

リムパーザ錠 100mg

リムパーザ錠 150mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

リムパーザ[®]錠

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

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	4
1.5.1 開発に至った背景	6
1.5.1.1 BRCA 変異陽性の再発卵巢癌について	6
1.5.1.1.1 疾患の背景	6
1.5.1.1.2 BRCA 変異陽性の再発卵巢癌患者に対する現在の治療選択肢	6
1.5.1.2 オラパリブについて	8
1.5.2 開発の経緯	8
1.5.2.1 品質に関する試験の概略	11
1.5.2.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法	11
1.5.2.1.2 安定性試験	11
1.5.2.2 非臨床試験の概略	11
1.5.2.2.1 薬理	11
1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄	12
1.5.2.2.3 毒性試験	13
1.5.2.3 臨床試験の概略	14
1.5.2.3.1 臨床データパッケージ	14
1.5.2.3.2 評価資料として提出する臨床試験の概略	17
1.5.2.3.2.1 海外第 I 相試験（試験 24）	17
1.5.2.3.2.2 国内第 I 相試験（試験 D081BC00001）	17
1.5.2.3.2.3 海外第 II 相試験（試験 19）	17
1.5.2.3.2.4 国際共同第 III 相試験（SOLO2 試験）	17
1.5.2.4 コンパニオン診断システムの製造販売承認申請	18
1.5.3 オラパリブの特長及び有用性	18
1.5.3.1 オラパリブのベネフィット	18
1.5.3.2 オラパリブのリスク	19
1.5.3.3 ベネフィットとリスクに関する結論	20
1.5.4 申請効能以外の開発状況	20
1.5.4.1 卵巢癌患者を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム	20
1.5.4.2 その他の癌種を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム	21
1.5.5 参考文献	22

表目次

表 1	米国におけるオラパリブ及び rucaparib の効能・効果	7
表 2	本申請における臨床データパッケージ	15

図目次

図 1	開発の経緯図	9
-----	--------------	---

略語及び専門用語一覧表

本項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
α 1-AGP	Alpha1-acid glycoprotein： α 1-酸性糖蛋白質
AML	Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病
bd	Twice daily：1日2回
BRACAnalysis CDx [®]	The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility：Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation (QSR) 準拠施設で実施する、 <i>BRCA1</i> 及び <i>BRCA2</i> 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
<i>BRCA</i>	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised)：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
CI	Confidence interval：信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (International Federation of Gynaecology and Obstetrics)：国際産婦人科連合
<i>gBRCA</i>	Germline <i>BRCA</i> ：生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺伝子
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
hERG	Human ether-a-go-go Related Gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRD	Homologous recombination deficient/deficiency：相同組換え修復機能不全
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連の生活の質
HRR	Homologous recombination repair：相同組換え修復
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
IDH	Isocitrate dehydrogenase：イソクエン酸脱水素酵素
MDR	Multi-drug resistance protein：多剤耐性蛋白質
MDS	Myelodysplastic syndrome：骨髄異形成症候群
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase：ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ
PDX	Patient-derived tumour explant：患者由来腫瘍の異種移植
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
一般名：オラパリブ

略語及び専門用語	用語の説明
PFS2	Time from start of randomisation to second progression or death：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PMA	Pre-Marketing Approval：市販前承認申請
PSR	Platinum-sensitive relapsed：白金製剤感受性再発
QT	ECG interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
$t_{1/2}$	Half life：消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
Vd	Distribution volume：分布容積

1.5.1 開発に至った背景

1.5.1.1 BRCA 変異陽性の再発卵巣癌について

1.5.1.1.1 疾患の背景

卵巣癌は、本邦において毎年約 9,000 人が報告され、2010 年は 9,918 人、2011 年は 9,314 人、2012 年は 9,384 人であった（NCC 2016）。卵巣癌の進行期分布をみると、約 40～50%の症例が III・IV 期の進行癌症例である（日本婦人科腫瘍学会 2015）。2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、「卵巣の悪性新生物」の総患者数は約 26,000 人と報告されている（MHLW 2014）。また、海外においても、卵巣癌は米国の婦人科癌による死因の上位に位置し、米国の女性における癌の死亡原因で 5 番目に多い（American Cancer Society 2016）。また、現在も早期診断が最も難しい癌の一つである。実際、卵巣癌患者のうち 75%は既に進行癌（ステージ III 又は IV）として発見される（Hennessy et al 2009）。患者の大多数は本疾患によって死亡に至り、進行期の患者の 5 年生存率はわずか 29%である（Siegel et al 2017）。卵巣癌による死亡のほとんどは高悪性度漿液性卵巣癌の進行によるものある（Colombo et al 2010）。米国では、2016 年中に 22,280 例が新たに卵巣癌と診断され、14,240 例が卵巣癌のために死亡すると推定されている（American Cancer Society 2016）。このように卵巣癌は公衆衛生上重要な問題となっている。

卵巣癌の一次治療としては、腫瘍縮小手術を実施した後に白金製剤を含むタキサン系化学療法剤による治療を少なくとも 6 サイクル行うことが標準療法とされている（NCCN Guideline 2016、Ledermann et al 2013、日本婦人科腫瘍学会 2015）。上記の治療に対する奏効率が高いにも関わらず、通常、化学療法による治療開始後 3 年以内に約 70%の患者に再発が認められ病勢進行に至る（Ledermann et al 2013、日本婦人科腫瘍学会 2015）。このため、再発性病変に対し化学療法によるさらなる治療が必要になる。

1.5.1.1.2 BRCA 変異陽性の再発卵巣癌患者に対する現在の治療選択肢

乳癌感受性遺伝子（BRCA）変異陽性の卵巣癌は、それ以外の散発性の卵巣癌とは異なる病態的特性を有するが、現在、本邦においてはその分子生物学上の特性を利用した標準的な治療がないというのが現状である。

米国においては、2017 年 10 月末時点で、オラパリブ（カプセル剤及び錠剤）又は rucaparib（錠剤）が卵巣癌の治療選択肢として以下の効能・効果で承認されている（表 1）。オラパリブの使用は、すでに 3 レジメン以上の化学療法歴を有する患者、また rucaparib の使用は 2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者のみに制限されている。ただし、白金製剤感受性再発卵巣癌における維持療法におけるオラパリブ（錠剤）の使用に関しては、gBRCA 変異の有無による制限はない。

表 1 米国におけるオラパリブ及び rucaparib の効能・効果

製品名	効能・効果
オラパリブ (カプセル剤)	Lynparza is indicated as monotherapy in patients with deleterious or suspected deleterious germline <i>BRCA</i> -mutated (as detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy.
オラパリブ (錠剤)	1.1 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy. 1.2 Advanced g<i>BRCA</i>-mutated Ovarian Cancer After 3 or More Lines of Chemotherapy Lynparza is indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline <i>BRCA</i>-mutated (g<i>BRCA</i>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.
rucaparib	Rubraca™ is indicated as monotherapy for the treatment of patients with deleterious <i>BRCA</i> mutation (germline and/or somatic) associated advanced ovarian cancer who have been treated with two or more chemotherapies. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Rubraca.

生殖細胞系列 *BRCA* (g*BRCA*) 変異の状態に関わらず、卵巣癌の治療薬として本邦及び米国で承認された他の治療薬として、例えば、白金製剤（カルボプラチン、シスプラチン）、カンプトテシン/トポイソメラーゼ阻害剤（トポテカン塩酸塩）、アントラサイクリン（塩酸ドキソルビシン、リボソーム塩酸ドキソルビシン）、アルキル化剤（シクロホスファミド）、代謝拮抗薬（ゲムシタビン塩酸塩）、及び微小管阻害剤（パクリタキセル）等の化学療法がある。ベバシズマブ（アバスタ®）もまた、本邦において卵巣癌患者（米国では白金製剤感受性再発の上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者）の治療薬として承認されている。なお、最近、米国において、オラパリブ以外のポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤である niraparib が、白金製剤を含む化学療法が完全奏効又は部分奏効を示している上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の再発例に対する維持療法として 2017 年 3 月に承認された。

白金製剤感受性の再発卵巣癌患者のうち、初回又は 2 回目の再発患者では、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、化学療法による治療開始後約 12 カ月であり（試験 [2 剤併用化学療法のみ又はベバシズマブとの併用投与について検討した臨床試験] により異なり、範囲 8.4～13.8 カ月）、全生存期間（OS）の中央値は約 2～3 年である（第 2 部 5 項の表 1 参照）。なお、患者が後治療によるベネフィットを享受できる期間は、いずれの後治療についても再発回数が増加するにつれて短くなる（Hanker et al 2012）。また、再発するたびに投与される化学療法の治療サイクル数は、毒性のために概して少なく一般的に病勢進行まで化学療法剤を投与し続けることはできない。

このように、再発卵巣癌患者に対する医療上のニーズが存在することから、無増悪生存期間を延長し病勢進行までの期間を延長することができ、許容可能な忍容性プロファイルを有する維持療法を行うことは医療上重要である。

1.5.1.2 オラパリブについて

オラパリブは、経口投与が可能なヒト PARP の強力な阻害薬であり、正常細胞には作用せず、DNA の修復機構が破綻した細胞を標的とし、選択的に死滅させる画期的新薬である。オラパリブは DNA 1 本鎖切断の DNA 損傷部位において PARP を捕捉し、DNA の修復を阻止する (Murai et al 2012)。PARP が捕捉された DNA の 1 本鎖切断部は、DNA 複製に伴って、2 本鎖切断が生じる。DNA の 2 本鎖切断は、通常は、正確な相同組換え修復 (HRR) により修復される。しかしながら、DNA の 2 本鎖切断を修復する相同組換え修復機構が破綻 (HRD) した腫瘍細胞では、DNA の 2 本鎖切断が効率よく修復されず、結果として、正常細胞と比べ選択的に死滅する。HRR の重要な因子である *BRCA* の機能損失は PARP 阻害へのより強い感受性を細胞にもたらす (Farmer et al 2005)。

BRCA1 及び *BRCA2* 蛋白質はいずれも HRR による DNA の 2 本鎖切断修復に必須であり (Gudmundsdottir and Ashworth 2006)、*BRCA1* 又は *BRCA2* の機能が失われると遺伝子変異が増加し、ゲノムが不安定化することが報告されている (Venkitaraman 2002)。このゲノムの不安定化により、*gBRCA* 変異を有する患者では発癌リスクが高くなると考えられている。一方、腫瘍細胞において、*BRCA1* 又は *BRCA2* の機能喪失は PARP 阻害剤による標的治療にとってむしろ好都合な要因ともなっている。実際、2005 年に発表された研究結果により (Bryant et al 2005, Farmer et al 2005)、PARP 阻害剤によって *BRCA* 欠損細胞の細胞死を誘導できることが示されている。*BRCA1* 及び *BRCA2* の両方が野生型又はヘテロ接合性である正常細胞では HRR 経路が機能しており、オラパリブによる PARP 阻害効果は大きく低下すると考えられる (Farmer et al 2005)。*gBRCA* 変異を有する患者において、正常な組織は当該遺伝子 *BRCA* に変異のある遺伝子コピーを 1 つしか持たないが、腫瘍組織では両方の機能的コピーが欠損していると考えられる。このことは、オラパリブの選択的治療域 (腫瘍組織に対する作用と正常組織に対する作用との差) にとって重要である。

BRCA 以外の HRR 異常を含めたマッチドペア癌細胞株モデルにおいてもオラパリブに対する感受性が示されたが (McCabe et al 2006, Weston et al, 2010, Wang et al, 2017, Gilardini Montani et al 2013, Cerrato et al 2016, Murata et al 2016)、HRR 以外の DNA 修復 (Murata et al 2016, Postel-Vinay et al 2013, Cerrato et al 2016)、即ち、ヌクレオチド除去修復やイソクエン酸脱水素酵素をコードする遺伝子 *IDH* (Lu et al 2017) に異常がみられる場合にもオラパリブが活性を示すことを示唆する結果が得られている。

以上のような経緯から、オラパリブを創出した創薬研究計画では、DNA 修復機構に欠陥を有する腫瘍の治療に有効でありながら、従来の化学療法剤に比べて毒性の弱い抗癌剤として、経口投与可能な PARP 阻害剤を見出すことを目標とした。また、単剤療法として腫瘍増殖抑制作用を効果的に誘導し、これを持続させるためには長期投与が必要であると予想されたことから経口剤を目指して開発を進めた。

1.5.2 開発の経緯

オラパリブの開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
一般名：オラバリブ

図 1 開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	
原薬	3.2.S.7	安定性	
製剤	3.2.P.8	安定性	
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験	
	4.2.1.2	副次的薬理試験	
	4.2.1.3	安全性薬理試験	
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	
	4.2.2.2	吸収	
	4.2.2.3	分布	
	4.2.2.4	代謝	
	4.2.2.5	排泄	
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)	
毒性	4.2.3.1	急性毒性試験	
	4.2.3.2	反復投与毒性試験	
	4.2.3.3	遺伝毒性試験	
	4.2.3.4	がん原性試験	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：オラバリブ

