9 (1.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
DYSPEPSIA	消化不良	29 (3.2)	9 (1.1)	0	1 (0.1)	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	1 (0.1)	0	0	0	0
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
FLATULENCE	鼓腸	6 (0.7)	0	0	1 (0.1)	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	5 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL FISTULA	胃腸管瘻	0	0	0	1 (0.1)	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	0	1 (0.1)	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	胃腸音異常	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	14 (1.5)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
GINGIVAL PAIN	歯肉痛	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
GINGIVAL ULCERATION	歯肉潰瘍	1 (0.1)	0	0	0	0
HYPOAESTHESIA ORAL	口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0
LIP PAIN	口唇痛	1 (0.1)	0	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
NAUSEA	悪心	449 (49.3)	15 (1.8)	6 (0.8)	4 (0.5)	0
ODYNOPHAGIA	嚥下痛	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL DISCOMFORT	口腔内不快感	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL PAIN	口腔内痛	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)	0
PERIODONTAL DISEASE	歯周病	1 (0.1)	0	0	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	0	0	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
STOMATITIS	口内炎	37 (4.1)	11 (1.3)	9 (1.2)	0	0
TONGUE COATED	舌苔	1 (0.1)	0	0	0	0
TOOTHACHE	歯痛	0	0	1 (0.1)	0	0
TRICHOGLOSSIA	毛舌症	1 (0.1)	0	0	0	0
VOMITING	嘔吐	126 (13.8)	21 (2.5)	2 (0.3)	4 (0.5)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害					
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
ALOPECIA	脱毛症	6 (0.7)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
DERMATITIS	皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	8 (0.9)	0	2 (0.3)	0	0
DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	0
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	0	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	6 (0.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
ECZEMA	湿疹	3 (0.3)	0	0	0	0
ERYTHEMA	紅斑	1 (0.1)	0	0	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	2 (0.2)	0	0	0	0
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	2 (0.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
NAIL DISORDER	爪の障害	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	0	1 (0.1)	0	0	0
ONYCHOLYSIS	爪甲剥離症	2 (0.2)	0	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	0	1 (0.1)	0	0	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.1)	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (0.1)	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	10 (1.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0
RASH	発疹	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	0
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	8 (0.9)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
AMPLIFIED MUSCULOSKELETAL PAIN SYNDROME	増幅筋骨格痛症候群	0	0	0	1 (0.1)	0
ARTHRALGIA	関節痛	20 (2.2)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
BACK PAIN	背部痛	8 (0.9)	0	2 (0.3)	0	0
BONE PAIN	骨痛	3 (0.3)	0	0	0	0
JOINT EFFUSION	関節滲出液	0	1 (0.1)	0	0	0
JOINT SWELLING	関節腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	3 (0.3)	3 (0.4)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	0	0	1 (0.1)	0	0
MYALGIA	筋肉痛	20 (2.2)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	0	1 (0.1)	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	7 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0
TRIGGER FINGER	弾発指	0	0	1 (0.1)	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					
ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害	0	0	0	1 (0.1)	0
CHRONIC KIDNEY DISEASE	慢性腎臓病	1 (0.1)	0	0	0	0
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (0.1)	0
HAEMATURIA	血尿	0	0	1 (0.1)	0	0
MICTURITION URGENCY	尿意切迫	1 (0.1)	0	0	0	0
POLLAKIURIA	頻尿	2 (0.2)	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害					
BREAST PAIN	乳房痛	0	1 (0.1)	0	0	0
MENORRHAGIA	月経過多	1 (0.1)	0	0	0	0
MENSTRUATION IRREGULAR	不規則月経	1 (0.1)	0	0	0	0
PELVIC PAIN	骨盤痛	0	1 (0.1)	0	0	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	1 (0.1)	0	0	0	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰腟乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
ADVERSE EVENT	有害事象	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
ASTHENIA	無力症	11 (1.2)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	2 (0.2)	0	0	0	0
CHILLS	悪寒	3 (0.3)	0	0	0	0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0
FATIGUE	疲労	244 (26.8)	32 (3.9)	4 (0.5)	9 (1.2)	1 (0.1)
FEELING HOT	熱感	1 (0.1)	0	0	0	0
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	16 (1.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
MUCOSAL DRYNESS	粘膜乾燥	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	1 (0.1)	0	0	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
PAIN	疼痛	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
PYREXIA	発熱	9 (1.0)	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0
XEROSIS	乾燥症	1 (0.1)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.1)	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	7 (0.8)	2 (0.3)	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	3 (0.3)	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	血中コレステロール増加	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	10 (1.1)	3 (0.4)	0	0	0
CD4 LYMPHOCYTES DECREASED	ＣＤ４リンパ球減少	0	1 (0.1)	0	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	0	0	0
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED	高比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	0	0	0	0
LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	42 (4.6)	7 (0.8)	3 (0.4)	0	1 (0.1)
MEAN CELL VOLUME INCREASED	平均赤血球容積増加	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	91 (10.0)	28 (3.4)	9 (1.2)	4 (0.5)	3 (0.4)
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	好中球数増加	0	1 (0.1)	0	0	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	21 (2.3)	4 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.4)	0

表 2.7.4.9.12.2.1 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=911)	3 -< 6 months (N=824)	6 -< 9 months (N=770)	9 -< 12 months (N=740)	12 months -< (N=672)
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	赤血球数減少	1 (0.1)	0	0	0	0
THYROXINE FREE DECREASED	遊離サイロキシン減少	0	1 (0.1)	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN	超低比重リポ蛋白	1 (0.1)	0	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	3 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
WEIGHT INCREASED	体重増加	0	1 (0.1)	0	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	101 (11.1)	19 (2.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
CONTUSION	挫傷	1 (0.1)	0	0	0	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	0	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.2.2 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	58 (90.6)	2 (3.3)	0	1 (1.8)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
CERVICITIS	子宮頚管炎	0	0	1 (1.8)	0	0
LARYNGITIS	喉頭炎	1 (1.6)	0	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	1 (1.6)	0	0	0	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	1 (1.6)	0	0	0
OTITIS MEDIA	中耳炎	0	0	1 (1.8)	0	0
RHINITIS	鼻炎	0	0	1 (1.8)	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	23 (35.9)	2 (3.3)	1 (1.8)	2 (3.5)	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	0	1 (1.6)	0	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	1 (1.6)	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
DECREASED APPETITE	食欲減退	6 (9.4)	0	0	0	1 (1.9)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	1 (1.6)	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
ANXIETY	不安	1 (1.6)	0	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	3 (4.7)	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
DIZZINESS	浮動性めまい	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	0
DYSGEUSIA	味覚不全	10 (15.6)	2 (3.3)	1 (1.8)	0	0

表 2.7.4.9.12.2.2 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
HEADACHE	頭痛	6 (9.4)	2 (3.3)	0	0	0
OLFACTORY NERVE DISORDER	嗅神経障害	0	1 (1.6)	0	0	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	1 (1.6)	0	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.6)	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	2 (3.1)	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害					
VISION BLURRED	霧視	1 (1.6)	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
TINNITUS	耳鳴	1 (1.6)	0	0	0	0
VERTIGO	回転性めまい	0	0	0	1 (1.8)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	うっ血性心不全	0	1 (1.6)	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害					
HOT FLUSH	ほてり	1 (1.6)	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
COUGH	咳嗽	0	1 (1.6)	1 (1.8)	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	1 (1.6)	0	0	0	0
LARYNGEAL DISCOMFORT	喉頭不快感	1 (1.6)	0	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	1 (1.6)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	2 (3.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.2 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	3 (4.7)	0	0	0	0
ANAL INFLAMMATION	肛門の炎症	1 (1.6)	0	0	0	0
ANGULAR CHEILITIS	口角口唇炎	0	0	1 (1.8)	0	0
CONSTIPATION	便秘	3 (4.7)	0	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	4 (6.3)	1 (1.6)	0	0	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	1 (1.6)	0	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0
NAUSEA	悪心	39 (60.9)	0	0	1 (1.8)	0
STOMATITIS	口内炎	9 (14.1)	3 (4.9)	2 (3.5)	0	0
VOMITING	嘔吐	17 (26.6)	3 (4.9)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
DERMATITIS	皮膚炎	0	1 (1.6)	0	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	1 (1.6)	0	0	0	0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1 (1.6)	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
ARTHRALGIA	関節痛	2 (3.1)	0	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	1 (1.6)	0	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0
OSTEOPOROSIS	骨粗鬆症	0	1 (1.6)	0	0	0
TRIGGER FINGER	弾発指	0	0	1 (1.8)	0	0

表 2.7.4.9.12.2.2 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					
CYSTITIS NONINFECTIVE	非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)	0
HAEMATURIA	血尿	0	0	1 (1.8)	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
FATIGUE	疲労	10 (15.6)	2 (3.3)	0	1 (1.8)	0
LOCALISED OEDEMA	限局性浮腫	0	1 (1.6)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	5 (7.8)	0	0	1 (1.8)	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	0	1 (1.6)	0	0	0
PYREXIA	発熱	2 (3.1)	3 (4.9)	1 (1.8)	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	1 (1.8)	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	0	0	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (1.6)	0	0	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	1 (1.6)	0	0	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	3 (4.7)	2 (3.3)	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	16 (25.0)	4 (6.6)	0	1 (1.8)	0

表 2.7.4.9.12.2.2 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、オラパリブ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=64)	3 -< 6 months (N=61)	6 -< 9 months (N=57)	9 -< 12 months (N=57)	12 months -< (N=54)
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	3 (4.7)	0	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	18 (28.1)	3 (4.9)	0	0	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	412 (45.6)	42 (5.0)	13 (1.6)	8 (1.0)	4 (0.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
BRONCHITIS	気管支炎	0	0	1 (0.1)	0	0
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (0.1)	0	0	0	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	2 (0.2)	0	0	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	1 (0.1)	0	0	0	0
FUNGAL SKIN INFECTION	皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	0	0	1 (0.1)	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	2 (0.2)	0	0	0	0
MUCOSAL INFECTION	粘膜感染	1 (0.1)	0	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	2 (0.2)	0	0	0	0
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	1 (0.1)	0	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	1 (0.1)	0	0	0	0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	2 (0.2)	0	0	0	0
RHINITIS	鼻炎	1 (0.1)	0	0	0	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	4 (0.4)	0	0	0	0
SKIN INFECTION	皮膚感染	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	2 (0.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）					
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.1)
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	1 (0.1)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	8 (0.9)	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	1 (0.1)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害					
HYPERSENSITIVITY	過敏症	0	1 (0.1)	0	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害					
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.1)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
DECREASED APPETITE	食欲減退	27 (3.0)	7 (0.8)	0	0	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.1)
HYPERLIPIDAEMIA	高脂血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	0	1 (0.1)	0	0	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	高トリグリセリド血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
POLYDIPSIA	多飲症	1 (0.1)	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害					
AGITATION	激越	1 (0.1)	0	0	0	0
ANXIETY	不安	1 (0.1)	3 (0.4)	0	0	0
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	1 (0.1)	0	0	0	0
DEPRESSED MOOD	抑うつ気分	0	1 (0.1)	0	0	0
DEPRESSION	うつ病	5 (0.6)	0	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	9 (1.0)	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
MIDDLE INSOMNIA	中期不眠症	1 (0.1)	0	0	0	0
MOOD ALTERED	気分変化	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
PARASOMNIA	睡眠時随伴症	1 (0.1)	0	0	0	0
RESTLESSNESS	落ち着きのなさ	1 (0.1)	0	0	0	0
SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	0	1 (0.1)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
AMNESIA	健忘	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0
DISTURBANCE IN ATTENTION	注意力障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	22 (2.4)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
DYSAESTHESIA	異常感覚	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSGEUSIA	味覚不全	27 (3.0)	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0
HEADACHE	頭痛	45 (5.0)	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
LACUNAR INFARCTION	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.1)	0	0
LETHARGY	嗜眠	2 (0.2)	0	0	0	0
MEMORY IMPAIRMENT	記憶障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
MIGRAINE WITH AURA	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.1)	0	0
PARAESTHESIA	錯感覚	2 (0.2)	0	0	0	0
PAROSMIA	嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	0	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	4 (0.4)	0	0	0	0
SOMNOLENCE	傾眠	1 (0.1)	0	0	0	0
SYNCOPE	失神	2 (0.2)	0	0	0	0
TASTE DISORDER	味覚障害	4 (0.4)	0	0	0	0
EYE DISORDERS	眼障害					
ASTHENOPIA	眼精疲労	0	0	0	1 (0.1)	0
DRY EYE	ドライアイ	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
VISION BLURRED	霧視	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
VISUAL ACUITY REDUCED	視力低下	0	1 (0.1)	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
TINNITUS	耳鳴	1 (0.1)	0	0	0	0
VERTIGO	回転性めまい	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
PALPITATIONS	動悸	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
VASCULAR DISORDERS	血管障害					

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
FLUSHING	潮紅	0	1 (0.1)	0	0	0
HOT FLUSH	ほてり	5 (0.6)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
LYMPHOEDEMA	リンパ浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
COUGH	咳嗽	5 (0.6)	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	2 (0.2)	0	0	0	0
DYSPNOEA	呼吸困難	6 (0.7)	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0
DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	1 (0.1)	0	0	0	0
EPISTAXIS	鼻出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
LARYNGEAL PAIN	喉頭痛	1 (0.1)	0	0	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	1 (0.1)	0	0	0	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	2 (0.2)	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
PHARYNGEAL INFLAMMATION	咽頭の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	2 (0.2)	0	0	0	0
SLEEP APNOEA SYNDROME	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	3 (0.3)	0	0	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	5 (0.6)	2 (0.2)	0	0	0
ABDOMINAL PAIN	腹痛	14 (1.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	14 (1.5)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
CONSTIPATION	便秘	21 (2.3)	7 (0.8)	1 (0.1)	0	0
DIARRHOEA	下痢	50 (5.5)	13 (1.5)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
DRY MOUTH	口内乾燥	7 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	17 (1.9)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
DYSPHAGIA	嚥下障害	1 (0.1)	0	0	0	0
ERUCTATION	おくび	1 (0.1)	0	0	0	0
FLATULENCE	鼓腸	3 (0.3)	0	0	0	0
FREQUENT BOWEL MOVEMENTS	排便回数増加	0	0	1 (0.1)	0	0
GASTRITIS	胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	消化管運動障害	2 (0.2)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL PAIN	消化器痛	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0	0
HAEMORRHOIDS	痔核	1 (0.1)	0	0	0	0
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	過敏性腸症候群	2 (0.2)	0	0	0	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
NAUSEA	悪心	124 (13.7)	18 (2.1)	6 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)
ORAL DYSAESTHESIA	口腔知覚不全	1 (0.1)	0	0	0	0
ORAL PAIN	口腔内痛	3 (0.3)	0	0	0	0
SALIVARY HYPERSECRETION	流涎過多	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
STOMATITIS	口内炎	18 (2.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
TOOTHACHE	歯痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
VOMITING	嘔吐	21 (2.3)	4 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.4)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害					
HEPATIC PAIN	肝臓痛	2 (0.2)	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
ALOPECIA	脱毛症	8 (0.9)	2 (0.2)	0	2 (0.3)	0
DANDRUFF	頭部粃糠疹	1 (0.1)	0	0	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	ざ瘡様皮膚炎	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0
DERMATITIS EXFOLIATIVE GENERALISED	全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.1)	0	0	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	4 (0.4)	0	0	0	0
ECZEMA	湿疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	1 (0.1)	0	0	0	0
MADAROSIS	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
NAIL RIDGING	爪線状隆起	1 (0.1)	0	0	0	0
NAIL TOXICITY	爪毒性	0	1 (0.1)	0	0	0
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	2 (0.2)	0	0	0	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	9 (1.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
RASH	発疹	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	6 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	1 (0.1)	0	0	0	0
SKIN INDURATION	皮膚硬結	1 (0.1)	0	0	0	0
URTICARIA	蕁麻疹	3 (0.3)	0	0	0	0
YELLOW SKIN	黄色皮膚	1 (0.1)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
ARTHRALGIA	関節痛	24 (2.7)	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
BACK PAIN	背部痛	2 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0
BONE PAIN	骨痛	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0
INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	椎間板突出	0	1 (0.1)	0	0	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	筋骨格不快感	0	1 (0.1)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	11 (1.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
NECK PAIN	頚部痛	0	1 (0.1)	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	1 (0.1)	0	0	0	0
TENOSYNOVITIS STENOSANS	狭窄性腱鞘炎	1 (0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害					
POLLAKIURIA	頻尿	1 (0.1)	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害					
BREAST PAIN	乳房痛	1 (0.1)	0	0	0	0
BREAST SWELLING	乳房腫脹	1 (0.1)	0	0	0	0
DYSMENORRHOEA	月経困難症	1 (0.1)	0	0	0	0
METRORRHAGIA	不正子宮出血	1 (0.1)	0	0	0	0
OVULATION PAIN	排卵痛	0	1 (0.1)	0	0	0
VULVOVAGINAL DRYNESS	外陰腟乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
ASTHENIA	無力症	4 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
CHILLS	悪寒	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0
FATIGUE	疲労	131 (14.5)	15 (1.8)	5 (0.6)	4 (0.5)	0
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	1 (0.1)	0	0	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0
MALAISE	倦怠感	7 (0.8)	2 (0.2)	0	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
PAIN	疼痛	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0
PYREXIA	発熱	8 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
THIRST	口渇	1 (0.1)	0	0	0	0
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	0	1 (0.1)	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (2.2)	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.3)	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	7 (0.8)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.1)	0	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.12.2.3 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、全体集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=904)	3 -< 6 months (N=847)	6 -< 9 months (N=805)	9 -< 12 months (N=770)	12 months -< (N=717)
HIGH DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	高比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	0	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	8 (0.9)	1 (0.1)	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	27 (3.0)	13 (1.5)	0	2 (0.3)	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	3 (0.3)	3 (0.4)	0	2 (0.3)	0
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0
VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN DECREASED	超低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	31 (3.4)	6 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.4)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症					
CONTUSION	挫傷	1 (0.1)	0	0	0	0
FALL	転倒	1 (0.1)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION	消化管ストーマ合併症	0	0	1 (0.1)	0	0
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	2 (0.2)	0	0	0	0
WOUND	創傷	1 (0.1)	0	0	0	0
WOUND DEHISCENCE	創離開	0	0	0	1 (0.1)	0

MedDRA ver 22.1

表 2.7.4.9.12.2.4 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	35 (46.1)	5 (6.8)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症					
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (1.3)	0	0	0	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	1 (1.4)	0	0	0
GINGIVITIS	歯肉炎	0	0	1 (1.4)	0	0
SINUSITIS	副鼻腔炎	1 (1.3)	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	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）					
ACUTE MYELOID LEUKAEMIA	急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (1.5)
HAEMANGIOMA OF LIVER	肝臓血管腫	0	1 (1.4)	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害					
ANAEMIA	貧血	1 (1.3)	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害					
DECREASED APPETITE	食欲減退	2 (2.6)	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害					
DIZZINESS	浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0
DYSGEUSIA	味覚不全	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	2 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.3)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.4 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害					
VERTIGO	回転性めまい	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
CARDIAC DISORDERS	心臓障害					
PALPITATIONS	動悸	0	0	0	1 (1.4)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害					
COUGH	咳嗽	1 (1.3)	0	0	0	0
DYSAESTHESIA PHARYNX	咽頭知覚不全	1 (1.3)	0	0	0	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害					
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	4 (5.3)	0	0	0	0
CONSTIPATION	便秘	0	1 (1.4)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	6 (7.9)	1 (1.4)	0	0	0
DYSPEPSIA	消化不良	1 (1.3)	0	0	0	0
GASTRITIS	胃炎	1 (1.3)	0	0	0	0
NAUSEA	悪心	10 (13.2)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0
STOMATITIS	口内炎	1 (1.3)	0	0	0	0
VOMITING	嘔吐	2 (2.6)	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害					
ECZEMA	湿疹	0	0	1 (1.4)	0	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0

表 2.7.4.9.12.2.4 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
ONYCHOMADESIS	爪甲脱落症	1 (1.3)	0	0	0	0
PRURITUS	そう痒症	1 (1.3)	0	0	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0
URTICARIA	蕁麻疹	1 (1.3)	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害					
ARTHRALGIA	関節痛	1 (1.3)	0	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	0	0	0	1 (1.4)	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (1.3)	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態					
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	0	1 (1.4)	0	0	0
FATIGUE	疲労	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0	0
MALAISE	倦怠感	6 (7.9)	1 (1.4)	0	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	1 (1.3)	0	0	0	0
PYREXIA	発熱	2 (2.6)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	臨床検査					
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	0

表 2.7.4.9.12.2.4 初回発現時期別のオラパリブ／プラセボに関連すると判断された有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験、プラセボ群、日本人集団) (2020 年 3 月 27 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients				
		First onset period				
		< 3 months (N=76)	3 -< 6 months (N=74)	6 -< 9 months (N=74)	9 -< 12 months (N=72)	12 months -< (N=67)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0	0	0	0
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	4 (5.3)	3 (4.1)	0	1 (1.4)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	8 (10.5)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0

MedDRA ver 22.1

DCO2

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	836 (91.8)	223 (24.5)	64 (100.0)	22 (34.4)	756 (83.6)	102 (11.3)	69 (90.8)	4 (5.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Abdominal infection	腹部感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Abscess	膿瘍	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	2 (0.2)	2 (0.2)	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Bacteriuria	細菌尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Breast cellulitis	乳房蜂巣炎	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Bronchitis	気管支炎	15 (1.6)	1 (0.1)	[redacted]	[redacted]	16 (1.8)	0	[redacted]	[redacted]
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.2)	0	[redacted]	[redacted]	5 (0.6)	2 (0.2)	[redacted]	[redacted]
Cervicitis	子宮頚管炎	2 (0.2)	1 (0.1)	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Chronic tonsillitis	慢性扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3 (0.3)	0	[redacted]	0	4 (0.4)	0	[redacted]	0
Cystitis	膀胱炎	7 (0.8)	0	3 (4.7)	0	7 (0.8)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
Device related infection	医療機器関連感染	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Ear infection	耳感染	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Ear infection fungal	真菌性耳感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Eye infection	眼感染	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Gastroenteritis	胃腸炎	8 (0.9)	3 (0.3)	1 (1.6)	0	8 (0.9)	0	1 (1.3)	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	3 (0.3)	1 (0.1)	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
Groin abscess	鼠径部膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Helicobacter duodenitis	ヘリコバクター性十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Hepatitis C	Ｃ型肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	8 (0.9)	0	1 (1.6)	0	14 (1.5)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Infected bite	咬傷感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	8 (0.9)	0	4 (6.3)	0	10 (1.1)	1 (0.1)	7 (9.2)	0
Laryngitis	喉頭炎	4 (0.4)	0	1 (1.6)	0	3 (0.3)	0	1 (1.3)	0
Lip infection	口唇感染	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Lymph gland infection	リンパ節感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Mastitis	乳腺炎	7 (0.8)	3 (0.3)	0	0	14 (1.5)	4 (0.4)	0	0
Mucosal infection	粘膜感染	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Nail infection	爪感染	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	31 (3.4)	0	11 (17.2)	0	52 (5.8)	0	21 (27.6)	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	4 (0.4)	0	[redacted]	0	9 (1.0)	0	[redacted]	0
Otitis externa	外耳炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	7 (0.8)	0	2 (3.1)	[redacted]	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (1.3)	[redacted]
Paronychia	爪囲炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral nerve infection	末梢神経感染	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Pharyngitis	咽頭炎	14 (1.5)	0	3 (4.7)	0	9 (1.0)	0	1 (1.3)	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Pyelitis	腎盂炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	5 (0.5)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rhinitis	鼻炎	15 (1.6)	0	[redacted]	0	6 (0.7)	0	[redacted]	0
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Sinusitis	副鼻腔炎	20 (2.2)	0	3 (4.7)	0	14 (1.5)	0	2 (2.6)	0
Skin infection	皮膚感染	12 (1.3)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	2 (0.2)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Tinea infection	白癬感染	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	4 (0.4)	0	[redacted]	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	5 (0.5)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Tracheitis	気管炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	79 (8.7)	0	8 (12.5)	0	75 (8.3)	2 (0.2)	12 (15.8)	0
Urethritis	尿道炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Urinary tract infection	尿路感染	39 (4.3)	1 (0.1)	0	0	43 (4.8)	0	0	0
Uterine infection	子宮感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal infection	腟感染	9 (1.0)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Varicella	水痘	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Wound infection	創傷感染	9 (1.0)	2 (0.2)	[redacted]	0	6 (0.7)	2 (0.2)	[redacted]	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）								
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Benign breast neoplasm	乳房の良性新生物	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Breast cancer	乳癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
Breast cancer female	女性乳癌	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Chest wall tumour	胸壁腫瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Endometrial adenocarcinoma	子宮内膜腺癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Fallopian tube cancer	卵管癌	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Fallopian tube cancer stage I	卵管癌第１期	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Invasive lobular breast carcinoma	乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Ovarian cancer	卵巣癌	0	0	[redacted]	[redacted]	4 (0.4)	3 (0.3)	[redacted]	[redacted]
Ovarian germ cell teratoma benign	卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Schwannoma	シュワン細胞腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害								
Anaemia	貧血	215 (23.6)	79 (8.7)	29 (45.3)	9 (14.1)	35 (3.9)	3 (0.3)	1 (1.3)	0
Erythropenia	赤血球減少症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	6 (0.7)	6 (0.7)	[redacted]	1 (1.6)	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	10 (1.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Lymph node pain	リンパ節痛	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Myelosuppression	骨髄抑制	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害								
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	6 (0.7)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	3 (0.3)	0	1 (1.3)	0
Endocrine disorders	内分泌障害								
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	0	0	9 (1.0)	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Acidosis	アシドーシス	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	119 (13.1)	2 (0.2)	7 (10.9)	[redacted]	53 (5.9)	0	2 (2.6)	[redacted]
Dehydration	脱水	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Food intolerance	食物不耐性	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	7 (0.8)	1 (0.1)	0	0	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	5 (0.5)	0	[redacted]	0	6 (0.7)	0	[redacted]	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	7 (0.8)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	6 (0.7)	1 (0.1)	0	0	7 (0.8)	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	4 (0.4)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
Hypouricaemia	低尿酸血症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Obesity	肥満	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Polydipsia	多飲症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害								
Affect lability	感情不安定	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Agitation	激越	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Anxiety	不安	29 (3.2)	2 (0.2)	[redacted]	0	34 (3.8)	0	[redacted]	0
Attention deficit hyperactivity disorder	注意欠如・多動性障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Bipolar disorder	双極性障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.1)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Depression	うつ病	32 (3.5)	0		0	38 (4.2)	3 (0.3)		0
Dysphoria	不快気分	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Emotional disorder	情動障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Flat affect	感情の平板化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Insomnia	不眠症	67 (7.4)	1 (0.1)	[redacted]	0	61 (6.7)	1 (0.1)	[redacted]	0
Irritability	易刺激性	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Libido decreased	リビドー減退	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Major depression	大うつ病	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Middle insomnia	中期不眠症	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Mood altered	気分変化	4 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Parasomnia	睡眠時随伴症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Stress	ストレス	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Suicide attempt	自殺企図	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Accessory nerve disorder	副神経障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Amnesia	健忘	4 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Ataxia	運動失調	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Burning sensation	灼熱感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	6 (0.7)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	13 (1.4)	1 (0.1)	0	0	8 (0.9)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dizziness	浮動性めまい	104 (11.4)	1 (0.1)	4 (6.3)	0	66 (7.3)	1 (0.1)	2 (2.6)	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	107 (11.7)	0	14 (21.9)	0	38 (4.2)	0	4 (5.3)	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Headache	頭痛	179 (19.6)	2 (0.2)	12 (18.8)	0	152 (16.8)	1 (0.1)	8 (10.5)	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Hyposmia	嗅覚減退	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Lethargy	嗜眠	7 (0.8)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	7 (0.8)	0	0	0	7 (0.8)	0	0	0
Migraine	片頭痛	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Muscle spasticity	筋痙直	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	7 (0.8)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Olfactory nerve disorder	嗅神経障害	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Ophthalmic migraine	眼性片頭痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	20 (2.2)	0	0	0	21 (2.3)	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	2 (0.2)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	8 (0.9)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	29 (3.2)	1 (0.1)	2 (3.1)	0	36 (4.0)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
Presyncope	失神寸前の状態	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.1)	1 (0.1)	[redacted]	0	2 (0.2)	1 (0.1)	[redacted]	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	8 (0.9)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
Syncope	失神	5 (0.5)	3 (0.3)		0	5 (0.6)	2 (0.2)		0
Taste disorder	味覚障害	3 (0.3)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Tremor	振戦	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
VIth nerve disorder	第６脳神経障害	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害								
Amblyopia	弱視	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blepharospasm	眼瞼痙攣	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Dry eye	ドライアイ	11 (1.2)	0	0	0	9 (1.0)	0	0	0
Eczema eyelids	眼瞼湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorder	眼の障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Eye pain	眼痛	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Eyelid cyst	眼瞼嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Eyelid pain	眼瞼痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid sensory disorder	眼瞼知覚障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal disorder	網膜障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal tear	網膜裂孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Scleral disorder	強膜障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	13 (1.4)	0	[redacted]	0	11 (1.2)	0	[redacted]	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Visual impairment	視力障害	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害								
Deafness	難聴	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Ear congestion	耳閉	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Ear pain	耳痛	8 (0.9)	0	0	0	10 (1.1)	0	0	0
Ear pruritus	耳そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
External ear pain	外耳痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Meniere's disease	メニエール病	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Middle ear effusion	中耳滲出液	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Middle ear inflammation	中耳の炎症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.6)	[redacted]	1 (0.1)	0	1 (1.3)	[redacted]
Tinnitus	耳鳴	10 (1.1)	0	2 (3.1)	0	8 (0.9)	0	1 (1.3)	0
Vertigo	回転性めまい	21 (2.3)	1 (0.1)	1 (1.6)	0	25 (2.8)	0	3 (3.9)	0
Cardiac disorders	心臓障害								
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Angina pectoris	狭心症	5 (0.5)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Cardiac disorder	心障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)	[redacted]	[redacted]	0	0	[redacted]	[redacted]
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Coronary artery dissection	冠動脈解離	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Palpitations	動悸	24 (2.6)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	6 (0.7)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害								
Embolism	塞栓症	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Flushing	潮紅	8 (0.9)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Haematoma	血腫	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hot flush	ほてり	72 (7.9)	0	2 (3.1)	0	74 (8.2)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
Hypertension	高血圧	21 (2.3)	5 (0.5)	[redacted]	0	26 (2.9)	9 (1.0)	[redacted]	0
Hypotension	低血圧	10 (1.1)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	19 (2.1)	0	1 (1.6)	0	30 (3.3)	0	4 (5.3)	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Thrombosis	血栓症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Asthma	喘息	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Cough	咳嗽	77 (8.5)	0	3 (4.7)	0	73 (8.1)	0	5 (6.6)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dysaesthesia pharynx	咽頭知覚不全	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Dysphonia	発声障害	5 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	38 (4.2)	2 (0.2)	[redacted]	0	30 (3.3)	0	[redacted]	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	3 (0.3)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hiccups	しゃっくり	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Laryngeal discomfort	喉頭不快感	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Laryngeal inflammation	喉頭の炎症	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	6 (0.7)	0	1 (1.3)	0
Lung disorder	肺障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	8 (0.9)	0	0	0	12 (1.3)	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal ulcer	鼻潰瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	30 (3.3)	0	[redacted]	0	30 (3.3)	0	[redacted]	0
Pharyngeal inflammation	咽頭の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	7 (0.8)	0	0	0	8 (0.9)	0	0	0
Pneumothorax	気胸	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	10 (1.1)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Rales	ラ音	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory symptom	呼吸器症状	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	12 (1.3)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
Rhinorrhoea	鼻漏	6 (0.7)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Sinus disorder	副鼻腔障害	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sinus pain	副鼻腔痛	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal discomfort	腹部不快感	14 (1.5)	0	2 (3.1)	0	5 (0.6)	0	1 (1.3)	0
Abdominal distension	腹部膨満	24 (2.6)	1 (0.1)	0	0	12 (1.3)	0	0	0
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	86 (9.4)	2 (0.2)	[redacted]	0	68 (7.5)	3 (0.3)	[redacted]	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	45 (4.9)	0	4 (6.3)	0	35 (3.9)	1 (0.1)	4 (5.3)	0
Abnormal faeces	異常便	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Anal eczema	肛門湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Anal incontinence	肛門失禁	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Anal inflammation	肛門の炎症	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Anal pruritus	肛門そう痒症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	5 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
Bowel movement irregularity	便通不規則	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Breath odour	呼気臭	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Change of bowel habit	便習慣変化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Cheilosis	口唇症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	84 (9.2)	0	5 (7.8)	0	78 (8.6)	0	7 (9.2)	0
Defaecation urgency	便意切迫	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	3 (0.3)	0	2 (3.1)	0	3 (0.3)	0	3 (3.9)	0
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Diarrhoea	下痢	160 (17.6)	3 (0.3)	9 (14.1)	0	124 (13.7)	3 (0.3)	12 (15.8)	0
Dry mouth	口内乾燥	19 (2.1)	0	0	0	15 (1.7)	0	0	0
Dyschezia	排便困難	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	55 (6.0)	0	[redacted]	0	37 (4.1)	0	[redacted]	0
Dysphagia	嚥下障害	3 (0.3)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Enteritis	小腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Eructation	おくび	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	10 (1.1)	0	0	0	7 (0.8)	0	0	0
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gastric disorder	胃障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gastritis	胃炎	18 (2.0)	0	3 (4.7)	0	6 (0.7)	0	1 (1.3)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal fistula	胃腸管瘻	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	11 (1.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	32 (3.5)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	4 (0.4)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	7 (0.8)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal prolapse	腸管脱	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Lip disorder	口唇障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lip dry	口唇乾燥	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lip exfoliation	口唇上皮剥脱	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lip pain	口唇痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Melaena	メレナ	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	11 (1.2)	1 (0.1)	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Mucous stools	粘液便	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Nausea	悪心	519 (57.0)	7 (0.8)	41 (64.1)	0	212 (23.5)	0	18 (23.7)	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Oesophagitis	食道炎	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	9 (1.0)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Proctitis	直腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Reflux gastritis	逆流性胃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	81 (8.9)	0	14 (21.9)	0	36 (4.0)	0	1 (1.3)	0
Tongue coated	舌苔	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue ulceration	舌潰瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Toothache	歯痛	9 (1.0)	0	0	0	12 (1.3)	0	0	0
Trichoglossia	毛舌症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Vomiting	嘔吐	206 (22.6)	6 (0.7)	23 (35.9)	0	74 (8.2)	0	7 (9.2)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害								
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.2)	1 (0.1)		0	2 (0.2)	0		0
Hepatic pain	肝臓痛	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Alopecia	脱毛症	23 (2.5)	0	0	0	23 (2.5)	0	0	0
Blister	水疱	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dandruff	頭部粃糠疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Dermatitis	皮膚炎	3 (0.3)	1 (0.1)		0	5 (0.6)	0		0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	18 (2.0)	0		0	12 (1.3)	0		0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (0.2)	0		0	0	0		0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0		0	2 (0.2)	0		0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	13 (1.4)	0	[redacted]	0	13 (1.4)	0	[redacted]	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Eczema	湿疹	5 (0.5)	0	2 (3.1)	0	4 (0.4)	0	2 (2.6)	0
Erythema	紅斑	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	4 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
Granuloma annulare	環状肉芽腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	6 (0.7)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Hypertrophic scar	肥厚性瘢痕	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypohidrosis	乏汗症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	1 (0.1)	0	1 (1.3)	0
Keloid scar	ケロイド瘢痕	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0	2 (0.2)	0	1 (1.3)	0
Lichen planus	扁平苔癬	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Lipoatrophy	脂肪組織萎縮症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Madarosis	睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Miliaria	汗疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	3 (0.3)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
Nail disorder	爪の障害	3 (0.3)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nail pitting	爪甲点状凹窩	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Nail ridging	爪線状隆起	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Nail toxicity	爪毒性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Onycholysis	爪甲剥離症	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (0.1)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (0.1)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Petechiae	点状出血	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.1)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	25 (2.7)	1 (0.1)	3 (4.7)	0	37 (4.1)	0	4 (5.3)	0
Psoriasis	乾癬	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Purpura	紫斑	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	13 (1.4)	0	[redacted]	0	16 (1.8)	0	[redacted]	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	27 (3.0)	1 (0.1)	1 (1.6)	0	25 (2.8)	0	5 (6.6)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Seborrhoea	脂漏	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin induration	皮膚硬結	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin toxicity	皮膚毒性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.1)	0	[redacted]	0	8 (0.9)	0	[redacted]	0
Yellow skin	黄色皮膚	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Amplified musculoskeletal pain syndrome	増幅筋骨格痛症候群	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	89 (9.8)	2 (0.2)	2 (3.1)	[redacted]	115 (12.7)	2 (0.2)	5 (6.6)	[redacted]
Arthritis	関節炎	4 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Axillary mass	腋窩腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Back pain	背部痛	62 (6.8)	2 (0.2)	4 (6.3)	0	73 (8.1)	1 (0.1)	6 (7.9)	0
Bone pain	骨痛	24 (2.6)	0	0	0	23 (2.5)	1 (0.1)	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Chest wall haematoma	胸壁血腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Chest wall mass	胸壁腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Coccydynia	尾骨痛	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Fibromyalgia	線維筋痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	3 (0.3)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	8 (0.9)	1 (0.1)	0	0
Joint contracture	関節拘縮	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	5 (0.5)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Limb mass	四肢腫瘤	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Muscle spasms	筋痙縮	15 (1.6)	0	[redacted]	0	10 (1.1)	0	[redacted]	0
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	7 (0.8)	0	0	0	10 (1.1)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	26 (2.9)	1 (0.1)	[redacted]	0	27 (3.0)	0	[redacted]	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (0.3)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (0.2)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	50 (5.5)	1 (0.1)	2 (3.1)	0	49 (5.4)	0	1 (1.3)	0
Neck mass	頚部腫瘤	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Neck pain	頚部痛	15 (1.6)	0	0	0	13 (1.4)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Osteopenia	骨減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	8 (0.9)	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pain in extremity	四肢痛	62 (6.8)	0	[redacted]	0	64 (7.1)	0	[redacted]	0
Pain in jaw	顎痛	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Scoliosis	側弯症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Soft tissue disorder	軟部組織障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tendon disorder	腱障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tendon pain	腱痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	7 (0.8)	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	[redacted]	0	2 (0.2)	0	[redacted]	0
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害								
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Bladder disorder	膀胱障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Bladder spasm	膀胱痙縮	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Chromaturia	着色尿	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎	4 (0.4)	0	[redacted]	0	7 (0.8)	0	[redacted]	0
Dysuria	排尿困難	4 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Haematuria	血尿	3 (0.3)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Micturition disorder	排尿異常	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	4 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	7 (0.8)	0	[redacted]	0	10 (1.1)	0	[redacted]	0
Polyuria	多尿	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Renal colic	腎仙痛	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract pain	尿路痛	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態								
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害								
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Adnexa uteri pain	子宮付属器痛	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Breast discharge	乳房分泌	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast discolouration	乳房変色	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Breast disorder	乳房障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Breast fibrosis	乳房線維化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast haematoma	乳房血腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast inflammation	乳房炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast oedema	乳房浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	28 (3.1)	1 (0.1)	[redacted]	0	36 (4.0)	2 (0.2)	[redacted]	0
Breast proliferative changes	乳房増殖性変化	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast swelling	乳房腫脹	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Breast tenderness	乳房圧痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0	1 (0.1)	0	1 (1.3)	0
Menstruation irregular	不規則月経	3 (0.3)	0	0	0	4 (0.4)	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Ovarian haemorrhage	卵巣出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ovulation pain	排卵痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	8 (0.9)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
Premature menopause	早発閉経	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Uterine pain	子宮痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Uterine polyp	子宮ポリープ	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Vaginal discharge	膣分泌物	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	7 (0.8)	1 (0.1)	0	0	6 (0.7)	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰膣乾燥	11 (1.2)	0	0	0	12 (1.3)	1 (0.1)	0	0
Vulvovaginal inflammation	外陰膣の炎症	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Vulvovaginal pain	外陰膣痛	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.3)	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰膣そう痒症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Adverse event	有害事象	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Asthenia	無力症	23 (2.5)	0	0	0	12 (1.3)	0	0	0
Axillary pain	腋窩痛	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	5 (0.5)	0	[redacted]	0	10 (1.1)	0	[redacted]	0
Chest pain	胸痛	4 (0.4)	1 (0.1)		0	1 (0.1)	0		0
Chills	悪寒	15 (1.6)	0	0	0	10 (1.1)	0	0	0
Cyst	嚢胞	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Facial pain	顔面痛	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Fat necrosis	脂肪壊死	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Fatigue	疲労	366 (40.2)	16 (1.8)	13 (20.3)	0	248 (27.4)	6 (0.7)	4 (5.3)	0
Feeling cold	冷感	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Feeling hot	熱感	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Foreign body reaction	異物反応	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Impaired healing	治癒不良	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Implant site extravasation	埋込み部位漏出	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Implant site scar	埋込み部位瘢痕	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Inflammation	炎症	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	58 (6.4)	1 (0.1)	3 (4.7)	0	44 (4.9)	0	1 (1.3)	0
Localised oedema	限局性浮腫	6 (0.7)	0	[redacted]	0	5 (0.6)	0	[redacted]	0
Malaise	倦怠感	22 (2.4)	0	7 (10.9)	0	10 (1.1)	0	8 (10.5)	0
Medical device site haemorrhage	医療機器使用部位出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Medical device site necrosis	医療機器使用部位壊死	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Mucosal dryness	粘膜乾燥	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	13 (1.4)	0	0	0	11 (1.2)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	25 (2.7)	1 (0.1)	3 (4.7)	0	18 (2.0)	0	3 (3.9)	0
Pain	疼痛	68 (7.5)	0	1 (1.6)	0	74 (8.2)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	3 (0.3)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Pyrexia	発熱	48 (5.3)	1 (0.1)	7 (10.9)	0	41 (4.5)	1 (0.1)	3 (3.9)	0
Swelling	腫脹	3 (0.3)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Thirst	口渇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Withdrawal syndrome	離脱症候群	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Xerosis	乾燥症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査								
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (2.6)	3 (0.3)	4 (6.3)	[redacted]	41 (4.5)	1 (0.1)	3 (3.9)	[redacted]
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (2.5)	2 (0.2)	4 (6.3)		28 (3.1)	2 (0.2)	2 (2.6)	
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.3)	0	1 (1.6)	0	16 (1.8)	0	1 (1.3)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (1.6)	[redacted]	13 (1.4)	0	1 (1.3)	[redacted]
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blood cholesterol decreased	血中コレステロール減少	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	4 (0.4)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	18 (2.0)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Blood folate decreased	血中葉酸減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
CD4 lymphocytes decreased	ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Electrocardiogram T wave inversion	心電図T波逆転	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	2 (0.2)	0	0	8 (0.9)	2 (0.2)	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
High density lipoprotein decreased	高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
High density lipoprotein increased	高比重リポ蛋白増加	3 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Human papilloma virus test positive	ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Low density lipoprotein decreased	低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	62 (6.8)	12 (1.3)	[redacted]	2 (3.1)	15 (1.7)	0	[redacted]	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Mean cell haemoglobin concentration decreased	平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Mean platelet volume increased	平均血小板容積増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Menstruation normal	月経正常	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Monocyte count increased	単球数増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	147 (16.1)	45 (4.9)	21 (32.8)	[redacted]	59 (6.5)	7 (0.8)	8 (10.5)	[redacted]
Neutrophil count increased	好中球数増加	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	36 (4.0)	2 (0.2)	[redacted]	0	12 (1.3)	1 (0.1)	[redacted]	0
Prealbumin decreased	プレアルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Red cell distribution width increased	赤血球分布幅増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Troponin I increased	トロポニンＩ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Very low density lipoprotein decreased	超低比重リポ蛋白減少	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin D decreased	ビタミンD減少	4 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	15 (1.6)	0	2 (3.1)	0	12 (1.3)	0	1 (1.3)	0
Weight increased	体重増加	5 (0.5)	0	[redacted]	0	15 (1.7)	2 (0.2)	[redacted]	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	144 (15.8)	27 (3.0)	23 (35.9)	[redacted]	52 (5.8)	3 (0.3)	10 (13.2)	[redacted]
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症								
Ankle fracture	足関節部骨折	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Cartilage injury	軟骨損傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Contusion	挫傷	4 (0.4)	0	[redacted]	0	12 (1.3)	0	[redacted]	0
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	6 (0.7)	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0
Fracture	骨折	3 (0.3)	0	1 (1.6)	0	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (1.3)	0
Gastrointestinal procedural complication	胃腸処置合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Implantation complication	埋込み合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Incision site complication	切開部位合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Incision site erythema	切開部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Incision site impaired healing	切開部位治癒不良	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Incision site pain	切開部位痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Incision site swelling	切開部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Injury	損傷	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.1)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Post procedural discomfort	処置後不快感	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Post procedural haematoma	処置後血腫	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Post procedural haematuria	処置後血尿	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Postoperative wound complication	術後創合併症	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Procedural complication	処置合併症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	4 (0.4)	0	1 (1.6)	0	9 (1.0)	1 (0.1)	2 (2.6)	0
Radiation associated pain	放射線関連痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	2 (0.2)	0	1 (1.6)	0	3 (0.3)	0	2 (2.6)	0
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	2 (0.2)	0	[redacted]	0	3 (0.3)	0	[redacted]	0
Recall phenomenon	リコール現象	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Scar	瘢痕	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Seroma	漿液腫	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.7)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Skin wound	皮膚創傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Spinal fracture	脊椎骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Suture related complication	縫合関連合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	2 (0.2)	0	[redacted]	0	1 (0.1)	0	[redacted]	0
Ureteric injury	尿管損傷	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Vascular access complication	血管確保合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Wound	創傷	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Wound complication	創合併症	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0
Wound dehiscence	創離開	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	7 (0.8)	1 (0.1)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (0.2)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置								
Oophorectomy	卵巣摘除	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Oophorectomy bilateral	両側卵巣摘出術	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Skin operation	皮膚手術	1 (0.1)	0	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0
Tissue expansion procedure	組織拡張法	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Social circumstances	社会環境								
Alcohol use	アルコール摂取	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0