	CTD 項番号	試験項目	
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験	
臨床	5.3.1.2.1	第 I 相試験 D0810C00024	
	5.3.3.2.1	第 I 相試験 D081BC00001	
	5.3.5.1.2	第 II 相試験 D0810C00019 (試験 19)	
	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D0816C00002 (SOLO2 試験)	

a データカットオフ日

b OS（全生存期間）最終解析のデータカットオフ日

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

1.5.2.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤（錠剤）の規格及び試験方法を設定した。

1.5.2.1.2 安定性試験

防湿を目的としたアルミニウム製ブリスター包装を施した本剤 100 mg 及び 150 mg について、安定性試験（25°C/60%RH、30°C/75%RH、40°C/75%RH、50°C/成り行き湿度、及び曝光条件下）を実施した（一部試験継続中）。安定性試験成績を基に、本剤をアルミニウム製ブリスター包装で室温保存するとき、有効期間を 36 箇月と設定（外挿）した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

1.5.2.2.1 薬理

効力を裏付ける試験

オラパリブの PARP-1、PARP-2 及び PARP-3 酵素活性に対する 50%阻害濃度（IC₅₀）は、それぞれ 5 nM、1 nM 及び 4 nM であった。腫瘍細胞株及び患者由来腫瘍の異種移植（PDX）モデルを用いた試験から、オラパリブに対する感受性が白金製剤に対する感受性とよく相関することが示され、白金製剤感受性がオラパリブ感受性の代替マーカーとなる可能性が示唆された。*BRCA* 変異を有する *in vivo* モデルにおいて、オラパリブは白金製剤の抗腫瘍効果を延長し（白金製剤投与後にオラパリブ投与）、白金製剤投与後の維持療法としても有用であることが示唆された。

副次的薬理試験

酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルを含む多様な分子標的からなる 239 種類の *in vitro* 放射性リガンド結合試験及び酵素アッセイ、並びに 7 種類のヒト遺伝子組換え電位依存性心臓イオンチャネルを用いた試験において、オラパリブは試験に用いた非結合形最高濃度（リガンド結合試験及び酵素アッセイは 10 µM、イオンチャネルを用いた試験は 31.6 µM）まで有意な活性を示さなかった。これらの結果から、ヒトに臨床用量 300 mg を 1 日 2 回反復投与後にも（非結合形最高血漿中濃度 [C_{max}] 平均値 = 3.80 µM）、有意な標的外活性が誘発される可能性はほとんどないことが示唆された。

安全性薬理試験

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）カリウムチャネル試験において、オラパリブの IC₅₀ 値は 226 µM であり、臨床用量 300 mg 1 日 2 回投与時の非結合形 C_{max} 平均値（3.80 µM）に比べて約 60 倍高かった。また、麻酔下のイヌにオラパリブを静脈内投与しても、QT 間隔延長作用は認められなかった。これらの結果から、ヒトにおける推定治療用量で QT 間隔が延長する可能性はほとんどないと考えられた。更に、麻酔下のイヌにオラパリブを静脈内投与したときの呼吸機能パラメータに対する影響、並びに、ラットにオラパリブを経口投与したときの中枢神経系、末梢

神経系及び自律神経系に対する影響を評価した試験において、臨床的意義のある所見は認められなかった。

1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄

吸収

オラパリブを単回経口投与後のバイオアベイラビリティには種差がみられ、雄イヌで最も高く、次いでマウスであり、ラットで最も低かった。ラットの曝露量には性差がみられ、同じ用量では雌ラットの方が高い曝露量を示した。

単回経口投与後の吸収は速やかであり、いずれの動物種でも t_{max} は 2 時間以下であった。マウスに単回経口投与したとき、 $t_{1/2}$ は短く (2 時間以下)、曝露量は用量比よりも低い増加を示し、高用量での吸収の飽和が示唆された。ラットでは、 $t_{1/2}$ は 3.0 時間以下であり、曝露量は雌雄ともに低用量から中用量では用量比以上に増加したが、中用量から高用量では用量比を下回り、高用量での吸収の飽和が示唆された。これは低用量における初回通過効果が大きく、バイオアベイラビリティが低かったためと考えられた。

反復経口投与後の体内動態については反復投与毒性試験で評価した。マウス及びラットでは、反復投与後の曝露量はいずれの用量でも初回投与に比べて著しく低下した。一方、イヌでは反復投与による曝露量の変化はみられなかった。マウス及びラットでの代謝酵素又は薬物トランスポーターの誘導については検討していないが、これらの誘導によりオラパリブの体内からの消失が亢進したと考えられた。

分布

マウス及びイヌに単回静脈内投与後の分布容積 (Vd) はそれぞれ約 0.4 L/kg 及び 0.9 L/kg であり、オラパリブの分布容積は小さかった。

オラパリブ (0.010~40.0 µg/mL) の血漿蛋白結合率には種差がみられ、イヌ血漿で最も低く、ヒト血漿で最も高かった。イヌ及びヒトにおける蛋白結合率は高濃度では低下したが、マウス及びラットでは濃度依存的な変化は少なかった。オラパリブのヒト血清アルブミン (HSA) との結合率は α_1 -酸性糖蛋白質 (α_1 -AGP) より高く、HSA が血漿中の主な結合蛋白であることが示唆された。

ラットの定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) 試験で放射能は広範な組織に分布した。脳及び脊髄では放射能は検出されず、オラパリブが MDR1 (P-gp) の基質であることと一致した (下記参照)。放射能はメラニンを含む組織に他の臓器よりわずかに長く滞留したが、滞留時間は短かった。

雌雄ラットにおける放射能分布の傾向は同様であったが、組織内濃度は雌の方が高く、これは雌の方が高い血漿中濃度を示すことと一致していた。

代謝

オラパリブの代謝経路について、 $[^{14}C]$ -オラパリブを投与したラット及びヒトの血漿及び尿糞試料を用いて検討した。経口投与後のヒト及びラットの試料で、多くの種類の代謝物が確認され、複数の部位で代謝が認められた。主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。オラパリブの代謝は主に第 I 相代謝 (酸化/水酸化) であり、第 II 相代謝 (グルクロン酸抱合及び硫酸抱合) がわずかに認められた。第 II 相代謝物は第 I 相代謝物から生成したものであり、多くの代謝物は複数の代謝反応が関与したものであった。

女性の固形癌患者に ^{14}C -オラパリブを単回経口投与したとき、血漿中放射能の主な成分はオラパリブ（血漿中放射能の 70%）であった。他に 3 種の代謝物 M12（ピペラジン開環体の 3 位水酸化体）、M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）及び M18（ピペラジン環の 3 位水酸化体）が認められ、それぞれ血漿中放射能の 9~14%であった。

ヒト由来組織を用いた *in vitro* 試験から、オラパリブの第 I 相代謝にはシトクロム P450（CYP）が関与し、主代謝酵素は CYP3A4 及び 3A5 であることが示された。ヒトでの CYP3A4/5 の発現量に大きな個体差があることから、これがオラパリブのヒトにおける薬物動態のばらつきの一因と考えられた。

排泄

雌雄ラット及び雄イヌで排泄試験を行なった。主排泄経路は糞であった。ラットでは排泄に性差が認められ、放射能の尿中排泄率は雌の方が高かった。また雌の方がオラパリブとして排泄される割合が高かった。患者に ^{14}C -オラパリブを単回経口投与したときの尿及び糞中排泄率は同程度であった。

ヒトの尿及び糞便中放射能の主な成分もオラパリブであり、それぞれ投与放射能の 10~19% 及び 1%未満~14%であった。しかしながら、尿糞便中放射能回収率は投与放射能の 86%であり、オラパリブの存在比は低いことから、代謝を受けやすいことが示された。ヒト尿中に 37 種の代謝物（18 種が定量可能）が認められ、糞便中に 19 種の代謝物（6 種が定量可能）が認められた。代謝物 M15 が尿及び糞便中で最も多く認められ（それぞれ投与放射能の 6.1%及び 4.8%）、他の代謝物はいずれも尿中では投与放射能の 2%以下であり、糞便中では 6%以下であった。ヒト尿及び糞便中に認められた代謝物でラット尿及び糞中では検出されなかった代謝物が 5 種あったが、いずれも投与放射能の 1%以下であった。

1.5.2.2.3 毒性試験

非臨床毒性試験において、問題となる所見は比較的少なかったが、これらの試験における曝露量は、臨床用量 300 mg 1 日 2 回投与で達成される曝露量に比べて、概して低かった。これらの試験で認められた主な所見を以下に要約した。

- ラット及びイヌにオラパリブを最長 6 カ月間反復経口投与したときの主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血の血液学的検査パラメータの変化を伴っていた。これはオラパリブの主たる薬理作用に関連していると考えられた。全ての変化は、オラパリブ投与後、一定の休薬期間を設けることで、完全又は部分的に回復した。
- 細菌を用いた復帰突然変異試験においてオラパリブに変異原性は認められなかった。一方、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では染色体異常誘発作用が明らかになり、ラットにオラパリブを経口投与した骨髄小核試験では小核誘発作用が認められた。これらの陽性試験結果は、オラパリブの主たる薬理作用であるゲノムの不安定化に起因するものと考えられた。
- ラットを用いた生殖発生毒性試験において、交配前の雄にオラパリブを経口投与しても、雄受胎能に対する影響はみられなかった。妊娠前及び妊娠中の雌ラットにオラパリブを投与しても妊娠率に対する影響は認められなかったが、胚・胎児生存率は低下した。また、器官形成期中に雌ラットにオラパリブを投与したとき、母動物毒性を誘発しない用量で、胚・胎児生存率への影響がみられるとともに、胎児奇形の発現率が上昇した。これらの胚・胎児発生に対する影響は、オラパリブの主たる薬理作用に関連していると考えられた。
- 原薬及び製剤中の不純物に、臨床使用上問題となる毒性学的な懸念は認められなかった。

結論として、実施した非臨床安全性試験（単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた最長 6 カ月間の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びラットを用いた生殖発生毒性試験を含む）の結果から、*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巢癌患者へオラパリブを使用することの妥当性が裏付けられた。

1.5.2.3 臨床試験の概略

1.5.2.3.1 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2 に示す。

表 2 本申請における臨床データパッケージ

	試験番号	試験の標題	主要目的	割付け例数又は投与例数	用量	試験の相
評価資料						
有効性及び安全性	D0816C00002 (SOLO2)	BRC A 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験	有効性	295 例 (日本人患者：14 例)	錠剤 300 mg bd	第 III 相
	D0810C00019 (試験 19)	白金製剤感受性の漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験	有効性	265 例	カプセル剤 400 mg bd	第 II 相
臨床薬理試験	D0810C00024	錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ試験	薬物動態（錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ）	PKP/CSP：18 例 CSEP G1：24 例、G2：9 例、 G3：6 例、G4：6 例、 G5：6 例、G5.1：7 例、 G5.2：6 例、G6：53 例、 G8：62 例	カプセル剤： 単回投与：50～ 400 mg、反復投与： 400 mg bd 錠剤：単回投与：25 ～250 mg、反復投与： 200 mg bd～450 mg bd	第 I 相
	D081BC00001	日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（錠剤）	安全性	23 例	錠剤 200 mg bd 錠剤 300 mg bd	第 I 相
参考資料						
	錠剤 300 mg	安全性併合データ（SOLO2 試験を含む 8 試験） ^a	-	482 例	錠剤 300 mg bd	第 I～III 相
	カプセル剤 400 mg	安全性併合データ（試験 19 を含む 12 試験） ^b	-	766 例	カプセル剤 400 mg bd	第 I～II 相

表 2 本申請における臨床データパッケージ

試験番号	試験の標題	主要目的	割付け例数又は投与例数	用量	試験の相
D0810C00001	日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（カプセル剤）	安全性	12 例	カプセル剤 100 mg bd 200 mg bd 400 mg bd	第 I 相
D0810C00041	再発漿液性卵巣癌患者を対象としたカルボプラチン及びパクリタキセルの併用における国際共同第 II 相試験	有効性	162 例 (日本人患者 13 例)	併用投与期： カプセル剤 200 mg bd ＋カルボプラチン＋ パクリタキセル 維持投与期： カプセル剤 400 mg bd	第 II 相

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

- a 錠剤 300 mg 安全性併合データ：SOLO2 試験、試験 24、D0816C00004 試験、D0816C00006 試験、D0816C00007 試験、D0816C00008 試験、D081CC00001 試験及び D081BC00001 試験（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項参照）
- b カプセル剤 400 mg 安全性併合データ：試験 19、試験 24、D081AC00001 試験、D0810C00001 試験、D0810C00002 試験、D0810C00007 試験、D0810C00008 試験、D0810C00009 試験、D0810C00012 試験、D0810C00020 試験、D0810C00042 試験及び D9010C00008 試験（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.4 項参照）

1.5.2.3.2 評価資料として提出する臨床試験の概略

1.5.2.3.2.1 海外第Ⅰ相試験（試験 24）

海外では、これまでに卵巣癌を含む種々の固形癌を対象とした複数の第Ⅰ～Ⅲ 相臨床試験がすでに終了している。開発プログラムにおいては、初めにカプセル剤の開発が行われた。その中で、海外用量漸増第Ⅰ相試験においてカプセル剤 400 mg 1 日 2 回が最大耐量（MTD）とされ、卵巣癌及び乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験において 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回と比較して 400 mg 1 日 2 回が最も抗腫瘍活性が高かったことから、忍容性が許容可能かつ最も効果が期待できる用量として 400 mg 1 日 2 回がカプセル剤の推奨用量として設定された。その後、投与がより簡便な錠剤である錠剤の開発がなされ、錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを検討する第Ⅰ相試験（試験 24）が実施された。試験 24 において、錠剤 300 mg 1 日 2 回の用量で、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回と同程度の腫瘍縮小率を示すという、予め設定された有効性の基準を満たしており、忍容性のプロファイルはカプセル剤と同様であったことから（第 2 部 5.1.4.4 項）、オラパリブの錠剤の推奨用量は 300 mg 1 日 2 回と設定された。

1.5.2.3.2.2 国内第Ⅰ相試験（試験 D081BC00001）

本邦におけるオラパリブの錠剤を用いた開発プログラムの一部として、最初に日本人固形癌患者でのオラパリブ錠の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する国内第Ⅰ相試験（D081BC00001 試験）が実施され、オラパリブ錠 200 及び 300 mg 1 日 2 回投与の日本人患者での忍容性及び薬物動態が検討されたが、本試験の結果から日本人患者においてもオラパリブ錠 300 mg の忍容性が許容可能であったことが確認された。以上より、国際共同第Ⅲ相試験 SOLO2 試験で用いる錠剤の用量は、試験 24 の結果に基づき 300 mg 1 日 2 回と設定され、当該用量は上述の D081BC00001 試験で日本人固形癌患者においても忍容性が許容可能であったため、日本人患者の SOLO2 試験への参加は可能と判断した。

1.5.2.3.2.3 海外第Ⅱ相試験（試験 19）

欧米で白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象にオラパリブ（カプセル剤）を維持療法として単独投与するプラセボ対照第Ⅱ相試験（試験 19）を実施した。試験 19 には日本人患者は参加していないが、本試験からは *BRCA* 変異状態にかかわらず、白金製剤感受性再発卵巣癌患者におけるオラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回による維持療法として強力な臨床活性が示され、安全性及び忍容性プロファイルも許容可能であった（第 2 部 5.4 項及び 5.5 項）。本試験において、*BRCA* 変異を有する患者で最も大きいベネフィットが示されたことは、SOLO2 試験の対象を *BRCA* 変異を有する患者とする根拠となった。

1.5.2.3.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）

カプセル剤を用いた試験 19 において、*BRCA* 野生型/意義不明の変異の患者と比較して *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者で最も良好な結果が得られたことから、白金製剤感受性再発 *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者を対象とし、オラパリブ（錠剤）300 mg 1 日 2 回の有効性と安全性を確認するための第Ⅲ相試験（SOLO2 試験）を実施した。SOLO2 試験の結果から、申請する効能・効果を裏付ける有効性及び安全性データが得られた（第 2 部 5.4 項）。SOLO2 試験においては日本人の *gBRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者 14 例（オラパリブ群 8 例、プラセボ群 6 例）

が登録され、SOLO2 試験の全体集団と概して一致する日本人における有効性及び安全性のデータが得られた。

1.5.2.4 コンパニオン診断システムの製造販売承認申請

弊社は、オラパリブの gBRCA のコンパニオン診断検査を開発するために Myriad 社と提携を結んでいる。米国において Myriad 社は BRACAnalysis CDx[®] の市販前承認申請（Premarket Approval: PMA）を行い、2014 年 12 月 19 日に卵巢癌患者を対象とした Lynparza[™]（オラパリブ）のコンパニオン診断検査として FDA に承認された。

1.5.3 オラパリブの特長及び有用性

1.5.3.1 オラパリブのベネフィット

2 つの臨床試験（SOLO2 試験、試験 19）から得られたデータを総合すると、gBRCA 変異陽性の白金製剤感受性卵巢癌患者の維持療法におけるオラパリブの明確なベネフィットが示された。SOLO2 試験では、白金製剤による奏効も含めた白金製剤感受性、かつ BRCA 変異陽性の患者を、オラパリブによる PARP 阻害の対象とした。本集団では、病勢進行又は死亡のリスクが 70%低下し（ハザード比 [HR] 0.30、95%信頼区間 [CI] 0.22~0.41、 $p<0.0001$ ）、維持療法が行われなかった場合と比較して PFS が中央値で 13.6 カ月延長した（オラパリブの PFS 中央値 19.1 カ月に対しプラセボ 5.5 カ月）。試験 19 では、白金製剤感受性で白金製剤に対し奏効を示す高悪性度漿液性卵巢癌患者をオラパリブによる PARP 阻害の対象としたが、試験 19 において、最大の PFS 延長が認められたのは、gBRCA 変異陽性部分集団であった。gBRCA 変異陽性のサブグループでは、病勢進行又は死亡のリスクが 83%低下し（HR 0.17、95% CI 0.09~0.31、 $p<0.00001$ [両側]）、オラパリブ群及びプラセボ群の PFS 中央値はそれぞれ 11.2 カ月と 4.1 カ月であった。SOLO2 試験及び試験 19 のいずれにおいても、オラパリブの臨床的ベネフィットにより健康関連の生活の質（HRQoL）が低下することはなかった。

病勢進行後の臨床的ベネフィットは SOLO2 試験及び試験 19 のいずれでも長期間（2 年以上）認められた。SOLO2 試験では、プラセボ投与例に比してオラパリブ投与例において統計的に有意で臨床的に意味のある無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間（PFS2）の延長がみられた。試験 19 の gBRCA 変異陽性のサブグループでは、根治不能の再発性疾患でこれまでみられなかった 6 年以上の長期のベネフィットが認められた。この長期のベネフィットは、試験 19 の他のサブグループにおいても同様に認められた（6 年以上病勢進行のみられなかった 15 例のうち、gBRCA 変異陽性 5 例、gBRCA 野生型/意義不明の変異 5 例、gBRCA 不明 5 例）。

1.5.3.2 オラパリブのリスク

オラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは確立しており、標準的な化学療法剤とは異なり病勢進行までの維持治療薬としての持続的な服用に適している。オラパリブによる有害事象は概ね軽度又は中等度で用量調節又は標準的な対症療法により管理可能であり、治療の中止が必要となることは稀である。SOLO2 試験のデータから、オラパリブの錠剤（300 mg 1 日 2 回）は忍容性があり、長期の維持療法に適していることが確認されている。

- オラパリブによる維持療法で最も高頻度に認められた有害事象は、悪心及び嘔吐、疲労、及び貧血であった。これらの事象の重症度は概ね軽度又は中等度で、発現は間欠的で標準的な対症療法又はオラパリブの用量調整により管理可能であった。
- グレード 3 以上で最も高頻度にみられた有害事象は、全般的な有害事象プロファイルと同様であったが、頻度は低かった。患者の 5%以上で報告された CTCAE グレード 3 以上の有害事象は貧血のみであった（オラパリブ投与例 19.5%、プラセボ投与例 2.0%）。
- 有害事象により治験治療を中止した患者の割合は低かった（オラパリブ投与例 10.8%、プラセボ投与例 2.0%）。
- SOLO2 試験より得られたオラパリブの維持療法における安全性の所見は、試験 19 の gBRCA 変異陽性患者より得られた所見と同様であった。
- 骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）は稀ではあるがオラパリブ投与例における重要な潜在的リスクである。SOLO2 試験から、白金製剤感受性再発卵巢癌患者の長期追跡期間における MDS/AML の発現率はオラパリブ投与例とプラセボ投与例とで同様であることが再確認された。オラパリブの臨床開発プログラムで得られたエビデンスから、オラパリブとこれらの有害事象との間に確立した因果関係はないと結論づけられた。
- オラパリブのカプセル剤と錠剤の安全性プロファイルは概ね同様であった。血液毒性（主に貧血）の頻度はカプセル剤と比較して錠剤のほうが高かったが、貧血はオラパリブの休薬又は減量、あるいは必要に応じて輸血により管理可能であり、投与中止を要することは稀であった。錠剤での好中球減少症及び血小板減少症の発現頻度は低かった。これらの事象は基本的にグレードも低く、投与中止が必要となることは稀であった。
- 高頻度で認められたグレードの低い有害事象である悪心、嘔吐及び疲労は、癌患者を治療する腫瘍専門医が日常的に管理を行っている事象である。重症度は低く、発現が間欠的であることから、悪心及び嘔吐は、標準的な治療による経験的に対処可能であり、制吐剤の予防的投与は不要である。貧血などの血液学的変化については、抗癌治療を受けている患者で通常行っているように、血液学的検査項目の標準的な評価を用いて定期的にモニタリングすべきである。必要に応じて、オラパリブの休薬又は減量、標準的な方法（悪心及び嘔吐に対する制吐剤、貧血に対する輸血等）による対症療法、あるいは、稀ではあるがオラパリブの投与中止により、副作用は管理可能である。オラパリブの忍容性プロファイルは管理可能であることから、病勢進行まで投与継続が可能である。

オラパリブで特定された安全性リスクは、申請する効能・効果におけるベネフィットを考慮すると許容可能なものであると考えられる。白金製剤感受性再発卵巢癌患者集団におけるオラパリブ維持療法の治療域は適切であると考えられる。

1.5.3.3 ベネフィットとリスクに関する結論

オラパリブ錠は、*gBRCA* 変異陽性白金製剤感受性再発卵巢癌患者において、臨床的に意味があり統計的に有意な PFS の大幅な改善、及び OS への悪影響もなく統計学的に有意な PFS2 の改善をもたらす。また、安全性及び忍容性プロファイルが許容可能で長期の服用を可能とする、良好なリスクベネフィットプロファイルを有している。試験 19 では、広範な白金製剤感受性再発卵巢癌集団において、プラセボに対しオラパリブで臨床的に意味がありかつ統計的に有意な PFS の改善が認められた。試験 19 では、臨床的に重要な PFS の延長は *gBRCA* 変異の有無に関わらず全部分集団で認められたが、最大の治療ベネフィットが認められたのは *gBRCA* 変異陽性患者においてであった。オラパリブの重要な特定されたリスクの大半は軽度又は中等度のもので減量や投与中止を要するものではなかった。維持療法としてのオラパリブは、耐性により PARP 阻害効果が限定される前の疾患早期に用いれば、疾患の経過を変える可能性がある。カプセル剤による維持療法を受けている患者の長期間の追跡において、*gBRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巢癌患者の 24.5%までが 2 年以上、9.4%までが 6 年以上、オラパリブを継続し次の治療に移行していないことが示されており、オラパリブが維持療法における長期投与に適していることが安全性データから確認されている。また、SOLO2 試験の日本人患者における有効性の結果において、全部分集団と概ね一貫性がみられたことから、*gBRCA* 変異陽性白金製剤感受性再発卵巢癌において得られたオラパリブの有効性のベネフィットは、日本人患者においても同様に期待できると考える。

以上より、*gBRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巢癌患者において、オラパリブのリスクベネフィットは良好であり、疾患早期にオラパリブを投与し化学療法による後治療を要するまでの期間を延長させる機会を提供できると考える。したがって、弊社は、「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巢癌」を予定効能・効果とし、対象集団を特定するためのコンパニオン診断システムと共に承認申請を行うことが妥当と考えている。対象患者集団は明確であり、本邦で承認申請するコンパニオン診断検査（Myriad BRACAnalysis CDx[®]）を用いて実臨床において容易に特定できる。

1.5.4 申請効能以外の開発状況

1.5.4.1 卵巢癌患者を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

本承認申請資料に記載した臨床試験に加え、弊社は、*BRCA* 変異陽性卵巢癌患者を対象としたオラパリブの臨床開発プログラムの一環として、その他の第 III 相及び第 IV 相試験も実施している。

- D0818C00001 試験（SOLO1 試験）は、一次治療としての白金製剤を含む化学療法後に完全奏効又は部分奏効を示している、*BRCA* 変異を有する進行（国際産婦人科連合 [International Federation of Gynecology and Obstetrics : FIGO] 進行期分類 III 又は IV 期）卵巢癌患者を対象として、維持療法としてのオラパリブ（錠剤）を単独投与し、オラパリブの有効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。なお、本試験には日本人患者 14 例が無作為割付けされている。
- D0816C00010 試験（SOLO3 試験）は、最後の白金製剤を含む化学療法後少なくとも 6 か月間病勢進行が認められない *gBRCA* 変異を有する白金製剤感受性の卵巢癌患者を対象として、オラパリブ（錠剤）単剤の有効性及び安全性を治験担当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、ペグ化リポソーム塩酸ドキソルビシン、又はゲムシタビンの週 1 投与）による標準治療と比較評価するための非盲検無作為化対照比較多施設共同第 III 相試験である。

- D0816C00012 試験（ORZORA 試験）は、最後の白金製剤を含む化学療法後少なくとも 6 カ月間病勢進行が認められない *BRCA* 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象として、実診療におけるオラパリブ（カプセル剤）単剤の臨床的有効性及び安全性を評価するための非盲検単群多施設共同第 IV 相試験である。

1.5.4.2 その他の癌種を対象とした進行中のオラパリブの臨床開発プログラム

オラパリブの臨床開発プログラムにおいて、*BRCA* 変異又は *HRR* 遺伝子変異を有する他の癌腫を対象とした多くの第 III 相試験も現在進行中である。

乳癌

- D081CC00006 試験（OlympiA 試験）は、十分な局所性治療及び術前補助化学療法又は術後補助化学療法を終了した高リスク *gBRCA* 変異陽性 *HER2* 陰性原発乳癌患者に対する術後補助療法としての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比較プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。なお、20 年 月 日現在、本試験には日本人患者 70 例が無作為割付けされている。
- D0819C00003 試験（OlympiAD 試験）は、*gBRCA* 変異を有する転移性乳癌患者を対象としてオラパリブ単剤の有効性及び安全性を医師が選択した標準治療（カペシタビン、ビンOREルビン、又はエリブリン）と比較検討するための非盲検無作為化対照比較多施設共同第 III 相試験である。なお、本試験には日本人患者 24 例が無作為割付けされている。

膵臓癌

- D081FC00001 試験（POLO 試験）は、一次治療としての白金製剤を含む化学療法で病勢が進行しなかった *gBRCA* 変異を有する転移性膵癌患者を対象として、維持療法としてのオラパリブ単剤の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。

前立腺癌

- D081DC00007 試験（PROfound 試験）は、新規ホルモン治療薬による治療後に病勢進行した、*HRR* 関連遺伝子の変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、オラパリブの有効性及び安全性を医師が選択したエンザルタミド又は酢酸アビラテロンと比較検討するための、非盲検無作為化第 III 相試験である。なお、本試験には日本人患者約 36 例が参加予定である。

1.5.5 参考文献

American Cancer Society 2016

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.