表 2.7.4.9.13 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (OlympiA 試験) (2021 年 7 月 12 日データカットオフ)

System organ class / Preferred term	System organ class_J / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Olaparib 300mg bd				Placebo bd			
		Overall study population (N=911)		Japan subset (N=64)		Overall study population (N=904)		Japan subset (N=76)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Menopause	閉経	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0
Product issues	製品の問題								
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver 24.0

第 2 部　CTD の概要
一般名：オラパリブ
版番号：[redacted]

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。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
1 背景 5
1.1 肺臓炎 5
1.2 その他の PARP 阻害剤の競合品情報 5
2 臨床試験データ 6
2.1 肺臓炎の発現状況：OlympiA 試験 6
2.2 肺臓炎の発現状況：治療量の併合データ及び主要な試験 6
3 社内安全性データベース 10
3.1 安全性データベース 10
3.2 検索方法及び結果 10
3.3 併用薬、事象発現までの期間、重篤性、転帰 12
3.4 個別症例の評価 14
3.5 死亡に至った症例 20
4 文献調査 21
4.1 検索方法 21
4.2 検索結果 21
5 考察 22
6 結論 24
7 症例叙述 24
8 死亡例の要約 30

表目次

表 1 肺臓炎（グループ化事象：間質性肺疾患の SMQ 狭域用語）の発現状況の要約：OlympiA 試験（安全性解析対象集団） 6
表 2 オラパリブの治療量の併合データ及び主要な試験における肺臓炎の発現状況の要約 8
表 3 オラパリブが投与された患者での肺臓炎の有害事象報告：安全性データベース 10
表 4 オラパリブが投与された患者での肺臓炎の報告の情報源：安全性データベース 11
表 5 肺臓炎の自発報告及び非自発的な情報源から得られる報告の国別件数：安全性データベース 11

表 6　オラパリブ併用投与試験での併用薬の一覧 12
表 7　肺臓炎症例（329 例）の要約：安全性データベース 13
表 8　肺臓炎の発現時期（初回投与から発現までの期間）：安全性データベース 14
表 9　更に検討すべき症例とした肺臓炎症例の要約：安全性データベース 16
表 10　死亡に至った肺臓炎症例の要約：安全性データベース 20
表 11　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース 31

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	乳癌感受性遺伝子
CA	腫瘍抗原
CEA	がん胎児抗原
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CT	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	有害事象共通用語規準
FDA	米国食品医薬品局
FIGO	国際産婦人科連合
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
ICH	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PARP	ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ
PS	Performance status
SMQ	MedDRA 標準検索式

1　背景

1.1　肺臓炎

びまん性実質性肺疾患は、間質性肺疾患又は肺臓炎の総称とされることが多く、臨床的、放射線学的、生理学的、又は病理学的症状が類似しているため同じグループに分類された様々な疾患を含む疾患群である。間質性肺疾患は、特発性であることもあり、様々な疾患、曝露、及び薬剤に関連している場合もある。肺臓炎の主な特定できる原因は、職業及び環境曝露、特に無機又は有機粉塵の曝露、薬剤性肺毒性、及び放射線誘発性肺損傷であった。薬剤性又は放射線誘発性の肺疾患の可能性を除外するには、詳細な全薬剤の治療歴と放射線照射の曝露歴を検討し、時間経過を慎重に評価しなければならない。肺疾患は、薬剤の投与中止後、数週間後から数年後で発現する場合もある。臨床所見は、通常は非特異的であり、咳嗽、発熱、呼吸困難、及び低酸素血症等が認められる。現在のところ、高分解能 CT 検査は、薬剤性肺疾患の有無を評価するのに最も有用な非侵襲的方法である。薬剤性肺臓炎の高分解能 CT 検査の結果は、他の原因によるその他の肺臓炎又は特発性間質性肺炎の結果に類似している。気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄検査は、肺臓炎の有無を確定し、癌性リンパ管症、血管炎、肺胞出血、又は感染病原体による肺炎との鑑別診断に役立つ可能性がある。また、間質性肺疾患の全ての組織病理学的亜型（細胞性又は線維性非特異性間質性肺炎、通常型間質性肺炎様パターン、好酸球性肺炎、器質化、リンパ球性、及び剥離性間質性肺炎、並びに肺肉芽腫）は、薬剤治療の結果として認められる可能性がある（Camus et al 2004）。薬剤性肺臓炎と左室不全、偶発性肺臓炎、又は日和見感染との鑑別は重要である。薬剤の投与中止後に多くの患者で薬剤性肺臓炎が軽減されるが、コルチコステロイド療法がよく行われるため因果関係の評価を複雑にしている（Skeoch et al 2018）。薬剤性肺臓炎の発症機序は、用量依存性毒性及び免疫介在性機序の 2 つに大別される。原因薬剤の投与再開は、より一層診断の助けとなる可能性があるものの、患者を更に危険にさらすのを避けるため、臨床現場では実施されない場合が多い（Matsuno 2012）。

発表された薬剤性間質性肺疾患のシステマティックレビューでは、各薬剤で報告された薬剤性間質性肺疾患の発現割合は、1%未満から 60%近くまでの範囲にわたっていた（Skeoch et al 2018）。ここで浮き彫りになったのは、多くの試験では、医師による自発報告又は行政管理報告に頼っており、陽性症例に対する報告バイアスの影響を受けやすいことであった。更に、症例の定義には、症例報告や試験間に顕著なばらつきが認められ、医師の診断による場合もあれば、放射線学的エビデンスに基づく場合もあり、肺臓炎の定義に固有のばらつきが示されている症例報告もあった。

1.2　その他の PARP 阻害剤の競合品情報

ニラパリブ、rucaparib、及び talazoparib について、検討中の問題に関する参考のため、電子版 Medicines Compendium 及び Physician’s Desk Reference のウェブサイトを用いて、競合品情報を評価した。

ニラパリブの欧州製品概要では、4.8 項「好ましくない作用（Undesirable effects）」に肺臓炎は稀な副作用として記載され、米国添付文書でも、6.2 項「市販後の経験（Postmarketing experience）」に肺臓炎は副作用の一覧に掲載されている。Rucaparib 及び talazoparib の欧州製品概要では、4.8 項「好ましくない作用（Undesirable effects）」に肺臓炎の記載はない。

ニラパリブ、rucaparib、及び talazoparib の欧州製品概要では、4.4 項「特別な警告及び使用上の注意（Special warnings and precautions for use）」に肺臓炎の記載はない。

2　臨床試験データ

2.1　肺臓炎の発現状況：OlympiA 試験

OlympiA 試験は、十分な局所治療及び術前又は術後化学療法（アントラサイクリン系及び／又はタキサン系）を終了した g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の HER2 陰性高リスク原発性乳癌患者を対象に、オラパリブを術後薬物療法として単独投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験である。患者を 1：1 の比率でオラパリブ群又はプラセボ群に無作為割付けし、原疾患の再発が認められるまで治験薬を最大 12 カ月投与した。患者の年齢の中央値は、オラパリブ群 42 歳、プラセボ群 43 歳であった。主要解析のデータカットオフ時点（2020 年 3 月 27 日）で、肺臓炎はオラパリブ群 9 例（1.0%）、プラセボ群 11 例（1.2%）に報告された。OlympiA 試験での肺臓炎の発現状況の要約を表 1 に示す。報告された全ての肺臓炎は、CTCAE グレード 1 又は 2 であり、治験薬の減量に至った事象は認められなかった。事象発現までの期間の中央値は、オラパリブ群 104 日（範囲：30～351 日）、プラセボ群 129 日（範囲：7～390 日）であった。肺臓炎の転帰は、オラパリブ群では、5 例が回復、2 例が未回復、1 例が回復したが後遺症あり、プラセボ群では、9 例が回復、1 例が未回復であり、両投与群の各 1 例で転帰が報告されなかった。

表 1　肺臓炎（グループ化事象：間質性肺疾患の SMQ 狭域用語）の発現状況の要約：OlympiA 試験（安全性解析対象集団）

AE category [a]	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)
Any AE	9 (1.0)	11 (1.2)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	0	0
Any SAE (including events with outcome=death)	3 (0.3)	1 (0.1)
Any AE leading to dose interruption of treatment	3 (0.3)	2 (0.2)
Any AE leading to dose reduction of treatment	0	0
Any AE leading to discontinuation of treatment	1 (0.1)	0

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

Standardised MedDRA query narrow term of pneumonitis consisting of the PTs listed in Table 2.7.4.1.15.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

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

MedDRA Version 23.1.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA query.

第 5 部 3.5.3 項、表 2.7.4.1.15.3.1b から引用（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）

2.2　肺臓炎の発現状況：治療量の併合データ及び主要な試験

オラパリブの治療量の併合データ及び主要な試験における肺臓炎の観察期間及び発現割合の要約を表 2 に示す。SOLO1 試験、SOLO2 試験、PAOLA-1 試験、及び POLO 試験では、肺臓炎の発現割合が対照群と比べオラパリブ群でわずかに高かったが、これらの試験では、患者を 2：1 の

比率で無作為割付けするようデザインされ、オラパリブ群の曝露期間（それに伴う観察期間）が対照群よりも長かったことが、認められた発現割合の違いの説明となっている可能性があった。

オラパリブの治療量の併合データ（3,988 例）では、35 例に肺臓炎の報告があり（表 2）、うち 27 例は CTCAE グレード 1 又は 2、8 例は CTCAE グレード 3 であった。肺臓炎が報告された 35 例中 20 例が非重篤な事象であり、15 例が重篤な事象であった。肺臓炎の転帰は、35 例中 21 例が回復又は軽快、13 例が未回復であった。肺臓炎が報告された 35 例中 13 例では休薬せずにオラパリブの投与を継続し、11 例ではオラパリブの休薬又は減量に至り、9 例ではオラパリブの投与中止に至った。2 例ではオラパリブに対する措置は該当なしと報告された。

全体で、オラパリブの治療量の併合データで報告された肺臓炎の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、非重篤で、投与を中止せずに消失した。併合データで報告された 35 例の肺臓炎のうち、死亡に至った事象はなかった。

表 2　　オラパリブの治療量の併合データ及び主要な試験における肺臓炎の発現状況の要約

Study	Cancer Indication	Olaparib			Comparator [a]		
		Median exposure (months)	Number of patients	Incidence (%)	Median exposure (months)	Number of patients	Incidence (%)
OlympiA Olaparib: N=911 Placebo: N=904	Breast	12.0	9	1.0	12.0	11	1.2
SOLO2 Olaparib: N=195 Placebo: N=99	Ovarian	19.3	3	1.5	5.6	0	0
Study 19 Olaparib: N=136 Placebo: N=128	Ovarian	8.8	1	0.7	4.7	1	0.8
SOLO1 Olaparib: N=260 Placebo: N=130	Ovarian	24.6	5	1.9	13.9	0	0
PAOLA-1 Olaparib/bevacizumab: N=535 Placebo/bevacizumab: N=267	Ovarian	17.3	6	1.1	15.6	0	0
POLO Olaparib: N=90 Placebo: N=61	Pancreatic	6.0	2	2.2	3.7	0	0
PROfound Olaparib: N=256 Investigator's choice of NHA: N=130	Prostate	7.5	5	2.0	3.9	2	1.5
Olaparib monotherapy, combined therapeutic dose pool Olaparib: N=3988	-	NA	35	0.9	NA	NA	NA

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

AE = Adverse event; N = Total number of patients; NA = Not applicable; NHA = New hormonal agent.

データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1、表 14.3.2.32.1、及び表 14.3.2.33（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、POLO 試験の治験総括報告書　補遺 1　表 11.3.1.1 及び表 11.3.2.3（データカットオフ：2020 年 7 月 21 日）、SOLO2 試験の治験総括報告書　補遺　表 14.3.1.1 及び表 14.3.2.2.1（データカットオフ：2020 年 2 月 3 日）、PAOLA-1 試験の治験総括報告書　補遺　表 14.3.1.1.1 及び表 14.3.2.3（データカットオフ：2020 年 3 月 22 日）、SOLO1 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.1 及び表 11.3.2.5（データカットオフ：2018 年 5 月 17 日）、試験 19 の治験総括報告書　補遺 3　表 11.3.1.1.1、表 11.3.2.5.1、及び付録 12.2.7.1.b（データカットオフ：2016 年 5 月 9 日）、OlympiAD 試験の治験総括報告書　表 11.3.1.1、付録 12.2.5.1.1、付録 12.2.7.1.1、及び付録 12.2.7.1.2（データカットオフ：2016 年 12 月 9 日）、SOLO3 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.9.4（データカットオフ：2018 年 10 月 10 日）、PROfound 試験の治験総括報告書　補遺　表 14.3.1.1 及び表 14.3.2.3.1（データカットオフ：2020 年 3 月 20 日）から引用

進行中の試験及び完了した試験での肺臓炎の有害事象を 3 項に示す。

3　社内安全性データベース

3.1　安全性データベース

アストラゼネカ社の安全性データベースには、規制当局の重篤な有害事象の定義に合致するか否かにかかわらない自発報告（例えば、医療関係者、規制当局、文献、患者等からの報告）及び臨床試験での重篤な有害事象の定義に合致する報告まで、全ての有害事象の報告が含まれる。通常、臨床試験での非重篤な有害事象の報告は、臨床データベースにのみ入力される。

3.2　検索方法及び結果

オラパリブ投与に関連した肺臓炎の報告について、安全性データベースの検索を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施し（表 3）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積データを検索対象とした。検索には以下の基本語（MedDRA version 24.0）を用いた：急性間質性肺臓炎、肺胞疾患、肺胞蛋白症、胞隔炎、壊死性胞隔炎、自己免疫性肺疾患、細気管支炎、閉塞性細気管支炎症候群、気腫合併肺線維症、電子たばこあるいはベイピングによる製品使用関連肺傷害（確定）、びまん性肺胞障害、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、特発性肺炎症候群、特発性肺線維症、免疫性肺疾患、間質性肺疾患、肺浸潤、肺陰影、壊死性細気管支炎、閉塞性細気管支炎、胸膜肺実質線維弾性症、肺臓炎、電子たばこあるいはベイピングによる製品使用関連肺傷害（可能性）、進行性塊状線維症、肺線維症、肺壊死、放射線による肺損傷、肺毒性、肺血管炎、放射線胞隔炎、放射線肺線維症、放射線肺臓炎、関節リウマチ関連間質性肺疾患、末梢気道病変、輸血関連急性肺障害。

検索の結果、329 例に 331 件の肺臓炎の有害事象が認められ、その要約を表 4 に示す。

表 3　オラパリブが投与された患者での肺臓炎の有害事象報告：安全性データベース

AE preferred term	AE count	SAE count
肺臓炎	169	142
間質性肺疾患	118	117
肺線維症	16	13
肺浸潤	6	3
細気管支炎	5	3
免疫性肺疾患	5	5
放射線肺臓炎	3	3
胞隔炎	2	2
過敏性肺臓炎	2	1
肺陰影	2	1
肺毒性	2	1
閉塞性細気管支炎	1	1
Total	**331**	**292**

AE = Adverse event; SAE = Serious adverse event.
データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

329 例中 207 例は市販後に報告があり、多くは日本及び米国の症例であった（表 5）。臨床試験では約 3 分の 2 の症例は併用投与試験で報告があり、単独投与試験での報告は 38 例のみであった。詳細は 3.3 項を参照のこと。肺臓炎の報告の情報源を表 4 に示す。

表 4　　オラパリブが投与された患者での肺臓炎の報告の情報源：安全性データベース

Source		Number of cases
Clinical studies	Monotherapy	38
	Combination therapy	84
Non-interventional post-marketing study		68
Spontaneous		139
Total		**329**

データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 5　　肺臓炎の自発報告及び非自発的な情報源から得られる報告の国別件数：安全性データベース

Country	Spontaneous	Solicited	Total
Japan	83	14	97
United States	14	42	56
Italy	8	1	9
France	6	1	7
Germany	3	2	5
Canada	4	0	4
Australia	1	2	3
Poland	3	0	3
Spain	3	0	3
Switzerland	1	2	3
Argentina	0	2	2
Brazil	2	0	2
Belgium	1	0	1
Croatia	1	0	1
Denmark	1	0	1
Finland	1	0	1
Greece	1	0	1
India	1	0	1
Mexico	0	1	1
Netherlands	1	0	1
Norway	1	0	1
Philippines	1	0	1
Portugal	1	0	1
Romania	0	1	1
Singapore	1	0	1
Total	**139**	**68**	**207**

データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.3　　併用薬、事象発現までの期間、重篤性、転帰

オラパリブの併用投与試験での併用薬の一覧を表 6 に示す。

表 6　　オラパリブ併用投与試験での併用薬の一覧

Compound	Count
Durvalumab [a]	19
Pembrolizumab [a]	18
AZD6738	5
Radiotherapy [a]	5
Tremelimumab [a]	5
Bevacizumab	4
Cediranib	4
Doxorubicin	3
Abiraterone [a]	2
Paclitaxel [a]	3
AZD1775	1
AZD2014 (mTORC1/2 inhibitor)	1
AZD5363 (AKT inhibitor)	1
BKM-120 [a]	1
Carboplatin, paclitaxel [a]	1
Cisplatin, gemcitabine [a]	1
Cisplatin, radiotherapy [a]	1
Durvalumab and paclitaxel [a]	1
Durvalumab, paclitaxel [a]	1
Durvalumab, paclitaxel, doxorubicin, cyclophosphamide [a]	1
Durvalumab/tremelimumab [a]	1
Gefitinib [a]	1
Gemcitabine [a]	1
Radiotherapy, ipilimumab, nivolumab [a]	1
Temozolomide	1
Topotecan [a]	1

[a] Compounds with known ILD liability
ILD = Interstitial lung disease; mTORC1/2 = Mammalian target of rapamycin complex 1/2.

性別、年齢、リスク因子（喫煙、ベースライン時の肺疾患又は転移の有無、併存する自己免疫疾患）、重篤性、重症度、事象発現までの期間、治験薬に対する措置、治療、及び転帰の詳細を表 7 に示す。

表 7　　肺臓炎症例（329 例）の要約：安全性データベース

Age (years)	Mean: 62, median: 64 (range 20 - 87), not reported in 74 cases (22.5%). Age groups: • <40 – 8 (2.4%) • 41-50 – 27 (8.2%) • 51-60 – 61 (18.5%) • 61-70 – 83 (25.3%) • 71-80 – 64 (19.5%) • >80 – 12 (3.6%)		
Gender	Male: 50 (15.2%), female: 266 (80.9%), not reported in 13 cases (4.0%)		
Pre-existing risk factors	Smoker: 13, ex-smoker: 18, non-smoker: 39, not reported in 259 cases COPD/asthma/bronchitis: 19 History of ILD or pulmonary fibrosis: 16 Pulmonary metastases: 8 Autoimmune disease (SLE, rheumatoid arthritis, polyarthritis, psoriasis): 7		
Indication	Ovarian cancer	190 (57.8%)	
	Breast cancer	42 (12.8%)	
	Lung cancer	33 (10.0%)	
	Prostate cancer	18 (5.5%)	
	Pancreatic cancer	9 (2.7%)	
	Gastrointestinal cancers	8 (2.4%)	
	Other	11 (3.3%)	
	Not reported	18 (5.5%)	
Grade	Grade 5: 5 Grade 4: 3 Grade 3: 56 Grade 2: 42 Grade 1: 13 Not reported: 212	**Reported seriousness category** (worst category reported)	Important Medical Event: 130 Hospitalisation: 130 Disability: 3 Life-threatening: 10 Fatal: 16 (in addition 2 patients developed fatal respiratory failure) Non-serious: 38
TTO (days)	Mean: 138, median: 93 (range 1 - 838), not reported in 113 cases		
Action taken	Dose reduced: 4 Temporary stop: 53 Discontinued: 159 Dose not changed: 37 Not applicable: 29 Not reported: 47		
Outcome	Died: 16 (in addition 2 patients developed fatal respiratory failure as a consequence of pneumonitis) Not recovered: 48 Recovered: 114 Recovering: 42 Recovered with sequelae: 6 Not reported: 103		

表 7　　肺臓炎症例（329 例）の要約：安全性データベース

Dechallenge	Positive: 123 (including patients with and without active treatment) Negative: 34 Not applicable: 70 Not reported: 102
Rechallenge	Positive: 1 Negative: 5 Not applicable: 162 Not reported: 161

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; ILD = Interstitial lung disease; SLE = Systemic lupus erythematosus; TTO = Time to onset.
データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

多くの患者（215 例中 131 例［60.9%］）で、肺臓炎は初回投与から投与 130 日以内に発現していたが、215 例中 41 例（19.1%）は投与 131 日以降に発現していた。なお、34.7%の患者では事象発現までの期間が報告されなかった（表 8）。

表 8　　肺臓炎の発現時期（初回投与から発現までの期間）：安全性データベース

Time interval (Days)	Number of patients (N=329)
1-28	20
29-56	35
57-84	38
85-112	31
113-130	7
>131	78
not reported	114

データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

123 例中 5 例は、肺臓炎に対する支持療法を受けずに、オラパリブの投与中止後に肺臓炎からの回復又は軽快が認められた。この 5 例のうち 3 例では、病歴、併存疾患、及び診断の詳細についての情報は限られていた。その他の 2 例（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）の要約を表 9 に示す。

なお、20 例では、オラパリブの投与を変更せずに継続して、肺臓炎からの回復又は軽快が認められた。このうち 12 例では治療の詳細は報告されず、7 例ではステロイド及び／又は抗生物質が投与され、1 例は支持療法を受けていなかった。

3.4　　個別症例の評価

安全性データベースの検索の結果、以下の 329 例の肺臓炎が認められた。

- 2 例は、事象が発現したのが投与前の期間であったため、薬剤による可能性とは考えられなかった。

- 45 例では、その他の医学的状態、治療中の疾患／背景因子が、事象の原因である可能性がより高いと判断された。その他の状態とは、喘息、COPD、肺内疾患の進行、悪性胸水、肺臓炎の既往、ニューモシスチス・イロベチイ肺胞炎、及び嘔吐による誤嚥であった。
- 55 例では、併用薬（パクリタキセル、デュルバルマブ、tremelimumab、ペムブロリズマブ、ゲムシタビン、シンバスタチン等）又は放射線療法により、事象の説明が可能であった。
- 20 例では、その他の医学的状態、治療中の疾患／背景因子（COPD、膿胸の既往、既存の低酸素症、肺転移、及び併存する肺内疾患の進行等）、及び併用薬又は放射線療法により、事象の説明が可能であった。
- 201 例では、評価のための関連情報が不足していたか（詳細不明な情報は、病歴、併存疾患、併用薬、診断所見［例えば、画像、臨床検査値、感染症の除外診断］等）、感染症／肺臓炎／塞栓症いずれにも特徴的な CT 所見だが、より正確な診断のための診断検査を実施されなかった。

感染症、肺疾患の進行、又は自己免疫状態といった、その他の主な肺臓炎の原因を除外するため、徹底的な診断検査を行うなど、その他の 6 例を更に検討すべき症例とした。これらの症例の要約を表 9 に示し、詳細な叙述を 7 項に示す。

表 9　　更に検討すべき症例とした肺臓炎症例の要約：安全性データベース

Case ID Age/Gender Country Source	Time to onset (days)	Relevant concomitant medications/ medical history	Diagnostic details	Treatment details	De-challenge/ rechallenge	Causality assessment
[redacted] 4[redacted]/Female Japan Spontaneous	99	None	CT showed diffuse ground-glass opacity in bilateral lungs Histopathological findings by bronchoscopic lung biopsy were thickness of alveolar septa, lymphocyte infiltration, granulomatous histiocyte conglobate in the alveolar space and enlargement of alveolar epithelium Blood culture: no growth BAL culture: no growth of aspergillus. P-ANCA and C-ANCA were <0.5 iU/L, KL-6: 888 U/mL	No treatment was administered	Yes/NR	While pneumonitis was diagnosed 99 days after the first dose, olaparib was discontinued only 43 days later only due to anaemia/pancytopenia. Positive de-challenge with dose discontinuation was noted. No supportive treatment was administered. Infectious and autoimmune workup were negative. The event was considered to be causally related to olaparib treatment by the reporter.
[redacted] 7[redacted]/Female Germany ESR	188	NR	Chest CT: bilateral pneumonitis. Bronchoscopy with biopsy: endobronchial chronic bronchitis; the pathology confirmed chronic inflammation of pulmonary tissue. No underlying infective cause or malignancy was found.	No treatment was administered	Yes/NR	The investigator stated that histology of pulmonary tissue strongly indicating chronic lymphatic inflammation of pneumonitis. There is limited information on medical history, concurrent conditions and detailed description on clinical examinations such as microbiology or autoimmune work-up.