Bryant et al 2005

Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. Nature 2005;434 (7035):913-17.

Cerrato et al 2016

Cerrato A, Morra F, Celetti A. Use of poly ADP-ribose polymerase [PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic. J Exp Clin Cancer Res. 2016 Nov 24;35(1):179.

Colombo et al 2010

Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 (Suppl 5):v23–v30.

Farmer et al 2005

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005;434:917–921.

Gilardini Montani et al 2013

Gilardini Montani MS, Prodosmo A, Stagni V, Merli D, Monteonofrio L, Gatti V, et al. ATM-depletion in breast cancer cells confers sensitivity to PARP inhibition. J Exp Clin Cancer Res. 2013;32:95.

Gudmundsdottir and Ashworth 2006

Gudmundsdottir K and Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene 2006; 25:5864-74.

Hanker et al 2012

Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012;23:2605–2612.

Hennessy et al 2009

Hennessy BT, Coleman RL, and Markman M. Ovarian Cancer. Lancet 2009;374:1371–1382.

日本婦人科腫瘍学会 2015

卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版、日本婦人科腫瘍学会

Ledermann et al 2013

Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, and Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32.

Lu et al 2017

Lu Y, Kwintkiewicz J, Liu Y, Tech K, Frady LN, Su YT, et al. Chemosensitivity of IDH1-mutated gliomas due to an impairment in PARP1-mediated DNA repair. *Cancer Res.* 2017; Published OnlineFirst on February 15, 2017; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2773. [Epub ahead of print].

McCabe et al 2006

McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Bialkowska A, Swift S, et al. Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition. *Cancer Res.* 2006; 66(16): 8109-15.

MHLW 2014

厚生労働省 患者調査 (2014 年)

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubu/xls/hyo.xls>

Murai et al 2012

Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(21):5588–5599.

Murata et al 2016

Murata S, Zhang C, Finch N, Zhang K, Campo L, Breuer EK. Predictors and Modulators of Synthetic Lethality: An Update on PARP Inhibitors and Personalized Medicine. *BioMed Research International.* 2016: 1-12.

NCC 2016

国立がん研究センターがん対策情報センター、地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975～2012 年)

[http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidence\(1975-2012\).xls](http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidence(1975-2012).xls)

NCCN Guideline 2016

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. V1.2016. Available from URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (accessed 21 November 2016).

Postel-Vinay et al 2013

Postel-Vinay S, Bajrami I, Friboulet L, Elliott R, Fontebasso Y, Dorvault N, et al. A high-throughput screen identifies PARP1/2 inhibitors as a potential therapy for ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2013;32(47):5377-87.

Siegel et al 2017

Siegel R, Miller KD, and Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.

Venkitaraman 2002

Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002; 108:171-82.

Wang et al, 2017

Wang C, Jette N, Moussienko D, Bebb DG, Lees-Miller SP. ATM-Deficient Colorectal Cancer Cells Are Sensitive to the PARP Inhibitor Olaparib. Transl Oncol. 2017;10(2):190-196

Weston et al, 2010

Weston VJ, Oldreive CE, Skowronska A, Oscier DG, Pratt G, Dyer MJ, et al. The PARP inhibitor olaparib induces significant killing of *ATM*-deficient lymphoid tumor cells *in vitro* and *in vivo*. Blood. 2010;116(22):4578-4587.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リムパーザ®錠

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

目次	頁
目次	2
1.6.1 外国における使用状況	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要	4

表目次

表 1	主要国のオラパリブ（カプセル剤）の承認状況	3
表 2	主要国のオラパリブ（錠剤）の承認状況	3
表 3	主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要	4
表 4	主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要	21

1.6.1 外国における使用状況

オラパリブのカプセル剤は、2017 年 10 月末現在、欧州及び米国を含む世界 50 カ国以上で承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

オラパリブの錠剤は、2017 年 8 月末現在、米国においてのみ承認されている。米国における承認状況の詳細を表 2 に示した。

表 1 主要国のオラパリブ（カプセル剤）の承認状況

国名又は地域	販売名	承認年月日
欧州	Lynparza 50 mg hard capsules	2014 年 12 月 16 日
米国	LYNPARZA TM (olaparib) capsules, for oral use	2014 年 12 月 19 日

表 2 主要国のオラパリブ（錠剤）の承認状況

国名又は地域	販売名	承認年月日
米国	LYNPARZA [®] (olaparib) tablets, for oral use	2017 年 8 月 17 日

1.6.2 主要国の添付文書の概要

オラパリブカプセル及びオラパリブ錠の主要国における添付文書の概要をそれぞれ表 3及び表 4に示す。なお、原文はオラパリブカプセルの企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。また、オラパリブ錠の企業中核データシート（案）及び主要国における添付文書（案）も添付資料として併せて提出する。

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
販売名	Lynparza 50 mg hard capsules	LYNPARZA™ (olaparib) capsules, for oral use
効能・効果	4.1 効能・効果 Lynparza は、白金製剤を含む化学療法に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している <i>BRCA</i> 変異（生殖細胞系列及び／又は体細胞）陽性の白金製剤感受性再発高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者を対象に対する維持療法として単独投与する。	1 効能・効果 1.1 g<i>BRCA</i> 変異陽性の進行卵巣癌の治療 Lynparza は、（FDA が承認した検査により検出された）病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列 <i>BRCA</i> 変異を有する進行卵巣癌で、少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴を有する患者に単独投与する。 この効能は、迅速審査によって奏効率及び奏効期間に基づき承認されている〔臨床試験 (14) を参照〕。この効能の承認は、検証的試験における臨床的ベネフィットの確認及び記述次第で継続される可能性がある。
用法・用量	4.2 用法・用量 Lynparza を投与する場合、抗癌剤の使用経験が豊富な医師が開始し、監督する。 Lynparza の投与開始前に、患者の乳癌感受性遺伝子（<i>BRCA</i>）変異（生殖系列又は腫瘍のいずれか）を確認すること。<i>BRCA</i> 変異状態は、実績のある検査機関において、妥当性が確認された検査法を用いて判定する（5.1 項を参照）。 体細胞 <i>BRCA</i> 変異腫瘍を有する患者におけるデータは限られ	2 用法・用量 2.1 患者の選択 病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列 <i>BRCA</i> 変異〔効能・効果 (1) 及び臨床試験 (14) を参照〕を有する進行卵巣癌患者を治療の対象として選択する。<i>BRCA</i> 変異の検出に使用する FDA 承認検査に関する情報は、http://www.fda.gov/companiondiagnostics で閲覧可能である。 2.2 推奨される用法・用量

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	ている（5.1 項を参照）。 国内の規制に準拠し、<i>BRCA</i> 変異陽性患者の遺伝カウンセリングを実施する。 用量 Lynparza の推奨用量は 400 mg（50 mg カプセル×8）1 日 2 回経口投与（1 日総投与量 800 mg）である。 患者に対して、白金製剤を含むレジメンの最終投与完了後 8 週間以内に Lynparza 投与を開始する。 原疾患の進行まで投与を継続することが推奨される。その後の再発後における Lynparza 再投与に関するデータはない（5.1 項を参照）。 <u>服薬漏れ</u> 服薬漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用する。 <u>副作用が認められた場合の用量調節</u> 悪心、嘔吐、下痢、及び貧血等の副作用を管理するため、投与を中断してもよい。また、用量の減量も考慮可能である（4.8 項を参照）。 減量後の推奨用量は、200 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）である。 さらに減量する必要がある場合、100 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 200 mg）への減量が考慮される。 <u>CYP3A 阻害剤と併用投与する場合の用量調節</u> 強力な及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用は推奨されないため、代替薬剤の使用を検討する。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用投与しなければならない場合、強力な	Lynparza の推奨用量は 400 mg（50 mg カプセル×8）1 日 2 回経口投与（1 日総投与量 800 mg）である。食後及び空腹時のいずれでも投与可能である。 原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続する。 Lynparza の服薬漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用するよう指導すること。 カプセル剤は咀嚼、溶解及び開封せず、そのまま飲み込むこと。カプセルに変形がみられたり、漏出のエビデンスが認められたりした場合にはカプセル剤を服用しないこと〔供給方法/保管及び取扱い（16.2）を参照〕。 2.3 副作用が認められた場合の用量調節 副作用管理のため、休薬又は用量の減量を考慮する。 減量後の推奨用量は、200 mg（50 mg カプセル×4）1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）である。 さらに減量する必要がある場合、100 mg（50 mg カプセル×2）1 日 2 回投与（1 日総投与量 200 mg）に減量する。 2.4 CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節 強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避け、CYP3A 阻害作用の弱い代替薬剤を検討する。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合、強力な CYP3A 阻害剤と併用するときには Lynparza を 150 mg（50 mg カプセル×3）1 日 2 回投与に減量し、中程度の CYP3A 阻害剤と併用するときには Lynparza を 200 mg（50 mg カプセル×4）1 日 2 回投与に減量する〔薬物相互作用（7.2）を参照〕。 2.5 腎機能障害患者に対する用量調節

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	CYP3A 阻害剤と併用するときにはオラパリブを 150 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 300 mg）に減量し、中程度の CYP3A 阻害剤と併用するときにはオラパリブを 200 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）に減量することが推奨される（4.4 項及び 4.5 項を参照）。 <u>腎機能障害</u> 中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 31～50 mL/分）の場合、Lynparza の推奨用量は 300 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 600 mg）である（5.2 項を参照）。 Lynparza は、軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 51～80 mL/分）に対して用量調節をせずに投与可能である。 重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランス ≤30 mL/分）におけるデータはないため、これらの患者に対する Lynparza の使用は推奨されない。重度腎機能障害患者の場合、ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合に限り Lynparza を使用してもよいが、腎機能及び有害事象に関して患者を注意深くモニタリングすること。 <u>肝機能障害</u> Lynparza は、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）に対して用量調節をせずに投与可能である（5.2 項を参照）。中等度又は重度肝機能障害患者における安全性及び有効性が評価されていないため、これらの患者に対する Lynparza の使用は推奨されない。 <u>用法</u> 経口投与する。 食物がオラパリブの吸収に影響を及ぼすことから、患者は食	軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式で推定した CLcr 51～80 mL/分）では、Lynparza の用量調節は不要である。中等度腎機能障害患者（CLcr 31～50 mL/分）では、300 mg（50 mg カプセル×6）1 日 2 回投与（1 日総投与量 600 mg）に減量することが推奨される。重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（CLcr ≤30 mL/分）におけるオラパリブの体内動態は検討されていない〔特定の患者集団における使用（8.7）及び臨床薬理学（12.3）を参照〕。

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	後少なくとも 1 時間が経過してから Lynparza を服用し、服用後 2 時間は食事を控えることが望ましい。	
使用上の注意	4.3 禁忌 有効成分又は 6.1 項に示す賦形剤のいずれかに対する過敏症。 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間における授乳（4.6 項を参照）。 4.4 警告及び使用上の注意 血液毒性 Lynparza を投与した患者において、全般的に軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）の貧血、好中球減少症、血小板減少症、及びリンパ球減少症の臨床診断及び／又は臨床検査所見等の血液毒性が報告されている。前治療としての抗癌療法による血液毒性が回復するまで（ヘモグロビン、血小板、及び好中球の値が CTCAE グレード 1 以下に回復するまで）、Lynparza の投与を開始してはならない。投与開始後 12 カ月間はベースライン時及びその後月 1 回、それ以降は定期的に全血球数を測定し、投与期間中におけるパラメータの臨床的に重要な変化をモニタリングすることを推奨する。 患者に重度の血液毒性又は輸血依存がみられる場合、Lynparza を休薬し、適切な血液学的検査を実施する。4 週間の Lynparza 休薬後においても血液パラメータが依然として異常を示す場合、骨髄検査及び／又は血液の細胞遺伝学的検査の実施を推奨する。 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 単独療法又は他の抗癌剤との併用療法として Lynparza を投与した少数の患者において、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白	なし 5 警告及び使用上の注意 5.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列 <i>BRCA</i> 変異（<i>gBRCAm</i>）を有する進行癌の患者の場合、Lynparza の単独投与の単群試験に登録した患者 298 例中 6 例（2%）において骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）が確認されている。無作為化プラセボ対照試験によると、Lynparza を投与した進行卵巣癌患者 136 例中 3 例（2%）で MDS/AML が発現した。臨床試験全体では、Lynparza を投与した患者の 1%未満において MDS/AML が報告された。報告された MDS/AML の大多数は致死的であり、二次性 MDS／癌治療関連 AML を発現した患者に対する Lynparza 投与期間は 6 カ月未満から 2 年超までとさまざまであった。これらの患者全員に、白金製剤や他の DNA に損傷を与える薬剤による化学療法や放射線療法による治療歴があった。この中には、他の癌又は骨髄異形成の既往歴を有する患者もいた。 ベースライン時及びその後は月 1 回、全血球数を測定する。前治療としての化学療法による血液毒性が回復するまで（グレード 1 以下）、Lynparza の投与を開始してはならない。血液毒性が長引く場合、Lynparza を休薬し、回復するまで毎週血球数を測定する。4 週間後に毒性レベルがグレード 1 以下