表 9　　更に検討すべき症例とした肺臓炎症例の要約：安全性データベース

Case ID Age/Gender Country Source	Time to onset (days)	Relevant concomitant medications/ medical history	Diagnostic details	Treatment details	De-challenge/ rechallenge	Causality assessment
[redacted] 6[redacted]/Female France Spontaneous	47	none	Chest CT scan showed a diffuse bilateral interstitial pneumonitis relatively symmetrical with ground-glass opacities non-systematised predominant in lung apex fields which was suitable with immune allergic pneumonitis but without specificity. Infection injury like a pneumocystis could not be excluded on CT-scan. PET-CT scan showed diffuse pulmonary hypermetabolism suitable with immune allergic pneumonitis. Infectious work-up was negative, sputum culture was negative. Bronchoscopy: normal internal bronchi aspect. BAL found no germs and intra-alveolar lymphocytosis aspect with CD4 53% and CD8 22%.	The patient received augmentin and ciflox without symptom improvement. No further specific treatment was administered.	Yes/NR	The patient initially received antibiotic treatment without improvement. Olaparib was discontinued 22 days after the diagnosis of pneumonitis, the patient recovered 19 days after discontinuation without further treatment. Infectious work-up was negative. CT scan raised the possibility of pneumocystis infection.

表 9　　更に検討すべき症例とした肺臓炎症例の要約：安全性データベース

Case ID Age/Gender Country Source	Time to onset (days)	Relevant concomitant medications/ medical history	Diagnostic details	Treatment details	De-challenge/ rechallenge	Causality assessment
[redacted] 6[redacted]/Female Japan Spontaneous	43	none	CT: ground-glass opacity BAL: bronchial ciliated columnar epithelium with mild atypia against a background of lymphocytes, neutrophils, and macrophages. No malignant cells. Inflammation findings were observed, but no bacteria were observed on the smear. Spirometry: Restrictive disorder (Percent VC: 69 percent, FEV 1 Percent T: 86 percent). Blood gas: PH: 7.47, pO_2: 74.0, PCO_2: 37.2, HCO_3: 27.1	Ceftriaxone, levofloxacin then IV methylprednisolone then oral prednisolone	NA/NA	ILD was diagnosed 5 days after the last dose. 25 days prior to the diagnosis of ILD the patient was treated for febrile neutropenia and anaemia with meropenem and transfusion.
[redacted] 6[redacted]/Female Japan Spontaneous	124	none	CT showed ‘pneumonia’ image BAL: Lymphocytes predominated. Smear bacteria: negative. Culture: indigenous oral bacteria.	Levofloxacin (no improvement of symptoms) steroid	Yes/NA	Limited information on exact description of the CT findings and viral serology, autoimmune workup to assess causality.

表 9　　更に検討すべき症例とした肺臓炎症例の要約：安全性データベース

Case ID Age/Gender Country Source	Time to onset (days)	Relevant concomitant medications/ medical history	Diagnostic details	Treatment details	De-challenge/ rechallenge	Causality assessment
[redacted] 5[redacted]/Female Japan Spontaneous	151	none	Ground glass opacities appeared in both lungs on CT scan KL-6: 2170 (no units reported) SP-D: 239 ng/mL	The patient was asymptomatic, no treatment was administered. The patient was on continuous prednisolone for unspecified oedema (since [redacted] 20[redacted]).	NA/NA	Olaparib was discontinued 10 days prior event onset due to disease progression. Although the patient was asymptomatic, there is limited information on microbiology work-up to exclude viral or opportunistic infection. The case is confounded by the continuous use of prednisolone and disease progression.

BAL = Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage; C-ANCA = Cytoplasmic staining anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; CD = Cluster of differentiation; CT = Computed tomography; ESR = Externally-sponsored research study; FEV = forced expiratory volume; ID = Identification; ILD = Interstitial lung disease; IV = Intravenous; KL-6 = Krebs von de Lungen-6; NA = Not applicable; NR = not reported; P-ANCA = Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; PET-CT = Positron emission tomography-computed tomography; SP-D = Surfactant Protein-D; VC = vital capacity.
データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

全体で、1 例でオラパリブの投与再開後に肺臓炎の再発が報告され、当該患者（被験者番号：2017SF06223）は、患者からの報告であり、投与再開後に肺臓炎が再発したこと以外は、病歴、リスク因子、病期、診断の詳細、及び肺臓炎に対する治療等の情報は非常に限られていた。

本評価中、オラパリブが投与された 123 例で、オラパリブの投与中止後に肺臓炎又は間質性肺疾患からの回復又は軽快が報告された。患者の大部分（123 例中 78 例［63.4%］）で情報は限られており、41 例では併用薬又は既存／併存の医学的状態が交絡していた。その他の 4 例の要約を表 9 に示す。全体で、オラパリブの投与中止後に事象の回復又は軽快が報告された患者の半数以上（123 例中 69 例［56.1%］）は、肺臓炎に対する治療が交絡していたが、49 例では治療の詳細は報告されず、5 例はオラパリブの投与中止後に回復し、支持治療を必要としなかった。

3.5　死亡に至った症例

死亡に至った 18 例中 8 例は、オラパリブと放射線療法、ドキソルビシン、ノギテカン、アビラテロン、デュルバルマブ、又はペムブロリズマブの併用投与試験で報告があり、2 例はオラパリブの単独投与試験で報告された。その他の 8 例は、自発報告及び非自発的な情報源から得られる報告であった。18 例中 2 例では、肺臓炎は未回復及び転帰不明と報告されたが、両患者（被験者番号：[redacted] 及び [redacted]）は致死的な呼吸不全を発現していた。死亡に至った症例の要約を表 10 に示す。

表 10　死亡に至った肺臓炎症例の要約：安全性データベース

Report source	Monotherapy study: 1 Combination study: 8 Non-interventional post-marketing study: 4 Spontaneous: 5	
Age (years)	Median: 71 (range 43 - 84), not reported in 3 cases	
Gender	Female: 13, male: 5	
Indication	Ovarian cancer	5
	Lung cancer	4
	Breast cancer	4
	Prostate cancer	2
	Thymic carcinoma	1
	Not reported	2
TTO (days)	Median: 101 days (range 9 to 748)	

TTO = Time to onset.
データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

併用投与試験に組み入れられた 8 例のうち、2 例で放射線療法、2 例でドキソルビシン、1 例でノギテカン（欧州製品概要 4.8 項：間質性肺疾患は稀な事象であるが、死亡に至る場合もある）、1 例でアビラテロン（欧州製品概要 4.8 項：アレルギー性胞隔炎は稀な事象である）、1 例でデュルバルマブ（欧州製品概要 4.8 項：間質性肺疾患はあまりみられない事象である）、及び 1 例でペムブロリズマブ（欧州製品概要 4.8 項：肺臓炎はよくみられる事象である）が併用されていた。放射線療法、免疫チェックポイント阻害剤、ノギテカン、及びアビラテロンが併用されていた患者では、併用治療が交絡因子であり、ドキソルビシンが併用されていた 2 例では、既存の喘息、肺臓炎の既往、及び肺線維症の合併が交絡していた。

オラパリブの単独投与試験（OPINION 試験）で報告のあった 5[redacted] 歳女性患者では、オラパリブの最終投与から 25 日後に肺臓炎が発現した。ウイルス血清学的検査を含む微生物学的検査の結果は全て陰性であり、放射線学的所見の詳細は示されなかった。本症例では、腹水も認められ、病勢進行が診断された。卵巣癌、肺臓炎、及び呼吸不全による肺臓炎と診断されてから 1 カ月後に患者は死亡した。

その他の 9 例は市販後報告を受け、うち 2 例では情報が限られていたが、1 例（被験者番号：[redacted]）では、ベースライン時の肺転移、胸水、及び自宅での酸素吸入を要する気管支炎が交絡していた。4 例目の症例では、8[redacted]歳女性（被験者番号：[redacted]）がオラパリブの投与中止から 25 日後に肺臓炎を発現した。本患者は、オラパリブの投与開始前に間質性の肺変化の既往を有しており、シンバスタチンを併用し、直近サイクルではカルボプラチンの治療を受けており、これらは潜在的な交絡因子である。

以上より、オラパリブの曝露、事象発現までの期間、及び臨床所見にパターンは確立できていない。肺臓炎の既往歴があり、既存の肺転移又は肺疾患を有し、併用治療を受けている患者では、死亡に至る肺臓炎の発現リスクが最も高いと考えられる。

4　文献調査

4.1　検索方法

オラパリブ、ニラパリブ、rucaparib、及び／又は talazoparib の使用に関連して、間質性肺疾患の SMQ 狭域用語（MedDRA version 24.0）による検索式を用いて、Embase.com（Embase＋Medline）と InsightMeme Meeting Abstracts データベースの検索を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積期間を検索対象とした。検索対象は、英語で公表された全ての試験報告とし、非臨床データは対象外とした。

4.2　検索結果

検索の結果、2,045 本の論文抄録が特定された。

肺臓炎及びオラパリブについて、日本から症例報告された 34 歳女性では、乳癌に対してオラパリブが合計 42 日間投与され、グレード 2 の貧血によるオラパリブの投与中止から 6 日後に持続性の発熱及び湿性咳嗽が発現した（Suzuki et al 2020）。同日、CT 検査で全肺野にすりガラス陰影が認められた。入院前の臨床経過及び画像所見に基づき薬剤性肺炎と診断された。プレドニゾロン 60 mg/日及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム 1 g/日の投与が開始された。血液検査で β-D-グルカンの上昇が認められた。ニューモシスチス肺炎の可能性も疑われ、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの用量は 6 g/日に増量された。その後の診断の詳細は提供されなかった。7 日後、患者の自覚症状は改善傾向にあった。プレドニゾロンの用量は 30 mg/日に減量された。

肺臓炎の報告データを有する PARP 阻害剤の無作為化比較試験（16 試験、5,771 例）を対象に、メタアナリシスが実施された（Ma et al 2021）。肺臓炎の報告データを有する PARP 阻害剤の無作為化比較試験には、盲検又は非盲検の単独投与試験及び併用投与試験を解析対象とした。併用投与試験の併用薬には、パクリタキセル、アビラテロン、及びゲフィチニブといった、肺臓炎の原因となることが既知の薬剤も含まれた。試験間の結果にばらつきはみられず、対照群と比較して PARP 阻害剤の投与群で肺臓炎リスクの有意な上昇が認められた（Peto 法によるオッズ比は 2.68［95% CI：1.31～5.47］、p=0.007）。肺臓炎の発現割合は、投与群にわたって 0.79%であった。オラパリブが投与された患者で用量ごとのサブグループ解析を実施したところ、FDA の

推奨用量（600 mg/日）と低用量（100 mg 1 日 2 回）のサブグループ間に有意差が認められた。この結果から、PARP 阻害剤における肺臓炎発現に関連するリスク因子は、用量である可能性が示唆された。また、PARP 阻害剤関連の肺臓炎の主な特徴を明らかにするため、FDA の有害事象報告システムデータベースのデータを用いて不均衡解析を実施したところ、PARP 阻害剤関連の肺臓炎を認めた 84 例では、死亡割合は 16%、事象発現までの期間の中央値は 81 日であり、6 カ月以内に発現した有害事象の割合は 87%であった。

5　考察

薬剤性肺臓炎又は間質性肺疾患の発症機序は、十分に解明されていない。既存の肺疾患、PS 不良、進行期又は転移性悪性腫瘍、喫煙、及び胸部放射線照射歴が、高い肺臓炎発現リスクと関連している。薬剤性肺臓炎は臨床的、病理学的、及び放射線画像的に、特異的な特徴はほとんどなく、その他の肺臓炎との区別が難しいため、除外診断で診断される。その他の重要な限界として挙げられるのは、薬剤性肺臓炎には統一された定義がないことであり、文献での肺臓炎症例の定義は、試験によって報告医師の診断による場合もあれば、放射線画像的所見に基づく場合もあった（Skeoch et al 2018）。

現在のところ、オラパリブと肺臓炎との間に潜在的な生物学的－薬理学的妥当性を支持するエビデンスは認められていない。非臨床データでは、オラパリブが肺組織に対して直接的に作用することで誘発された肺毒性のエビデンスは認められなかった。

本概要で実施した文献調査では、日本の学会抄録に間質性肺疾患及びオラパリブに関する 1 例の症例報告が認められたが、診断の詳細な情報は限られていた。また、検索の結果、1 件のレビュー及び主なメタアナリシスが特定され、対照群と比較して PARP 阻害剤の投与群で肺臓炎リスクの有意な上昇が認められた（Ma et al 2021）。このメタアナリシスの結果は、盲検又は非盲検の単独投与試験及び併用投与試験を解析対象としており、統一した肺臓炎の診断基準がない有害事象報告によるものであり、所見に潜在的な限界のある可能性を考慮しなければならない。

治療量の併合データに含めた臨床試験でオラパリブが投与された患者では、肺臓炎は 0.9%（3,988 例中 35 例）の患者で報告され（表 2）、オラパリブの臨床プログラム全体では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 17,923 例中 122 例（粗発現割合は 0.7%）で報告された。全体で、オラパリブの治療量の併合データで報告された肺臓炎の大部分は、重症度が軽度又は中等度、非重篤で、オラパリブの投与を中止することなく消失した。SOLO1 試験、SOLO2 試験、PAOLA-1 試験、及び POLO 試験のオラパリブ群では発現割合が対照群と比較してわずかに高かったが、これらの試験では、患者を 2：1 の比率で無作為割付けするようデザインされ、オラパリブ群の曝露期間（及びそれに伴い観察期間）が対照群よりも長かったことが、認められた発現割合の違いの説明となっている可能性があった。これらの試験に比べて、アストラゼネカ社は以下の理由により、肺臓炎の発現リスクへのオラパリブ寄与の可能性を評価するのに、OlympiA 試験より得られたデータが最も頑健なデータソースであると考える。

1　治療量の併合データ全体の中で試験対象患者数が最も多く（各投与群 900 例以上）、患者の年齢が最も若かった（年齢の中央値：42 歳）。
2　患者はアントラサイクリン系及び／又はタキサン系の術前又は術後化学療法のみを受けていた。
3　患者は 1：1 の比率で各投与群に無作為割付けされた。
4　オラパリブ又はプラセボの曝露期間と観察期間はオラパリブ群とプラセボ群の両投与群でほぼ一致していた。

なお、OlympiA 試験では、肺臓炎の発現割合は、オラパリブ群 1.0%、プラセボ群 1.2%であった。

アストラゼネカ社の安全性データベースで、オラパリブが投与された患者のうち、329 例に肺臓炎又は間質性肺疾患が報告された。約 3 分の 2 の症例（329 例中 207 例［62.9%］）は市販後報告であり、多くは日本及び米国の症例であった。日本では、肺臓炎又は間質性肺疾患はよく認められる疾患であり、以前から、欧米に比べて間質性肺疾患の高い有病率が報告されている。これは、生物学的理由ではなく、コーディングや自発報告といった人為的な要因が示唆されている（Skeoch et al 2018）。約 3 分の 2 の症例で、肺臓炎は初回投与から投与 130 日以内に発現していたが、事象発現までの期間に一貫したパターンは認められなかった。概して、オラパリブが投与された患者では、1 サイクル以上の白金製剤を含む化学療法及びタキサン系の化学療法の前治療歴があった。これらの薬剤も、治療開始後数週間から数カ月以内に肺臓炎を誘発する恐れがあるため（Vahid and Marik 2008）、オラパリブが投与された患者での肺臓炎発現の交絡因子となった可能性がある。患者集団のうち肺癌患者の割合は比較的高く（10.0%）、肺臓炎への高い易罹患性に寄与していると考えられた。臨床試験での約 3 分の 2 の症例（122 例中 84 例［68.9%］）は、併用投与試験での報告であった。最もよく併用された治療は、免疫チェックポイント阻害剤、パクリタキセル、放射線療法、及びベバシズマブであり、概して、オラパリブと併用した治療の多くは、肺臓炎を誘発することが知られていた。本概要で検討した肺臓炎症例の半数以上（329 例中 201 例［61.1%］）では、肺臓炎とオラパリブとの因果関係を評価をするための情報が不足しており、120 例（36.5%）では病歴、併存疾患、及び／又は併用薬といった交絡因子が報告された。感染症、肺疾患の進行、又は自己免疫状態といった他の主な肺臓炎の原因を除外するために徹底的な診断検査等が行われ、更なる検討のために注目すべき症例が 6 例あった。この 6 例中 2 例では、オラパリブの投与中止後に、支持療法を実施することなく、肺臓炎からの回復又は軽快が報告された。なお、20 例では、オラパリブの投与を変更せずに継続して、肺臓炎からの回復が認められ、その他の病因の潜在的な役割が示唆された。死亡に至った症例は複雑で、その多く（18 例中 8 例）は、放射線療法、ドキソルビシン、及びノギテカンとオラパリブの併用投与試験で報告があり、肺臓炎の既往、肺癌又は肺転移、及び喘息といった既存のリスク因子を有していた。これらの報告には、明白で一貫したパターン（曝露、事象発現までの期間、又は臨床所見のパターン）はなかった。

以上より、本概要で検討した肺臓炎の症例では、多くの素因（肺癌及び／又は肺転移、肺の基礎疾患、並びに／又は化学療法の前治療、及び放射線療法）が交絡していた。約 3 分の 1 の症例（329 例中 123 例）では、オラパリブの投与中止後に肺臓炎からの回復又は軽快が報告されたが、大部分の患者は、肺臓炎に対する治療（オラパリブとの因果関係評価の潜在的な交絡因子）も受けていた。2 例では、肺臓炎でよくみられる原因が認められず、オラパリブの投与中止後に肺臓炎からの明らかな回復又は軽快が認められた。また、オラパリブの単独投与の第 III 相臨床試験の大部分では、肺臓炎はグレード 1 又は 2 であったのに対し、肺臓炎に対するリスク因子を有している患者及び／又は肺臓炎を誘発する恐れのある治療を併用していた患者では、より大きな影響を受けることがデータより示唆された。主要な試験では、オラパリブへの曝露期間が長く、2：1 の比率で無作為化されているため、データの解釈が複雑であるものの、明白で一貫した傾向は認められなかった。OlympiA 試験では、1：1 の比率でオラパリブ群又はプラセボ群に無作為割付けされ、曝露期間／観察期間は両投与群でほぼ同じであり、OlympiA 試験で得られた最新データには、投与群間の不均衡は認められなかった。

6　結論

OlympiA 試験の結果として得られた新たな情報を検討し、アストラゼネカ社の安全性データベースで報告された肺臓炎を累積的に検討したところ、オラパリブと肺臓炎のリスクとの因果関係を支持するエビデンスは得られなかった。

2014 年以降、専用の安全性質問票を用いてデータを積極的に収集し、臨床試験及び市販後調査を通して得られたデータの全体から、オラパリブと肺臓炎との因果関係を示唆するエビデンスは得られなかった。オラパリブ単独投与で認められた肺臓炎の大部分は、重症度は低く、非重篤であり、オラパリブのベネフィット・リスクプロファイルに重大な影響を与える可能性は、たとえ因果関係が確立されたとしても、低いことが示唆された。また、新たに医薬品安全性監視活動を行うことにより、これまで収集された以上の肺臓炎のリスクを更に明らかにできる重大なデータは得られないと考えられる。そのため、肺臓炎は、企業中核及び欧州連合の医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクの基準をもはや満たさないと判断されるため、安全性検討事項の一覧から外された。

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

7　症例叙述

被験者番号：[redacted]

D0817C00003 試験（PAOLA-1 試験）に組み入れられた 7[redacted] 歳（28 週 5 日）女性患者について、治験担当医師による報告を受けた。PAOLA-1 試験は、標準的な初回化学療法である白金製剤／タキサン製剤とベバシズマブとの併用療法後に維持療法としてベバシズマブ治療を受けた進行（FIGO 進行期分類 IIIB～IV 期）高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌、卵管癌、又は腹膜癌患者を対象に、オラパリブをプラセボと比較する、無作為化、二重盲検、第 III 相試験である。

病歴の報告はなく、併用薬は、ramipril 及びアムロジピンであった。

投与5ヵ月前*、卵巣癌と診断された。

投与開始日*　及び　投与14日目*　、卵巣癌に対して盲検下で治験薬及びベバシズマブの投与が開始された。

咳嗽及び嗄声がわずかに認められ、患者は病院に来院し、診断検査を受けるため入院した。

投与179日目*　、胸部 CT 検査で両側肺臓炎が認められた。

投与188日目*　、肺臓炎（基本語：肺臓炎）と診断された。　投与189日目*　、生検を伴う気管支鏡検査が実施され、病理学的検査で肺組織の慢性炎症が確認され、気管支内慢性気管支炎を認めた。原因となる感染症や悪性腫瘍は認められず、肺臓炎が疑われる診断を裏付けた。治験担当医師の見解では、肺組織の組織学所見で肺臓炎の慢性リンパ炎が強く示された。

本事象に対する治療は投与されなかった。

本事象を受けて、治験薬及びベバシズマブの投与を中止した。

投与190日目*　、重篤な有害事象は消失したと判断され、患者は退院した。

治験担当医師は、肺臓炎を患者が入院したため重篤と評価し、治験薬との関連性ありと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]

194[redacted]年[redacted]月[redacted]日生まれの女性患者について、医師による自発報告を受けた。

関連する病歴は、喫煙（35 年前に禁煙）及び血栓症（投与16ヵ月前*にポート A カテーテル装置を留置）であった。肺臓炎の既往歴はなく、患者は正常な免疫状態を有していた。併存疾患は、動脈性高血圧及び遺伝性左腎萎縮であった。

併用薬として、ポート A カテーテル装置が留置された血栓症に対して、tinzaparin 1000 IU/日が投与16ヵ月前*から皮下投与された。

投与31ヵ月前*、高異型度漿液性卵巣癌進行期分類 IIIC と診断された。

投与163日前*　～　投与54日前*　、カルボプラチン及びペグ化リポソームドキソルビシンによる直近の化学療法を受けた。

投与開始日*　～　投与71日目*　、オラパリブカプセル剤 400 mg 1 日 2 回が投与された。

投与47日目*　～　投与90日目*　、重度の免疫アレルギー性肺臓炎が認められた。肺臓炎の診断時、肺転移又は癌進行及び肺外症状の徴候は認められなかった。

投与約45日後*、39℃の発熱、乾性咳嗽及び悪心、食物嫌悪、嘔吐が認められた。投与61日目*～投与69日目*　、クラブラン酸カリウム／アモキシシリン水和物及びシプロフロキサシンによる抗生物質治療が行われ、症状の改善は認められなかった。感染症検査及び喀痰培養の結果は陰性であった。

投与68日目*　、生物学的検査の結果、白血球減少症は認められず、リンパ球数は低値（269/mm ）で、血小板数は 104,000 であった。

投与72日目*　、オラパリブの投与を中止した。

投与74日目*　、胸部 CT 検査で、両側びまん性間質性肺臓炎が示され、対応したすりガラス陰影が主に肺尖部に認められた。本所見は、免疫アレルギー性肺臓炎の所見に適合したが、特異的な所見ではなかった。CT 検査で、ニューモシスチス等の感染による損傷の可能性は除外できなかった。

投与86日目*　、PET-CT 検査で肺にびまん性代謝亢進が認められ、免疫アレルギー性肺臓炎の所見に適合し、反応性と思われる代謝亢進性縦隔リンパ節を伴い、脾嚢下に梗塞と考えられる低濃度域が認められた。

投与82日目*　、気管支鏡検査で、気管支内腔の正常所見が認められ、検査結果は正常であった。気管支肺胞洗浄液に細菌は検出されず、肺胞内のリンパ球数増加（CD4：53%、CD8：22%）が認められた。

患者は特に治療を受けなかった。投与162日目*　、胸部 CT 検査ですりガラス陰影の完全な消失が認められた。

投与90日目*　、患者は免疫アレルギー性肺臓炎の発現から約 1 カ月後に回復した。

報告医師は、免疫アレルギー性肺臓炎をオラパリブとの関連性ありと判断した。

被験者番号：[redacted]

4[redacted]歳女性患者（民族不明、身長 156 cm、体重 43 kg）について、第 178 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第 241 回日本呼吸器学会関東地方会の合同学会で発表された文献報告を受けた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

既往歴及び現病歴は、卵巣癌（投与25ヵ月前*～、進行中）、両側卵管卵巣摘除を伴う腹式子宮全摘、大網切除、虫垂切除、骨盤リンパ節郭清、リンパ節郭清、子宮全摘、両側子宮付属器切除（　投与22ヵ月前*　）、輸血（日付未報告）、非喫煙者（日付未報告）、及び胃癌（日付未報告）であった。

これまでに投与されていた薬剤は、卵巣癌に対するカルボプラチン及びパクリタキセル（投与25ヵ月前*～）、卵巣癌に対するベバシズマブ（　投与20ヵ月前*　～）、卵巣癌に対するシスプラチン（　投与84日前*　～　投与28日前*　）であった。　投与108日前*　、アレルギーにより、カルボプラチンの投与を中止した。

併存疾患はなかった。間質性肺疾患の診断時、患者には間質性肺疾患の既往歴はなく、免疫状態異常、肺転移又は癌進行の徴候は認められず、放射線療法（過去／現在）を受けていなかった。

投与14日前*　、CT 検査で完全奏効が確認された。

投与開始日*　、オラパリブの維持療法を開始した。

投与4日目*　、頭痛（非重篤）及び吐き気（非重篤）が認められ、制吐剤が処方された。
投与17日目*　、診察時、鎮痛剤が処方された。　投与19日目*　、頭痛（非重篤）が消失した。投与約90日後*　、発熱及び咳嗽が認められた。

投与75日目*　、X 線検査で肺野の減少は認められなかった。

投与99日目*　、胸部 CT 検査で、両肺にびまん性すりガラス陰影が認められ、患者は呼吸器内科を受診した。気管支鏡下肺生検による組織病理学的所見で、肺胞中隔肥厚、リンパ球浸潤、肺胞腔の肉芽腫性組織球集簇、及び肺胞上皮腫大が認められ、薬剤性肺炎（基本語：間質性肺疾患）が発現した。

投与143日目*　、労作性呼吸困難、咳嗽、及び 38.0°C 台の発熱を伴い、汎血球減少症（基本語：汎血球減少症）が認められた。他病院／科での診察は実施されなかった。ヘモグロビン値は 6.7 g/dL であり、貧血（基本語：貧血）が発現した。薬剤性肺炎が認められた。オラパリブの投与を中止し、患者は治療を受けた。

投与143日目*　、高分解能 CT 検査で、両側の全肺野にすりガラス陰影（淡い浸潤影）が認められた。血液培養で増殖は認められなかった。

投与144日目*　、尿培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。

投与145日目*　、X 線検査で両側の全肺野にすりガラス陰影（淡い浸潤影）が認められた。

投与149日目*　、検査のため、患者は呼吸器内科に入院した。気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄検査で、気管支内腔に異常は認められなかった。B5 より気管支肺胞洗浄を施行し、細胞診は Class II であった。経気管支ランダム肺生検（B8a、B4a、B26）を実施し、病理学的診断の結果は間質性肺炎であった。気管支肺胞洗浄液及び喀痰の培養検査で、アスペルギルスの増殖は認められなかった。

投与150日目*　、2 単位の濃厚赤血球輸血が実施された。　投与152日目*　、患者は退院した。　投与157日目*　、CT 検査ですりガラス陰影の改善傾向が認められた。

投与161日目*　、治療をすることなく、患者は自然に回復し、退院した。投与約158日後*、オラパリブの投与中止から 2 週後、薬剤性肺炎は改善傾向にあった。

投与169日目*　、貧血及び汎血球減少症が消失した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与187日目*　、患者は呼吸器内科に来院（最終来院）した。発熱は軽減し、すりガラス陰影の消失が認められた。薬剤性肺炎は消失した。

オラパリブの投与は　投与143日目*　に中止し、その後に投与は再開されなかった。

投与19日目*　、患者は頭痛の発現から 2 週後に回復し、　投与169日目*　、汎血球減少症及び貧血の発現から 3 週後に回復した。　投与187日目*　、患者は薬剤性肺炎の発現から 2 カ月後に回復した。報告時点で、吐き気は改善傾向にあった。

報告医師は、薬剤性肺炎、貧血、吐き気、汎血球減少症、及び頭痛をオラパリブとの関連性ありと判断した。

報告医師の薬剤性肺炎に対する追加見解：　投与約90日目*　から認められた発熱及び咳嗽は、薬剤性肺炎の随伴症状と判断された。薬剤性肺炎はオラパリブの投与中止後速やかに改善したことから、薬剤性肺炎をオラパリブとの関連性ありと判断した。本事象に対する他の寄与因子はなかった。

被験者番号：[redacted]

6[redacted] 歳女性患者（民族不明、身長 152 cm、体重 43 kg）について、医師による自発報告を受けた。

既往歴及び現病歴は、虫垂炎（投与約39年前*に開始）、糸球体腎炎（投与約29年前*に開始）、高血圧（投与約90ヵ月前*～、進行中）、脂質異常症（投与85ヵ月前*～、進行中）、卵巣癌（　投与32ヵ月前*　～、進行中、子宮全摘、両側子宮付属器切除、骨盤リンパ節郭清、リンパ節郭清を受けた）、非喫煙者、脂質異常症（　投与118日前*　～、進行中）、輸血（日付未報告）、及び大網切除（日付未報告）であった。

投与25日前*　、PS は 1 であった。オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回の投与を開始した。ヘモグロビン値は 8.8 であった。

投与9日前*　、ヘモグロビン値は 8.0 であった。　投与開始日*　、下痢（基本語：下痢）及び 38.0°C 台の発熱が認められ、患者は病院に来院し、発熱性好中球減少症、貧血（ヘモグロビン値：5.2）、及び血小板数減少（血小板数：13,000［単位不明］）のため入院した。メロペネム 1 g 3 回が 8 日間にわたって投与され、6 単位の赤血球輸血及び 10 単位の血小板輸血が実施された。オラパリブの投与を中止した。

投与9日目*　、発熱性好中球減少症、貧血、及び血小板数減少は改善傾向にあった。

投与10日目*　、オラパリブの投与が再開された。

投与12日目*　、貧血（ヘモグロビン値：5.3）が認められ、オラパリブ錠の投与を中止した。4 単位の赤血球輸血が実施された。　投与13日目*　、患者は退院した。

投与18日目*　、発熱のため、患者は病院に来院した。炎症所見は高値であり、X 線検査で肺炎が疑われた。薬剤性間質性肺炎（基本語：間質性肺疾患）が発現した。血中酸素飽和度（SpO_2）は約 93%に低下した。酸素吸入は実施されなかった。セフトリアキソンの投与が開始された。　投与19日目*　、CT 検査ですりガラス陰影が認められ、薬剤性間質性肺炎が疑われた。患者は呼吸器内科を受診した。抗生物質治療がレボフロキサシンに切り替えられた（投与21日目*　まで投与）。

投与20日目*　、気管支肺胞洗浄を施行後、メチルプレドニゾロン 500 mg の投与が開始された（3 日間のセミパルス療法、　投与22日目*　まで投与）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

気管支肺胞洗浄を施行し、細胞診は Class II であった。リンパ球、好中球、及びマクロファージを背景に、気管支に軽度異型を伴う線毛円柱上皮が認められ、悪性細胞は認められなかった。塗抹検査の結果は、グラム陽性球菌（陰性）、グラム陽性桿菌（陽性）、グラム陰性球菌（陰性）、グラム陰性桿菌（陽性）、真菌（陰性）、白血球（4＋陽性）、及び上皮（2＋陽性）であった。炎症所見が認められたが、塗抹標本より細菌は検出されなかった。

呼吸機能検査により拘束性障害（%肺活量は 69%、1 秒率は 86%）が示された。血液ガス検査の結果は、pH が 7.47、pO_2 が 74.0、pCO_2 が 37.2、HCO_3 が 27.1 であった。

貧血（ヘモグロビン値：6.0～6.9）が認められ、4 単位の赤血球輸血が実施された。発熱及び炎症所見は改善傾向にあった。 投与23日目* 、プレドニゾロン 25 mg の経口投与に切り替えた。

投与28日目* 、間質性肺炎は改善傾向にあった。

患者は退院し、外来でプレドニゾロンの用量を漸減した。 投与47日目* 、プレドニゾロンの用量を 15 mg に減量した。 投与56日目* 、プレドニゾロン 12.5 mg を最終投与した。

投与58日目* 、オラパリブの投与中止から 2 カ月後、患者は卵巣癌（原疾患の悪化）により死亡した。剖検は実施されなかった。

報告医師は、貧血の多発、間質性肺炎、発熱性好中球減少症、下痢、及び血小板数減少をオラパリブとの関連性あり、卵巣癌（原疾患の悪化）をオラパリブとの関連性なしと判断した。

報告医師の追加見解：間質性肺炎は、一般的に、薬剤の投与開始から 2～3 週後から 2～3 カ月後に発現するが、本事象も一般的な場合と同じく、オラパリブの投与開始から 1 カ月後に発現した。他の寄与因子として、間質性肺炎の発現前に患者は骨髄抑制に対する治療（抗生物質、輸血）を受けており、これらの治療との因果関係は否定できない。

被験者番号：[redacted]

195[redacted] 年生まれの 6[redacted] 歳女性患者（民族不明、身長 149 cm、体重 38 kg）について、医師による自発報告を受けた。

日付不明日、卵巣癌と診断された。

投与41日前* 、1 サイクル目のパクリタキセル及びカルボプラチン治療が実施された。
投与20日前* 、2 サイクル目のパクリタキセル及びカルボプラチン治療が実施された。アナフィラキシーにより、カルボプラチンの投与を中止した。

オラパリブの適応外使用が報告され、報告用語は「150 mg 1 日 2 回投与」（基本語：適応外使用）であった。

投与開始日* 、オラパリブの投与が開始された。オラパリブ（ 投与114日目* まで投与）による嘔気（基本語：悪心）に対して、プロクロルペラジンメシル酸塩錠 5 mg 1 日 2 回が投与された。 投与51日目* 、オラパリブの用量を 300 mg 1 日 2 回に増量した。

投与約60日目* 、乾性咳嗽が認められた。 投与100日目* 、CT 検査で肺炎像が示された。
投与114日目* 、オラパリブの投与中、重度の貧血（ヘモグロビン値：5.5）で赤血球輸血を受けるため、患者は入院し、輸血が実施された。入院時、体温は 37.4°C であった。その後、37°C 台の発熱が認められ、オラパリブを休薬した。

投与115日目* 、胸部 X 線検査で肺炎も疑われた。喀痰培養では十分な結果は得られなかった。レボフロキサシン水和物の経口投与が開始されたが、症状の改善は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与約100日目*、オラパリブの投与が再開された。 投与118日目* 、報告医師は呼吸器内科に意見を求め、経過及び検査結果から、オラパリブによる薬剤性肺炎が疑われた。

投与124日目* 、気管支肺胞洗浄の結果、リンパ球比率が高かった。細菌の塗抹検査の結果は陰性で、培養検査で口内常在細菌が認められた。抗生物質に対する応答はなかった。薬剤性間質性肺炎（基本語：間質性肺疾患）と診断された。発熱が認められ、患者は治療のため入院した。

オラパリブの投与を中止した。 投与125日目* 、ステロイド療法が開始された。 投与144日目* 、ステロイドの用量を漸減し、症状の再発は認められず、患者は退院した。

投与429日目* 、ステロイド療法の効果が認められ、間質性肺炎が消失した。ステロイド療法を完了した。重度の貧血は 投与115日目* に消失した。

報告医師は、患者が入院したことから間質性肺炎及び重度の貧血を重篤と評価し、嘔気、間質性肺炎、及び重度の貧血とオラパリブとの因果関係に合理的な可能性があると判断した。

被験者番号：[redacted]

5[redacted]歳女性患者（民族不明、身長 160 cm、体重 49 kg）について、医師による自発報告を受けた。

既往歴及び現病歴は、腋窩リンパ節郭清（ 投与1292日前* に開始）、乳房切除（投与1292日前* に開始）、脳転移（ 投与761日前* ～、進行中）、放射線療法（ 投与749日前* ～ 投与747日前* ）、全脳放射線療法（ 投与41日前* ～ 投与28日前* ）、肝転移（ 投与4日前* ～、進行中）、乳癌（進行中）、元喫煙者（日付未報告）、及びアルコール摂取（日付未報告）であった。

患者に、アレルギー歴、副作用歴、呼吸器専門医の診察、間質性肺疾患の既往歴、免疫状態異常、間質性肺疾患診断時の肺転移及び／又は癌進行の徴候、呼吸器系以外の合併症／症状／徴候の報告はなかった。X 線検査、気管支鏡検査、間質性肺疾患発現時の培養検査（気管支肺胞洗浄液、血液、喀痰、及び尿）、気管支肺胞洗浄検査、肺生検、肺機能検査（呼吸機能検査及び動脈血液ガスの測定）は実施されなかった。

併用薬は、浮腫に対するプレドニゾロン（ 投与756日前* ～）、胃潰瘍予防のためのボノプラザンフマル酸塩（ 投与756日前* ～）、てんかんに対するラコサミド（ 投与280日前* ～）であった。これまでに投与されていた薬剤は、乳癌に対するドセタキセル（ 投与1476日前* ～ 投与1413日前* ）、シクロホスファミド（ 投与1392日前* ～ 投与1329日前* ）、フルオロウラシル（ 投与1392日前* ～ 投与1329日前* ）、エピルビシン塩酸塩（ 投与1392日前* ～ 投与1329日前* ）、パクリタキセル（ 投与266日前* ）、及びベバシズマブ（ 投与266日前* ～ 投与191日目* ）であった。

投与開始日* 、乳癌に対してオラパリブ 300 mg 1 日 2 回の経口投与を開始した。

投与82日目* 、CT 検査で肝転移の減少が認められた。

投与113日目* 、CEA 値及び CA 15-3 値の上昇が認められた（CEA 値：6.9、CA 15-3 値：43.1）。

投与141日目* 、CEA 値及び CA 15-3 値は更に上昇し（CEA 値：8.0、CA 15-3 値：57.0）、（予想どおり）病勢進行と評価され、オラパリブの投与を中止した。

投与151日目* 、原疾患評価のための CT 検査で、両肺にすりガラス陰影が認められたが、発熱、咳嗽、及び呼吸困難はみられなかった。 投与151日目* 、間質性肺炎（基本語：間質性肺疾

*新薬承認情報提供時に置き換え

患）が認められた。抗生物質は投与されず、患者は経過観察となった。酸素吸入は実施されなかった。

投与180日目* 、CT 検査で両肺のすりガラス陰影の消失が認められたが、原疾患の悪化はみられなかった。間質性肺炎は改善傾向にあった。

投与235日目* 、CT 検査で同様の所見が認められ、追跡調査観察のみが実施された。

プレドニゾロン投与に関連した日和見感染は認められなかったため、本事象は、オラパリブ錠に関連した薬剤性肺炎と判断された。

報告時点で、間質性肺炎は改善傾向にあった。

報告医師は、間質性肺炎を医学的に重要であるため重篤、オラパリブとの関連性ありと判断した。

報告医師の間質性肺炎に対する見解：本症例では、すりガラス陰影が認められ、感染症の徴候（発熱、咳嗽等）はみられなかった。抗生物質を投与せず、オラパリブ錠の投与中止により改善が確認された。したがって、本事象は、オラパリブに関連した薬剤性肺炎と判断された。

8　死亡例の要約

死因として報告された肺臓炎の一覧を表 11 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
[redacted]/ 7[redacted]	Non-AstraZeneca sponsored study (D0810C00070) - Combination with radiotherapy	NSCLC	Ex-Smoker - smoked for 30 years from 27 to 57 years, smoked 20 cigarettes per day Pre-treatment CT-scan showed interstitial changes in all lung fields of right lung and lower lobe and basal in upper lobe of left lung	CT scan: specific/atypical for radiation pneumonitis based on the presence of pulmonary abnormalities in the contralateral, low-dose irradiated lung BAL: fungus negative, PCR negative, culture negative, herpes simplex type 1 and 2 was negative. Repeated BAL 7 days later: herpes simplex type 1 positive and stenotrophomonas maltophilia positive	31/68	Certainly related to radiotherapy and probably related to olaparib	The patient also developed oesophagitis at the same time. Examinations at autopsy confirmed the clinical findings.
[redacted]/ 8[redacted]	Non interventional post marketing study (D0816R00009)	Ovarian cancer	No concurrent pulmonary disease, no radiotherapy, patient was a non-smoker. Patient was on long term simvastatin (7 years - SmPC: *cases of ILD have been reported with some statins, including simvastatin, especially with long*	CT thorax native and resulted in course of the pre-examination on Dec-2016 frosted-glass-like turbidity of the right lung with interlobular septa and beginning fibrotic lung structure changes. Beginning fibrotic lung structure changes also detected in the region	87/113	Related to olaparib	Autopsy details were not reported.

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
			term therapy). She was hospitalised 3 weeks prior event onset due to influenza, blood cultures were negative.	of the left upper lobe sub-pleural. Compared to the pre-examination new mediastinal shift to the right side in terms of volume reduction. Mediastinal and hilar lymph nodes are emphasised. Diagnosis is consistent with interstitial pneumonia. There was no cancer progression at the time of diagnosis of ILD. Lung biopsy was not performed.			
[redacted]/ 5[redacted]	Non-AstraZeneca sponsored study (D0810C00070) - Combination with radiotherapy	NSCLC	NR	NR	NR/367	Related to radiotherapy	Since patient experienced pneumonitis 11 months after last dose and pulmonary haemorrhage a year after last dose of radiotherapy, causal relationship between events and radiotherapy is unlikely.
[redacted]/ 8[redacted]	AstraZeneca sponsored study (D081DC00008) - Combination therapy - abiraterone	Prostate cancer	History of interstitial pneumonitis, fibrosing alveolitis	Pulmonary scan revealed pulmonary fibrosis Grade 3. Ground-glass opacities were noted leading to a differential diagnosis	344/342	Related to olaparib	Corticosteroids were given with vancomycin, clarithromycin, and finally meropenem. Progression was marked from a cardiovascular

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
				between acute lung oedema and an ARDS phenomena accompanied by fibrosis. Sputum culture showed Klebsiella pneumonia, CMV positivity was also revealed.			viewpoint, transition into atrial fibrillation, from a respiratory viewpoint, a refractory hypoxemia, acute renal insufficiency, and PCR CMV positive-treatment with ganciclovir 130 mg. The patient died 9 days after diagnosis. Autopsy: death was probably due to ILD with infectious origin.
[redacted]/ 6[redacted]	AstraZeneca sponsored study (D0810L00001) - Combination therapy - doxorubicin	Breast cancer	Asthma, pulmonary metastases, pericardial effusion, pleural effusion, dyspnoea	No CT scan, microbiology workup was reported.	25/36	Related to olaparib and doxorubicin	The patient was treated with IV antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid and clarithromycin oral) and oxygen on to which she responded. The response was based on blood values (CRP). The patient had very severe dyspnoea. There were no signs of thrombosis, bleeding in patient. Four days after diagnosis her condition deteriorated, and she refused to be intubated and died. Autopsy: locally advanced,

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
							multifocal, metastasising and moderately differentiated adenocarcinoma of the middle lobe of the lung, diffuse alveolar-wall lesion, in development. Suppurating bronchial pneumonia.
[redacted]/ 7[redacted]	AstraZeneca sponsored study (D0810L00001) - Combination therapy - doxorubicin	Small cell lung cancer	History of pneumonitis and chronic current pneumonitis, pulmonary fibrosis, mediastinal radiotherapy on unknown dates	CT scan: Marked subpleural fibrosis in part of the lobe, with honeycombing and traction bronchiectases. Striate scars on the pulmonary parenchyma. Paraseptal emphysema in the left lobe, with subpleural fibrotic components in the base. Solid-seeming, suprahilar consolidation on the right side, increasing in size and bordering on the diagonal interlobar space; present size 28×27 mm, previously 28×18 mm, which could indicate a recurrence of the	81/89	Related to olaparib and doxorubicin	IV amoxicillin/ clavulanic acid and clarithromycin were started, after no effect, the treatment was changed to intravenous imipenem/cilastatin, then IV trimethoprim/ sulfamethoxazole and steroids. Due to no response to the treatment, the patient died on [redacted] [redacted] 20[redacted]. The study investigator considered nothing in medical history that predisposed patient to such a resistant to antibiotics and fatal pneumonitis. The causes of death were pulmonary insufficiency and right ventricle decompensation

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
				tumour. Opinion: pneumonia of the right lung; differential diagnosis: lymphangitis carcinomatosis. Sputum and blood cultures showed no bacterial growth.			caused by event of pneumonitis.
[redacted]/ 4[redacted]	AstraZeneca sponsored study (KU36-93) - Combination therapy - topotecan	Thymic carcinoma	Radiotherapy (30 GY in 13 sessions) for mediastinum 6 months prior study enrolment concurrent mediastinal and pleural metastases smoker (10-20/day currently)	Initially pneumonitis thought to be infective in origin. No improvement with antibiotics and steroids (30 mg prednisolone daily) steroid dependent and review of scans suggested drug induced alveolitis improving with high dose steroids. The patient did remain off the drug, she had better breathing and the steroids were continued to reduce.	758/748	Related to olaparib but also due to disease progression	Two months after diagnosis the patient died due to dyspnoea, carcinomatosis, and carcinoma of thymus. Post mortem examination showed extensive lymphangitis carcinomatosis of both lungs and extensive infiltration of the lung parenchyma by carcinoma.
[redacted]/ 7[redacted]	Non-AstraZeneca sponsored study - combination	NSCLC	The patient had concurrent pleural effusion and productive cough.	COVID-19 negative, Acinetobacter negative. Blood cultures were initially negative 3 days later showed	42/42	Related to pembrolizumab, unrelated to olaparib	The patient was admitted to ICU due to worsening of dyspnoea and blood oxygen saturation of 66%. Treatment with

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
	therapy with pembrolizumab			gram positive Staphylococcus. Bronchoscopy was not performed. Echocardiogram was normal. Doppler ultrasonography showed venous thrombosis of the gastrocnemic veins, soleus and middle third of the posterior tibial vein. Chest angio-tomography showed ground-glass opacity, no signs of acute pulmonary thromboembolism were observed.			azithromycin, ceftriaxone, dipyrone and oseltamivir then methylprednisolone was started.
[redacted]/ 7[redacted]	AstraZeneca sponsored study (KU36-93) - Combination therapy - durvalumab	Triple negative breast cancer	The patient had complex pulmonary medical history, including asthma, empyemectomy, Mycobacterium avium infection and bronchiectasis. Approximately one month prior event onset the patient received radiotherapy	X-ray and CT imaging showed consistent with pneumonia, possibility of malignant pleural effusion.	224/232	Unrelated to both olaparib and durvalumab	The patient died 8 days after the diagnosis of pneumonitis.

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
			to right supraclavicular lymph node.				
[redacted]/ 5[redacted]	AstraZeneca sponsored study of olaparib monotherapy (OPINION)	Ovarian cancer	None relevant reported The patient was a smoker.	Chest CT: showed small hiatal hernia, a small amount of pleural fluid on the right and small lymph nodes in the axilla on the right. Bronchial washing virology results were negative for parainfluenza all types, RT-PCR; herpes simplex type 1 PCR; CMV, influenza A, B RSV; human metapneumovirus and adenovirus. Cytological findings: simple squamous epithelium cells; in some of them, responsive changes were observed, respiratory cells, leukocytes and macrophages. In a silver staining test, no P.C. corpuscles were	223/264	Related	The event occurred 25 days after the last dose. The patient presented with symptoms with dry cough and bilateral leg oedema. The patient was hospitalised for ascites and during hospitalisation saturation dropped to 74%. The patient was also diagnosed with disease progression 17 days after the diagnosis of pneumonitis.

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
				observed. Fungal hyphae and spores were observed. Legionella PCR, aspergillus PCR and Pneumocystis jirovecii PCR were not found. Echocardiogram: pulmonary hypertension secondary to pulmonary failure. BNP was normal.			
[redacted]/ NR	Spontaneous	NR	NR	NR	NR	NR	Patient died due to pneumonitis developing into respiratory insufficiency.
[redacted]/ 6[redacted]	Spontaneous	Breast cancer	About 2 months prior starting olaparib: home oxygen therapy was started for multiple lung metastases and difficulty breathing due to pleural effusion, 2 weeks prior starting olaparib: bronchitis ECOG: 2 at baseline	Bacterial pneumonia was suspected, levofloxacin was started. Four days later definitive diagnosis was made as ILD based on imaging. Steroid pulse therapy was recommended as levofloxacin was ineffective, but it could not be given as the patient requested	47/48	related to olaparib	Not being able to perform steroid pulse therapy when recommended was considered one of the contributing factors to the reason why the patient's condition was exacerbated. An autopsy was not performed.

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
				hospitalisation in another hospital.			
[redacted]/ 6[redacted]	Spontaneous	Prostate cancer	NR	NR	48/49	NR	The patient died 2 days after diagnosis, developed severe respiratory failure.
[redacted]/ NR	Spontaneous	Breast cancer	Known lung metastases	NR	NR/NR	NR	On an unknown date, patient died and the doctor believed the reason to be pneumonitis.
[redacted]/ 7[redacted]	Spontaneous	Ovarian cancer	NR	NR	13/9	NR	On an unknown date the patient was treated with steroid and had a video assisted thoracotomy due to pneumonitis. The patient had a bleed but did not accept a blood transfusion. The patient died due to pneumonitis. It was unknown if an autopsy was performed.
[redacted]/ 6[redacted]	Solicited	Ovarian cancer	None reported	NR	NR/NR	Related	The patient had a syncopal episode with emesis and aspiration was presumed. Despite multiple antibiotics and steroids, the patient continued to decline. The cause of death was pneumonitis,

表 11　　死因として報告された肺臓炎の一覧：安全性データベース

Case ID/ age	Source	Indication	Relevant medical history/ concurrent condition/ concomitant medication	Diagnostic workup	Time on olaparib/ TTO (days)	Investigator/ reporter causality	Comment
							ARDS and aspiration pneumonia.
[redacted]/ NR	Spontaneous	Breast cancer	NR	NR	49/NR	Related	The patient died from the event of aspiration pneumonia, ARDS, and pneumonitis.
[redacted]/ 6[redacted]	Spontaneous	Ovarian cancer	None relevant	NR	20/NR	Related	The diagnosis of pneumonitis/aspiration pneumonia versus ARDS was raised.
[redacted]/ 7[redacted]	Solicited	NR	NR	NR	NR/NR	NR	

ARDS = Acute respiratory distress syndrome; BAL = Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage; BNP = Brain natriuretic peptide; CMV = cytomegalovirus; COVID-19 = Coronavirus disease; CT = Computed tomography; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ICU = Intensive care unit; ID = Identification; ILD = Interstitial lung disease; IV = Intravenous; NR = Not reported; NSCLC = Non-small cell lung cancer; PCR = Polymerase chain reaction; RSV = Respiratory syncytial virus; RT-PCR = Real-time polymerase chain reaction; SmPC = Summary of Product Characteristics; TTO = Time to onset.
データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

第 2 部　CTD の概要
一般名：オラパリブ
版番号：[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。

参考文献

Andersen et al 2004

Andersen PK, Hansen MG, Klein JP. Regression analysis of restricted mean survival time based on pseudo-observations. Lifetime Data Anal. 2004;10(4):335-50.

Antoniou et al 2003

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

Bianchini et al 2016

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

Camus et al 2004

Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med. 2004;25(3):479-519.

Cardoso et al 2009

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

Cella et al 2002

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

CHMP Guideline 2010

Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI). EMEA/CHMP/SWP/150115/2006. 24 June 2010. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094591.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;137(3):386-91.

Coleman et al 2017

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

Cortazar et al 2014

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

ECIS 2020

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

EMA Guidance 2012

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

Evans et al 2016

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

FDA Guidance 2009

Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009. Available from URL: https://www.fda.gov/media/116737/download

FDA Guidance 2018

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

FDA Guidance 2020

FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. March 2020. Available on line at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency

Glimm et al 2010

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

González-Martín et al 2019

González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-402.

Gooley et al 1999

Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. Stat Med. 1999;18(6):695-706.

Haffty et al 2006

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

Hammond et al 2010

Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Clin Oncol. 2010;28(16):2784-95.

Hudis et al 2007

Hudis CA, William E, Barlow JP, Costantino RJ, Gray KI, Pritchard J-AW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol. 2007;25(15):2127-32.

Jeruss et al 2008

Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Staging of breast cancer in the neoadjuvant setting. Cancer Res. 2008;68(16):6477-81.

Kristeleit et al 2016

Kristeleit RS, Shapira-Frommer R, Oaknin A, Balmaña J, Ray-Coquard IL, Domchek S, et al. Clinical activity of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from Study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2) [abstract]. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 6):856O.

Kuchenbaecker et al 2017

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-16.

Kurian et al 2019

Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. J Clin Oncol. 2019;37(15):1305-15.

Lin et al 2008

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

Litton et al 2016

Litton JK, Blum JL, Im Y-H, Martin M, Mina L, Roché H, et al. EMBRACA: a phase 3, open-label, randomized, parallel, 2-arm international study of the oral PARP inhibitor talazoparib (BMN 673) versus physician’s choice in *BRCA* mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer [abstract]. AACR; Cancer Res. 2016;76(Suppl 4):OT1-03-16.

Ma et al 2021

Ma Z, Sun X, Zhao Z, Lu W, Guo Q, Wang S, et al. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials and a pharmacovigilance study of the FAERS database. Gynecol Oncol. 2021;162(2):496-505.

Masuda et al 2017

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

Matsuno 2012

Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. Respir Res. 2012;13(1):39.

Mavaddat et al 2012

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

McCormick and Swaisland 2017

McCormick A, Swaisland H. *In vitro* assessment of the roles of drug transporters in the disposition and drug-drug interaction potential of olaparib. Xenobiotica. 2017;47(10):903-15.

Mirza et al 2016

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

Mittendorf et al 2011

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

Montan et al 2018

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

NCCN Guidelines 2021a

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5. 2021. https://www.nccn.org/guidelines/category_1

NCCN Guidelines 2021b

NCCN Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment Breast, Ovarian, and Pancreatic Cancer. Version 1. 2022. https://www.nccn.org/guidelines/category_2

NCCN Guidelines 2021c

NCCN Guidelines. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1. 2021. https://www.nccn.org/guidelines/category_2

Nielsen et al 2004

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

O'Shaughnessy 2005

O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2005;10(Suppl 3):20-9.

Richards et al 2015

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.

Robson et al 2017

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

Rosen et al 1989

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

Siegel et al 2021

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

Skeoch et al 2018

Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. J Clin Med. 2018;7(10):356.

Song et al 2020

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

Sung et al 2021

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.

Suzuki et al 2020

Suzuki H, Oshino T, Hagio K, Takeshita T, Yamashita H. [Interstitial pneumonia caused by olaparib during treatment of breast cancer-a case report]. Gan To Kagaku Ryoho. 2020;47(9):1351-3.

Tan et al 2008

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

Tutt et al 2021

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

US Department of Health and Human Services 2020a

US Department of Health and Human Services. Interim Guidance for Patients on Clinical Trials Supported by the NCI Cancer Therapy Evaluation Program and the NCI Community Oncology Research Program

(NCORP). 13 March 2020 [cited 22 April 2021]. Available from: https://ctep.cancer.gov/content/docs/Memorandum_on_Interim_Guidance_for_Clinical_Trial_Activities_Affected_by_the_Novel_Coronavirus-3-13-2020.pdf

US Department of Health and Human Services 2020b

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

Vahid and Marik 2008

Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest. 2008;133(2):528-38.

Wesolowski et al 2007

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

Winter et al 2016

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

第 2 部　CTD の概要

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

2.7.6　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

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 7
2.7.6.2 個々の試験の概要 8
2.7.6.2.1 十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク原発乳癌患者にオラパリブを術後薬物療法として投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同第 III 相試験［国際共同試験］（D081CC00006 試験［OlympiA 試験］） 8
2.7.6.2.1.1 試験方法 8
2.7.6.2.1.2 試験成績 18
2.7.6.2.1.2.1 症例の内訳 18
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 21
2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果 24
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果 44
2.7.6.2.1.2.5 安全性の結果 44
2.7.6.2.1.3 結論 70

表目次

表 1 臨床試験一覧 7
表 2 試験方法の概略（OlympiA 試験） 8
表 3 人口統計学的特性（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 21
表 4 ベースライン時の疾患特性（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 23
表 5 浸潤性疾患のない生存期間の解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 25
表 6 浸潤性疾患のない生存期間の解析：中間解析（Mature cohort）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 26
表 7 浸潤性疾患のない生存期間の感度解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 29
表 8 遠隔無病生存期間の解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 34
表 9 全生存期間の解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 36
表 10 後治療（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 37

表 11 二次性悪性腫瘍の発現（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 38
表 12 IDFS、DDFS、及び OS の補助的解析（FAS：Myriad g*BRCA*m 集団）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 39
表 13 6 カ月及び 12 カ月時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（反復測定混合モデル、PRO 解析対象集団）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 41
表 14 曝露期間（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 45
表 15 累積曝露量（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 46
表 16 有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 47
表 17 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 49
表 18 CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 55
表 19 死亡の要約（FAS）（OlympiA 試験） 59
表 20 原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 60
表 21 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 62
表 22 治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 64
表 23 治験薬の休薬に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 66
表 24 治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験） 67

図目次

図 1 試験のフローチャート（OlympiA 試験） 17
図 2 症例の内訳（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 19
図 3 浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 26
図 4 浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier プロット（Mature cohort）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 28
図 5 浸潤性疾患のない生存期間のサブグループ別フォレストプロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 32
図 6 遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 35

図 7 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 37
図 8 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量（PRO 解析対象集団：術前化学療法を受けた患者）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 42
図 9 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量（PRO 解析対象集団：術後化学療法を受けた患者）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ） 43

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
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
AML	急性骨髄性白血病
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BRCA	乳癌感受性遺伝子
CI	信頼区間
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPS&EG	臨床病期（CS）、エストロゲン受容体状態（E）、核グレード（G）及び治療後の病理的病期（PS）－疾患スコア評価システム
CT	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロム P450
DCO1	2020 年 3 月 27 日：OlympiA 試験の主要解析のデータカットオフ
DCO2	2021 年 7 月 12 日：安全性最新報告での OlympiA 試験のデータカットオフ
DDFS	遠隔無病生存期間
eCRF	電子症例報告書
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 item module
ER	エストロゲン受容体
FACIT-Fatigue	慢性疾患治療の機能評価－疲労感スケール
FAS	最大解析対象集団
g*BRCA*	生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	ハザード比
HRQoL	健康関連の生活の質
IDFS	浸潤性疾患のない生存期間
IHC	免疫組織化学
ISH	*in situ* ハイブリダイゼーション
ITT	Intention-to-treat
MDS	骨髄異形成症候群
MMRM	反復測定混合モデル
MRI	磁気共鳴画像診断
OS	全生存期間
PARP	ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ
pCR	病理学的完全奏効
PET	陽電子放出断層撮影

略語及び専門用語	用語の説明
PgR	プロゲステロン受容体
PRO	患者の自己評価による医療効果
QoL	生活の質
RMST	Restricted mean survival time
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
ULN	基準値上限

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	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	D081CC00006 （OlympiA） 日本他 計 23 ヵ国	5.3.5.1.1	有効性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設国際共同	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 1,836 例 （オラパリブ群 921 例、プラセボ群 915 例）	十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の高リスク原発乳癌患者	最大 12 カ月	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、*BRCA*：乳癌感受性遺伝子、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、OS：全生存期間

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク原発乳癌患者にオラパリブを術後薬物療法として投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同第 III 相試験［国際共同試験］（D081CC00006 試験［OlympiA 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（OlympiA 試験）

項目	内容
試験の課題	十分な局所治療及び術前又は術後化学療法を終了した生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク原発乳癌患者に対する術後薬物療法としてのオラパリブの有効性と安全性を評価する無作為化二重盲検並行群間比較プラセボ対照多施設共同第 III 相試験
試験の目的	主要目的 オラパリブによる術後薬物療法が IDFS に与える効果を検討する。 副次的目的 • オラパリブによる術後薬物療法が OS に与える影響を検討する。 • オラパリブによる術後薬物療法が DDFS に与える影響を検討する。 • オラパリブによる術後薬物療法が対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、及び二次性腹膜癌の発現に与える影響を検討する。 • オラパリブによる術後薬物療法が FACIT-Fatigue 及び EORTC QLQ-C30 を用いた PRO に与える影響を評価する。 • *BRCA* に病的変異又は病的変異が疑わ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。*BRCA* 遺伝子変異の特定には、現在の及び将来開発される可能性のある *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。 • オラパリブによる術後薬物療法を受けた患者の（血漿中）オラパリブ曝露量を評価する。 安全性に関する目的 オラパリブによる術後薬物療法の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同第III相試験であり、十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者を対象に、オラパリブを術後薬物療法として最大 12 カ月投与したときの有効性及び安全性を評価した。 Web を使った登録システムを用いて、患者を 1：1 の比率で以下の投与群に無作為割付けした。 • オラパリブ錠 300 mg を 1 日 2 回経口投与

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	• 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した。 • ホルモン受容体の状態（ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性／TNBC） • 術前化学療法／術後化学療法 • 乳癌に対する白金製剤による治療：あり／なし
選択基準	患者は以下の基準を全て満たしていなければならないこととした。また、g*BRCA* 遺伝子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 2 つ（**）でマークされた基準をすべて満たさなければならなかった。 1　**治験に関わる手順・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 3A　手術をしてから術後化学療法を受けた患者 ° TNBC 患者の場合は、腋窩リンパ節転移陽性（≥pN1、腫瘍径は問わない）又は、腋窩リンパ節転移陰性（pN0）かつ浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが 2 cm を超える（≥pT2）こと。 ° ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性患者の場合は、病理学的に確認した陽性リンパ節が 4 個以上あること。 3B　術前化学療法施行後に手術をした患者 ° TNBC 患者の場合は、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があること（pCR が得られなかった［non-pCR］）。 ° ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性患者の場合は、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり（non-pCR）、かつ CPS&EG スコアが 3 以上であること。 4　**以下のいずれかの表現型に相当する、組織学的に確認された浸潤性原発乳癌（腺癌）である患者 a) 以下の通り定義される TNBC の患者 ° 核の IHC 染色陽性率が 1%未満と定義される、ER 及び PgR 陰性。 <u>かつ</u> ° 以下の通り定義される HER2 陰性（抗 HER2 療法に不適格） − IHC 0、1+で、ISH 未実施、又は − IHC 2+で、ISH が 2.0 未満の非増幅で、報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合、又は − IHC 未実施で、ISH が 2.0 未満の非増幅で報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合 b) 以下の通り定義される ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性乳癌の患者 ° 核の IHC 染色陽性率が 1%以上と定義される、ER 及び／又は PgR 陽性。 <u>かつ</u> ° 以下の通り定義される HER2 陰性（抗 HER2 療法に不適格） − IHC 0、1+で、ISH 未実施、又は − IHC2+で、ISH が 2.0 未満の非増幅で、報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合、又は

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	– IHC 未実施で、ISH が 2.0 未満の非増幅で報告されている HER2 遺伝子コピー数の平均が 4 シグナル／細胞未満の場合 多巣性又は多中心性の浸潤性癌の患者は、HER2 について検査できた病変全てが HER2 陰性であれば組入れ可能とした。 同時両側浸潤性癌の患者は、HER2 について検査した両側の病変全てが陰性であれば組入れ可能とした。 上記のいずれの場合も、再発リスクが最も高いとみなされる病変（治験責任医師等の判断で）を用いて、適格性の判定を行った。 5　病的変異又は病的変異と疑われる（病的／機能の喪失につながることが既知又は推定される）g*BRCA1* 又は g*BRCA2* の遺伝子変異が記録されている患者。実施医療機関で g*BRCA* 遺伝子検査を実施した場合、その結果を利用して患者の適格性を確認できることとした。実施医療機関での g*BRCA* 遺伝子検査結果がない場合は、それ以外の点で適格と考えられる患者について、中央検査機関で検査を実施した。 6A　以下に規定する適切な乳房の手術が終了済みの患者 ° 乳房温存術又は乳房切除術の切除断端面には、断端後方が大胸筋筋膜である場合又は断端前方が真皮である場合を除いて、組織学的に浸潤性乳癌及び非浸潤性乳管癌を認めてはならなかった。上皮内小葉癌の切除断端陽性の患者は組入れに適格とした。 ° 乳房温存術を受けた患者は術後放射線療法を受けていなければならなかった。乳房切除術を受けた患者は実施医療機関の方針及び／又は国際的ガイドラインに従って、術後放射線療法を受けていても可とした。 6B　以下に規定する適切な腋窩の手術が終了済みの患者 術後化学療法の患者 ° センチネルリンパ節生検陰性若しくは 2.0 mm 以下の微小転移巣のみ含まれる、<u>又は</u> ° センチネルリンパ節生検陽性であったが、その後腋窩リンパ節切除若しくは実施医療機関のガイドラインに従って放射線療法を実施、<u>又は</u> ° 腋窩郭清を実施済み 術前化学療法の患者 ° 術前化学療法<u>前に</u>センチネルリンパ節生検を実施した場合： – センチネルリンパ節生検陰性又は 2.0 mm 以下の微小転移巣のみ含まれる場合、追加の腋窩手術は必要なし – センチネルリンパ節生検陽性の場合、術前化学療法の完了後に腋窩リンパ節郭清又は腋窩リンパ節放射線療法を実施していること ° 術前化学療法<u>後に</u>センチネルリンパ節生検を実施した場合： – センチネルリンパ節生検陰性の場合、追加の腋窩手術は必須ではない – センチネルリンパ節生検陽性の場合、（微小転移巣は陽性とみなす）、腋窩の代替治療として放射線療法を提唱する第 III 相多施設共同臨床試験に患者が組み入れられるのでない限り、追加の腋窩手術が必要。なお、同試験は OlympiA Executive Committee の事前承認を受けなければならなかった。

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	◦ 腋窩郭清を実施済み 7 アントラサイクリン系、タキサン系あるいは両剤の併用による少なくとも 6 サイクルの術前又は術後化学療法を終了済みの患者。先行癌（例えば、卵巣癌）に対する根治的治療として、又は乳癌に対する術前若しくは術後化学療法として、過去に白金製剤の投与を受けていることは可とした（術前化学療法の患者の場合、手術前に全ての化学療法を実施しておくこととした。術後は化学療法をいっさい実施できなかった）。 8 臓器及び骨髄機能検査前の 28 日間に輸血（赤血球濃縮液及び／又は血小板輸血）を受けておらず、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十分であった患者 ◦ ヘモグロビンが 10.0 g/dL 以上 ◦ 絶対好中球数が 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 ULN 以下（ジルベール症候群又はビリルビンの抱合を阻害する同様の症候群による総ビリルビンの上昇が ULN の 1.5 倍未満の場合を除く） ◦ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下 ◦ ALP が ULN の 2.5 倍以下 転移性乳癌を除外するため、スクリーニング時の ALT/AST 又は ALP が ULN を超える患者に対しては、肝臓の超音波検査、CT 又は MRI 検査を現在の乳癌の診断が下された時点から無作為割付けまでの間の任意の時点で実施した。ALP 及び／又は補正カルシウム値が ULN を超える場合は、スクリーニング時の骨シンチグラフィが必要であった（PET-CT を代替検査として使用可能であった）。 9 血清又は血漿クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下 10 Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 の患者 11A 閉経前又は子宮摘出術を受けていない女性は、無作為割付け前 28 日以内に妊娠検査で陰性を確認しなければならなかった。 閉経後とは以下のいずれかの条件を満たしていることとした： ◦ 年齢 60 歳以上 ◦ 年齢 60 歳未満で、化学療法及び／又はホルモン療法を受けていないが 1 年以上無月経である ◦ 60 歳未満の患者は、卵胞刺激ホルモン及び血漿エストラジオール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 11B **妊娠可能な女性及びその患者と性生活のあるパートナーは、2 種類の非常に有効な避妊法を組み合わせて使用することに同意しなければならなかった。この避妊法は同意書に署名時から開始し、治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与から最低 1 カ月にわたり継続することとした。男性患者は、治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与から 3 カ月間、妊娠している女性又は妊娠可能な女性

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	との性交時にコンドームを使用しなければならなかった。男性患者の妊娠可能な女性パートナーも、非常に有効な避妊法を使用する必要があった。 12　**試験期間中、本試験の治験実施計画書（治療、来院及び検査を含む）を遵守する意思があり遵守できる患者 13　中央評価用に提供可能な場合、原発性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サンプルを提出することとした（必須）。 14　患者は、前回の治療法（手術、化学療法、又は放射線療法）を終了後、できれば最大 8 週間以内に、ただし遅くとも 12 週間以内に本試験に無作為割付けすることとした。
除外基準	患者は以下の基準のいずれにも抵触してはならないこととした。また、g*BRCA* 遺伝子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 2 つ（**）でマークされた基準のいずれにも抵触してはならなかった。 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　病的変異又は病的変異と疑われる g*BRCA1* 及び／又は g*BRCA2* 遺伝子変異がなく、病的変異ではないと考えられる *BRCA1* 及び／又は *BRCA2* 遺伝子変異のみの患者（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　**過去に本試験に無作為割付けされた患者 4　**転移性乳癌の患者。播種性転移（すなわち、局所進行癌患者、臨床的に N2～3 と判断される又は病理学的に N1～3 と判断される患者で、補助療法を受けた後 pN1a となった患者を除く）を有するリスクが高いと考えられる患者は、転移性乳癌を除外するため、胸部／腹部／骨盤部又は臨床的に適応となる他の全ての領域の CT/MRI スキャン及び骨シンチグラフィを現在の乳癌の診断が下された時点から無作為割付けまでの間の任意の時点で受けることとした（骨シンチグラフィの代わりに PET-CT を代替検査として使用可能であった）。スクリーニング時の ALT/AST 又は ALP が実施医療機関の ULN を超える患者に対しては、肝臓の超音波検査、CT 又は MRI 検査を、現在の乳癌の診断が下された時点から無作為割付けまでの間の任意の時点で実施することとした。ALP 及び／又は補正カルシウム値が実施医療機関の ULN を超える場合は、スクリーニング時の骨シンチグラフィが必要であった（PET-CT を代替検査として使用可能であった）。 5　**無作為割付け前の 30 日又は 5 半減期（いずれか長い方の期間）以内に治験薬が投与された患者 6　**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、及び／又は治験薬の賦形剤に対する過敏症を有する患者 7　**二次性悪性腫瘍の患者。ただし、次に示す場合は組入れ可とした。 ◦　適切に治療を受けている悪性黒色腫以外の皮膚癌、根治的治療を受けている子宮頚部上皮内癌、非浸潤性乳管癌（ductal carcinoma *in situ* of the breast）、I 期のグレード 1 の子宮内膜癌