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	血病（MDS/AML）が報告されており、そのうちの多くが死亡に至っている。MDS/AML が発現した患者に対するオラパリブの投与期間は、6 カ月未満から 2 年超までとさまざまであった。症例は典型的な二次性 MDS／癌治療関連 AML であった。全例が骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発現に寄与する可能性のある因子を有しており、その大半が <i>gBRCA</i> 変異保有者であり、一部には他の癌又は骨髄異形成の既往歴を有する患者もいた。患者全例が白金製剤を含む化学療法レジメンによる治療歴があり、多くが他の DNA に損傷を与える薬剤や放射線療法も受けていた。Lynparza 投与中に MDS 及び／又は AML が確認された場合、患者を適切に治療することが推奨される。追加的な抗癌剤治療が推奨される場合、Lynparza の投与を中止し、他の抗癌療法と併用しないこと。 肺臓炎 オラパリブを投与した少数の患者において肺臓炎が報告されており、一部の患者で死亡例の報告もある。肺臓炎の報告に一貫した臨床的パターンは認められず、報告は多数の病因（肺の癌や転移、基礎的な肺疾患、喫煙歴、化学療法や放射線療法の治療歴）による交絡を受けていた。呼吸困難、咳嗽、発熱等の呼吸器症状の新たな発現又は増悪、あるいは画像上で異常が認められた場合、Lynparza を休薬し、速やかに検査を行う。肺臓炎が確認された場合、Lynparza 投与を中止し、患者を適切に治療すること。 胚・胎児毒性 その作用機序（PARP 阻害）に基づくと、オラパリブを妊婦に投与した場合、胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。	に回復しない場合、患者を血液専門医に紹介し、骨髄検査及び細胞遺伝学的検査用採血を含む、さらなる検査を実施する。MDS/AML が確認された場合、Lynparza の投与を中止すること。 5.2 肺臓炎 Lynparza を投与した患者の 1%未満において、致死例を含む肺臓炎が発現した。呼吸困難、発熱、咳嗽、喘鳴等の呼吸器症状の新たな発現又は増悪、あるいは画像上で異常が認められた場合、Lynparza を休薬し、速やかに検査を行う。肺臓炎が確認された場合、Lynparza 投与を中止すること。 5.3 胚・胎児毒性 その作用機序及び動物における所見に基づくと、Lynparza を妊婦に投与した場合に胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。動物生殖試験において妊娠ラットの器官形成期にオラパリブを投与したところ、ヒト推奨用量である 400 mg 1 日 2 回を患者に投与したときの曝露量未満で、催奇形性及び胚・胎児毒性が認められた。妊婦に対しては、胎児に対する有害作用の可能性を説明すること。妊娠可能な女性に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 6 カ月間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること〔特定の患者集団における使用 (8.1, 8.3) 及び臨床薬理学 (12.1) を参照〕。

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	非臨床試験においてラットにオラパリブを投与したところ、ヒト推奨用量である 400 mg 1 日 2 回投与で予測される曝露量未満で、胚・胎児の生存に有害な影響や重大な胎仔奇形が認められている。 妊娠／避妊 妊婦のほか、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間において有効な避妊法を使用しない妊娠可能な女性に対して Lynparza を投与しないこと（4.6 項を参照）。 相互作用 オラパリブと強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は推奨されない（4.5 項を参照）。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用しなければならない場合、オラパリブの用量を減量する（4.2 項及び 4.5 項を参照）。 オラパリブと強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は推奨されない（4.5 項を参照）。すでにオラパリブを投与している患者が強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤の投与を必要とする場合、処方者は、オラパリブの効果が大幅に低下する可能性がある点に留意する必要がある（4.5 項を参照）。 すでにオラパリブを投与している患者が P-gp 阻害剤の投与を必要とする場合、オラパリブ関連の有害事象を注意深くモニタリングするとともに、用量の減量によるこれらの事象の管理が推奨される（4.2 項を参照）。	
	4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用 薬力学的相互作用 オラパリブと DNA に損傷を与える薬剤等の他の抗癌剤を併用した臨床試験において、骨髄抑制毒性の増強及び遷延が示	7 薬物相互作用 7.1 抗癌剤 Lynparza と DNA に損傷を与える薬剤等の他の骨髄抑制抗癌剤を併用した臨床試験において、骨髄抑制毒性の増強及び遷

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	唆されている。Lynparza 単独投与の推奨用量は、他の抗癌剤との併用には不適である。 オラパリブとワクチン又は免疫抑制剤との併用については、現在までに検討されていない。したがって、これらの薬剤とオラパリブを併用投与する場合には注意を払い、患者を慎重にモニタリングする必要がある。 薬物動態学的相互作用 <u>他の薬物がオラパリブに及ぼす作用</u> CYP3A4/5 は、オラパリブの代謝クリアランスに主として関与するアイソザイムである。既知の CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの影響を評価した臨床試験によると、オラパリブとの併用投与によってオラパリブの平均 C_{max} が 71%低下し（治療比：0.29；90%信頼区間：0.24～0.33）、平均 AUC が 87%減少したこと（治療比：0.13；90%信頼区間：0.11～0.16）が示されている。したがって、オラパリブの効果が大幅に低下する可能性があることから、このアイソザイムの既知の強力な誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、リファペンチン、カルバマゼピン、ネビラピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ等）とオラパリブとの併用は推奨されない。中程度から強力な誘導剤（エファビレンツ、リファブチン等）がオラパリブ曝露量に及ぼす作用の程度は明らかになっていない。よって、オラパリブとこれらの薬剤との併用投与も推奨されない（4.4 項を参照）。 既知の CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールの影響を評価した臨床試験によると、オラパリブとの併用投与によってオラパリブの平均 C_{max} が 1.42 倍に増加し（90%信頼区間：1.33～1.52）、平均 AUC が 2.70 倍（90%信頼区間：2.44～2.97）に増加したことが示されている。したがって、このアイソザ	延が示唆されている。 7.2 オラパリブ血漿中濃度を上昇させる可能性がある薬物 オラパリブは主に CYP3A によって代謝される。強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与した患者（N=57）では、オラパリブの AUC が 2.7 倍に増加した。中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールでは、オラパリブの AUC が 2.2 倍に増加すると予測される。 強力な CYP3A 阻害剤（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、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ネファゾドン、ボサコナゾール、リトナビル、ロピナビル／リトナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ボセプレビル、テラプレビル等）及び中程度 CYP3A 阻害剤（アンブレナビル、アプレピタント、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル／リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンブレナビル、イマチニブ、ベラパミル等）との併用を避けること。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用しなければならない場合、Lynparza を減量する〔用法・用量 (2.4) を参照〕。 Lynparza 投与中はグレープフルーツ及びダイダイの摂取を避けること〔用量・用法 (2.4) 及び臨床薬理学 (12.3) を参照〕。 7.3 オラパリブ血漿中濃度を下げる可能性がある薬物 強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用投与した患者（N=22）では、オラパリブの AUC が 87%減少した。中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツでは、オラパリブの AUC が約 50%減少すると予測される。

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	イムの既知の強力な阻害剤（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、リトナビル又はコビススタットによりブーストしたプロテアーゼ阻害剤、ボセプレビル、テラプレビル等）又は中程度の阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ベラパミル等）とオラパリブとの併用は推奨されない（4.4 項を参照）。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用しなければならない場合、オラパリブの用量を減量する。オラパリブの減量後の推奨用量は、強力な CYP3A 阻害剤と併用する場合には 150 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 300 mg）、中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合には 200 mg 1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）である（4.2 項及び 4.4 項を参照）。また、オラパリブ投与期間中はグレープフルーツジュースの摂取も推奨されない。 <i>In vitro</i> において、オラパリブは排出トランスポーター P-gp の基質であるため、P-gp 阻害剤によってオラパリブ曝露量が増加する可能性がある（4.4 項を参照）。 <u>オラパリブが他の薬物に及ぼす作用</u> オラパリブは <i>in vitro</i> で CYP3A4 を阻害することから、<i>in vivo</i> で弱い CYP3A 阻害剤であると予測される。したがって、高感度 CYP3A 基質又は治療域の狭い基質（シンバスタチン、シサプリド、シクロスポリン、麦角アルカロイド、フェンタニル、ピモジド、シロリムス、タクロリムス、クエチアピン等）とオラパリブを併用する場合には注意を要する。治療域の狭い CYP3A 基質をオラパリブと併用する場合、適切な臨床的モニタリングを推奨する。 CYP1A2、2B6、及び 3A4 を <i>in vitro</i> で誘導した場合、臨床的に意味のある程度まで誘導される可能性が最も高いのは	強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ等）及び中程度の CYP3A 誘導剤（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリル、モダフィニル、ナフシリン等）との併用を避けること。中程度の CYP3A 誘導剤との併用が避けられない場合、Lynparza の効果が低下する可能性がある点に留意する〔臨床薬理学 (12.3) を参照〕。

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	CYP2B6 であることが示されている。オラパリブが CYP2C9、CYP2C19、及び P-gp を誘導する可能性も除外できない。よって、オラパリブと併用すると、これらの代謝酵素及び輸送タンパクの基質に対する曝露量が減少する可能性がある。オラパリブと併用した場合、ホルモン避妊薬の効果が低下する可能性がある（4.4 項及び 4.6 項を参照）。 <i>In vitro</i> において、オラパリブは排出トランスポーター P-gp を阻害することから（IC₅₀=76 µM）、オラパリブが P-gp の基質（シンバスタチン、プラバスタチン、ダビガトラン、ジゴキシン、コルヒチン等）と臨床的に意味のある相互作用を生じる可能性を除外できない。この種類の薬剤を患者に併用投与する場合、適切な臨床的モニタリングを推奨する。 <i>In vitro</i> において、オラパリブは OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1、及び MATE2K の阻害剤であることが示されている。オラパリブが OATP1B1 の基質（ボセンタン、グリベンクラミド、レパグリニド、スタチン、バルサルタン等）、OCT1 の基質（メトホルミン等）、OCT2 の基質（血清クレアチニン）、OAT3 の基質（フロセミド、メトトレキサート等）、MATE1 の基質（メトホルミン等）、及び MATE2K の基質（メトホルミン等）に対する曝露量を増加させる可能性を除外できない。特に、オラパリブをスタチンと併用する場合には注意を要する。	
	4.2 用法・用量 <u>高齢者</u> 高齢患者に対する開始用量の調節は不要である。75 歳以上の患者における臨床データは限られている。 <u>非白人患者</u> 非白人患者における臨床データは限られている。ただし、民	8 特定の患者集団における使用 8.5 高齢者への使用 進行固形腫瘍患者 735 例 [その大半（69%）は卵巣癌であった] に単独療法として Lynparza 400 mg を 1 日 2 回投与した臨床試験において、148 例（20%）が 65 歳以上であった。CTCAE グレード 3 以上の AE を除き、年齢にかかわらず、安

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	族に基づく用量調節は不要である（5.2 項を参照）。 <u>パフォーマンスステータスが 2～4 の患者</u> パフォーマンスステータスが 2～4 の患者における臨床データは非常に限られている。 <u>小児集団</u> 小児及び青年における Lynparza の安全性及び有効性は確立されていない。 データは入手されていない。 4.6 受胎能、妊娠、及び授乳 妊娠可能な女性／女性における避妊 妊娠可能な女性に対して、Lynparza の投与期間中の妊娠及び投与開始時の妊娠を禁止する。閉経前の女性全員に対して投与前の妊娠検査を義務付ける。妊娠可能な女性は、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間にわたり有効な避妊法を使用しなければならない。オラパリブが酵素誘導を介して CYP3A の基質に対する曝露量を減少させる可能性を除外できないことから、オラパリブとの併用によりホルモン避妊薬の効果が低下する可能性がある。したがって、投与期間中には、ホルモン避妊薬以外の追加的な避妊法の使用及び定期的な妊娠検査の実施を考慮すること（4.5 項を参照）。 妊娠 ラットを用いた動物試験によると、ヒト治療用量を投与したときの曝露量を下回る母動物の全身曝露量において、重篤な催奇形性作用及び胚・胎児の生存に対する影響などの生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。妊婦に対する Lynparza 投与に関するデータは存在しないが、Lynparza の作	全性プロファイルは類似していた。CTCAE グレード 3 以上の AE については、65 歳以上（53.4%）の方が 65 歳未満（43.4%）よりも高い頻度で報告された。このような差異が観察された原因であると認められた個別の有害事象及び器官別大分類はなかった。 8.6 肝機能障害 軽度肝機能障害患者に対する開始用量の調節は不要である。軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A に基づく）では、肝機能正常患者と比べて平均曝露量（AUC）が 1.2 倍に増加した。中等度又は重度肝機能障害患者におけるデータはない〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。 8.7 腎機能障害 軽度腎機能障害患者（CLcr=51～80 mL/分）では、腎機能正常患者（CLcr>80 mL/分）と比べて平均曝露量（AUC）が 1.2 倍に増加した。軽度腎機能障害患者に対する開始用量の調節は不要であるが、毒性を慎重にモニタリングすること。中等度腎機能障害患者（CLcr=31～50 mL/分）では、腎機能正常例患者（CLcr>80 mL/分）と比べて AUC が 1.4 倍に増加した。中等度腎機能障害患者では、Lynparza 用量を 300 mg 1 日 2 回に減量すること〔用法・用量（2.5）を参照〕。重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（CLcr≤30 mL/分）におけるデータはない〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。 8.4 小児への使用 小児患者における Lynparza の安全性及び有効性は確立されていない。