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	◦ 無作為割付けの 5 年以上前に診断され、一次治療までの化学療法を受け、治療後に再発が認められない他の固形腫瘍及びリンパ腫（骨髄転移のない） 8 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患者。心電図の QTc が 470 msec 超えた場合、心電図の再検査で QTc が 470 msec 以下を示した患者のみ組入れ可とした。 9 無作為割付け前 3 週間以内に、全身化学療法を受けている患者 10 無作為割付け前 2 週間以内に、補助放射線療法を受けている患者 11 既知の強力な CYP3A 阻害剤（例：イトラコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル若しくはコビシスタットで増強したプロテアーゼ阻害剤、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、boceprevir、テラプレビル）又は中等度の CYP3A 阻害剤（例：シプロフロキサシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ベラパミル）を併用している患者。治験薬の投与開始前に、2 週間のウォッシュアウト期間が必要であった。既知の強力な CYP3A 誘導剤（例：フェノバルビタール、エンザルタミド、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン、rifapentine、カルバマゼピン、ネビラピン、セント・ジョーンズ・ワート）又は中等度の CYP3A 誘導剤（例：ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル）を併用している患者。治験薬の投与開始前において、エンザルタミド又はフェノバルビタールは 5 週間、他の薬剤は 3 週間のウォッシュアウト期間が必要であった。 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、脱毛症及び CTCAE グレード 2 の末梢神経障害を除く。 13 **血液悪性腫瘍、又は血液悪性腫瘍を発症しやすいクローン性の非悪性血液疾患の現病歴又は既往歴がある患者。ただしリンパ腫は除く（除外基準 7 参照）。 14 無作為割付け前 2 週間以内に大手術を受けた患者。組入れは、大手術の影響が消失している者でなくてはならなかった。 15 重篤な、コントロールできない疾患、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（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、高解像度 CT 検査で認められた広範の両側間質性肺疾患又は同意取得の妨げとなる精神障害 16 **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 17 妊娠中及び授乳中の患者 18 **活動性肝炎（B 型肝炎、C 型肝炎等）又は HIV 陽性の患者 19 **同種骨髄移植の治療歴がある患者 20 **g*BRCA* 遺伝子検査に影響する可能性があるため、試験組入れ前 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 8 を参照）

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
症例数	目標症例数：約 1,800 例 実際の無作為割付け例数：1,836 例（オラパリブ群 921 例、プラセボ群 915 例）
治験薬	オラパリブ：100 mg 及び 150 mg 錠 プラセボ：オラパリブ錠と外観上識別不能な錠剤
用法・用量	オラパリブ 300 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与。治験薬は、毎日約 12 時間あけて朝夕同時刻に、約 240 mL の水と一緒に投与した。
用法・用量の設定根拠	オラパリブの安全性と有効性は、カプセル剤（400 mg、8 カプセル、1 日 2 回）を用いた臨床プログラムで示されているが、改良された錠剤（2 錠 1 日 2 回）が開発されており、本試験では錠剤を使用することとした。本試験で検討したオラパリブの用量は、錠剤 300 mg 1 日 2 回であり、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回にほぼ相当すると考えられ、本用量は、D0810C00024 試験（試験 24）から得られたデータに基づき選択した。なお、カプセル剤と錠剤の生物学的同等性は示されていないため、生物学的同等性に基づく剤形の切り替えはできなかった。錠剤 300 mg 1 日 2 回の用量は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者にカプセル剤 400 mg 1 日 2 回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 1 日 2 回の投与時の曝露量（AUC、定常状態の C_{max} 及び C_{min}）は、カプセル剤 400 mg を投与したときと同程度以上である。また、試験 24 での錠剤 300 mg 1 日 2 回の忍容性プロファイルは、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回を投与したときと同様であると考えられた。報告された主な有害事象は、オラパリブの既知の安全性プロファイル（低グレードの悪心、嘔吐、疲労、及び貧血）と概して一致していた。
投与期間	最大 12 カ月
併用禁止薬・併用禁止療法	併用が禁止される薬剤 • その他の抗癌治療（術後薬物療法としてのホルモン療法を除く） • 生ウイルス及び生菌ワクチン 使用が制限される主な薬剤 • 強力な又は中等度の CYP3A 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
試験スケジュール	本試験の全般的なフローチャートを図 1 に示す。 無作為割付け前に g*BRCA* 遺伝子変異が不明な患者は、中央検査機関で g*BRCA* 遺伝子変異の有無を確認した。無作為割付けした患者には、最大 12 カ月間治験薬を投与した。全ての患者に、最初の 1 カ月間は 2 週毎、次の 5 カ月間（24 週目まで）は 4 週毎、残りの 6 カ月間は 3 カ月毎、さらに治験薬の最終投与 30 日後に安全性評価を行った。有効性の評価（病歴及び診察）は、治験薬投与開始後の最初の 2 年間は 3 カ月毎に行い、3、4、及び 5 年目は 6 カ月毎、以後 1 年毎に行うこととした。乳癌関連の遠隔再発イベントのため IDFS 評価が完了した患者は、生存追跡調査期に移行し、遠隔再発日から年 1 回評価した。この評価は最終患者の無作為割付けから 10 年後まで継続することとした。遠隔再発以外のイベントにより IDFS 評価が完了した患者では、乳癌関連の遠隔再発の発現、又は無作為割付け後 10 年のいずれか早い時点まで、試験スケジュールどおりに有効性評価のための来院を継続することとし、その後は生存追跡調査期に移行した。詳細な試験スケジュールは、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 4、表 5、及び表 6 を参照のこと。
評価項目	<u>主要評価項目</u> IDFS

表 2　　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	副次的評価項目 • OS • DDFS • 対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、及び二次性原腹膜癌の発現割合 • FACIT-Fatigue スコア並びに EORTC QLQ-C30 の消化器症状、全般的 QoL、及び機能下位尺度のスコア • 中央検査機関の検査（Myriad 検査）で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者（Myriad g*BRCA*m 集団）での IDFS、DDFS、及び OS • 血漿中オラパリブ濃度－時間データ 安全性評価項目 • 有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）
解析方法	IDFS の主要解析は、2020 年 3 月 27 日のカットオフ（DCO1）のデータを用いて実施した。 IDFS の中間解析は、無作為割付けされた患者の最初の 50%（無作為割付けされた患者の最初の 900 例：Mature cohort）に、IDFS の主要解析に必要なイベントの半数（165 例の IDFS イベント）が認められた時点以降に実施した。本中間解析で、主要評価項目である IDFS にオラパリブのプラセボに対する優越性の基準が満たされたため、主要解析を直ちに行うよう独立モニタリング委員会から勧告があり、この勧告に従い、優越性に関する IDFS の主要解析を実施した。 主要評価項目 主要解析では、無作為割付け時の層別因子によって層別化したログランク検定により、2 つの投与群間の IDFS を比較し、その p 値を求めた。無作為割付け時の層別因子によって層別化した Cox 比例ハザードモデル（ties の取扱いは Efron 法を用いた）を用いて IDFS を解析し、Cox 部分尤度関数（各層の部分尤度の積）の最大化により、プラセボ群に対するオラパリブ群の HR を求め、95% CI はプロファイル尤度法を用いて推定した。また、IDFS の Kaplan-Meier プロットを示し、IDFS イベントが認められた患者の割合及びイベントの種類（再発又は死亡）を投与群別に要約した。 感度解析 IDFS の感度解析は、無作為割付けシステムで無作為割付けした患者の 5%超が誤って層別化された場合、eCRF から収集した（正確な）ベースラインデータを用いて実施することとした。また、無作為割付けした患者の 5%超で ER 及び PgR の状態の検査結果が実施医療機関と中央検査機関で異なった場合、中央検査機関での検査結果に基づく患者集団で実施することとした。さらに、逸脱バイアスの解析（無作為割付けした患者の 10%超で規定の逸脱が認められた場合）、調整を行わない（非層別 Cox モデル）解析、及び区間打ち切りデータを用いた解析も実施し、比例ハザード性の仮定が成立しない場合には RMST 法による解析も実施した。 サブグループ解析 IDFS のサブグループ解析は、治療効果が、潜在的又は予想される予後因子を通じて一貫しているか否かを検討するため、ベースラインの層別因子を含めて実施した。各サブグループについて、治療効果に対する HR（オラパリブ：プラセボ）及びそ

表 2　試験方法の概略（OlympiA 試験）

項目	内容
	の CI を、投与群、サブグループ、及び投与群とサブグループと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。全対象集団での 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。 多重性の調整 第一種の過誤を両側 5%に厳密に制御するため、有効性の主要評価項目（IDFS）及び重要な副次的評価項目（OS 及び DDFS）に多重検定手順を使用した。階層的な検定戦略を用い、まず全ての有意水準（両側 5%）を用いて IDFS を検定し、IDFS が有意であった場合、重み付けした有意水準（DDFS の検定では両側 4%、OS の検定では両側 1%）を用いて DDFS 及び OS を検定した。仮説が棄却されていない副次的評価項目には有意水準を再利用し、棄却されていない評価項目に全ての有意水準が割り当てられたとき、検定を中止することとした。 副次的評価項目 有効性の副次的評価項目である DDFS 及び OS は、IDFS の主要解析時点で、主要解析に使用した同じ解析方法とモデルを用いて解析した。 二次性悪性腫瘍として、対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、及び二次性腹膜癌が発現した患者の実際の例数及び割合を提示した。 FACIT-Fatigue 及び EORTC QLQ-C30 を用いて PRO を評価した。PRO の主要解析では、FACIT-Fatigue スコアを、対応したベースラインの測定値で調整した共分散分析を用いて投与群間で比較した。さらに、オラパリブが疲労に及ぼす長期的な影響を評価するため、無作為割付け後 6 カ月、12 カ月、18 カ月、及び 24 カ月に測定した FACIT-Fatigue スコアについて、投与後の各来院時の全スコアを含めた MMRM を用いて解析し、投与群間で比較した。また、上記の MMRM モデルにより、EORTC QLQ-C30 の消化器症状（悪心、嘔吐、及び下痢）の経時的な変化について副次的な解析を実施し、各投与群のベースラインからの調整済み平均変化量を推定し、投与群間差を算出した。EORTC QLQ-C30 の全般的 QoL スコア及びその他の尺度についても、上記の MMRM モデルを用いて解析し、投与群間で比較した。 安全性 安全性は、有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインについて記述的に要約し、一覧表を作成した。
治験実施施設	546 施設（日本他計 23 カ国）
治験期間	2014 年 4 月 22 日～ 2020 年 3 月 27 日（主要解析のデータカットオフ［DCO1］） 2021 年 7 月 12 日（安全性最新報告でのデータカットオフ［DCO2］）

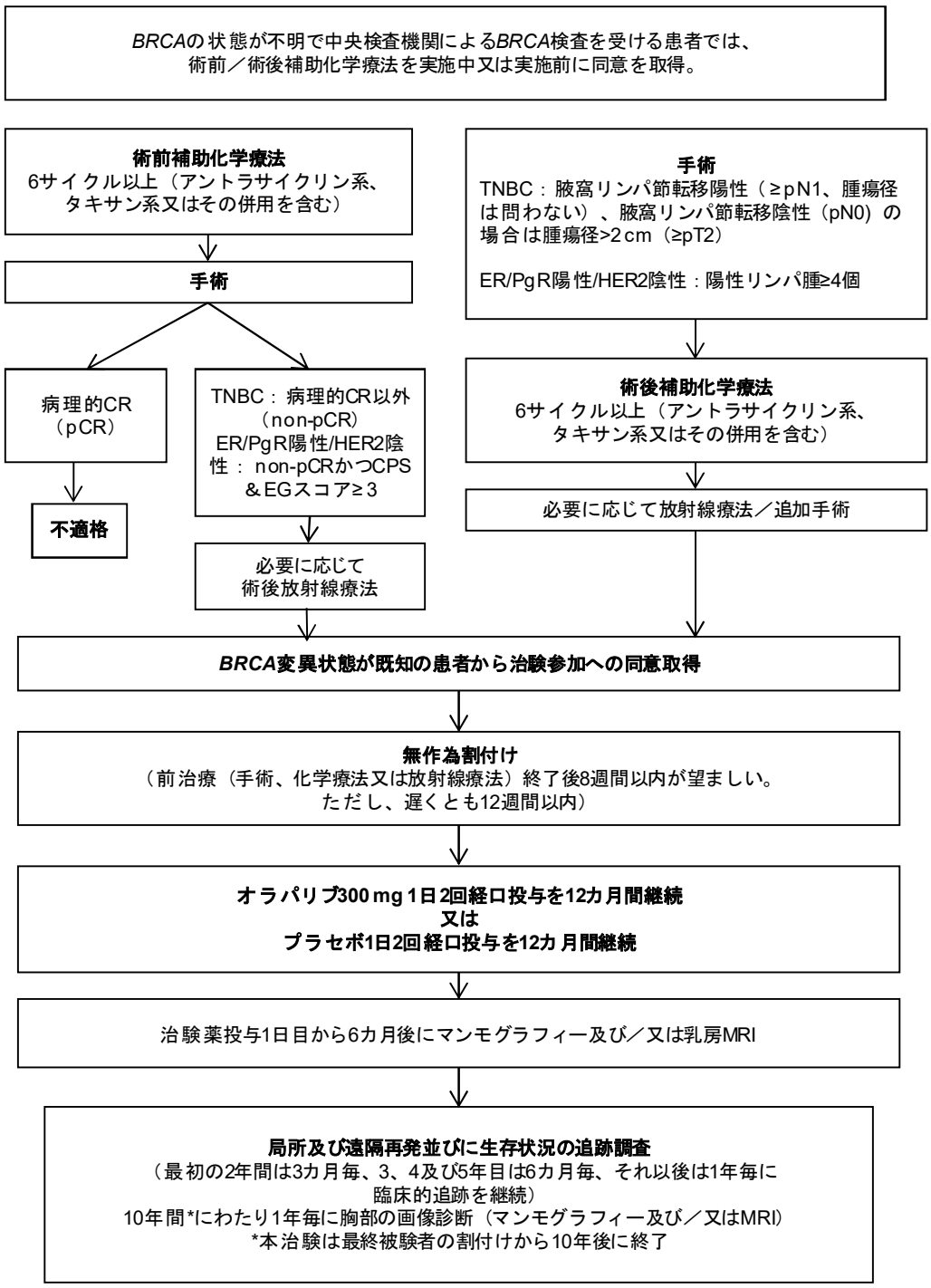


図 1　　試験のフローチャート（OlympiA 試験）

BRCA = breast cancer susceptibility gene; CPS&EG = clinical stage (CS), oestrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS) – a disease scoring system; CR = complete response; ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MRI = magnetic resonance imaging; pCR = pathological complete response; PgR = progesterone receptor; pN0 = axillary node negative; pN1 = axillary node positive; pT2 = tumour >2 cm; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験実施計画書　図 1 から引用

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 症例の内訳

DCO1

全症例の内訳を図 2 に示す。

本試験では、g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の乳癌患者 1,836 例（オラパリブ群 921 例、プラセボ群 915 例）が無作為割付けされた。

DCO1 で無作為割付けされた患者のうち 1,353 例（73.7%）が治験実施計画書に基づく 12 カ月の治験薬の投与を完了し、39 例（2.1%）が治験薬の投与を継続していた。423 例（23.0%）が治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止の主な理由は、有害事象（138 例［7.5%］）、乳癌の再発（120 例［6.5%］）、及び患者の意思による中止（92 例［5.0%］）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（41 例［4.5%］）と比較してオラパリブ群（97 例［10.5%］）で高く、患者の意思による中止の割合も、プラセボ群（32 例［3.5%］）と比較してオラパリブ群（60 例［6.5%］）で高かった。一方、乳癌の再発により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（80 例［8.7%］）と比較してオラパリブ群（40 例［4.3%］）で低かった。

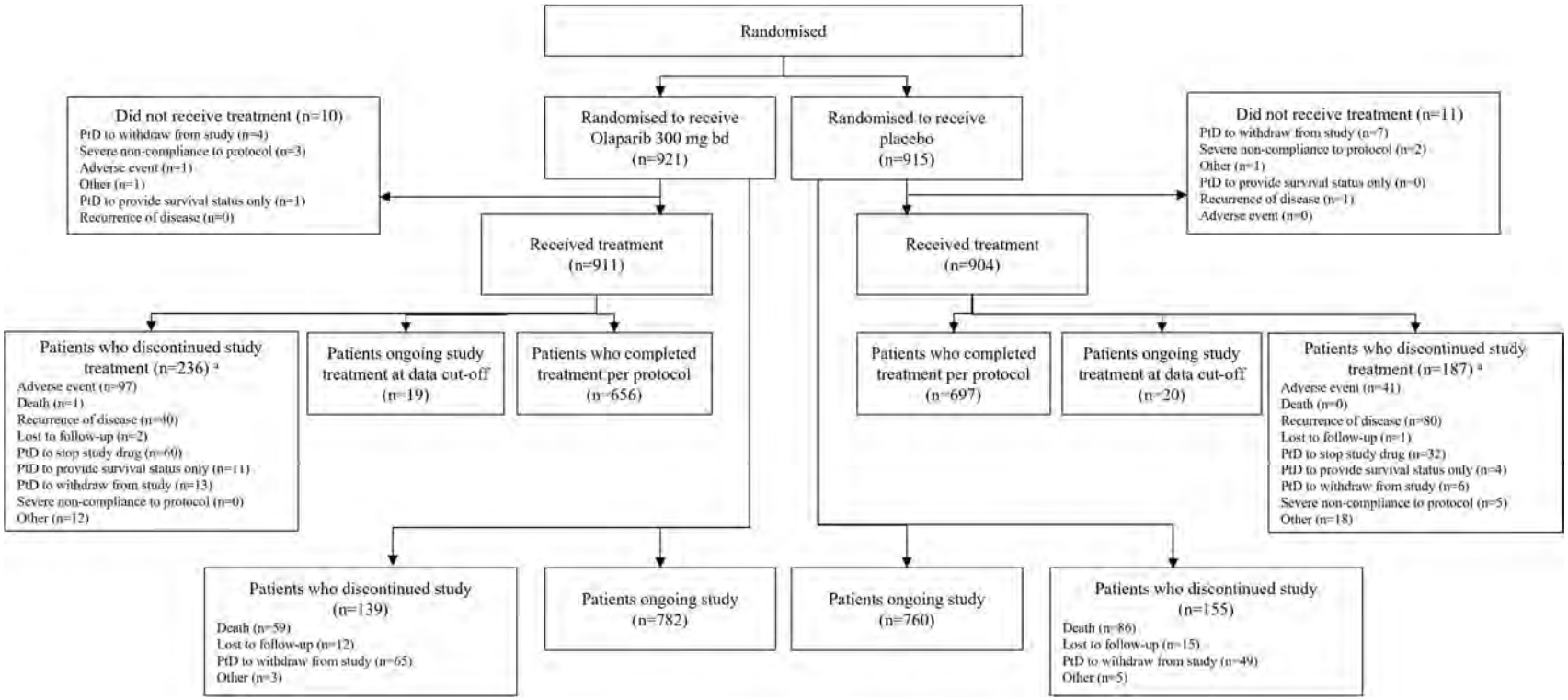


図 2　　症例の内訳（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

[a] Does not include patients who did not receive treatment.
n = number of patients in the category or analysis; PtD = patient decision.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

本試験で認められた治験実施計画書からの重要な逸脱又は GCP 違反は、試験全体の結論に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、全体の試験データが反映されたものであると考えられた。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 252 例（13.7%）で認められ、両投与群間で均衡がとれていた（オラパリブ群 130 例［14.1%］、プラセボ群 122 例［13.3%］）。最も多く認められた重要な逸脱は、除外基準 4 の確認に必要な病期の詳細不明であり、オラパリブ群 67 例（7.3%）、プラセボ群 66 例（7.2%）に認められ、無作為割付け前に全ての所要の検査が実施されていなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 19 参照）。

重要な GCP 違反が少なくとも 1 件認められた患者の割合は、オラパリブ群 4.5%、プラセボ群 4.3%であり、両投与群間で均衡がとれていた。全体で、重要な GCP 違反が 80 例に報告された。重要な GCP 違反の詳細は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書の付録 16.2.2.1 を参照のこと。

本試験期間中（2014 年 4 月 22 日～2020 年 3 月 27 日［DCO1］）、COVID-19 の全世界的流行が始まり、2020 年 3 月 11 日に WHO から COVID-19 のパンデミックが宣言された。COVID-19 パンデミックによって治験実施計画書又は統計解析計画書に変更はなかった。COVID-19 パンデミックの影響を受け、試験の手順や評価での治験実施計画書からの逸脱は 106 例（5.8%）で認められた。これらは全て来院の中断に関連したものであり、休薬に関連した逸脱は認められなかった。COVID-19 パンデミックに関連する治験実施計画書からの逸脱の件数や種類によって、本試験全体の実施及び質に対する懸念は生じなかった。また、パンデミックの開始時期はデータカットオフ日（DCO1）の前後であり、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 39 例（2.1%）であったことから、COVID-19 パンデミックは、本試験の有効性評価に意義のある影響を与えなかったと判断され、COVID-19 に関連した有害事象は認められなかった。

DCO2

DCO2 で無作為割付けされた患者のうち治験薬の投与を継続していた患者はおらず、1,389 例（75.7%）が治験実施計画書に基づく 12 カ月間の治験薬の投与を完了し、426 例（23.2%）が治験薬の投与を中止していた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.1.1.1 参照）。DCO1 と同様に、治験薬投与中止の主な理由は、有害事象（139 例［7.6%］）、乳癌の再発（120 例［6.5%］）、及び患者の意思による中止（91 例［5.0%］）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（41 例［4.5%］）と比較してオラパリブ群（98 例［10.6%］）で高く、患者の意思による中止の割合も、プラセボ群（32 例［3.5%］）と比較してオラパリブ群（59 例［6.4%］）で高かった。一方、乳癌の再発により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（80 例［8.7%］）と比較してオラパリブ群（40 例［4.3%］）で低かった。

解析集団

本試験では、ITT を原則とした FAS（1,836 例）、安全性解析対象集団（1,815 例）、PRO 解析対象集団（1,751 例）、及び薬物動態解析対象集団（71 例）の 4 つの解析対象集団を用いた。FAS のうち、オラパリブ群 10 例（1.1%）、プラセボ群 11 例（1.2%）には治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 20 参照）。

2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.6.2.1.2.2.1 人口統計学的特性

患者の人口統計学的特性（DCO1）を表 3 に示す。

本試験では、年齢、性別、人種、及び民族に特筆すべき投与群間の差異は認められなかった。FAS（1,836 例）のうち、6 例（0.3%）（オラパリブ群 2 例［0.2%］、プラセボ群 4 例［0.4%］）は男性であった。年齢の中央値は、オラパリブ群が 42.0 歳、プラセボ群が 43.0 歳であり、患者の約 40%が 40 歳未満であった。患者の大部分（66.7%）は白人であり、それ以外のほとんどはアジア人（28.9%）であった。黒人／アフリカ系アメリカ人の割合は 2.6%のみであった。

DCO2 において、人口統計学的特性のデータはアップデートされなかった。

表 3 人口統計学的特性（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Sponsor			
AstraZeneca	810 (87.9)	806 (88.1)	1,616 (88.0)
NRG	111 (12.1)	109 (11.9)	220 (12.0)
Geographic region			
North America	122 (13.2)	132 (14.4)	254 (13.8)
South America	16 (1.7)	12 (1.3)	28 (1.5)
Europe	481 (52.2)	452 (49.4)	933 (50.8)
Asia Pacific and South Africa [a]	302 (32.8)	319 (34.9)	621 (33.8)
Age (years) [b]			
Mean (SD)	43.0 (9.82)	43.6 (10.12)	43.3 (9.97)
Median (range)	42.0 (22-77)	43.0 (24-78)	42.0 (22-78)
Age groups			
<30 years	51 (5.5)	59 (6.4)	110 (6.0)
30-39 years	333 (36.2)	306 (33.4)	639 (34.8)
40-49 years	315 (34.2)	308 (33.7)	623 (33.9)
50-59 years	166 (18.0)	172 (18.8)	338 (18.4)
60-69 years	48 (5.2)	66 (7.2)	114 (6.2)
≥70 years	8 (0.9)	4 (0.4)	12 (0.7)
Age groups (alternative categorisation)			
<65 years	892 (96.9)	883 (96.5)	1,775 (96.7)
65-84 years	29 (3.1)	32 (3.5)	61 (3.3)
≥85 years	0	0	0
Sex			
Female	919 (99.8)	911 (99.6)	1,830 (99.7)
Male	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.3)
Race			
White	626 (68.0)	599 (65.5)	1,225 (66.7)
Asian	259 (28.1)	272 (29.7)	531 (28.9)
Black or African American	19 (2.1)	29 (3.2)	48 (2.6)

表 3　人口統計学的特性（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.1)	0	1 (0.1)
American Indian or Alaska native	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
Other	3 (0.3)	6 (0.7)	9 (0.5)
Missing [c]	10 (1.1)	8 (0.9)	18 (1.0)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	805 (87.4)	812 (88.7)	1,617 (88.1)
Hispanic or Latino	34 (3.7)	24 (2.6)	58 (3.2)
Not known, not recorded, refused, or missing	82 (8.9)	79 (8.6)	161 (8.8)
Ashkenazi Jewish descent			
Not Ashkenazi Jewish	880 (95.5)	876 (95.7)	1,756 (95.6)
Ashkenazi Jewish [d]	41 (4.5)	36 (3.9)	77 (4.2)
Missing	0	3 (0.3)	3 (0.2)

[a] There were no patients from South Africa in the study.

[b] Age was calculated as the patient's age at randomisation.

[c] 'Not reported', 'Not recorded', and 'Unknown' are included as missing.

[d] Not Ashkenazi Jewish could mean that the patient is either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish or descent recorded as unknown.

bd = twice daily; FAS = full analysis set; N = total number of patients; SD = standard deviation.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 21 から引用

2.7.6.2.1.2.2.2　疾患特性

ベースライン時の患者の疾患特性（DCO1）を表 4 に示す。

eCRF で TNBC が記録された患者 2 例で、無作為割付け後に HER2 陰性が確認されていないことが分かった。これらの患者は、HER2 陰性が確認されていないため、TNBC 患者（及び術前化学療法を受けた TNBC 患者）のサブグループの要約及びサブグループ解析から除外された。したがって、FAS（1,836 例）のうち、TNBC 患者は 1,509 例（82.2%）、ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の患者は 325 例（17.7%）であった。本試験において、TNBC 患者に比べて、ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の患者の割合が低かったことは、ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の早期乳癌患者集団での *BRCA* 遺伝子変異の発現割合の低さを反映している。また、本試験では、ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の患者は、試験の後半から組入れ可能となり、再発高リスクのより厳しい判断基準を満たさなければならなかった。具体的には、術前化学療法を受けた患者では、乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり（non-pCR）、かつ CPS&EG スコアが 3 以上、術後化学療法を受けた患者では、病理学的に確認した陽性リンパ節が 4 つ以上有する必要があった。

全ての患者は、無作為割付け前に十分な局所及び全身性治療を受けていた。g*BRCA* 遺伝子変異を有していることを受け、多くの患者（74.7%）には、初回外科的治療として乳房切除（非温存

手術）が実施されていた。患者の大部分（93.7%）は、前治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系の化学療法を受けており、前治療として白金製剤による化学療法を受けていた患者の割合は低く（全体で 26.4%）、投与群間で層別因子の均衡がとれていた（オラパリブ群 26.8%、プラセボ群 26.0%）。前治療の内訳は、投与群間で均衡がとれていた。ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の患者では、術後化学療法を受けた患者（325 例中 129 例［39.7%］）に比べて術前化学療法を受けた患者（325 例中 196 例［60.3%］）の割合が高かった。TNBC 患者では、術前化学療法を受けた患者（1,511 例中 724 例［47.9%］）及び術後化学療法を受けた患者（1,511 例中 787 例［52.1%］）は約半数ずつを占めていた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 23 参照）。

DCO2 において、疾患特性のデータはアップデートされなかった。

表 4　　ベースライン時の疾患特性（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) Patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Hormone Receptor Status			
TNBC [a]	753 (81.8)	758 (82.8)	1,511 (82.3)
ER and/or PgR positive, HER2-negative	168 (18.2)	157 (17.2)	325 (17.7)
Prior Platinum			
No	674 (73.2)	677 (74.0)	1,351 (73.6)
Yes	247 (26.8)	238 (26.0)	485 (26.4)
Prior Chemotherapy			
Adjuvant	461 (50.1)	455 (49.7)	916 (49.9)
Neoadjuvant	460 (49.9)	460 (50.3)	920 (50.1)
Prior Chemotherapy by Hormone Receptor Status			
Adjuvant TNBC	397 (43.1)	390 (42.6)	787 (42.9)
Adjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	64 (6.9)	65 (7.1)	129 (7.0)
Neoadjuvant TNBC [a]	356 (38.7)	368 (40.2)	724 (39.4)
Neoadjuvant ER and/or PgR positive, HER2-negative	104 (11.3)	92 (10.1)	196 (10.7)
Baseline *BRCA* Status			
BRCA1	656 (71.2)	669 (73.1)	1,325 (72.2)
BRCA2	260 (28.2)	238 (26.0)	498 (27.1)
BRCA1&2	2 (0.2)	5 (0.5)	7 (0.4)
No g*BRCA* mutation	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.3)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prior Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer			
Anthracycline and taxane regimen	871 (94.6)	849 (92.8)	1,720 (93.7)
Anthracycline regimen (without taxane)	7 (0.8)	13 (1.4)	20 (1.1)
Taxane regimen (without anthracycline)	43 (4.7)	52 (5.7)	95 (5.2)
Missing	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Primary Breast Cancer Surgery Prior to Randomisation			
Primary breast cancer surgery	921 (100.0)	913 (99.8)	1,834 (99.9)
Non-conservative surgery	698 (75.8)	673 (73.6)	1,371 (74.7)

表 4　ベースライン時の疾患特性（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) Patients		
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)	Total (N=1,836)
Conservative surgery	223 (24.2)	240 (26.2)	463 (25.2)
Unknown [b]	0	2 (0.2)	2 (0.1)

[a] Post randomisation 2 patients (included as TNBC) were found not to have confirmed negative HER2 status. These patients were captured as important protocol deviations in category 'No histologically confirmed non-metastatic primary invasive adenocarcinoma of the breast'.

[b] [redacted] (placebo) was reported to have right mastectomy (DCIS) in 2001 in the concomitant procedure of the eCRF, the patient received axillary lymph node dissection (pN1) prior to entering OlympiA study. [redacted] (placebo) was reported to have occult breast carcinoma on the histology report and no visible tumour in the breast per MRI; the patient received axillary lymph node dissection (pN1) prior to entering OlympiA study.

bd = twice daily; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; DCIS = ductal carcinoma in situ; eCRF = electronic case report form; ER = oestrogen receptor; FAS = full analysis set; g*BRCA* = germline *BRCA*; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MRI = magnetic resonance imaging; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor; pN1 = axillary node positive; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果

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

2.7.6.2.1.2.3.1　主要評価項目：浸潤性疾患のない生存期間

IDFS の主要解析の結果を表 5 に示す。

データカットオフ時点（DCO1）で、284 例に IDFS イベント（イベント発現割合は 15.5%）が認められ、オラパリブ群 106 例（11.5%）、プラセボ群 178 例（19.5%）に浸潤性疾患の再発が認められた。IDFS イベントのカテゴリー（浸潤性局所領域再発、遠隔再発、対側浸潤性乳癌、乳癌以外の浸潤性二次性悪性腫瘍、又は死因を問わない死亡）の全てで、発現割合はプラセボ群と比較してオラパリブ群で低いか、両投与群で同程度であった。最も多く認められた IDFS イベントは、遠隔再発（中枢神経系又は非中枢神経系）であり、IDFS イベントの 67.6%（オラパリブ群 67.9%、プラセボ群 67.4%）が DDFS イベントであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 31 参照）。

IDFS の追跡期間の中央値は、オラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であった。オラパリブを最大 12 カ月投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患再発又は死亡リスクに、統計学的に有意で臨床的に意義のある 41.9%の低下（HR：0.581、99.5% CI：0.409～0.816、p=0.0000073）が認められた。なお、IDFS の中間解析では、両側 0.005 の有意水準を用いた。

浸潤性疾患のない生存割合は、全ての時点でプラセボ群と比較してオラパリブ群で高く、オラパリブ群及びプラセボ群でそれぞれ、1 年時点では 93.3%及び 88.4%、2 年時点では 89.2%及び 81.5%、3 年時点では 85.9%及び 77.1%であった。

IDFS の Kaplan-Meier プロットを図 3 に示す。

表 5　浸潤性疾患のない生存期間の解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	106 (11.5)	178 (19.5)
Estimate of HR [a]	0.581	
99.5% CI for HR [b,c]	0.409, 0.816	
95% CI for HR [c,d]	0.455, 0.737	
log-rank test: p-value [e]	0.0000073	
Median clinical follow-up time, years [f]	2.3	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients invasive disease free at [g]		
1 year	93.3 (91.4, 94.8)	88.4 (86.1, 90.4)
2 years	89.2 (86.8, 91.3)	81.5 (78.6, 84.0)
3 years	85.9 (82.8, 88.4)	77.1 (73.7, 80.1)

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

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

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

[d] Exploratory, not inferential.

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

[f] Median clinical follow-up was calculated using the reverse censoring method.

[g] Percentage of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

bd = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

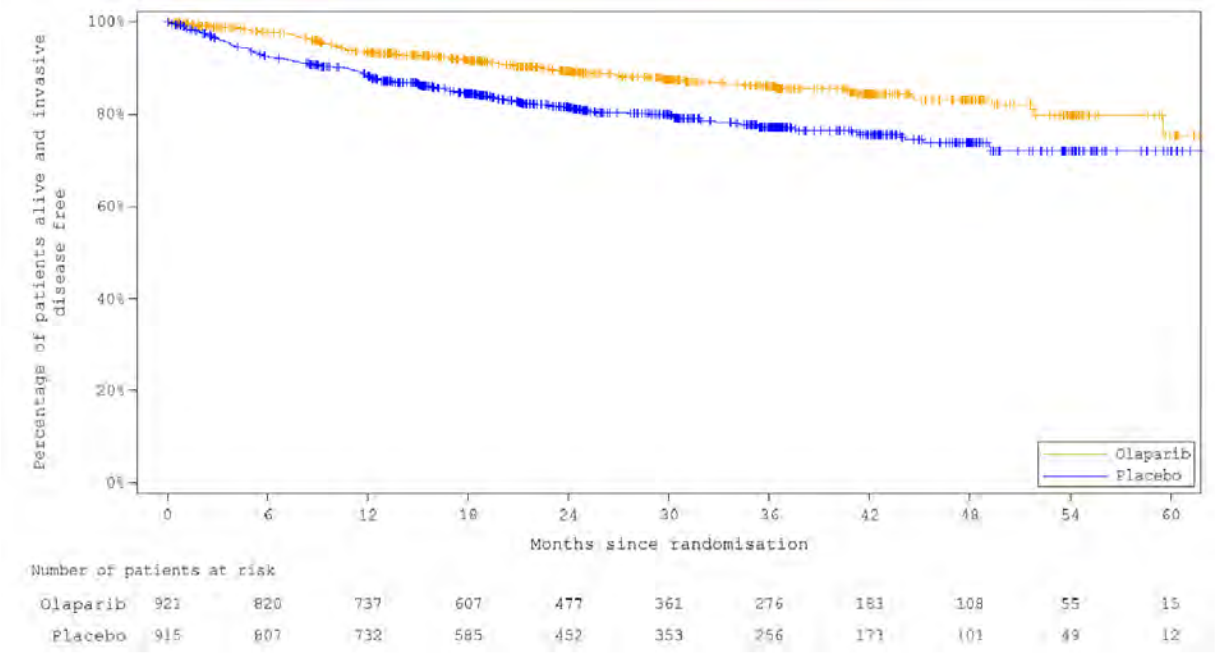


図 3　　浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = full analysis set.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

Mature cohort における IDFS の解析

Mature cohort において認められた 169 例のイベントに対して IDFS 解析を実施した結果（表 6）、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患再発又は死亡リスクに、臨床的に意義のある 38.6%の低下（HR：0.614、99.5% CI：0.390～0.951）が認められた。浸潤性疾患のない生存割合は、3 年時点ではプラセボ群（77.5%）と比較してオラパリブ群（86.1%）で高かった。Mature cohort での結果は、FAS で認められた結果と概ね一致しており、より長期の追跡期間で有効性が持続されていることが確認された。両投与群の追跡期間の中央値は 3.5 年であった。

Mature cohort での IDFS の Kaplan-Meier プロットを図 4 に示す。

表 6　　浸潤性疾患のない生存期間の解析：中間解析（Mature cohort）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=449)	Placebo (N=451)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	65 (14.5)	104 (23.1)
Estimate of HR [a]	0.614	
99.5% CI for HR [b,c]	0.390, 0.951	
95% CI for HR [b,c]	0.448, 0.834	
log-rank test: p-value [d]	0.0018	
Median clinical follow-up time, years [e]	3.5	3.5

表 6　浸潤性疾患のない生存期間の解析：中間解析（Mature cohort）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=449)	Placebo (N=451)
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients invasive disease free at [f]		
1 year	93.7 (90.9, 95.7)	88.0 (84.6, 90.8)
2 years	89.6 (86.2, 92.2)	81.9 (77.9, 85.2)
3 years	86.1 (82.2, 89.1)	77.5 (73.2, 81.2)

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

[b] Exploratory, not inferential.

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

[d] Exploratory p-value from a stratified log-rank test. Stratification factors were the same as those used in the analysis of IDFS in the FAS.

[e] Median clinical follow-up was calculated using the reverse censoring method.

[f] Percentage of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

The mature cohort includes the first 900 patients randomised. Percentages were of the number of patients in the population subgroup in question.

bd = twice daily; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; KM = Kaplan-Meier; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

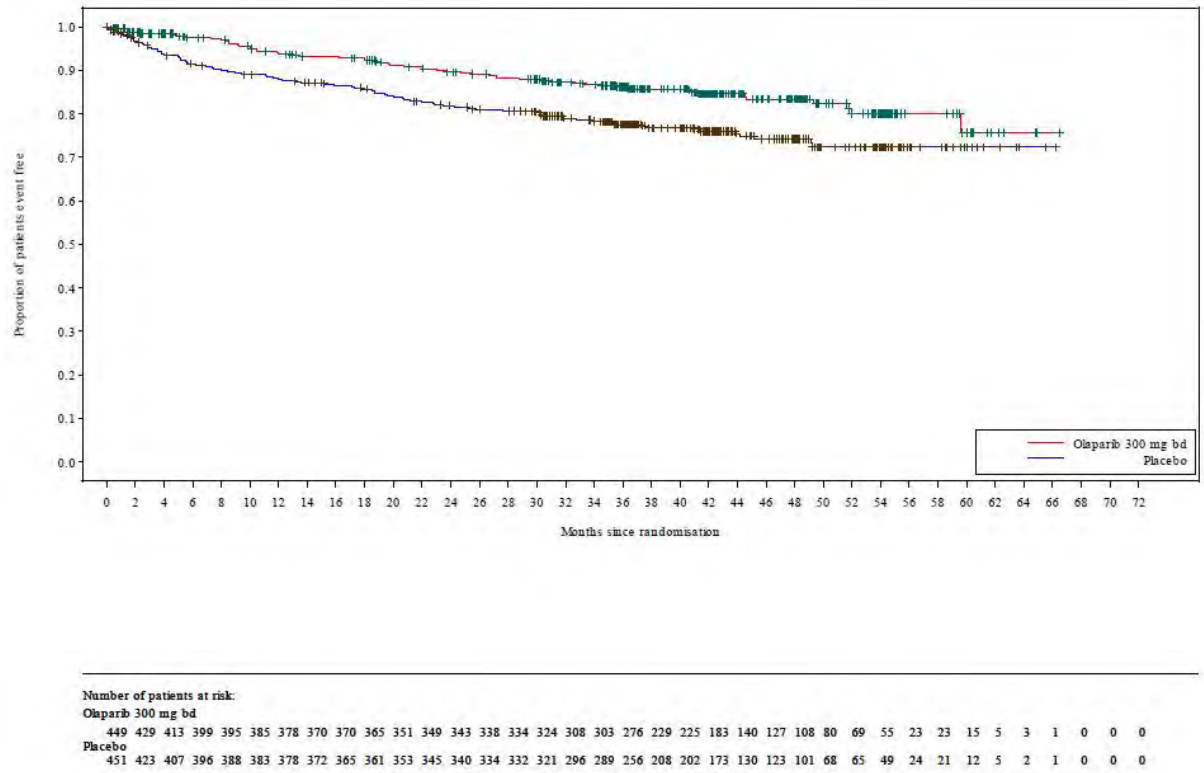


図 4　　浸潤性疾患のない生存期間の Kaplan-Meier プロット（Mature cohort）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Crossbar symbol (+) represents censored patients.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

IDFS の感度解析

IDFS の感度解析を実施し、主要解析の頑健性を評価した。中央検査機関でのホルモン受容体（ER 及び PgR）の状態の検査結果に基づく患者集団での解析、調整を行わない（非層別 Cox モデル）解析、及び区間打ち切りデータを用いた解析を実施した。また、比例ハザード性の仮定が否定されたため、RMST 法による解析も実施した。

感度解析の結果は、主要解析の結果と概ね一致していた（表 5 及び表 7）。RMST 法を用いた解析では、RMST の比は 1 を超え、プラセボ群と比較してオラパリブ群で IDFS イベントのない期間の延長が示され（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.6.3 参照）、主要解析の結果と概ね一致していた。

Myriad g*BRCA*m 集団での IDFS の補助的解析の結果は 2.7.6.2.1.2.3.2.5 項に示す。

表 7　　浸潤性疾患のない生存期間の感度解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

Analysis	Group	N [a]	Treatment effect		
			Number (%) of patients with events	Comparison between groups	
				HR	95% CI
Patients with central pathology review data [b]	Olaparib 300 mg bd	732	86 (11.7)	0.535 [c]	0.409, 0.696 [d]
	Placebo	720	151 (21.0)		
Unadjusted analysis (unstratified Cox model fitted)	Olaparib 300 mg bd	921	106 (11.5)	0.581 [e]	0.455, 0.737 [d]
	Placebo	915	178 (19.5)		
Interval censoring [f]	Olaparib 300 mg bd	921	106 (11.5)	0.580 [c]	0.456, 0.738 [g]
	Placebo	915	178 (19.5)		

[a] Number of patients included in sensitivity analysis.

[b] Includes patients that had both central and local hormone receptor status results. Central pathology review data were not available for China. See Table 14.1.8.3 for tabulation of the concordance between central and local results. Stratification factors for hormone receptor status was according to the central pathology review.

[c] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm.

[d] The 95% CI for the HR was estimated using the profile likelihood approach.

[e] Estimate of the treatment HR was based on the unstratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm.

[f] For patients experiencing an event, and without follow-up according to the CSP (defined as over 18 months between the event and the last visit), the interval from the last date at which the subject was known to be IDFS free to the date of recurrence or death, was used.

[g] The 95% Wald CI for the HR.

Percentages are of the number of patients in the population subgroup in question.

Mis-stratification sensitivity analysis was not triggered as ≤5% of randomised patients were incorrectly stratified (ie, randomisation system data did not match baseline data). Sensitivity analysis excluding patients with important protocol deviations that may affect the efficacy of the study therapy (did not have the intended disease or indication; did not receive any randomised therapy) was not triggered as ≤10% of patients in either treatment group had important protocol deviations.

bd = twice daily; CI = confidence interval; CSP = Clinical Study Protocol; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 35 から引用

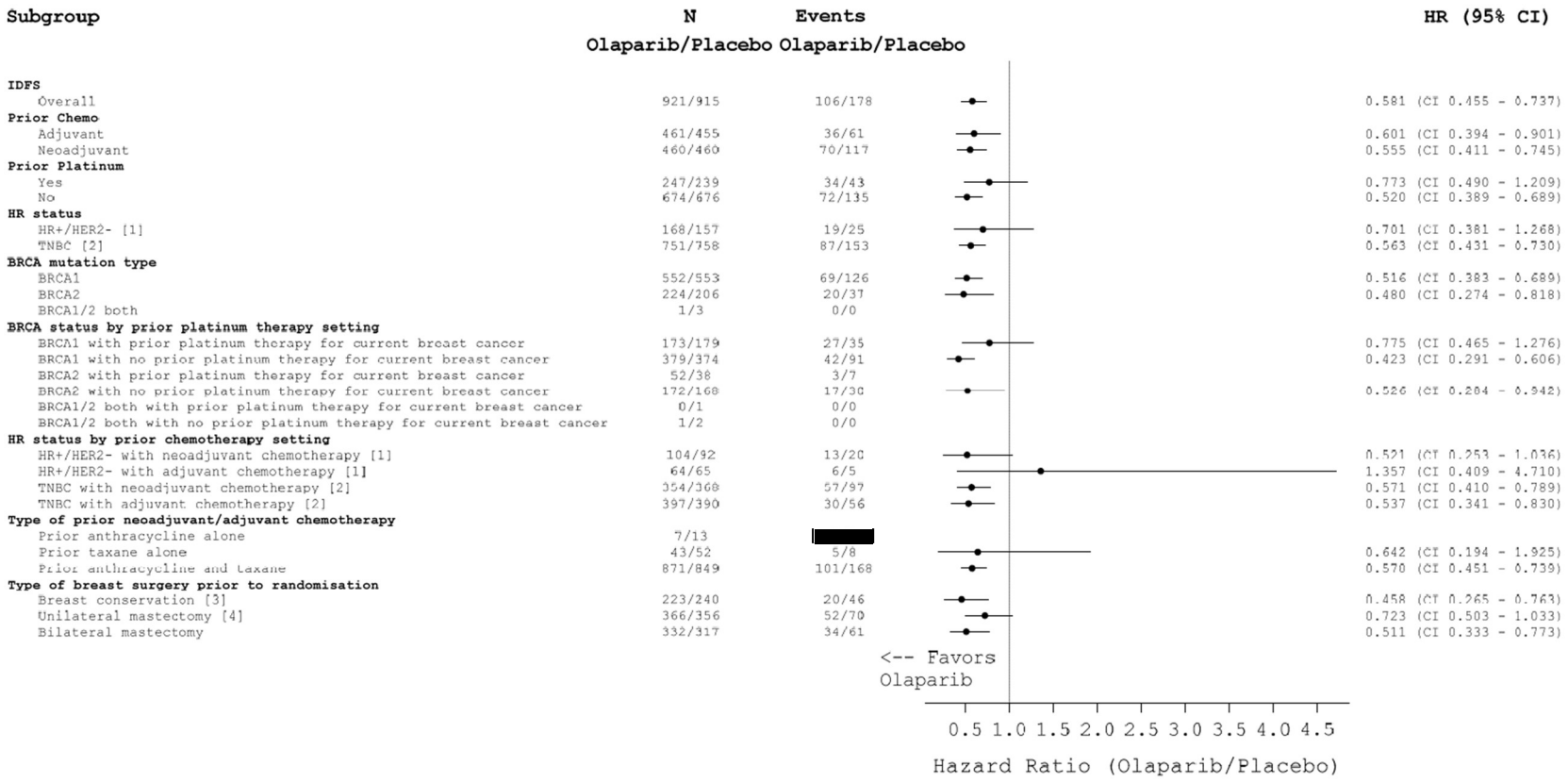
IDFS のサブグループ解析

IDFS のサブグループ別のフォレストプロットを図 5 に示す。

IDFS について、治験実施計画書では 49 個のサブグループを事前に規定したが、9 個のサブグループでは、観測されたイベント数が少なく（いずれかの投与群内のイベント数が 5 例未満）、解析を実施しなかった。多重性の調整を行わず、サブグループの数が多く、かつ幾つかのサブグループではイベント数が少なかったため、結果の解釈には注意を要する。

サブグループ解析の結果は、FAS での主要解析の結果と概ね一致し、事前に規定したサブグループの大部分で、プラセボに対するオラパリブの治療のベネフィットが示された。術後化学療法を受けた ER 及び／又は PgR 陽性かつ HER2 陰性の患者のサブグループ（オラパリブ群 64 例中 6 例、プラセボ群 65 例中 5 例）では、HR の点推定値が 1 を超えていたが、CI の幅は広く（HR：1.357、95% CI：0.409～4.710）、サブグループの例数及びイベント数が少ないことから、この所見は不確かであった。このサブグループの因子（前治療の化学療法の状況別のホルモン受容体の状態）の交互作用を評価したところ、有意性は認められなかった（p=0.536）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.13.1 参照）。以上より、サブグループ解析の結果は、主要解析と概ね一致していると考えられ、事前に規定したサブグループで治療効果に差があることを示す統計学的なエビデンスは乏しかった。

量的交互作用の有無を、包括的な交互作用の検定によって評価した。無作為割付け時の層別因子と治療との交互作用項を含む Cox 比例ハザードモデルの適合度を、両側 10%の有意水準で評価した結果、層別因子別のサブグループで治療効果に差があることを示すエビデンスは認められなかった（p=0.3314）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.5 参照）。事前に規定した各サブグループでも交互作用の p 値を求めたところ、多くのサブグループで治療効果に差があることを示すエビデンスは認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.13.1 参照）。また、Myriad g*BRCA*m 集団での IDFS の解析結果は、FAS での解析結果と概ね一致していた（2.7.6.2.1.2.3.2.5 項参照）。


Subgroup
N
Olaparib/Placebo
Events
Olaparib/Placebo
HR (95% CI)
IDFS
Overall 921/915 106/178 0.581 (CI 0.455 - 0.737)
Prior Chemo
Adjuvant 461/455 36/61 0.601 (CI 0.394 - 0.901)
Neoadjuvant 460/460 70/117 0.555 (CI 0.411 - 0.745)
Prior Platinum
Yes 247/239 34/43 0.773 (CI 0.490 - 1.209)
No 674/676 72/135 0.520 (CI 0.389 - 0.689)
HR status
HR+/HER2- [1] 168/157 19/25 0.701 (CI 0.381 - 1.288)
TNBC [2] 751/758 87/153 0.563 (CI 0.431 - 0.730)
BRCA mutation type
BRCA1 552/553 69/126 0.516 (CI 0.383 - 0.689)
BRCA2 224/206 20/37 0.480 (CI 0.274 - 0.818)
BRCA1/2 both 1/3 0/0
BRCA status by prior platinum therapy setting
BRCA1 with prior platinum therapy for current breast cancer 173/179 27/35 0.775 (CI 0.465 - 1.276)
BRCA1 with no prior platinum therapy for current breast cancer 379/374 42/91 0.423 (CI 0.291 - 0.606)
BRCA2 with prior platinum therapy for current breast cancer 52/38 3/7
BRCA2 with no prior platinum therapy for current breast cancer 172/168 17/30 0.526 (CI 0.284 - 0.942)
BRCA1/2 both with prior platinum therapy for current breast cancer 0/1 0/0
BRCA1/2 both with no prior platinum therapy for current breast cancer 1/2 0/0
HR status by prior chemotherapy setting
HR+/HER2- with neoadjuvant chemotherapy [1] 104/92 13/20 0.521 (CI 0.253 - 1.036)
HR+/HER2- with adjuvant chemotherapy [1] 64/65 6/5 1.357 (CI 0.409 - 4.710)
TNBC with neoadjuvant chemotherapy [2] 354/368 57/97 0.571 (CI 0.410 - 0.789)
TNBC with adjuvant chemotherapy [2] 397/390 30/56 0.537 (CI 0.341 - 0.830)
Type of prior neoadjuvant/adjuvant chemotherapy
Prior anthracycline alone 7/13
Prior taxane alone 43/52 5/8 0.642 (CI 0.194 - 1.925)
Prior anthracycline and taxane 871/849 101/168 0.570 (CI 0.451 - 0.739)
Type of breast surgery prior to randomisation
Breast conservation [3] 223/240 20/46 0.458 (CI 0.265 - 0.763)
Unilateral mastectomy 366/356 52/70 0.723 (CI 0.503 - 1.033)
Bilateral mastectomy 332/317 34/61 0.511 (CI 0.333 - 0.773)
<-- Favors Olaparib
0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5
Hazard Ratio (Olaparib/Placebo)

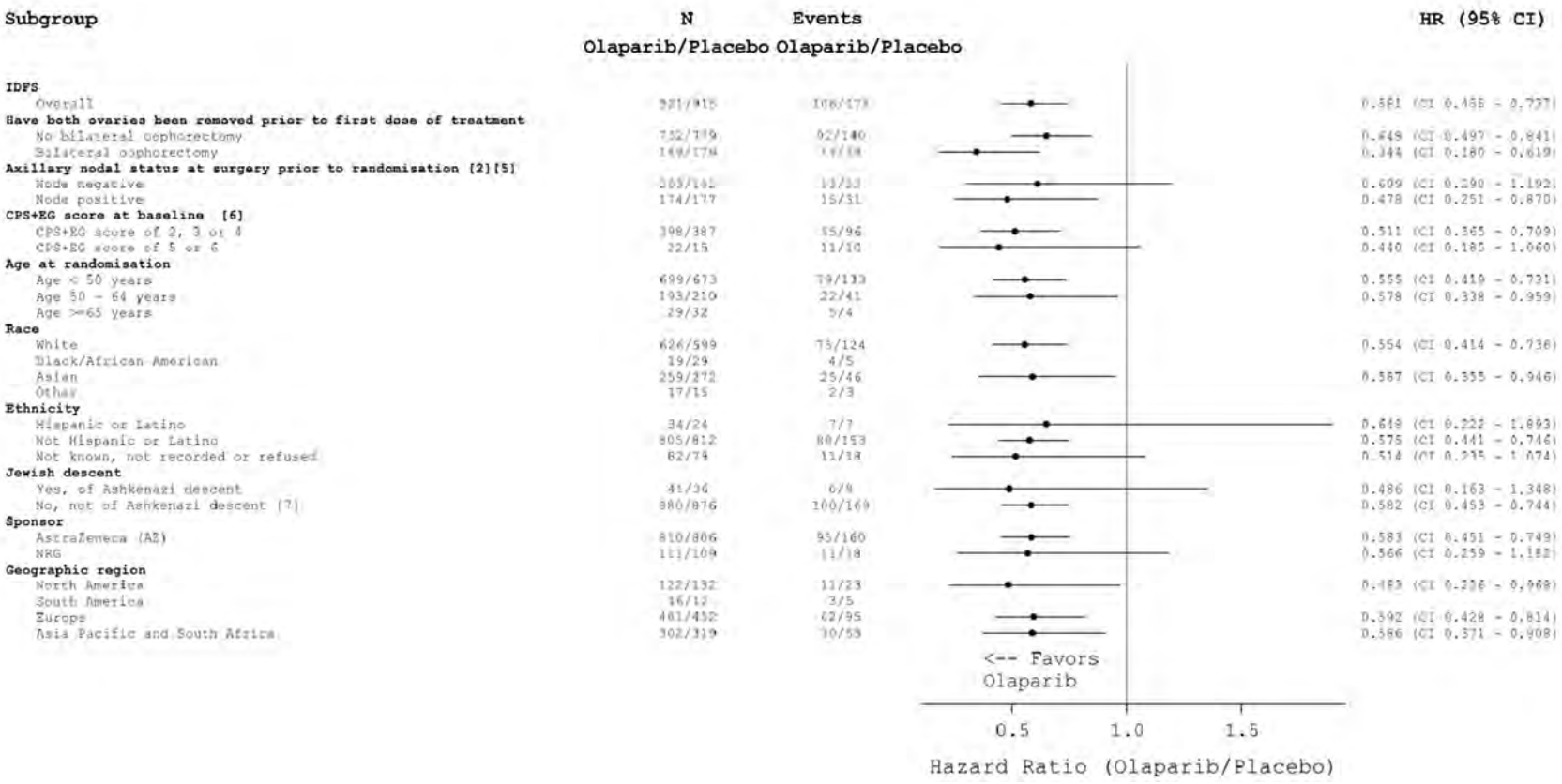


図 5　　浸潤性疾患のない生存期間のサブグループ別フォレストプロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

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

[7] Not Ashkenazi Jewish means that the patient was either Jewish but not Ashkenazi Jewish, not Jewish, or descent recorded as unknown.

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

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

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

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

2.7.6.2.1.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.2.1.2.3.2.1 遠隔無病生存期間

DDFS の解析の結果を表 8 に示す。

DDFS の解析結果は、IDFS の主要解析結果と概ね一致していた。データカットオフ時点（DCO1）で、DDFS の追跡期間の中央値は、オラパリブ群 2.3 年、プラセボ群 2.5 年であった。DDFS イベントは、オラパリブ群 89 例（9.7%）、プラセボ群 152 例（16.6%）で認められた。プラセボ群と比較してオラパリブ群で遠隔再発又は死亡リスクに、統計学的に有意で臨床的に意義のある 42.6%の低下（HR：0.574、99.5% CI：0.392～0.831、p=0.0000257）が認められた。なお、DDFS の中間解析では、両側 0.005 の有意水準を用いた。

遠隔無病生存割合は、全ての時点でプラセボ群と比較してオラパリブ群で高く、オラパリブ群及びプラセボ群でそれぞれ、1 年時点では 94.3%及び 90.2%、2 年時点では 90.0%及び 83.9%、3 年時点では 87.5%及び 80.4%であった。

DDFS の Kaplan-Meier プロットを図 6 に示す。

DDFS の感度解析の結果は、DDFS の主要解析の結果と概ね一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 37 参照）。

また、DDFS のサブグループ解析を実施した結果、全てのサブグループでプラセボに対するオラパリブの治療のベネフィットが示され、FAS での DDFS の主要解析の結果と概ね一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 7 参照）。

表 8　遠隔無病生存期間の解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	89 (9.7)	152 (16.6)
Estimate of HR [a]	0.574	
99.5% CI for HR [b,c]	0.392, 0.831	
95% CI for HR [b,d]	0.441, 0.744	
log-rank test: p-value [e]	0.0000257	
Median clinical follow-up time, years	2.3	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients distant disease free at [f]		
1 year	94.3 (92.4, 95.6)	90.2 (88.1, 92.0)
2 years	90.0 (87.6, 92.0)	83.9 (81.2, 86.3)
3 years	87.5 (84.6, 89.9)	80.4 (77.2, 83.3)

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

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

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

[d] Exploratory, not inferential.

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

[f] Percentage of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

bd = twice daily; CI = confidence interval; ER = oestrogen receptor; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 36 から引用

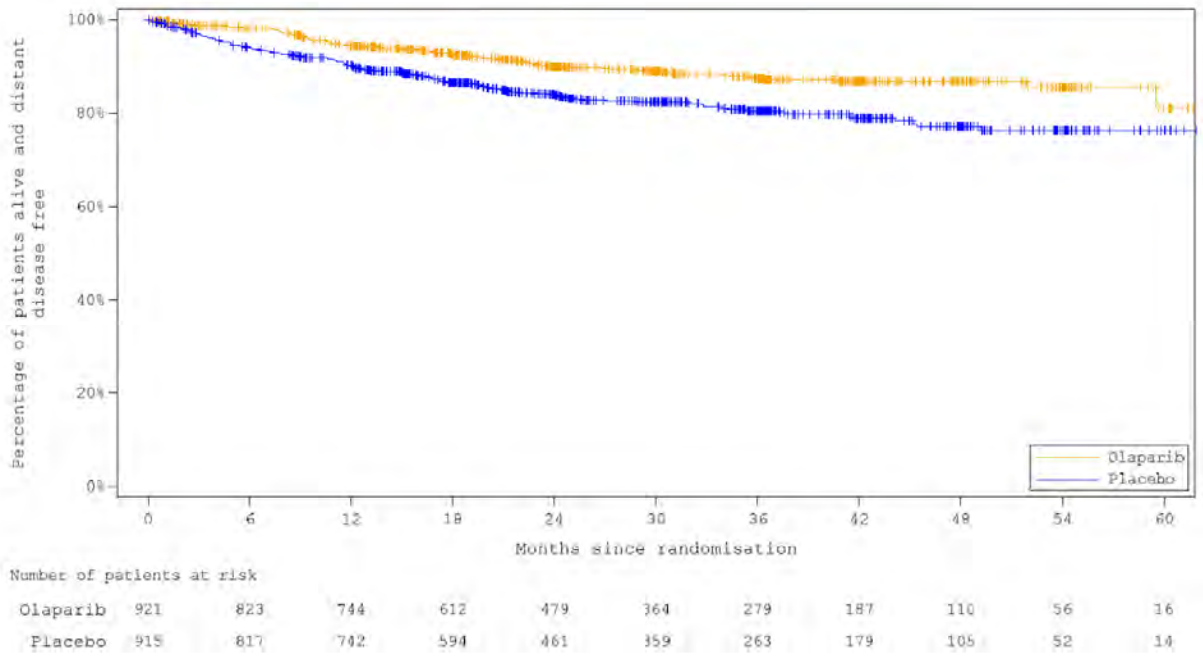


図 6　　遠隔無病生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = full analysis set.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.2　全生存期間

OS の解析の結果を表 9 に示す。

IDFS 解析のデータカットオフ時点（DCO1）で、OS の中間解析でのイベント発現割合は 7.9%（1,836 例中 145 例）であった。

OS の追跡期間の中央値は、オラパリブ群 2.4 年、プラセボ群 2.5 年であった。OS の中間解析は両側 0.01 の有意水準で実施され、解析時点で統計学的な有意差は認められなかった。OS の解析の結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で死亡リスクに、数値的に 31.7%の低下（HR：0.683、99% CI：0.438～1.053、p=0.0236）が認められたが、追跡調査の期間が短く、イベント数

が少なかったため、OS の中間解析の時点では、統計学的に有意な結果を得るにはデータの成熟度は不十分であると思われた。以降の OS の解析は、統計解析計画書に定めたとおり実施することとした。

生存割合は、全ての時点でプラセボ群と比較してオラパリブ群で高く、オラパリブ群及びプラセボ群でそれぞれ、1 年時点では 98.1%及び 96.9%、2 年時点では 94.8%及び 92.3%、3 年時点では 92.0%及び 88.3%であった。

OS の Kaplan-Meier プロットを図 7 に示す。

表 9　全生存期間の解析（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Olaparib vs placebo		
Number of events (%)	59 (6.4)	86 (9.4)
Estimate of HR [a]	0.683	
99% CI for HR [b, c]	0.438, 1.053	
95% CI for HR [b, d]	0.488, 0.950	
log-rank test: p-value [e]	0.0236	
Number of deaths deemed attributable to breast cancer (%)	55 (6.0)	82 (9.0)
Median survival follow-up time, years	2.4	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients alive at [f]		
1 year	98.1 (96.9, 98.8)	96.9 (95.5, 97.9)
2 years	94.8 (93.0, 96.2)	92.3 (90.1, 94.0)
3 years	92.0 (89.6, 93.9)	88.3 (85.4, 90.7)

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

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

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

[d] Exploratory, not inferential.

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

[f] Percentage of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

bd = twice daily; CI = confidence interval; ER = oestrogen receptor positive; FAS = full analysis set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hazard ratio; KM = Kaplan Meier; N = total number of patients; PgR = progesterone receptor positive; TNBC = triple negative breast cancer.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

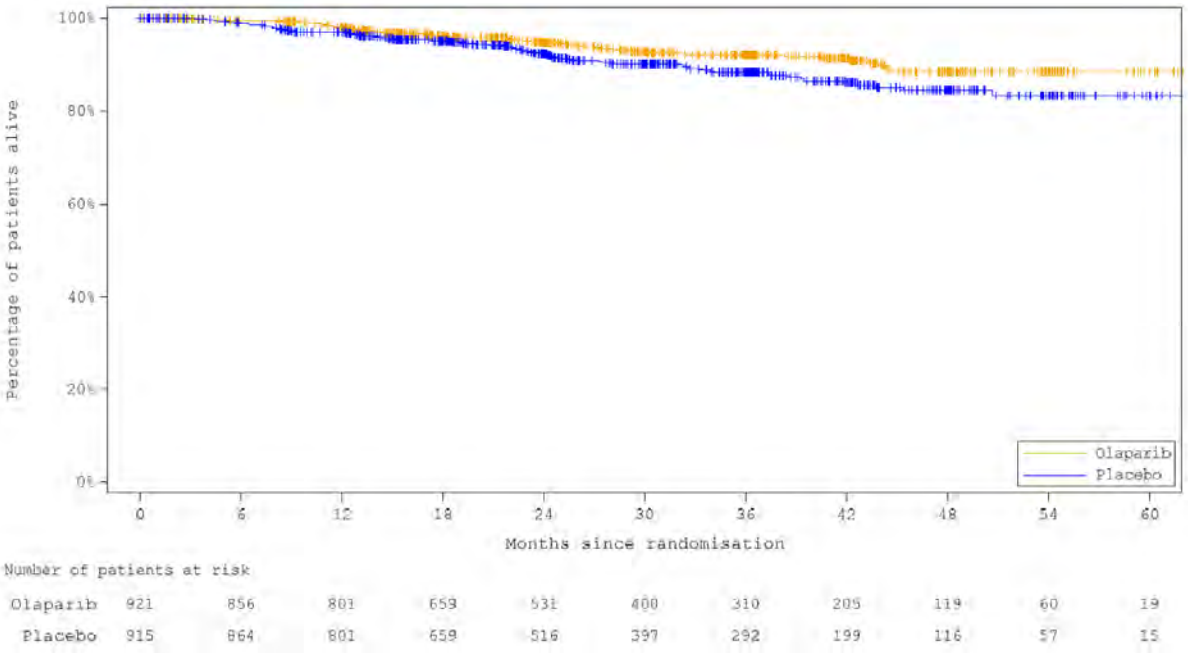


図 7　　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FAS = full analysis set.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.3　後治療

IDFS イベントの発現後に患者が受けた後治療は、全身性治療、放射線療法、及び手術であった。最も多く報告された全身性の後治療は、白金製剤を含むレジメン、ピリミジン類似体、及びタキサン系であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.27 参照）。

後治療として抗癌療法を受けた患者は、オラパリブ群 921 例中 77 例、プラセボ群 915 例中 128 例であり、IDFS 又は DDFS イベントの発現後に PARP 阻害剤の投与を受けた患者の割合は、オラパリブ群（7.8%［77 例中 6 例］）と比較してプラセボ群（28.1%［128 例中 36 例］）で高かった（表 10）。

表 10　　後治療（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Number of patients with any event [a]	**113 (12.3)**	**185 (20.2)**
Any post-event treatment (systemic therapy) [b]	77 (8.4)	128 (14.0)
Any PARP inhibitor	6 (0.7)	36 (3.9)
Niraparib	1 (0.1)	1 (0.1)
Olaparib	4 (0.4)	26 (2.8)

表 10　後治療（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Number (%) of patients	
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Rucaparib	0	1 (0.1)
Other	1 (0.1)	8 (0.9)
Any post-event radiotherapy [c]	28 (3.0)	60 (6.6)
Any post-event surgery [d]	35 (3.8)	60 (6.6)

[a] Any event included breast cancer recurrence, or new primary or contralateral invasive breast cancer malignancy, including non-primary endpoint malignancies.

[b] Post-event treatments were additional therapies for breast cancer recurrence or new primary or contralateral invasive breast cancer malignancy.

[c] Post-event radiotherapy was additional radiotherapy after recurrence of breast cancer or new primary malignancy or contralateral invasive breast cancer malignancy.

[d] Post-event surgery was any additional cancer related surgery after recurrence of breast cancer or new primary malignancy or contralateral invasive breast cancer malignancy.

Each therapy was counted a maximum of once per patient.
bd = twice daily; FAS = full analysis set; N = total number of patients; PARP = polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 39 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.4　二次性悪性腫瘍の発現

無作為割付け後に発現した二次性悪性腫瘍（対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、及び二次性腹膜癌）の要約を表 11 に示す。

対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、及び二次性腹膜癌の発現割合は、競合リスクを考慮しない場合、プラセボ群と比較してオラパリブ群で数値的に低かった。また、競合リスクを考慮した場合、無作為割付け後に両側乳房切除術を受けていたため解析対象から除外した患者は、両投与群間で均衡がとれていた（オラパリブ群 332 例［36.0%］、プラセボ群 317 例［34.6%］）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.16 参照）。対側浸潤性乳癌の発現割合は、競合リスク（死亡及び無作為割付け後の両側乳房切除術）を考慮した場合も、数値的に投与群間の差（HR：0.83、95% CI：0.38～1.83）が認められた。

表 11　二次性悪性腫瘍の発現（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Number (%) of patients with:		
Contralateral invasive breast cancer	12 (1.3)	14 (1.5)
Contralateral non-invasive breast cancer	2 (0.2)	3 (0.3)
New primary ovarian [a]	2 (0.2) [b]	8 (0.9)
New primary ovarian cancer	1 (0.1)	4 (0.4)
New primary fallopian tube cancer	1 (0.1)	4 (0.4)
New primary peritoneal cancer	0	0

表 11　二次性悪性腫瘍の発現（FAS）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
New primary invasive non-breast non-ovarian cancers	9 (1.0)	14 (1.5)

[a] Includes new primary ovarian, fallopian, and peritoneal cancers, without considering competing risks.