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
	用機序を考慮し、妊婦のほか、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間において有効な避妊法を使用しない妊娠可能な女性に対する Lynparza の投与を禁止する（避妊及び妊娠検査の詳細情報については、上記の「妊娠可能な女性／女性における避妊」を参照）。 授乳 オラパリブの母乳への排泄に関する動物試験は実施されていない。オラパリブ又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるか否かは不明である。Lynparza の薬理学的特性を考慮すると、授乳中及び最終投与後 1 カ月間にわたり Lynparza は禁忌とされる（4.3 項を参照）。 受胎能 受胎能に関する臨床データはない。動物試験によると、受胎に対する作用は認められなかったが、胚・胎児の生存に対する有害事象が発現している（5.3 項を参照）。 4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響 Lynparza 投与期間中において無力症、疲労、及び浮動性めまいが報告されており、これらの症状が発現する患者は運転時又は機械操作時に注意を払う必要がある。	8.1 妊婦 リスク概要 動物における所見及びその作用機序に基づく [臨床薬理学 (12.1) を参照]、Lynparza を妊婦に投与すると胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。本剤に関連するリスクを示す妊婦への投与についてのデータはない。動物生殖試験において妊娠ラットの器官形成期にオラパリブを投与したところ、ヒト推奨用量である 400 mg 1 日 2 回を患者に投与したときの曝露量未満で、催奇形性及び胚・胎児毒性が認められた [データ参照]。妊婦に対しては、胎児に対する有害作用の可能性及び妊娠損失のリスクについて説明すること。 対象集団における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクの推定値は不明である。米国の一般集団において、臨床的に妊娠が確認された妊婦における重大な先天性欠損の背景リスクは 2～4%、自然流産のリスクは約 15～20%と推定される。 データ 動物データ 雌ラットにおける受胎能及び早期胚発生試験において、オラパリブを交尾 14 日前から妊娠 6 日目にかけて経口投与したところ、15 mg/kg/日の用量 [母動物の全身曝露は、ヒト推奨用量での曝露 (AUC_{0-24h}) の約 11%] で着床後死亡が増加した。 胚・胎児発生試験において、器官形成期の妊娠ラットにオラパリブを 0.05 及び 0.5 mg/kg/日の用量で経口投与した。0.5 mg/kg/日の用量（母動物の全身曝露は、ヒト推奨用量での曝露 (AUC_{0-24h}) の約 0.3%）によって、着床後死亡の増加並びに眼（無眼球症、小眼球症）、椎骨／肋骨（過剰肋骨又は骨化中心、神経弓、肋骨及び胸骨分節の融合又は欠損）、頭蓋

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
		骨（外後頭骨融合）及び横隔膜（ヘルニア）の重大な奇形などの胚・胎児毒性が生じた。また、骨化（椎骨／胸骨分節、肋骨、四肢）不完全又は欠損、その他椎骨／胸骨分節、腰帯、肺、胸腺、肝臓、尿管及び臍動脈における所見などの異常又は変異もみられた。眼、肋骨及び尿管における上記所見の一部は、オラパリブ 0.05 mg/kg/日の用量で、低い発現頻度で認められた。 8.2 授乳婦 リスク概要 ヒトの乳汁中へのオラパリブの移行性、母乳哺育児又は乳汁産生に及ぼす影響についてのデータはない。Lynparza により母乳哺育児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は授乳しないよう指導する。 8.3 生殖能のある女性及び男性 妊娠検査 妊娠可能な女性には、Lynparza 投与開始前に妊娠検査を受けることが推奨される。 避妊法 <u>女性</u> Lynparza は、妊婦に投与した場合、胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある〔特定の集団における使用（8.1）を参照〕。妊娠可能な女性に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 6 ヶ月間は、有効性の高い避妊法を用いるよう指導すること。
	4.8 副作用	6 副作用

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国									
	安全性プロファイルの概要 オラパリブの単独療法では、全般的に軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）の副作用が認められているが、通常、投与中止は不要である。患者にオラパリブの単独療法を実施した臨床試験全体で最も高頻度に認められた副作用（患者の 10%以上）は、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、疲労、頭痛、味覚異常、食欲減退、浮動性めまい、貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、平均赤血球容積増加、及びクレアチニン増加であった。 副作用の一覧表 患者に Lynparza の単独療法を実施した臨床試験において、以下の副作用が認められている。副作用の頻度は CIOMS III の頻度分類によって表示し、MedDRA 器官別大分類に基本語レベルで列挙している。副作用の発現頻度は、極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上、1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上、1/1000 未満）、及び極めてまれ（1/10,000 未満）と定義する。本項では、患者のオラパリブによる曝露が判明している、既に完了済みの試験からのデータのみを記載する。 表 1 副作用の一覧表 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">副作用</th></tr> <tr> <th>MedDRA 器官別大分類</th><th>全 CTCAE グレードの頻度</th><th>CTCAE グレード 3 以上の頻度</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝および栄養障害</td><td>極めて高頻度 食欲減退</td><td>低頻度 食欲減退</td></tr> </tbody> </table>		副作用		MedDRA 器官別大分類	全 CTCAE グレードの頻度	CTCAE グレード 3 以上の頻度	代謝および栄養障害	極めて高頻度 食欲減退	低頻度 食欲減退	下記の副作用については、本添付文書内の別の項で説明する。 ・骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照] ・肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照] 6.1 臨床試験で認められた副作用 臨床試験の条件は幅が広く、試験により異なるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実臨床における発現率を反映していない可能性もある。 Lynparza 400 mg 1 日 2 回単独投与は、gBRCA 変異陽性進行卵巣癌患者 300 例を対象に評価されており、うち 223 例は少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴を有していた。少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴のある gBRCA 変異陽性卵巣癌患者 223 例（測定可能な病変を有する試験 1 の患者 137 例を含む）において [臨床試験 (14) を参照]、休薬に至った副作用は患者の 40%、用量の減量に至った副作用は同 4%、投与中止に至った副作用は同 7%で認められた。死亡に至った副作用は 8 例（4%）で認められ、内訳は急性白血病が 2 例、COPD、脳血管発作、腸穿孔、肺塞栓症、敗血症、及び縫合部離開が各 1 例であった。これらの患者における Lynparza 曝露期間の中央値は 158 日であった。 Lynparza を投与した患者で認められた高頻度の副作用を表 1 に、臨床検査値異常を表 2 にそれぞれ要約して示す。 表 1 Lynparza を投与した gBRCA 変異陽性進行卵巣癌患者の 20%以上で報告された副作用
	副作用										
MedDRA 器官別大分類	全 CTCAE グレードの頻度	CTCAE グレード 3 以上の頻度									
代謝および栄養障害	極めて高頻度 食欲減退	低頻度 食欲減退									

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州			米国		
	神経系障害	極めて高頻度 頭痛、浮動性めまい、 味覚異常	低頻度 浮動性めまい、頭痛	副作用	少なくとも3レジメンの 化学療法剤による治療歴	
	胃腸障害	極めて高頻度 悪心、嘔吐、下痢、消 化不良 高頻度 上腹部痛、口内炎	高頻度 悪心、嘔吐、下痢 低頻度 上腹部痛、口内炎		グレード1～4 N=223 %	グレード3～4 N=223 %
	一般・全身 障害および 投与部位の 状態	極めて高頻度 疲労（無力症を含む）	高頻度 疲労（無力症を含む）	血液およびリンパ系障害		
	臨床検査	極めて高頻度 貧血（ヘモグロビン減 少） ^{a, b} 、好中球減少症 （好中球絶対数の減 少） ^{a, b} 、リンパ球減少 症（リンパ球数の減 少） ^{a, b} 、血中クレアチ ニン増加 ^{a, d} 、平均赤血 球容積増加 ^{a, c} 高頻度 血小板減少症（血小板 数の減少） ^{a, b}	極めて高頻度 貧血（ヘモグロビン減 少） ^{a, b} 、リンパ球減少 症（リンパ球数の減 少） ^{a, b} 高頻度 好中球減少症（好中球 絶対数の減少） ^{a, b} 、血 小板減少症（血小板数 の減少） ^{a, b} 低頻度 血中クレアチニン増加 ^{a, d}	貧血		
				34		
				18		
				胃腸障害		
				腹痛/腹部不快感		
				43		
				8		
				食欲減退		
				22		
				1		
				悪心		
				64		
				3		
				嘔吐		
				43		
				4		
				下痢		
				31		
				1		
				消化不良		
				25		
				0		
				一般・全身障害		
				疲労/無力症		
				66		
				8		
				感染症及び寄生虫症		
				鼻咽頭炎/URI		
				26		
				0		
				筋骨格系及び結合組織障害		
				関節痛/筋骨格痛		
				21		
				0		
				筋肉痛		
				22		
				0		
	^a 臨床検査所見の発現率を表しており、報告された有害事象の発現率を 表すものではない。			表2 Lynparzaを投与したgBRCA変異陽性進行卵巣癌患者の 25%以上で報告された臨床検査値異常		
	^b ヘモグロビン、好中球絶対数、血小板数、及びリンパ球数の減少は、			臨床検査値*	少なくとも3レジメンの 化学療法剤による治療歴	
					グレード1～4 N=223	グレード3～4 N=223

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

欧州		米国		
CTCAE グレード 2 以上を表す。 c 平均赤血球容積がベースラインから ULN（基準値上限）を超える水準まで増加した場合を表す。投与中止後には正常値まで値は回復し、臨床的な影響は全くないように認められた。 d 二重盲検プラセボ対照試験のデータによると、最大 23%の中央値の増加（ベースライン時からの変化率）がみられたが、時間の経過とともに一定を保ち、投与中止後ではベースラインに回復した。また、明らかな臨床的後遺症は認められなかった。ベースライン時において、患者の 90%が CTCAE グレード 0、同 10%が CTCAE グレード 1 であった。			%	%
		ヘモグロビン減少	90	15
		好中球絶対数減少	25	7
		血小板数減少	30	3
		リンパ球数減少	56	17
		平均赤血球容積増加	57	-
		クレアチニン増加*	30	2
		* グレード 1 の臨床検査値を有する患者は、臨床試験に組入れ可能であった。		
一部の副作用に関する説明		Lynparza を投与した患者 223 例の 10%以上 20%未満で認められた副作用及び臨床検査値異常で、表に記載されていないものは以下のとおりである：咳嗽、便秘、味覚異常、末梢性浮腫、背部痛、浮動性めまい、頭痛、尿路感染、呼吸困難、及び発疹。		
オラパリブの投与に伴い、胃腸毒性が頻繁に報告されるが、総じて低グレード（CTCAE グレード 1 又は 2）かつ間欠性であり、休薬、用量の減量、及び／又は併用薬（制吐剤等）によって管理可能である。制吐予防は不要である。		Lynparza を投与した患者 223 例の 1%以上 10%未満で認められた副作用及び臨床検査値異常で、表に記載されていないものは以下のとおりである：白血球減少症、口内炎、末梢性ニューロパチー、発熱、低マグネシウム血症、高血糖、不安、うつ病、不眠症、排尿困難、尿失禁、外陰腔障害、皮膚乾燥／湿疹、そう痒症、高血圧、静脈血栓症（肺塞栓症を含む）、及びほてり。		
貧血及びその他の血液毒性は、総じて低グレード（CTCAE グレード 1 又は 2）であるが、CTCAE グレード 3 以上の事象も報告されている。投与開始後 12 ヶ月間はベースライン時及びその後月 1 回、さらに同 12 ヶ月間を過ぎてからは定期的に全血球数を測定し、休薬又は用量の減量や追加的な治療を必要とする可能性がある、投与期間中におけるパラメータの臨床的に重要な変化をモニタリングすることを推奨する。		白金製剤を含む 2 種類以上のレジメンによる治療歴がある白金製剤感受性再発高悪性度漿液性卵巣癌の患者を対象に、維持療法としての Lynparza 400 mg 1 日 2 回単独投与をプラセボと比較したランダム化試験において、患者の 20%以上で報告された副作用を表 3 に示す。同ランダム化試験の患者において認められた臨床検査値異常を表 4 に示す。gBRCA 変異陽性患者 96 例のうち、53 例は Lynparza 群、43 例はプラセボ群であった。gBRCA 変異陽性患者に対する投与期間の中央値は、		
小児集団				
小児患者を対象とした試験はこれまでに実施されていない。				
その他の特殊な集団				
高齢者（75 歳以上）及び非白人患者における安全性データは限られている。				

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国																																																																					
	副作用の疑いの報告 医薬品の承認後における副作用の疑いの報告は重要である。この報告を通じて、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療従事者に対して、付録 V に記載する国内報告制度に従って副作用の疑いをすべて報告するよう要請する。	プラセボ群が 4.4 ヶ月に対して、Lynparza 群は 11.1 ヶ月であった。 休薬に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 26%、プラセボ群が 7%であった。用量の減量に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 15%、プラセボ群が 5%であった。投与中止に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 9%、プラセボ群が 0%であった。Lynparza 群の患者 1 例（2%）が副作用の結果として死亡した。 表 3 ランダム化試験において gBRCA 変異陽性卵巢癌患者の 20%以上で報告された副作用 <table><tr><th rowspan="2">副作用</th><th colspan="2">Lynparza N=53</th><th colspan="2">プラセボ N=43</th></tr><tr><th>Grades 1～4 %</th><th>Grades 3～4 %</th><th>Grades 1～4 %</th><th>Grades 3～4 %</th></tr><tr><td colspan="5">血液およびリンパ系障害</td></tr><tr><td>貧血</td><td>25</td><td>4</td><td>7</td><td>2</td></tr><tr><td colspan="5">胃腸障害</td></tr><tr><td>腹痛/腹部不快感</td><td>47</td><td>0</td><td>58</td><td>2</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>25</td><td>0</td><td>14</td><td>0</td></tr><tr><td>悪心</td><td>75</td><td>2</td><td>37</td><td>0</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>32</td><td>4</td><td>9</td><td>0</td></tr><tr><td>下痢</td><td>28</td><td>4</td><td>21</td><td>2</td></tr><tr><td>消化不良</td><td>25</td><td>0</td><td>14</td><td>0</td></tr><tr><td>味覚異常</td><td>21</td><td>0</td><td>9</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="5">一般・全身障害</td></tr><tr><td>疲労（無力症、</td><td>68</td><td>6</td><td>53</td><td>2</td></tr></table>	副作用	Lynparza N=53		プラセボ N=43		Grades 1～4 %	Grades 3～4 %	Grades 1～4 %	Grades 3～4 %	血液およびリンパ系障害					貧血	25	4	7	2	胃腸障害					腹痛/腹部不快感	47	0	58	2	食欲減退	25	0	14	0	悪心	75	2	37	0	嘔吐	32	4	9	0	下痢	28	4	21	2	消化不良	25	0	14	0	味覚異常	21	0	9	0	一般・全身障害					疲労（無力症、	68	6	53	2
	副作用	Lynparza N=53		プラセボ N=43																																																																			
		Grades 1～4 %	Grades 3～4 %	Grades 1～4 %	Grades 3～4 %																																																																		
	血液およびリンパ系障害																																																																						
	貧血	25	4	7	2																																																																		
	胃腸障害																																																																						
	腹痛/腹部不快感	47	0	58	2																																																																		
	食欲減退	25	0	14	0																																																																		
	悪心	75	2	37	0																																																																		
	嘔吐	32	4	9	0																																																																		
	下痢	28	4	21	2																																																																		
	消化不良	25	0	14	0																																																																		
	味覚異常	21	0	9	0																																																																		
	一般・全身障害																																																																						
	疲労（無力症、	68	6	53	2																																																																		

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

欧州		米国				
		嗜眠を含む)				
		感染症および寄生虫症				
		鼻咽頭炎/咽頭炎/URI	43	0	16	0
		筋骨格系および結合組織障害				
		関節痛/筋骨格痛	32	4	21	0
		筋肉痛	25	2	12	0
		背部痛	25	6	21	0
		神経系障害				
		頭痛	25	0	19	2
		呼吸器、胸郭 および縦隔障害				
		咳嗽	21	0	14	0
		皮膚および皮下組織障害				
		皮膚炎/発疹	25	0	14	0
		表 4 ランダム化試験において gBRCA 変異陽性卵巣癌患者の 25%以上で認められた臨床検査値異常				
		臨床検査値*	Lynparza N=53		プラセボ N=43	
			Grades 1~4 %	Grades 3~4 %	Grades 1~4 %	Grades 3~4 %
		ヘモグロビン減少	85	8	58	2
		好中球絶対数減少	32	8	23	0
		血小板数減少	26	6	19	0
		平均赤血球容積増加	85	-	44	-
		クレアチニン増加*	26	0	5	0
		*グレード 1 の臨床検査値を有する患者は、臨床試験に組入れ可能であつ				

表 3 主要国のオラパリブ（カプセル剤）添付文書の概要

	欧州	米国
		た。
	4.9 過量投与 Lynparza の過量投与が発現した場合における固有の治療は規定されておらず、過量投与の症状も明らかになっていない。 万一、過量投与が発現した場合には、医師は一般的な支持療法を実施し、症状を治療する。	10 過量投与 Lynparza の過量投与が発現した場合における固有の治療は規定されておらず、過量投与の症状も明らかになっていない。 万一、過量投与が発現した場合には、医師は一般的な支持療法を実施し、症状を治療する。
備考	2016 年 12 月改訂	2017 年 1 月改訂

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
販売名	LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use
効能・効果	1 効能・効果 1.1 再発卵巣癌の維持療法 Lynparza は、白金製剤を含む化学療法に対して完全奏効又は部分奏効を示している再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者の維持療法として投与する。 1.2 少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴を有する gBRCA 変異陽性の進行卵巣癌 Lynparza は、病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列 BRCA 変異 (gBRCAm) を有する進行卵巣癌で、少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴を有する患者に投与する。治療の対象となる患者は、FDA が承認した Lynparza のコンパニオン診断に基づき選択する。
用法・用量	2 用法・用量 2.1 用法・用量に関する重要な注意事項 Lynparza は 50 mg のカプセル剤としても入手可能である。錠剤とカプセル剤の用法・用量及びバイオアベイラビリティは異なることから、Lynparza の錠剤 (100 mg 及び 150 mg) を mg 単位での換算により Lynparza のカプセル剤 (50 mg) に置き換えてはならない〔臨床薬理学 (12.3) を参照〕。カプセル剤の具体的な用法・用量については、Lynparza カプセルの添付文書を参照のこと。 2.2 推奨される用法・用量

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
	Lynparza の推奨用量は 300 mg（150 mg 錠×2）1 日 2 回経口投与（1 日総投与量 600 mg）である。食後及び空腹時のいずれでも投与可能である。100 mg 錠は減量を行う場合に使用可能である。 原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続する。 Lynparza の服薬漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用するよう指導すること。 錠剤は咀嚼、粉砕、溶解、分割せず、そのまま飲み込むこと〔供給方法／保管及び取扱い（16.2）を参照〕。 2.3 gBRCA 変異陽性の進行卵巣癌患者の選択 病的変異又は病的変異が疑われる BRCA 変異〔効能・効果（1.2）及び臨床試験（14.2）を参照〕を有する進行卵巣癌患者を治療の対象として選択する。BRCA 変異の検出に使用する FDA 承認検査に関する情報は、http://www.fda.gov/companiondiagnostics で閲覧可能である。 2.4 副作用が認められた場合の用量調節 副作用管理のため、休薬又は用量の減量を考慮する。 減量後の推奨用量は、250 mg（150 mg 錠×1 及び 100 mg 錠×1）1 日 2 回投与（1 日総投与量 500 mg）である。 さらに減量する必要がある場合、200 mg（100 mg 錠×2）1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）に減量する。 2.5 CYP3A 阻害剤と併用する場合の用量調節 強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避け、CYP3A 阻害作用の弱い代替薬剤との併用を検討する。強力な CYP3A 阻害薬との併用が避けられない場合は、Lynparza を 100 mg（100 mg 錠×1）1 日 2 回投与（1 日総投与量 200 mg）に減量する。中程度の CYP3A 阻害薬との併用が避けられない場合は、Lynparza を 150 mg（150 mg 錠×1）1 日 2 回投与（1 日総投与量 300 mg）に減量する〔薬物相互作用（7.2）及び臨床薬理学（12.3）を参照〕。 2.6 腎機能障害患者に対する用量調節 軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式で推定した CLcr 51～80 mL/分）では、Lynparza の用量調節は不要である。中等度腎機能障害患者（CLcr 31～50 mL/分）では、200 mg（100 mg 錠×2）1 日 2 回投与（1 日総投与量 400 mg）に減量することが推奨される。重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（CLcr ≤30 mL/分）における Lynparza の体内動態は検討されていない〔特定の患者集団における使用（8.7）及び臨床薬理学（12.3）を参照〕。
剤形及び含量	錠剤： 150 mg：緑色～灰緑色、楕円形、両凸、フィルムコーティング、片面に「OP150」の刻印、裏面は刻印なし 100 mg：黄色～暗黄色、楕円形、両凸、フィルムコーティング、片面に「OP100」の刻印、裏面は刻印なし
禁忌	なし

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
警告及び使用上の注意	5 警告及び使用上の注意 5.1 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 臨床試験（長期追跡調査を含む）全体で、Lynparza を単独投与した患者における骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（MDS/AML）の発現頻度は 1.5%未満（21/1680 例）であったが、その大多数は致死性であった。これら 21 例中 19 例は <i>BRCA</i> 変異が確認された患者であり、1 例は <i>gBRCA</i> 野生型、1 例は <i>BRCA</i> 変異状態が不明であった。さらに併用投与試験でも Lynparza 投与患者において MDS/AML が確認された。二次性 MDS／癌治療関連 AML を発現した患者に対する Lynparza 投与期間は 6 カ月未満から 2 年超までとさまざまであった。これらの患者全員に、白金製剤や他の DNA に損傷を与える薬剤による化学療法や放射線療法による治療歴があった。この中には、他の癌又は骨髄異形成の既往歴を有する患者もいた。前治療としての化学療法による血液毒性が回復するまで（グレード 1 以下）、Lynparza の投与を開始してはならない。ベースライン時に全血球数を測定して血球減少症がないか確認し、その後の投与期間中は月 1 回測定して臨床的に問題となる変化がないか確認する。血液毒性が長引く場合、Lynparza を休薬し、回復するまで毎週血球数を測定する。4 週間後に毒性レベルがグレード 1 以下に回復しない場合、患者を血液専門医に紹介し、骨髄検査及び細胞遺伝学的検査用採血を含む、さらなる検査を実施する。MDS/AML が確認された場合、Lynparza の投与を中止すること。 5.2 肺臓炎 Lynparza を投与した患者の 1%未満において、致死例を含む肺臓炎が発現した。呼吸困難、咳嗽、発熱等の呼吸器症状の新たな発現又は増悪、あるいは画像上での異常が認められた場合は、Lynparza を休薬し、速やかにそれらの症状の原因を調査する。肺臓炎が確認された場合、Lynparza の投与を中止し、適切な治療を行うこと。 5.3 胚・胎児毒性 その作用機序及び動物における所見に基づくと、Lynparza を妊婦に投与した場合に胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。動物生殖試験において妊娠ラットの器官形成期にオラパリブを投与したところ、ヒト推奨用量である 300 mg 1 日 2 回を患者に投与したときの曝露量未満で、催奇形性及び胚・胎児毒性が認められた。妊婦に対しては、胎児に対する有害作用の可能性を説明すること。妊娠可能な女性に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 6 カ月間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること〔特定の患者集団における使用（8.1, 8.3）及び臨床薬理学（12.1）を参照〕。
副作用	6 副作用 下記の副作用については、本添付文書内の別の項で説明する。

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国																												
	骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕 肺臓炎〔警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕																												
6.1	臨床試験で認められた副作用																												
	臨床試験の条件は幅が広く、試験により異なるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実臨床における発現率を反映していない可能性もある。 782 例の卵巣癌患者（Lynparza 投与患者 555 例、プラセボ投与患者 227 例）に対する臨床試験において報告された副作用を以下に示す。																												
	再発卵巣癌の維持療法																												
	SOLO-2 試験																												
	SOLO-2 試験において、白金製剤感受性 gBRCA 変異陽性卵巣癌患者における Lynparza 維持療法の安全性を検討した。本試験は、プラセボ対照二重盲検試験であり、294 例の患者に、原疾患の進行または許容できない毒性が認められるまで Lynparza 300 mg（150 mg 錠×2）1 日 2 回（n=195）又はプラセボ錠 1 日 2 回（n=99）を投与した。投与期間の中央値は、Lynparza 群 19.4 カ月、プラセボ群 5.6 カ月であった。休薬に至った副作用（グレードを問わない）の発現率は Lynparza 群が 45%、プラセボ群が 18%であった。用量の減量に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 27%、プラセボ群が 3%であった。Lynparza の休薬又は用量の減量に至った副作用のうち、頻度が高かったのは、貧血（22%）、好中球減少症（9%）、及び疲労／無力症（8%）であった。投与中止に至った副作用の発現率は、Lynparza 群 11%、プラセボ群 2%であった。 SOLO-2 試験において Lynparza を投与した患者の 20%以上で認められた副作用を表 1 に要約する。また、SOLO-2 試験において Lynparza を投与した患者の 25%以上で認められた臨床検査値異常を表 2 に示す。																												
	表 1 SOLO-2 試験における副作用 ^a （Lynparza を投与した患者の 20%以上で発現																												
	<table><tr><th rowspan="3">副作用</th><th colspan="2">Lynparza 錠 n=195</th><th colspan="2">プラセボ n=99</th></tr><tr><th>グレード 1～4 %</th><th>グレード 3～4 %</th><th>グレード 1～4 %</th><th>グレード 3～4 %</th></tr><tr><td colspan="4"></td></tr><tr><td colspan="5">血液およびリンパ系障害</td></tr><tr><td>貧血^b</td><td>44</td><td>20</td><td>9</td><td>2</td></tr><tr><td colspan="5">胃腸障害</td></tr></table>	副作用	Lynparza 錠 n=195		プラセボ n=99		グレード 1～4 %	グレード 3～4 %	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %					血液およびリンパ系障害					貧血 ^b	44	20	9	2	胃腸障害				
副作用	Lynparza 錠 n=195		プラセボ n=99																										
	グレード 1～4 %		グレード 3～4 %	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %																								
血液およびリンパ系障害																													
貧血 ^b	44	20	9	2																									
胃腸障害																													