[b] One patient ([redacted]) was captured in the database with ovarian cancer recurrence.

Summary of cancers without considering competing risks.

For contralateral breast cancers, this includes all cancers, both new and recurrent.

bd = twice daily; FAS = full analysis set; N = total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 40 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.5　Myriad g*BRCA*m 集団での有効性評価

中央検査機関の検査（Myriad 検査）で g*BRCA* 遺伝子変異が確認された患者（Myriad g*BRCA*m 集団）の内訳は、全体集団と概ね一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。なお、中国で無作為割付けされた患者 247 例は、ヒトの生物学的検体の輸出制限により、中央検査機関への検体の輸送が直接できなかったため、g*BRCA* 遺伝子変異は BGI 検査（BGI Clinical Laboratories による検査）で確認し、下記の補助的解析のサブグループには含めなかった。

Myriad g*BRCA*m 集団での主な有効性の結果の要約を表 12 に示す。

全体として、Myriad g*BRCA*m 集団での補助的解析の結果（IDFS［HR：0.509、95% CI：0.392～0.657］、DDFS［HR：0.504、95% CI：0.379～0.667］、及び OS［HR：0.576、95% CI：0.398～0.823］）は、FAS での解析結果と概ね一致していた（表 12、表 5、表 8、及び表 9）。

表 12　IDFS、DDFS、及び OS の補助的解析（FAS：Myriad g*BRCA*m 集団）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)
IDFS		
Number of events (%)	89 (11.5)	163 (21.4)
Estimate of HR [a]	0.509	
95% CI for HR [b]	0.392, 0.657	
Median clinical follow-up time, years [c]	2.5	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients invasive disease free at [d]		
1 year	93.4 (91.3, 95.0)	87.6 (84.9, 89.8)
2 years	89.8 (87.2, 91.9)	79.7 (76.4, 82.6)
3 years	86.3 (83.1, 89.0)	74.6 (70.7, 78.0)
DDFS		
Number of events (%)	74 (9.5)	138 (18.1)
Estimate of HR [a]	0.504	
95% CI for HR [b]	0.379, 0.667	

表 12　IDFS、DDFS、及び OS の補助的解析（FAS：Myriad g*BRCA*m 集団）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	Olaparib 300 mg bd (N=777)	Placebo (N=762)
Median clinical follow-up time, years [c]	2.5	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients distant disease free at [d]		
1 year	94.5 (92.5, 95.9)	89.5 (87.0, 91.5)
2 years	90.5 (88.0, 92.6)	82.5 (79.4, 85.2)
3 years	88.1 (85.0, 90.5)	78.4 (74.7, 81.7)
OS		
Number of events (%)	47 (6.0)	79 (10.4)
Estimate of HR [a]	0.576	
95% CI for HR [b]	0.398, 0.823	
Median clinical follow-up time, years [c]	2.5	2.5
Minimum/Maximum	0/5.5	0/5.5
Percentage (95% CI) of patients alive at [d]		
1 year	98.0 (96.7, 98.8)	96.7 (95.1, 97.8)
2 years	94.9 (92.9, 96.4)	91.6 (89.1, 93.5)
3 years	92.5 (89.9, 94.4)	87.1 (83.8, 89.8)

[a] Estimate of the treatment HR was based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm. Stratification factors were the same as those used in the analysis of IDFS, DDFS, or OS in the FAS.

[b] The 95% CI for the HR was estimated using the profile likelihood approach.

[c] Median clinical follow-up was calculated using the reverse censoring method.

[d] Percentage of patients were from the KM estimates and the 95% CIs were calculated using Greenwood's formula.

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

bd = twice daily; BGI = Beijing Genomics Institute; *BRCA* = breast cancer susceptibility gene; CI = confidence interval; DDFS = distant disease free survival; FAS = full analysis set; g*BRCA*m = germline *BRCA* mutated; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease free survival; KM = Kaplan-Meier; N = total number of patients; OS = overall survival.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.6　健康関連の生活の質

FACIT-Fatigue スコア

術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者の両集団で、オラパリブ群では、6 カ月及び 12 カ月時点で、FACIT-Fatigue スコアの平均値のベースラインからの減少は小さく、臨床的に意義のある変化は認められなかった。プラセボ群では、FACIT-Fatigue スコアは概ね安定していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.25.05 及び表 14.2.25.06 参照）。6 カ月及び 12 カ月時点で、FACIT-Fatigue スコアの調整済みの最小二乗平均変化量には、投与群間にわずかな差が認められ、投与群間の差は、術前化学療法を受けた患者では、6 カ月時点で−1.3（p=0.024［名目上］）、12 カ月時点で−1.5（p=0.025［名目上］）、術後化学療法を受

けた患者では、6 カ月時点で−1.3（p=0.017［名目上］）、12 カ月時点で−1.3（p=0.027［名目上］）であった（表 13）。なお、名目上の p 値は、多重性を調整せずに算出した。わずかな投与群間の差が検出されたが、FACIT-Fatigue スコアでは、意義のある差の閾値を 3 ポイントと事前に規定していたため、臨床的な意義は認められなかった。

表 13　6 カ月及び 12 カ月時点の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（反復測定混合モデル、PRO 解析対象集団）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

	6 months		12 months	
Parameter	LS Mean	95% CI	LS Mean	95% CI
Patients who had completed neoadjuvant chemotherapy				
Olaparib 300 mg bd (n=371)	-1.5	-2.2, -0.7	-1.5	-2.4, -0.6
Placebo (n=356)	-0.2	-1.0, 0.6	0.0	-0.9, 0.9
Difference	-1.3	-2.4, -0.2	-1.5	-2.8, -0.2
P-value	0.024		0.025	
Patients who had completed adjuvant chemotherapy				
Olaparib 300 mg bd (n=375)	-0.7	-1.4, 0.1	-0.8	-1.6, 0.0
Placebo (n=403)	0.6	-0.1, 1.3	0.5	-0.3, 1.2
Difference	-1.3	-2.3, -0.2	-1.3	-2.4, 0.1
P-value	0.017		0.027	

Only patients with an evaluable baseline form were included.

Adjusted least-square mean changes, p-values (2-sided) and 95% CI were obtained from MMRM analysis of the change from baseline. The model included treatment, time and treatment by time interaction, corresponding baseline score, and the baseline score by time interaction.

FACIT-Fatigue ranges from 0 to 52 with higher score indicating less fatigue.

Difference was the values for olaparib minus placebo.

bd = twice daily; CI = confidence interval; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Measurement questionnaire; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; PRO = patient reported outcome.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

18 カ月及び 24 カ月時点で、オラパリブ群の FACIT-Fatigue スコアの平均値は、術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者の両集団で、ベースラインに復した（図 8 及び図 9）。術前化学療法を受けた患者と術後化学療法を受けた患者の両集団で、FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの調整済みの最小二乗平均変化量は、オラパリブ群及びプラセボ群で同程度のわずかな増加が認められ、投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

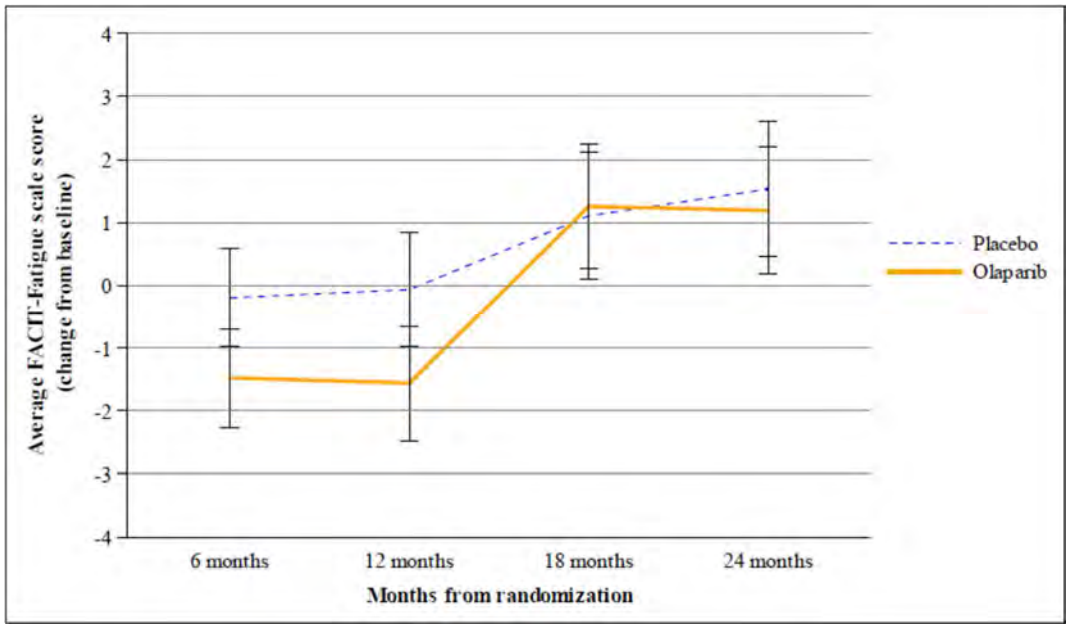


図 8　　FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量（PRO 解析対象集団：術前化学療法を受けた患者）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FACIT-Fatigue score ranges from 0 to 52 with higher score indicating less fatigue; a score difference of 3 points was defined as clinically meaningful. Adjusted LS mean changes and 95% CI are obtained from MMRM analysis of the change from baseline. The model includes treatment, time and treatment by time interaction, corresponding baseline score and the baseline score by time interaction.

CI = confidence interval; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Measurement questionnaire; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; PRO = patient reported outcome.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

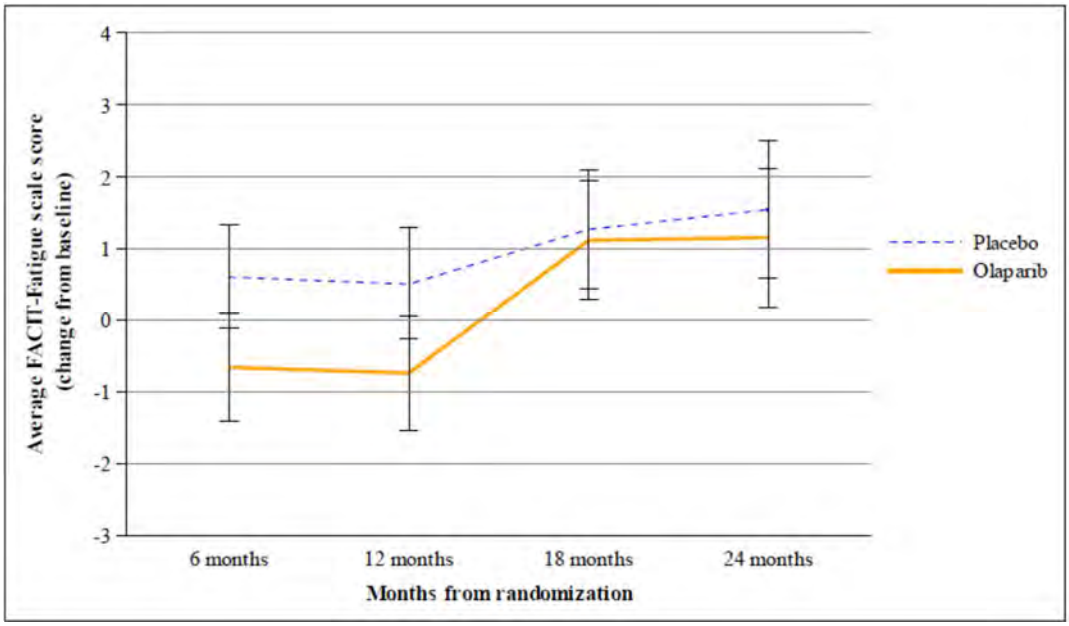


図 9　　FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量（PRO 解析対象集団：術後化学療法を受けた患者）（OlympiA 試験）（2020 年 3 月 27 日データカットオフ）

FACIT-Fatigue score ranges from 0 to 52 with higher score indicating less fatigue; a score difference of 3 points was defined as clinically meaningful. Adjusted LS mean changes and 95% CI are obtained from MMRM analysis of the change from baseline. The model includes treatment, time and treatment by time interaction, corresponding baseline score and the baseline score by time interaction.

CI = confidence interval; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Measurement questionnaire; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; PRO = patient reported outcome.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

EORTC QLQ-C30

6 カ月及び 12 カ月時点で、EORTC QLQ-C30 の全般的 QoL スコア及び機能尺度の平均値は、オラパリブ群及びプラセボ群で概ね安定していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。18 カ月及び 24 カ月時点で、両投与群にベースラインからわずかに改善が認められた尺度は、全般的 QoL、役割、及び社会であり、臨床的に意義のある投与群間の差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.25.15 及び表 14.2.25.16 参照）。

6 カ月及び 12 カ月時点で、EORTC QLQ-C30 の消化器症状（悪心・嘔吐）スコアの平均値は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高く、オラパリブの既知の安全性プロファイルより予想されたとおりであった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.2.25.07 及び表 14.2.25.08 参照）。18 カ月及び 24 カ月時点に、消化器症状（悪心・嘔吐）スコアはベースラインに復し、オラパリブ群及びプラセボ群で同程度となり、臨床的に意義のある差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 45 参照）。術前化学療法を受けた患者では、オラパリブ群の消化器症状（下痢）スコアは、6 カ月及び 12 カ月時点で、プラセボ群と比較してわずかに増加し、18 カ月及び 24 カ月時点でベースラインに復し、プラセボ群と同程度と

なった。術後化学療法を受けた患者では、消化器症状（下痢）スコアは、オラパリブ群及びプラセボ群ともに全ての時点を通して概ね安定していた。

2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果

オラパリブ群に割り付けられ、薬物動態解析に対する同意が得られた 90 例のうち、薬物動態解析対象集団は 71 例であり、治験薬投与を受けなかった 2 例及び解析可能な薬物動態データが得られなかった 17 例については薬物動態解析から除外した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 20 参照）。本試験で薬物動態評価用検体が得られた患者のうち、血漿中濃度、有効性及び安全性が揃っている 69 例の患者データは、他の試験のデータと併合して母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析を実施する。結果は別途作成する母集団薬物動態報告書及び曝露－反応解析報告書で報告する予定である。

2.7.6.2.1.2.5 安全性の結果

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

2.7.6.2.1.2.5.1　曝露状況

DCO1

治験薬への曝露期間を表 14 に示す。

治験実施計画書で計画された曝露期間は 12 カ月であった。オラパリブ群及びプラセボ群で、総投与期間の中央値は 364.0 日（12 カ月）であった。実投与期間の中央値は、総投与期間と同程度であり、治験薬の休薬期間は短かったことが示唆された。

総投与期間の範囲は 1～492 日であり、オラパリブ群 5 例で総投与期間が 400 日以上であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.2.5.1 及び付録 16.1.13　表 2833.3 参照）。この 5 例のうち 4 例では、複数回の休薬をしており、実投与期間は 369～374 日であった。その他の 1 例は、休薬をしておらず、実投与期間は 420 日であった。

休薬期間を含めた累積曝露量を表 15 に示す。

12 カ月を超えて治験薬の投与が継続された患者の割合は、両投与群で同程度であった。患者の大部分（オラパリブ群 75.2%、プラセボ群 81.1%）は治験薬の投与を 11 カ月以上受けており、ほとんどの患者は 11.5 カ月以降に治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.13　表 2833.1 参照）。無作為割付けされた治験薬を 12.5 カ月以上投与された患者の数はわずかであった（オラパリブ群 1.8%、プラセボ群 0.9%）。

DCO2

治験薬への曝露期間を表 14 に示す。

オラパリブ群及びプラセボ群で、総投与期間の中央値は 364.0 日（12 カ月）であった。実投与期間の中央値は、総投与期間と同程度であり、治験薬の休薬期間は短かったことが示唆された。

総投与期間の範囲は 1～492 日であり、オラパリブ群 5 例で総投与期間が 400 日以上であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2997.1 参照）。この 5 例のうち 4 例では、複数回の休薬をしており、実投与期間は 369～374 日であった。その他の 1 例は、休薬をしておらず、実投与期間は 420 日であった。

表 14　曝露期間（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

Treatment duration		Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
		27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Total intended exposure (days) [a]	Mean (standard deviation)	306.5 (114.80)	307.2 (115.02)	322.4 (97.54)	323.1 (97.72)
	Median (range)	364.0 (1-492)	364.0 (1-492)	364.0 (2-414)	365.0 (2-414)
Actual treatment exposure (days) [b]	Mean (standard deviation)	294.4 (113.90)	295.0 (114.09)	315.1 (97.59)	315.7 (97.77)
	Median (range)	350.0 (1-420)	350.0 (1-420)	358.0 (2-404)	359.0 (2-404)
Number of days on 300 mg treatment bd [c]	Mean (standard deviation)	245.2 (141.68)	245.8 (142.05)	306.3 (107.51)	307.0 (107.67)
	Median (range)	338.0 (1-420)	341.0 (1-420)	358.0 (2-404)	358.0 (2-404)

[a] Total intended exposure (days) = (last dose date - first dose date + 1).

[b] Actual treatment exposure (days) = intended exposure - total duration of dose interruptions, where intended exposure was calculated as above.

[c] Number of days on 300 mg olaparib/placebo bd (actual exposure for the assigned starting dose).

Patients with partial treatment end dates were excluded.

bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.1.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

休薬期間を含めた累積曝露量を表 15 に示す。

12 カ月を超えて治験薬の投与が継続された患者の割合は、両投与群で同程度であった。患者の大部分（オラパリブ群 76.1%、プラセボ群 81.7%）は治験薬の投与を 11 カ月以上受けており、大部分の患者（オラパリブ群 73.9%、プラセボ群 79.4%）は、11.5 カ月以降に治験薬の投与を中止した（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2996.1 参照）。無作為割付けされた治験薬を 12.5 カ月以上投与された患者の数はわずかであった（オラパリブ群 1.9%、プラセボ群 0.9%）。

表 15　累積曝露量（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

Cumulative exposure over time (months) [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
>0 months	910 (99.9)	910 (99.9)	903 (99.9)	903 (99.9)
≥1 month	848 (93.1)	848 (93.1)	872 (96.5)	872 (96.5)
≥2 months	824 (90.5)	824 (90.5)	847 (93.7)	847 (93.7)
≥3 months	801 (87.9)	801 (87.9)	836 (92.5)	836 (92.5)
≥4 months	782 (85.8)	782 (85.8)	821 (90.8)	821 (90.8)
≥5 months	769 (84.4)	769 (84.4)	805 (89.0)	805 (89.0)
≥6 months	757 (83.1)	757 (83.1)	794 (87.8)	794 (87.8)
≥7 months	752 (82.5)	752 (82.5)	782 (86.5)	782 (86.5)
≥8 months	739 (81.1)	739 (81.1)	771 (85.3)	771 (85.3)
≥9 months	719 (78.9)	719 (78.9)	758 (83.8)	758 (83.8)
≥10 months	706 (77.5)	707 (77.6)	753 (83.3)	753 (83.3)
≥11 months	685 (75.2)	693 (76.1)	733 (81.1)	739 (81.7)
12 months	401 (44.0)	414 (45.4)	449 (49.7)	465 (51.4)

[a] Rows are cumulative and patients were included if they had taken treatment up to and including that day. Patients with partial treatment end dates were excluded.

bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.3（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.1.3（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.2　有害事象

2.7.6.2.1.2.5.2.1　有害事象の分類

DCO1

有害事象の分類別発現例数を表 16 に示す。本試験期間中、ほとんどの患者に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.3%、プラセボ群 11.3%であった。重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であった。多くの患者で、治験薬の投与中止に至った有害事象、減量若しくは休薬に至った有害事象、又は死亡に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。治験薬投与中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中、有害事象に関連した死亡が 3 例（オラパリブ群 1 例、プラセボ群 2 例）報告された（2.7.6.2.1.2.5.3.1 項参照）。

DCO2

有害事象の分類別発現例数を表 16 に示す。本試験期間中、ほとんどの患者に 1 件以上の有害事象が発現した。DCO1 と同様に、多くの分類での有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.5%、プラセボ群 11.3%であった。重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同程度であっ

た。多くの患者で、治験薬の投与中止に至った有害事象、減量若しくは休薬に至った有害事象、又は死亡に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で高かった。治験薬投与中又は 30 日間の安全性追跡調査期間中、有害事象に関連した死亡が 3 例（オラパリブ群 1 例、プラセボ群 2 例）報告された（2.7.6.2.1.2.5.3.1 項参照）。

表 16　　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

AE category [a]	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Any AE	835 (91.7)	836 (91.8)	753 (83.3)	756 (83.6)
Any AE causally related to olaparib/placebo [b]	735 (80.7)	736 (80.8)	479 (53.0)	480 (53.1)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	221 (24.3)	223 (24.5)	102 (11.3)	102 (11.3)
Any AE with outcome=death	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
Any SAE (including events with outcome=death)	79 (8.7)	79 (8.7)	76 (8.4)	78 (8.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment [c]	90 (9.9)	97 (10.6)	38 (4.2)	42 (4.6)
Any AE leading to dose reduction [d]	205 (22.5)	213 (23.4)	32 (3.5)	33 (3.7)
Any AE leading to dose interruption [d]	286 (31.4)	284 (31.2)	103 (11.4)	99 (11.0)

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

[b] As assessed by the investigator.

[c] At DCO1 (27 March 2020), 2 patients (one in each arm) had AEs leading to discontinuation of study treatment but were missing from this table. This was resolved at DCO2 (12 July 2021). See Section 2.7.4.2.1.5 for further details.

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

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; SAE = Serious adverse event.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.7（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.7（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.2.2　器官別大分類及び基本語別有害事象

DCO1

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、オラパリブ群では、「胃腸障害」（71.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（55.4%）、及び「神経系障害」（40.6%）、プラセボ群では、「胃腸障害」（47.2%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（41.9%）であった。

有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 17 に示す。オラパリブ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、悪心、疲労、貧血、及び嘔吐であった。これらの事象はオラパリブの既知の副作用であり、CTCAE グレードは概ね 1 又は 2 で（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）、標準的な対症療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。

プラセボ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は、疲労及び悪心であった。

プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象の大部分は、オラパリブの既知の副作用（貧血、食欲減退、下痢、浮動性めまい、味覚不全、疲労、頭痛、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、血小板数減少、口内炎、嘔吐、及び白血球数減少）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。また、胃食道逆流性疾患もオラパリブ群で発現割合が 2%以上高く、オラパリブ群 32 例（3.5%）、プラセボ群 11 例（1.2%）で報告された。胃食道逆流性疾患は全て、CTCAE グレード 1 又は 2 であり、非重篤で、減量又は休薬に至らなかったが、オラパリブ群 1 例（0.1%）でのみ治験薬の投与中止に至った（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.23.1、表 14.3.2.27.1、表 14.3.2.29.1、表 14.3.2.30、及び表 14.3.2.30.1 参照）。

オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、関節痛及び上咽頭炎であった。

DCO2

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（発現割合 40%超）は、オラパリブ群では、「胃腸障害」（71.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（55.4%）、及び「神経系障害」（40.6%）、プラセボ群では、「胃腸障害」（47.5%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（42.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.15 参照）。

有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 17 に示す。オラパリブ群での主な有害事象（発現割合 20%以上）は引き続き、悪心、疲労、貧血、及び嘔吐であった。これらの有害事象は、いずれもオラパリブの既知の副作用であり、最大 CTCAE グレードが概ね 1 又は 2 であり、標準的な支持療法又はオラパリブの用量調節により管理可能であった。

プラセボ群で最も発現割合が高かった有害事象（発現割合 20%以上）は引き続き、疲労及び悪心であった。

プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象の大部分は、オラパリブの既知の副作用（貧血、食欲減退、下痢、浮動性めまい、味覚不全、疲労、頭痛、リンパ球数減少、悪心、好中球数減少、血小板数減少、口内炎、嘔吐、及び白血球数減少）であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.15 参照）。また、胃食道逆流性疾患は、オラパリブ群で発現割合が 2%以上高く、オラパリブ群 32 例（3.5%）、プラセボ群 11 例（1.2%）で報告された。胃食道逆流性疾患は全て、CTCAE グレード 1 又は 2 であり、非重篤で、減量又は休薬に至らなかったが、オラパリブ群 1 例（0.1%）でのみ治験薬の投与中止に至った（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.17.1、表 14.3.2.23.1、表 14.3.2.27.1、表 14.3.2.29.1、及び表 14.3.2.30.1 参照）。

オラパリブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、関節痛及び上咽頭炎であった。

表 17　　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Olaparib 300 mg bd (N=911)				Placebo (N=904)			
	27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]
Any AE	**835 (91.7)**	**7,774**	**836 (91.8)**	**7,790**	**753 (83.3)**	**3,530**	**756 (83.6)**	**3,576**
胃腸障害	**654 (71.8)**	**2,405**	**654 (71.8)**	**2,393**	**427 (47.2)**	**827**	**429 (47.5)**	**830**
悪心 [b]	518 (56.9)	1,340	518 (56.9)	1,335	211 (23.3)	303	212 (23.5)	303
嘔吐	206 (22.6)	305	206 (22.6)	304	74 (8.2)	91	74 (8.2)	90
下痢	160 (17.6)	226	160 (17.6)	225	124 (13.7)	161	124 (13.7)	160
腹痛	86 (9.4)	111	86 (9.4)	111	68 (7.5)	83	68 (7.5)	83
便秘	84 (9.2)	108	84 (9.2)	108	77 (8.5)	95	78 (8.6)	96
口内炎	81 (8.9)	105	81 (8.9)	104	36 (4.0)	43	36 (4.0)	43
消化不良	55 (6.0)	70	55 (6.0)	69	37 (4.1)	44	37 (4.1)	44
一般・全身障害および投与部位の状態	**505 (55.4)**	**1,131**	**505 (55.4)**	**1,129**	**379 (41.9)**	**671**	**382 (42.3)**	**677**
疲労 [b]	365 (40.1)	665	365 (40.1)	662	245 (27.1)	363	246 (27.2)	364
疼痛	68 (7.5)	86	68 (7.5)	86	74 (8.2)	91	74 (8.2)	90
インフルエンザ様疾患	57 (6.3)	71	58 (6.4)	72	43 (4.8)	51	44 (4.9)	52
発熱	48 (5.3)	60	48 (5.3)	60	41 (4.5)	49	41 (4.5)	49
神経系障害	**370 (40.6)**	**689**	**370 (40.6)**	**685**	**298 (33.0)**	**467**	**297 (32.9)**	**464**
頭痛	180 (19.8)	258	179 (19.6)	255	152 (16.8)	202	152 (16.8)	201
味覚不全	107 (11.7)	144	107 (11.7)	144	38 (4.2)	45	38 (4.2)	45
浮動性めまい	104 (11.4)	137	104 (11.4)	136	67 (7.4)	82	66 (7.3)	80
感染症および寄生虫症	**284 (31.2)**	**446**	**286 (31.4)**	**448**	**305 (33.7)**	**467**	**306 (33.8)**	**468**
上気道感染	79 (8.7)	101	79 (8.7)	101	75 (8.3)	92	75 (8.3)	92

表 17　　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Olaparib 300 mg bd (N=911)				Placebo (N=904)			
	27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO		27 Mar 2020 DCO		12 Jul 2021 DCO	
	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]	Number (%) of patients	Event rate (per 1,000 pt years) [a]
上咽頭炎	31 (3.4)	38	31 (3.4)	38	52 (5.8)	63	52 (5.8)	62
臨床検査	**282 (31.0)**	**452**	**285 (31.3)**	**456**	**184 (20.4)**	**252**	**185 (20.5)**	**253**
好中球数減少	146 (16.0)	200	147 (16.1)	200	59 (6.5)	72	59 (6.5)	72
白血球数減少	143 (15.7)	197	144 (15.8)	197	52 (5.8)	63	52 (5.8)	63
リンパ球数減少	61 (6.7)	78	62 (6.8)	79	15 (1.7)	18	15 (1.7)	17
筋骨格系および結合組織障害	**280 (30.7)**	**445**	**280 (30.7)**	**442**	**307 (34.0)**	**477**	**307 (34.0)**	**476**
関節痛 [b]	84 (9.2)	109	89 (9.8)	115	107 (11.8)	135	114 (12.6)	145
背部痛	62 (6.8)	79	62 (6.8)	78	74 (8.2)	90	73 (8.1)	89
四肢痛 [b]	62 (6.8)	78	61 (6.7)	76	61 (6.7)	74	63 (7.0)	76
筋肉痛 [b]	49 (5.4)	61	49 (5.4)	61	49 (5.4)	59	49 (5.4)	59
血液およびリンパ系障害	**228 (25.0)**	**339**	**229 (25.1)**	**339**	**43 (4.8)**	**51**	**43 (4.8)**	**51**
貧血	214 (23.5)	314	215 (23.6)	314	35 (3.9)	41	35 (3.9)	41
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**170 (18.7)**	**238**	**171 (18.8)**	**238**	**163 (18.0)**	**215**	**164 (18.1)**	**215**
咳嗽	77 (8.5)	98	77 (8.5)	98	73 (8.1)	89	73 (8.1)	89
代謝および栄養障害	**154 (16.9)**	**214**	**155 (17.0)**	**215**	**88 (9.7)**	**110**	**88 (9.7)**	**109**
食欲減退	119 (13.1)	160	119 (13.1)	159	53 (5.9)	64	53 (5.9)	64
血管障害	**121 (13.3)**	**163**	**121 (13.3)**	**162**	**136 (15.0)**	**177**	**135 (14.9)**	**175**
ほてり	72 (7.9)	93	72 (7.9)	92	75 (8.3)	93	74 (8.2)	91
精神障害	**118 (13.0)**	**156**	**120 (13.2)**	**158**	**128 (14.2)**	**164**	**128 (14.2)**	**163**
不眠症 [b]	67 (7.4)	85	67 (7.4)	85	60 (6.6)	73	60 (6.6)	72

[a] For any event, each SOC and each PT, the event rate is presented and was defined as the number of patients with that AE (counting AEs from date of first dose up to 30 days following the date of last dose of study treatment) divided by the total number of days at risk across all patients in a given group multiplied by 365.25 × 1,000. The denominator, total number of days at risk, was, (a) for patients who had the event, the number of days between date of first treatment to start date of the first event, (b) for patients who did not have the event, the number of days between date of first treatment and end of safety follow-up (where end of safety follow-up was defined as the minimum of 30 days following last dose of study treatment, withdrawal and death).

[b] AEs with an onset prior to the first dose and worsened on or after the date of the first dose (Nausea [1 patient in olaparib arm], Fatigue [1 patient in olaparib arm and 2 patients in placebo arm], Arthralgia [1 patient in placebo arm], Insomnia [1 patient in placebo arm], Pain in extremity [1 patient in olaparib arm and 1 patient in placebo arm], and Myalgia [1 patient in olaparib arm]) were not included in this table.

There were 12 patients (6 patients in the olaparib arm and 6 patients in the placebo arm) with 13 pre-existing AEs that worsened after treatment was started who were incorrectly censored in the calculation of the event rate and were not included in this table.

SOCs sorted by decreasing frequency and by decreasing frequency order in the olaparib arm for PT.

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

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; pt = Patient; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）及び社内資料、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.15（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

貧血

DCO1

貧血のグループ化事象（基本語で貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、及び赤血球数減少）の発現割合は、プラセボ群（3.9%）と比較してオラパリブ群（23.7%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 51 参照）。CTCAE グレード 3 以上の貧血の発現割合は、プラセボ群（0.3%）と比較してオラパリブ群（8.7%）で高かった。CTCAE グレード 5 の貧血の報告はなかった。貧血の多くは、治験薬の減量又は休薬により管理可能であり、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。血液製剤を使用した患者は、オラパリブ群 50 例（5.4%）、プラセボ群 6 例（0.7%）であり、その他の抗貧血製剤（赤血球造血刺激因子製剤等）を使用した患者は、オラパリブ群 5 例（0.5%）、プラセボ群 1 例（0.1%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.25 参照）。

DCO2

DCO1 より後にオラパリブ群で貧血が新たに 1 例で認められ、貧血のグループ化事象の発現割合は、プラセボ群（3.9%）と比較してオラパリブ群（23.8%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.4b 参照）。CTCAE グレード 3 以上の貧血の発現割合は、プラセボ群（0.3%）と比較してオラパリブ群（8.7%）で高かった。CTCAE グレード 5 の貧血の報告はなかった。

好中球減少症

DCO1

好中球減少症のグループ化事象（基本語で無顆粒球症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、及び好中球数減少）の発現割合は、プラセボ群（6.6%）と比較してオラパリブ群（16.4%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 52 参照）。CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は、プラセボ群（0.8%）と比較してオラパリブ群（5.2%）で高かった。CTCAE グレード 5 の好中球減少症の報告はなかった。好中球減少症の約半数は、治験薬の減量又は休薬により管理可能であり、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。コロニー刺激因子を使用した患者は、オラパリブ群 19 例（2.1%）、プラセボ群 4 例（0.4%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.25 参照）。

DCO2

DCO1 より後にオラパリブ群で好中球減少症が新たに 1 例で認められ、好中球減少症のグループ化事象の発現割合は、プラセボ群（6.6%）と比較してオラパリブ群（16.5%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.13b 参照）。CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の発現割合は、プラセボ群（0.8%）と比較してオラパリブ群（5.3%）で高かった。CTCAE グレード 5 の好中球減少症の報告はなかった。

血小板減少症

DCO1

血小板減少症のグループ化事象（基本語で血小板数減少、血小板生成減少、血小板クリット減少、及び血小板減少症）の発現割合は、プラセボ群（1.2%）と比較してオラパリブ群（4.2%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 53 参照）。CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症の発現割合は、プラセボ群（0.1%）とオラパリブ群（0.2%）で同程度であ

り、CTCAE グレード 4 又は 5 の血小板減少症の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）。血小板減少症の数件は、治験薬の減量又は休薬により管理可能であり、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。濃縮血小板製剤を使用した患者は、両投与群で各 1 例（0.1%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.25 参照）。

DCO2

DCO1 より後にオラパリブ群で血小板減少症は新たに認められず、血小板減少症のグループ化事象の発現割合は、プラセボ群（1.3%）と比較してオラパリブ群（4.2%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.15b 参照）。CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症の発現割合は、プラセボ群（0.1%）とオラパリブ群（0.2%）で同程度であり、CTCAE グレード 4 又は 5 の血小板減少症の報告はなかった。

悪心

DCO1

悪心の発現割合は、プラセボ群（23.3%）と比較してオラパリブ群（57.0%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 54 参照）。CTCAE グレード 3 以上の悪心は、オラパリブ群（0.8%）でのみ報告され、その発現割合は低く、CTCAE グレード 4 又は 5 の悪心の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）。悪心の数件は、治験薬の減量又は休薬により管理可能であり、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。鎮吐薬又は制嘔吐薬を使用した患者は、オラパリブ群 115 例（12.5%）、プラセボ群 66 例（7.2%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.1.25 参照）。

DCO2

DCO1 より後にオラパリブ群で悪心は新たに認められず、悪心の発現割合は、プラセボ群（23.5%）と比較してオラパリブ群（57.0%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.1b 参照）。CTCAE グレード 3 以上の悪心は、オラパリブ群（0.8%）でのみ報告され、その発現割合は低く、CTCAE グレード 4 又は 5 の悪心の報告はなかった。

嘔吐

DCO1

嘔吐の発現割合は、プラセボ群（8.2%）と比較してオラパリブ群（22.6%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 55 参照）。CTCAE グレード 3 以上の嘔吐は、オラパリブ群（0.7%）でのみ報告され、その発現割合は低く、CTCAE グレード 4 又は 5 の嘔吐の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）。嘔吐の数件は、治験薬の減量又は休薬により管理可能であり、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

DCO2

DCO1 より後に嘔吐は新たに認められず、嘔吐の発現割合は、プラセボ群（8.2%）と比較してオラパリブ群（22.6%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.2b 参照）。CTCAE グレード 3 以上の嘔吐は、オラパリブ群（0.7%）でのみ報告され、その発現割合は低く、CTCAE グレード 4 又は 5 の嘔吐の報告はなかった。

疲労／無力症

DCO1

疲労／無力症のグループ化事象の発現割合は、プラセボ群（28.3%）と比較してオラパリブ群（42.4%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 56 参照）。CTCAE グレード 3 以上の疲労／無力症の発現割合は、プラセボ群（0.7%）と比較してオラパリブ群（1.8%）で高かった。CTCAE グレード 4 の疲労／無力症は 1 例に報告があり、CTCAE グレード 5 の疲労／無力症の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17.1 参照）。疲労／無力症の数件は、治験薬の減量又は休薬により管理可能であり、オラパリブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

DCO2

DCO1 より後にオラパリブ群で疲労／無力症は新たに認められず、疲労／無力症のグループ化事象の発現割合は、プラセボ群（28.4%）と比較してオラパリブ群（42.4%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 2.7.4.1.5.2.3b 参照）。CTCAE グレード 3 以上の疲労／無力症の発現割合は、プラセボ群（0.7%）と比較してオラパリブ群（1.8%）で高かった。CTCAE グレード 4 の疲労／無力症は 1 例に報告があり、CTCAE グレード 5 の疲労及び無力症の報告はなかった。

2.7.6.2.1.2.5.2.3　治験薬との関連性ありと判断された有害事象

DCO1

治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群（53.0%）と比較してオラパリブ群（80.7%）で高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.16 参照）。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象の主な器官別大分類（発現割合 20%超）は、オラパリブ群では、「胃腸障害」（62.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（36.8%）、「臨床検査」（26.5%）、「神経系障害」（26.0%）、及び「血液およびリンパ系障害」（21.8%）であり、プラセボ群では、「胃腸障害」（29.8%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（20.5%）であった。治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象（発現割合 15%超）は、オラパリブ群では、悪心（52.0%）、疲労（31.8%）、貧血（20.6%）、及び嘔吐（16.8%）であり、プラセボ群では、悪心（16.7%）及び疲労（17.1%）であった。

オラパリブ群で、治験薬との関連性ありと判断された主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象（発現割合 2%超）は、貧血（8.0%）、好中球数減少（4.2%）、及び白血球数減少（2.9%）であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.19 参照）。

DCO2

治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群（53.1%）と比較してオラパリブ群（80.8%）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.7 参照）。

2.7.6.2.1.2.5.2.4　CTCAE グレード 3 以上の有害事象

DCO1

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 18 に示す。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.3%、プラセボ群 11.3%であった。オラパリブ群では、CTCAE グレード 3 以上の有害事象の主な器官別大分類（発現割合 2%超）は、「血液およびリンパ系障害」（9.4%）、「臨床検査」

（7.5%）、「感染症および寄生虫症」（2.3%）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.1%）であった。プラセボ群では 2%超の患者に発現した器官別大分類は認められなかった。

5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、オラパリブ群の貧血（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）のみであった。

DCO2

CTCAE グレード 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 18 に示す。CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、オラパリブ群 24.5%、プラセボ群 11.3%であった。5%以上に発現した CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、オラパリブ群の貧血（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 0.3%）のみであった。

表 18　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with AE of CTCAE Grade ≥3	**221 (24.3)**	**223 (24.5)**	**102 (11.3)**	**102 (11.3)**
血液およびリンパ系障害	**86 (9.4)**	**86 (9.4)**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
貧血	79 (8.7)	79 (8.7)	3 (0.3)	3 (0.3)
発熱性好中球減少症	6 (0.7)	6 (0.7)	0	0
臨床検査	**68 (7.5)**	**70 (7.7)**	**16 (1.8)**	**16 (1.8)**
好中球数減少	44 (4.8)	45 (4.9)	7 (0.8)	7 (0.8)
白血球数減少	27 (3.0)	27 (3.0)	3 (0.3)	3 (0.3)
リンパ球数減少	11 (1.2)	12 (1.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	**21 (2.3)**	**21 (2.3)**	**18 (2.0)**	**18 (2.0)**
乳腺炎	3 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)	4 (0.4)
医療機器関連感染	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸炎	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**19 (2.1)**	**19 (2.1)**	**10 (1.1)**	**10 (1.1)**
疲労	16 (1.8)	16 (1.8)	6 (0.7)	6 (0.7)
胃腸障害	**18 (2.0)**	**18 (2.0)**	**9 (1.0)**	**9 (1.0)**
悪心	7 (0.8)	7 (0.8)	0	0
嘔吐	6 (0.7)	6 (0.7)	0	0
下痢	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
腹痛	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
神経系障害	**12 (1.3)**	**12 (1.3)**	**7 (0.8)**	**7 (0.8)**
失神	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
血管障害	**8 (0.9)**	**8 (0.9)**	**10 (1.1)**	**10 (1.1)**

表 18　CTCAE グレード 3 以上の主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
高血圧	5 (0.5)	5 (0.5)	9 (1.0)	9 (1.0)
塞栓症	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**11 (1.2)**	**12 (1.3)**
卵巣癌	[redacted]			
精神障害	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
うつ病	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)

[a] Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade ≥3, sorted by decreasing frequency for SOC and PT in the olaparib arm.

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

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

CTCAE Version 4.03. MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.18（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.17.1 及び表 2998.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.2.5　注目すべき有害事象

骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病

DCO1

試験期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間終了以降、潜在的な MDS/AML イベントとして、器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」及び「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）」に分類された事象は、オラパリブ群 911 例中 2 例（0.2%）に 2 件の AML、プラセボ群 904 例中 3 例（0.3%）に 2 件の AML 及び 1 件の白血病が認められた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33 参照）。骨髄機能不全（転帰：回復）が報告されたが、MDS/AML の臨床像に合致しなかったため、MDS/AML とは判断されなかった。

DCO2

DCO1 から DCO2 までに、試験期間中又は 30 日間の追跡調査期間以降に MDS/AML は新たに認められなかった。一方、DCO1 で報告されていた AML により、オラパリブ群の 1 例が死亡し

た。当該患者は、オラパリブの最終投与から 449 日後に AML を発現し、オラパリブの最終投与から 1,108 日後に死亡した（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.3.3）。

二次性悪性腫瘍

DCO1

試験期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間終了以降、AML 及び白血病、非黒色腫皮膚癌、並びに組織学的に確認された良性イベント以外に、オラパリブ群 911 例中 16 例（1.8%）に 17 件、プラセボ群 904 例中 30 例（3.3%）に 31 件の二次性悪性腫瘍が報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 58 参照）。

器官別大分類「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）」に分類された注目すべき有害事象は、発現日が治験薬最終投与後 30 日以内では、オラパリブ群 5 例（0.5%）、プラセボ群 17 例（1.9%）で報告され、発現日が治験薬最終投与後 30 日以降では、オラパリブ群 10 例（1.1%）、プラセボ群 14 例（1.5%）で報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33 参照）。

米国以外の全ての国の実施医療機関では、二次性悪性腫瘍は、治験薬との因果関係の有無を問わず、注目すべき有害事象と有効性イベントの両評価項目で報告することとしたが、米国の実施医療機関では、20[redacted]年の治験実施計画書の改訂でその他の国との相違が生じ、二次性悪性腫瘍（治験薬との関連性ありと判断された MDS/AML 以外）は、有効性の評価項目でのみ報告された。そのため、5 件の二次性悪性腫瘍（オラパリブ群で卵管癌 1 件及び甲状腺結節 1 件、プラセボ群で肺癌 1 件及び卵管癌 2 件）が IDFS イベントとしてのみ報告され、有害事象として報告されなかった。その他、有害事象として報告されなかった二次性悪性腫瘍は、第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書の 12.2.3.2 項を参照のこと。なお、上記により、患者の安全性又は本試験の結果の妥当性に及ぼす影響はないと考えられた。

DCO2

OlympiA 試験の治験総括報告書作成過程において、米国と米国以外での二次性悪性腫瘍に関する有害事象報告規定に差異があることが判明したため、DCO1 では安全性の症例報告書にて報告された二次性悪性腫瘍に加えて、有効性の症例報告書において報告された全ての潜在的な二次性悪性腫瘍についてもレビューを行い、追加で集計が行われた。その後、米国の治験実施計画書の改訂により二次性悪性腫瘍に関する有害事象報告規定の差異は無くなった。DCO1 後に追跡調査を行い、安全性の症例報告書にて報告すべきであった二次性悪性腫瘍は安全性の症例報告書により報告されたため、DCO2 では安全性の症例報告書において有害事象として報告された二次性悪性腫瘍について集計を行った。

試験期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間終了以降、AML 及び白血病、非黒色腫皮膚癌、並びに組織学的に確認された良性イベント以外に、オラパリブ群 911 例中 20 例（2.2%）に 21 件、プラセボ群 904 例中 35 例（3.9%）に 37 件の二次性悪性腫瘍が報告された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.32.1 及び表 14.3.2.33 参照）。DCO1 と比べて、二次性悪性腫瘍イベントは、オラパリブ群 4 例、プラセボ群 5 例で新たに認められた。DCO1 では、有効性評価で二次性悪性腫瘍として同側乳房の腺管上皮内癌 2 例が報告されたが、治験担当医師が当該事象を乳癌再発と判断したため、DCO2 で当該事象は二次性悪性腫瘍イベントとは報告されなかった。そのため、実際に新たに認められた二次性悪性腫瘍は、オラパリブ群 5 例、プラセボ群 6 例であった。

肺臓炎

DCO1

肺臓炎（グループ化事象として、肺臓炎及び放射線肺臓炎が報告された）は、オラパリブ群 911 例中 9 例（1.0%）、プラセボ群 904 例中 11 例（1.2%）に報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 及び付録 16.2.7.1 参照）。

DCO2

肺臓炎は、オラパリブ群 911 例中 9 例（1.0%）、プラセボ群 904 例中 11 例（1.2%）に報告された（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.32.1 参照）。また、30 日間の追跡調査期間終了以降に、プラセボ群 1 例で放射線肺臓炎が報告されたため、DCO1 より後には、プラセボ群 1 例で肺臓炎（追跡調査期間後）が新たに認められた（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.33 参照）。

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

2.7.6.2.1.2.5.3.1　死亡

死亡の要約を表 19 に、原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧を表 20 に示す。

DCO1

DCO1 までに、本試験期間中に FAS 1836 例中 145 例（オラパリブ群 59 例［6.4%］、プラセボ群 86 例［9.4%］）に死亡が報告された。報告された死亡のうち、オラパリブ群 55 例（93.2%）、プラセボ群 82 例（95.3%）は、乳癌再発に起因していた。試験期間中又は 30 日間の安全性追跡調査期間終了後に、死亡に至った有害事象は 4 例に認められ、オラパリブ群 1 例での心停止、プラセボ群 3 例での AML、白血病、及び卵巣癌であった。

DCO2

DCO2 までに、本試験期間中に 181 例（オラパリブ群 75 例［8.1%］、プラセボ群 106 例［11.6%］）に死亡が報告された。DCO1 から DCO2 までに、36 例（オラパリブ群 16 例、プラセボ群 20 例）が新たに死亡し、DCO1 と同じく、大部分の死亡は原疾患によるもので、報告された死亡のうち、オラパリブ群 70 例（93.3%）、プラセボ群 101 例（95.3%）は、乳癌再発に起因していた。30 日間の追跡調査期間終了後に、死亡に至った有害事象が 1 例で新たに認められ、プラセボ群での膵癌であった。

表 19　死亡の要約（FAS）（OlympiA 試験）

Category	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=921)		Placebo (N=915)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Total number of deaths [a]	59 (6.4)	75 (8.1)	86 (9.4)	106 (11.6)
Primary cause of death [b]				
Breast cancer recurrence	55 (93.2)	70 (93.3)	82 (95.3)	101 (95.3)
Adverse event	1 (1.7)	1 (1.3)	3 (3.5)	4 (3.8)
Other [c]	3 (5.1)	3 (4.0)	1 (1.2)	1 (0.9)
Missing	0	1 (1.3)	0	0
Time to death from last dose [b]				
≤30 days	5 (8.5)	5 (6.7)	4 (4.7)	4 (3.8)
>30 days	54 (91.5)	70 (93.3)	82 (95.3)	102 (96.2)

[a] As reported on the CRF (Death page).

[b] Percentages were calculated from the number of patients who died.

[c] In the olaparib arm other includes pulmonary embolism (1 patient), AML (1 patient), and unknown cause of death (1 patient) and in the placebo arm includes 1 patient with an unknown cause of death.

Table is presented for the Full Analysis Set, (ie, showing treatment as randomised).

AML = Acute myeloid leukaemia; bd = Twice daily; CRF = Case report form; DCO = Data cut-off; FAS = Full Analysis Set; N = Total number of patients.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.1 及び表 14.3.3.3（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.3.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

表 20　原疾患以外の原因により死亡に至った患者の一覧（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

Patient identifier	Time from first dose to death (days) [a]	Time from last dose to death (days) [b]	Primary cause of death (investigator text/MedDRA preferred term)	Secondary cause of death (investigator text/MedDRA preferred term)	Autopsy performed	Comments, including causal relationship to olaparib [c]
Deaths reported at 27 March 2020 DCO						
Olaparib 300 mg bd						
[redacted][d]	339	61	Pneumonia/肺炎	Breast cancer recurrence/再発乳癌	No	NA
[redacted]	662	658	Pulmonary embolism/肺塞栓症	NA	No	NA
[redacted]	76	1	Cardiac arrest/心停止	NA [e]	Yes	AE not thought to be caused by study treatment.
[redacted]	254	113	Unknown cause of death/死亡	NA	No	NA
Placebo						
[redacted]	1,023	660	Leukaemia secondary to oncology chemotherapy/白血病	Cardio-pulmonary arrest/有害事象	No	Reasonable possibility that the AE was caused by study treatment.
[redacted]	634	266	Acute myeloid leukaemia/急性骨髄性白血病	Immunologic reaction from cord blood transplantation/移植合併症	No	Reasonable possibility that the AE was caused by study treatment.
[redacted]	561	196	Unknown, only information is available from the General Practitioner/死亡	NA	Unknown	NA
[redacted]	172	31	Ovarian cancer/卵巣癌	NA	No	AE not thought to be caused by study treatment.
Additional deaths reported at 12 July 2021 DCO						
Olaparib						
[redacted]	1,092	790	NA	NA	Unknown	
[redacted]	1,472	1,108	Acute myeloid leukaemia/急性骨髄性白血病	NA	Unknown	Acute myeloid leukaemia
Placebo						

[redacted]	1,676	1,313	Adverse event/ 有害事象	NA	No	Pancreatic carcinoma

[a] Time from first dose to death=Death date-treatment start date+1.

[b] Time from last dose to death=Death date-treatment end date+1.

[c] As assessed by the investigator.

[d] DCO2 において、オラパリブ群の被験者番号 [redacted] の死因は、肺炎から乳癌再発に変更となった。

[e] Based on an autopsy report, the secondary cause of death was influenza (data on file)

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = Not applicable.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.3、表 14.3.21.3、及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）並びに社内資料、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.3.3（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.3.2 重篤な有害事象

DCO1

死亡に至った有害事象を含む、重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 21 に示す。両投与群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 8.4%）。重篤な有害事象で最も多く報告された器官別大分類は、オラパリブ群では「血液およびリンパ系障害」（18 例［2.0%］）、プラセボ群では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（19 例［2.1%］）であった。オラパリブ群で最も多く報告された重篤な有害事象は、貧血（オラパリブ群 15 例［1.6%］、プラセボ群 1 例［0.1%］）であった。

DCO2

DCO1 から DCO2 までに重篤な有害事象はオラパリブ群で新たに認められず、プラセボ群 2 例で新たに認められた。死亡に至った有害事象を含む、重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 21 に示す。両投与群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（オラパリブ群 8.7%、プラセボ群 8.6%）。オラパリブ群で最も多く報告された重篤な有害事象は、貧血（オラパリブ群 15 例［1.6%］、プラセボ群 1 例［0.1%］）であった。

表 21　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with any SAE	**79 (8.7)**	**79 (8.7)**	**76 (8.4)**	**78 (8.6)**
血液およびリンパ系障害	**18 (2.0)**	**18 (2.0)**	**1 (0.1)**	**1 (0.1)**
貧血	15 (1.6)	15 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱性好中球減少症	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	**16 (1.8)**	**16 (1.8)**	**15 (1.7)**	**15 (1.7)**
医療機器関連感染	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
乳腺炎	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.7)	6 (0.7)
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 (0.5)**	**5 (0.5)**	**19 (2.1)**	**21 (2.3)**
乳癌	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
悪性黒色腫	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)
卵巣癌	[redacted]			
胃腸障害	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
腹痛	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (0.5)**	**5 (0.5)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
発熱	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**	**8 (0.9)**	**8 (0.9)**

表 21　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
創離開	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)

Includes SAEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.
Sorted by decreasing frequency in the olaparib arm for SOC and PT.
Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than one category were counted once in each of those categories.
MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.
bd = Twice daily; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SAE = Serious adverse event; SOC = System organ class.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.23.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.23.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

DCO1

治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 22 に示す。大部分の患者で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群 911 例中 90 例（9.9%）、プラセボ群 904 例中 38 例（4.2%）に報告された。

FAS での有害事象による治験薬の投与中止は、オラパリブ群 97 例、プラセボ群 41 例に認められた（図 2）。そのため、表 22 に収載されていない 10 例において、症例の内訳の要約では、投与中止理由が有害事象であると報告された。うち 1 例は、投与開始前の有害事象であり、その他の 9 例では、投与中止の理由が有害事象と報告されたが、当該事象に対する治験薬の措置としては投与中止と報告されなかった（社内資料）。

オラパリブ群で投与中止に至った主な有害事象（発現割合 1.0%以上）は、悪心、貧血、疲労及び好中球数減少であった。

DCO2

治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）の器官別大分類及び基本語別の要約を表 22 に示す。大部分の患者で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群 911 例中 97 例（10.6%）、プラセボ群 904 例中 42 例（4.6%）に報告された。DCO2 で当該事象に対する治験薬の措置が投与中止と報告された有害事象が、オラパリブ群 7 例、プラセボ群 4 例で新たに認められた。このうち、オラパリブ群の 7 例中 6 例及びプラセボ群の全 4 例は、DCO1 での患者の内訳（図 2）で、治験薬の投与中止理由が有害事象であると既に報告されていたが、当該事象に対する治験薬の措置としては CRF で投与中止とされなかったため、DCO1 での表 22 には収載されていなかった。した

がって DCO1 から DCO2 までに、新たな投与中止に至った有害事象は、オラパリブ群 1 例のみで認められた。

オラパリブ群での治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現割合 1.0%以上）は、悪心、貧血、疲労及び好中球数減少であった。

表 22　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with an AE leading to discontinuation [a]	**90 (9.9)**	**97 (10.6)**	**38 (4.2)**	**42 (4.6)**
胃腸障害	**27 (3.0)**	**29 (3.2)**	**8 (0.9)**	**8 (0.9)**
悪心	18 (2.0)	19 (2.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
嘔吐	7 (0.8)	7 (0.8)	0	0
下痢	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	**17 (1.9)**	**17 (1.9)**	**0**	**0**
貧血	16 (1.8)	16 (1.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (1.5)**	**17 (1.9)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
疲労	12 (1.3)	14 (1.5)	4 (0.4)	4 (0.4)
神経系障害	**11 (1.2)**	**12 (1.3)**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
頭痛	7 (0.8)	7 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
臨床検査	**11 (1.2)**	**12 (1.3)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
好中球数減少	9 (1.0)	9 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球数減少	6 (0.7)	7 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	**6 (0.7)**	**4 (0.4)**	**0**	**0**
そう痒症	3 (0.3)	1 (0.1)	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 (0.4)**	**4 (0.4)**	**8 (0.9)**	**11 (1.2)**
卵巣癌	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
免疫系障害	**4 (0.4)**	**6 (0.7)**	**0**	**0**
薬物過敏症	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	**2 (0.2)**	**3 (0.3)**	**2 (0.2)**	**2 (0.2)**
食欲減退	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)

[a] Adverse event action taken=olaparib/placebo permanently stopped.

At DCO1 (27 March 2020), 2 patients had AEs leading to discontinuation of study treatment but were missing from this table (one patient in the olaparib arm [Patient [redacted] with AE of back pain had an action taken of dose not changed but should have been drug withdrawn] and one patient in the placebo arm [Patient [redacted] with AE of wound complication had an action taken of dose not changed but should have been drug withdrawn]). Table 14.3.27.2 and Table 14.3.2.27.3, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 were also impacted by this error, but Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 showed the correct data for these 2 patients at DCO1 (27 March 2020). This was resolved at DCO2 (12 July 2021) for the safety update.

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib or placebo.

Sorted by decreasing frequency in the olaparib arm for SOC and PT.

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

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term; SOC = System organ class.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.27.1 及び付録 16.2.7.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.27.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.3.4　治験薬の減量及び休薬に至った有害事象

DCO1

治験薬の休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）の基本語別の要約を表 23 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 31.4%、プラセボ群 11.4%であった。オラパリブ群で治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、好中球数減少、及び悪心であった。

治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）の基本語別の要約を表 24 に示す。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 22.5%、プラセボ群 3.5%であった。オラパリブ群で治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 3%以上）は、貧血、悪心、好中球数減少、及び疲労であった。

治験薬の休薬及び減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 16.1%、プラセボ群 2.5%であった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.31 参照）。

DCO2

治験薬の休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）の基本語別の要約を表 23 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 31.2%、プラセボ群 11.0%であった。オラパリブ群で治験薬の休薬に至った主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、好中球数減少、及び悪心であった。

治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）の基本語別の要約を表 24 に示す。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、オラパリブ群 23.4%、プラセボ群 3.7%であった。オラパリブ群で治験薬の減量に至った主な有害事象（発現割合 3%以上）は、貧血、悪心、好中球数減少、及び疲労であった。

表 23　治験薬の休薬に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with an AE leading to dose interruption of olaparib/placebo [a]	**286 (31.4)**	**284 (31.2)**	**103 (11.4)**	**99 (11.0)**
貧血	103 (11.3)	104 (11.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球数減少	54 (5.9)	54 (5.9)	6 (0.7)	6 (0.7)
悪心	50 (5.5)	49 (5.4)	6 (0.7)	6 (0.7)
白血球数減少	32 (3.5)	33 (3.6)	3 (0.3)	3 (0.3)
疲労	27 (3.0)	26 (2.9)	9 (1.0)	9 (1.0)
嘔吐	26 (2.9)	26 (2.9)	9 (1.0)	9 (1.0)
腹痛	10 (1.1)	8 (0.9)	3 (0.3)	3 (0.3)
呼吸困難	9 (1.0)	8 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
下痢	9 (1.0)	9 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
リンパ球数減少	[redacted]			
発熱	6 (0 7	5 (0.5)	4 (0.4)	4 (0 4)
血小板数減少	6 (0.7)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)
関節痛	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
頭痛	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.6)	5 (0.6)

[a] Adverse event action taken=drug interrupted.

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm.

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

Includes AEs that led to a dose interruption and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

At DCO1 (27 March 2020), 4 patients were incorrectly included in this table, 3 patients in the olaparib arm (Patient [redacted] with an AE of platelet count decreased [action taken reported as treatment interrupted and reduced but should have been dose reduced], Patient [redacted] with an AE of malnutrition [action taken reported as treatment interrupted but should have been dose not changed], and Patient [redacted] with an AE of nausea [action taken reported as treatment interrupted and reduced but should have been dose not changed]) and one patient in the placebo arm (Patient [redacted] with an AE of fatigue [action taken reported as treatment interrupted but should have been dose not changed]). At DCO1 (27 March 2020), Table 14.3.2.30.2, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 (only for Patients [redacted] and [redacted]) and Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 (for all 4 patients) were also impacted by this error. This was resolved at DCO2 (12 July 2021).

MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.

AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.

第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.30.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.30.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

表 24　治験薬の減量に至った主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）（OlympiA 試験）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Olaparib 300 mg bd (N=911)		Placebo (N=904)	
	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO	27 Mar 2020 DCO	12 Jul 2021 DCO
Patients with an AE leading to dose reduction of olaparib/placebo [a]	**205 (22.5)**	**213 (23.4)**	**32 (3.5)**	**33 (3.7)**
貧血	73 (8.0)	77 (8.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
悪心	43 (4.7)	43 (4.7)	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球数減少	38 (4.2)	41 (4.5)	6 (0.7)	6 (0.7)
疲労	30 (3.3)	30 (3.3)	6 (0.7)	6 (0.7)
白血球数減少	16 (1.8)	17 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.3)
嘔吐	14 (1.5)	15 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
下痢	6 (0.7)	6 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)
血小板数減少	6 (0.7)	6 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
頭痛	4 (0.4)	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)
腹痛	4 (0.4)	5 (0.5)	0	0
上腹部痛	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
食欲減退	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0
倦怠感	[redacted]			
腹部不快感				
腹部膨満	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)
うつ病	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
呼吸困難	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
口内炎	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0

[a] Adverse event action taken=dose reduced.

Includes AEs with an onset date or that worsened on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of olaparib/placebo.

Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm.

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

Includes AEs that led to dose reduction and did not lead to permanent discontinuation of study treatment.

At DCO1 (27 March 2020), one patient in the olaparib arm was incorrectly included in this table (Patient [redacted] with an AE of nausea). Note that for this patient the action taken for this event should have been “dose not changed” (which was also an error in Listing 16.2.7.1, OlympiA CSR, Module 5.3.5.1 at DCO1). This was resolved at DCO2 (12 July 2021).
MedDRA Version 22.1 used for 27 March 2020 DCO and MedDRA Version 24.0 used for 12 July 2021 DCO.
AE = Adverse event; bd = Twice daily; CSR = Clinical study report; DCO = Data cut-off; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Total number of patients; PT = Preferred term.
第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.29.1（データカットオフ：2020 年 3 月 27 日）、第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.2.29.1（データカットオフ：2021 年 7 月 12 日）から引用

2.7.6.2.1.2.5.3.5 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。

2.7.6.2.1.2.5.4 臨床検査値

2.7.6.2.1.2.5.4.1 血液学的検査

DCO1 の血液学的検査の結果を以下に示す。血液学的検査の結果で、新たな安全性に関する懸念は確認されなかった。また、DCO2 における血液学的検査の結果は DCO1 におけるデータと同様であった（第 5 部 3.5.3 項、Safety Update　表 14.3.4.4 参照）。

ヘモグロビン

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てオラパリブ群で発現割合が高かった（表 17）。試験期間中、ヘモグロビン値の最大 CTCAE グレードが 3 へ悪化した患者が、オラパリブ群 899 例中 72 例（8.0%）、プラセボ群 895 例中 8 例（0.9%）で認められ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 66 参照）、CTCAE グレード 3 以上の貧血の発現割合（2.7.6.2.1.2.5.2.2 項参照）と同程度であった。CTCAE グレード 4 のヘモグロビン値を示した患者は認められなかった。オラパリブ群で投与期間中のヘモグロビン値（中央値）はベースラインより低かったものの、基準値下限を上回った状態で推移したことから、貧血はオラパリブの用量調節及び対症療法により効果的に管理されていたことが示された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 11 参照）。ヘモグロビン値は、30 日間の安全性追跡調査来院時にベースラインに復した。

好中球

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てオラパリブ群で発現割合が高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。試験期間中、好中球数の最大 CTCAE グレードの 3 又は 4 への変化が、オラパリブ群 893 例中 58 例（6.5%）、プラセボ群 894 例中 10 例（1.1%）で認められ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 67 参照）、CTCAE グレード 3 以上の好中球減少症の発現割合（2.7.6.2.1.2.5.2.2 項参照）と同程度であった。試験期間中の好中球数（中央値）は、基準範囲内で推移していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 12 参照）。

リンパ球

リンパ球減少症（リンパ球数減少を含む）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てオラパリブ群で発現割合が高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。試験期間中、リンパ球数の最大 CTCAE グレードの 3 又は 4 への変化

が、オラパリブ群 898 例中 117 例（13.0%）、プラセボ群 893 例中 33 例（3.7%）で認められ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 68 参照）、CTCAE グレード 3 以上のリンパ球数減少の発現割合（オラパリブ群 1.2%、プラセボ群 0%）より高い割合で認められた（表 18）。CTCAE グレード 3 以上のリンパ球減少症の有害事象の報告はなかった。

血小板

血小板減少症は、オラパリブの既知の副作用であり、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。試験期間中、血小板数の最大 CTCAE グレードの 3 又は 4 への変化が、オラパリブ群 899 例中 3 例（0.3%）、プラセボ群 895 例中 3 例（0.3%）で認められ（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 69 参照）、CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症（全て CTCAE グレード 3 の有害事象）の発現割合（オラパリブ群 0.2%、プラセボ群 0.1%）（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　12.2.2.1 項を参照）と同程度であった。

白血球

白血球減少症は、オラパリブの既知の副作用であり、プラセボ群と比較してオラパリブ群で発現割合が高かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。白血球数の最大 CTCAE グレードの変化は、好中球数及びリンパ球数で認められた変化と概ね一致していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.4 参照）。

平均赤血球容積

平均赤血球容積増加は、オラパリブの既知の副作用である。平均赤血球容積（中央値）は、オラパリブの投与中に増加し、ULN に近い状態で推移していた（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.23 参照）。

2.7.6.2.1.2.5.4.2　血液生化学検査

DCO1 で試験期間を通しての血液生化学検査値（中央値）の変化を解析した結果、オラパリブ又はプラセボの投与後、血液生化学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（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.7 参照）。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。そのため、DCO2 では、主な血液生化学検査項目（ALP、ALT、AST、ビリルビン、及びクレアチニン）における投与期間中の最大 CTCAE グレードの要約を新たに作成しなかった。

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。血中クレアチニン増加は、オラパリブ群 911 例中 18 例（2.0%）、プラセボ群 904 例中 3 例（0.3%）で報告された（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.15 参照）。CTCAE グレード 3 以上の事象又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.18 及び表 14.3.2.27.1 参照）。オラパリブ群では、クレアチニン値（中央値）は投与 2 週目にベースラインからわずかに上昇したが、その後は試験期間を通して安定し、安全性の追跡調査来院時には正常に復した（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　図 14.3.6.43 参照）。

CTCAE グレード 3 又は 4 の血液生化学検査パラメータ（ALP、ALT、AST、ビリルビン、及びクレアチニン）を有する患者の割合は、両投与群で低かった（第 5 部 3.5.1 項、OlympiA 試験の治験総括報告書　表 70 参照）。

2.7.6.2.1.2.5.4.3 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

試験期間中、バイタルサインの臨床的に重要な変化は、オラパリブ群又はプラセボ群で認められなかった。拡張期血圧、収縮期血圧、及び心拍数に、著明な変化はみられず、平均値及び中央値は試験期間を通して一定であり、投与群間で同程度であった。なお、DCO2 でバイタルサイン及び身体的所見のデータはアップデートされなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

OlympiA 試験では、十分な局所治療及び術前又は術後化学療法終了後の g*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者に対して、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回の 12 カ月の術後薬物療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。これは以下の結果によって裏付けられている。

- 事前に規定された中間解析時点で、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患再発又は死亡リスクに、統計学的に有意で臨床的に意義のある 41.9%の低下（HR：0.581、99.5% CI：0.409～0.816、p=0.0000073）が認められ、本試験の IDFS の主要評価項目を達成した。3 年時点の浸潤性疾患のない生存割合は、プラセボ群（77.1%）と比較してオラパリブ群（85.9%）で高かった。
- Mature cohort（無作為割付けされた患者の最初の 900 例、169 例のイベント）での IDFS の解析では、追跡期間の中央値は 3.5 年であり、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患再発又は死亡リスクに、臨床的に意義のある 38.6%の低下（HR：0.614、99.5% CI：0.390～0.951）が認められた。3 年時点の浸潤性疾患のない生存割合は、プラセボ群（77.5%）と比較してオラパリブ群（86.1%）で高かった。Mature cohort での結果は、FAS で認められた結果と概ね一致しており、より長期の追跡期間で有効性が持続されていることが確認された。
- IDFS の感度解析の結果は、主要解析の結果と概ね一致していた。
- IDFS のサブグループ解析の結果は、FAS での主要解析の結果と概ね一致し、事前に規定したサブグループで治療効果に差があることを示す統計学的なエビデンスは乏しかった。包括的な交互作用の検定では、層別因子別のサブグループで治療効果に差があることを示すエビデンスは認められなかった（p=0.3314）。
- DDFS の解析では、プラセボ群と比較してオラパリブ群で遠隔再発又は死亡リスクに、統計学的に有意で臨床的に意義のある 42.6%の低下（HR：0.574、99.5% CI：0.392～0.831、p=0.0000257）が認められた。3 年時点の遠隔無病生存割合は、プラセボ群（80.4%）と比較してオラパリブ群（87.5%）で高かった。DDFS の感度解析及びサブグループ解析の結果は、FAS での DDFS の主要解析の結果と概ね一致していた。
- OS の追跡期間の中央値は、オラパリブ群 2.4 年、プラセボ群 2.5 年であった。OS の中間解析では、両側 0.01 の有意水準を用いた。OS の解析の結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で死亡リスクに、数値的に 31.7%の低下（HR：0.683、99% CI：0.438～1.053、p=0.0236）が認められたが、追跡調査の期間が短く、イベントの件数が少なかったため、OS の中間解析時点では統計学的に有意な結果を得るにはデータの成熟度は不十分であった。以降の OS の解析は、統計解析計画書に定めたとおり実施することとし、次の OS の中間解析は 330 例の IDFS イベントが報告された時点（OS イベントの推定発現割合は 10%）に予定されている。

- 対側乳癌（浸潤性及び非浸潤性）、二次性卵巣癌、二次性卵管癌、及び二次性腹膜癌の発現割合は、プラセボ群と比較してオラパリブ群で数値的に低かった。
- 全体として、Myriad g*BRCA*m 集団での有効性の補助的解析の結果は、FAS での結果と概ね一致していた。
- 試験期間を通して、HRQoL 又は疲労感に、オラパリブ群及びプラセボ群の投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。試験期間中、オラパリブ群の消化器症状スコアはわずかに高かったが、HRQoL にマイナスの影響を与えず、治験薬の投与中止後にベースラインに復した。
- 本試験で認められたオラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、過去に実施されたオラパリブ試験で得られたプロファイルと概ね一致していた。