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国			
悪心	76	3	33	0
嘔吐	37	3	19	1
下痢	33	2	22	0
口内炎 ^c	20	1	16	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎／上気道感染（URI）／副鼻腔炎／鼻炎／インフルエンザ	36	0	29	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労（無力症を含む）	66	4	39	2
代謝および栄養障害				
食欲減退	22	0	11	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛／筋肉痛	30	0	28	0
神経系障害				
味覚異常	27	0	7	0
頭痛	26	1	14	0
a 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v4.0 に従ってグレード付け。 b 貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、鉄欠乏、平均赤血球容積増加、及び赤血球数減少で構成されるグループ用語。 c 口腔膿瘍、アフタ性潰瘍、歯肉膿瘍、歯肉障害、歯肉痛、歯肉炎、口腔内潰瘍形成、粘膜感染、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、口腔内不快感、口腔ヘルペス、口腔感染、口腔粘膜紅斑、口腔内痛、口腔咽頭不快感、及び口腔咽頭痛で構成されるグループ用語。 また、SOLO-2 試験において Lynparza を投与した患者の 20%未満で認められた副作用は、好中球減少症、発疹、咳嗽、消化不良、白血球減少症、低マグネシウム血症、浮動性めまい、血小板減少症、クレアチニン増加、リンパ球減少症、及び浮腫であった。				
表 2 SOLO-2 試験において患者の 25%以上で報告された臨床検査値異常				
臨床検査値 ^a	Lynparza 錠 n=195		プラセボ n=99	

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国				
		グレード 1～4 %	グレード 3～4 %	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %
平均赤血球容積増加 ^b		89	-	52	-
ヘモグロビン減少		83	17	69	0
白血球数減少		69	5	48	1
リンパ球数減少		67	11	37	1
好中球絶対数減少		51	7	34	3
血清クレアチニン増加		44	0	29	0
血小板数減少		42	2	22	1
^a CTCAE グレード 1 の臨床検査値を有する患者は、臨床試験に組入れ可能であった。 ^b 平均赤血球容積が基準値上限（ULN）を超えた被験者の割合。					
試験 19 試験 19 において、少なくとも 2 レジメンの白金製剤を含む化学療法剤による治療歴がある白金製剤感受性卵巣癌患者における Lynparza カプセル単独維持療法の安全性も評価した。本試験は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、264 例の患者に Lynparza 400 mg 1 日 2 回（n=136）又はプラセボ（n=128）を投与した。最終解析の時点で、曝露期間の中央値は、Lynparza 群 8.7 カ月、プラセボ群 4.6 カ月であった。 休薬に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 35%、プラセボ群が 10%であった。用量の減量に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 26%、プラセボ群が 4%であった。投与中止に至った副作用の発現率は Lynparza 群が 6%、プラセボ群が 2%であった。 試験 19 において Lynparza を投与した患者の 20%以上で認められた副作用を表 3 に要約する。また、試験 19 において患者の 25%以上で認められた臨床検査値異常を表 4 に示す。					
表 3 試験 19 における副作用^a（Lynparza を投与した患者の 20%以上で発現）					
副作用	副作用	Lynparza 錠 n=195			

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国			
	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %
血液およびリンパ系障害				
貧血 ^b	23	7	7	1
胃腸障害				
悪心	71	2	36	0
嘔吐	35	2	14	1
下痢	28	2	25	2
便秘	22	1	12	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労（無力症を含む）	63	9	46	3
感染症および寄生虫症				
気道感染	22	2	11	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	21	0	13	0
神経系障害				
頭痛	21	0	13	1
^a NCI CTCAE 4.0 に従ってグレード付け。 ^b 当該副作用の医学的概念を反映する関連用語で構成されるグループ用語。 また、試験 19 において Lynparza を投与した患者の 20%未満で認められた副作用は、消化不良、口内炎、味覚異常、浮動性めまい、クレアチニン増加、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、呼吸困難、発熱、及び浮腫であった。				
表 4 試験 19 において患者の 25%以上で報告された臨床検査値異常				
臨床検査値 ^a	Lynparza カプセル n=136		プラセボ n=129	

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

米国				
	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %	グレード 1～4 %	グレード 3～4 %
ヘモグロビン減少	82	8	58	1
平均赤血球容積増加 ^b	82	-	51	-
白血球数減少	58	4	37	2
リンパ球数減少	52	10	32	3
好中球絶対数減少	47	7	40	2
血清クレアチニン増加	45	0	14	0
血小板数減少	36	4	18	0

^a CTCAE グレード 1 の臨床検査値を有する患者は、臨床試験に組入れ可能であった。

^b 平均赤血球容積が ULN を超えた被験者の割合。

少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴を有する *gBRCA* 変異陽性の進行卵巣癌への投与併合データ

少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴を有する *gBRCA* 変異陽性の進行卵巣癌患者 223 例（6 試験を併合）において、Lynparza（カプセル剤）の単独投与を検討した。休薬に至った副作用は患者の 40%、用量の減量に至った副作用は同 4%、投与中止に至った副作用は同 7%で認められた。死亡に至った副作用は 8 例（4%）で認められ、内訳は急性白血病が 2 例、COPD、脳血管発作、腸穿孔、肺塞栓症、敗血症、及び縫合部離開が各 1 例であった。これらの患者における Lynparza カプセル曝露期間の中央値は 5.2 カ月であった。

併合患者集団の 20%以上で報告された副作用を表 5 に、併合患者集団の 25%以上で認められた臨床検査値異常を表 6 にそれぞれ示す。

表 5 併合患者集団で報告された副作用（Lynparza を投与した患者の 20%以上で発現）

副作用	少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴	
	グレード 1～4 n=223 %	グレード 3～4 n=223 %
血液およびリンパ系障害		

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

米国		
貧血	34	18
胃腸障害		
食欲減退	22	1
悪心	64	3
嘔吐	43	4
下痢	31	1
消化不良	25	0
一般・全身障害		
疲労／無力症	66	8
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎／URI	26	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛／筋骨格痛	21	0
筋肉痛	22	0

表 6 併合患者集団の 25%以上で報告された臨床検査値異常

臨床検査値 ^a	少なくとも 3 レジメンの化学療法剤による治療歴	
	グレード 1～4 n=223 (%)	グレード 1～4 n=223 (%)
ヘモグロビン減少	90	15
好中球絶対数減少	25	7
血小板数減少	30	3
リンパ球数減少	56	17
平均赤血球容積増加	57	-
クレアチニン増加	30	2

^a CTCAE グレード 1 の臨床検査値を有する患者は、臨床試験に組入れ可能であった。

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
	Lynparza を投与した患者 223 例の 10%以上 20%未満で認められた副作用及び臨床検査値異常で、表に記載されていないものは以下のとおりである：咳嗽、便秘、味覚異常、末梢性浮腫、背部痛、浮動性めまい、頭痛、尿路感染、呼吸困難、及び発疹。 Lynparza を投与した患者 223 例の 1%以上 10%未満で認められた副作用及び臨床検査値異常で、表に記載されていないものは以下のとおりである：白血球減少症、口内炎、末梢性ニューロパチー、発熱、低マグネシウム血症、及び静脈血栓症（肺塞栓症を含む）。 6.2 市販後の使用成績 Lynparza カプセルの承認後の使用において、下記の副作用が特定されている。これらの副作用は、母数不明の集団から自発的に報告されたものであるため、それらの頻度を確実に推定することや薬剤曝露との因果関係を判断することは必ずしも可能であるとは限らない。 免疫系障害：過敏症（発疹／皮膚炎）
薬物相互作用	7 薬物相互作用 7.1 抗癌剤 Lynparza と DNA に損傷を与える薬剤等の他の骨髄抑制抗癌剤を併用した臨床試験において、骨髄抑制毒性の増強及び遷延が示唆されている。 7.2 オラパリブ血漿中濃度を上昇させる可能性がある薬物 オラパリブは主に CYP3A によって代謝される。強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールを併用投与した患者（N=57）では、オラパリブの AUC が 170%増加した。中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾールでは、オラパリブの AUC が 121%増加すると予測される。 強力な CYP3A 阻害剤（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、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ネファゾドン、ポサコナゾール、リトナビル、ロピナビル／リトナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ボセプレビル、テラプレビル等）との併用を避けること。また中程度 CYP3A 阻害剤（アンプレナビル、アプレピタント、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル／リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、イマチニブ、ベラパミル等）との併用を避けること。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用しなければならない場合、Lynparza を減量する〔用法・用量（2.5）を参照〕。

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
	グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、ダイダイ、及びダイダイジュースは CYP3A を阻害するため、Lynparza 投与中は摂取を避けること〔用法・用量（2.5）及び臨床薬理学（12.3）を参照〕。 7.3 オラパリブ血漿中濃度を下げる可能性がある薬物 強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用投与した患者（N=22）では、オラパリブの AUC が 87%減少した。中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツでは、オラパリブの AUC が約 60%減少すると予測される。 強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ等）との併用を避けること。また中程度の CYP3A 誘導剤（ボセンタン、エファビレンツ、エトラビリン、モダフィニル、ナフシリン等）との併用を避けること。中程度の CYP3A 誘導剤との併用が避けられない場合、Lynparza の効果が低下する可能性がある〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。 8 特定の患者集団における使用 8.1 妊婦 <u>リスク概要</u> 動物における所見及びその作用機序に基づく〔臨床薬理学（12.1）を参照〕、Lynparza を妊婦に投与すると胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。本剤に関連するリスクを示す妊婦への投与についてのデータはない。動物生殖試験において妊娠ラットの器官形成期にオラパリブを投与したところ、ヒト推奨用量である 300 mg 1 日 2 回を患者に投与したときの曝露量未満で、催奇形性及び胚・胎児毒性が認められた〔データ参照〕。妊婦に対しては、胎児に対する有害作用の可能性及び妊娠損失のリスクについて説明すること。 対象集団における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクの推定値は不明である。米国の一般集団において、臨床的に妊娠が確認された妊婦における重大な先天性欠損の背景リスクは 2～4%、自然流産のリスクは約 15～20%と推定される。 <u>データ</u> <u>動物データ</u> 雌ラットにおける受胎能及び早期胚発生試験において、オラパリブを交尾 14 日前から妊娠 6 日目にかけて経口投与したところ、15 mg/kg/日の用量〔母動物の全身曝露は、ヒト推奨用量での曝露（AUC_{0-24h}）の約 7%〕で着床後死亡が増加した。 胚・胎児発生試験において、器官形成期の妊娠ラットにオラパリブを 0.05 及び 0.5 mg/kg/日の用量で経口投与した。0.5 mg/kg/日の用量〔母動物の全身曝露は、ヒト推奨用量での曝露（AUC_{0-24h}）の約 0.18%〕によって、着床後死亡の増加並びに眼（無眼球症、小眼球症）、椎骨／肋骨（過剰肋骨又は骨化中心、神経弓、肋骨及び胸骨分節の融合又は欠損）、頭蓋骨（外後頭骨融合）及び横隔膜（ヘルニア）の重大な奇形などの胚・胎児毒性が生じた。また、骨化（椎骨／胸骨分節、肋

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
	骨、四肢）不完全又は欠損、その他椎骨／胸骨分節、腰帯、肺、胸腺、肝臓、尿管及び臍動脈における所見などの異常又は変異もみられた。眼、肋骨及び尿管における上記所見の一部は、オラパリブ 0.05 mg/kg/日の用量で、低い発現頻度で認められた。 8.2 授乳婦 リスク概要 ヒトの乳汁中へのオラパリブの移行性、母乳哺育児又は乳汁産生に及ぼす影響についてのデータはない。Lynparza により母乳哺育児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は授乳しないよう指導する。 8.3 生殖能のある女性及び男性 妊娠検査 妊娠可能な女性には、Lynparza 投与開始前に妊娠検査を受けることが推奨される。 避妊法 女性 Lynparza は、妊婦に投与した場合、胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある〔特定の患者集団における使用（8.1）を参照〕。妊娠可能な女性に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 6 カ月間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること。 8.4 小児への使用 小児患者における Lynparza の安全性及び有効性は確立されていない。 8.5 高齢者への使用 進行固形腫瘍患者 482 例に Lynparza 錠 300 mg を 1 日 2 回単独投与した臨床試験において、135 例（28%）が 65 歳以上であった。オラパリブを投与した 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者を比較した場合、また 65～74 歳と 75～84 歳の年齢層で比較した場合も、安全性プロファイルに大きな差はないとみられた。85 歳以上の患者はいなかった。 8.6 肝機能障害 軽度肝機能障害患者に対する開始用量の調節は不要である。軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A に基づく）では、肝機能正常患者と比べて平均曝露量（AUC）が 15%増加した。中等度又は重度肝機能障害患者におけるデータはない〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。 8.7 腎機能障害 軽度腎機能障害患者に対する開始用量の調節は不要であるが、毒性を慎重にモニタリングすること。軽度腎機能障害患者（CLcr = 51～80 mL/分）では、腎機能正常患者（CLcr >80 mL/分）と比べて平均曝露量（AUC）が 24%増加した。中等度腎

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名：オラパリブ

表 4 主要国のオラパリブ（錠剤）添付文書の概要

	米国
	機能障害患者（CLcr = 31～50 mL/分）では、腎機能正常患者（CLcr >80 mL/分）と比べて AUC が 44%増加した。中等度腎機能障害患者では、Lynparza の用量を 200 mg 1 日 2 回に減量すること〔用法・用量（2.6）を参照〕。重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（CLcr ≤30 mL/分）におけるデータはない〔臨床薬理学（12.3）を参照〕。 10 過量投与 Lynparza の過量投与が発生した場合における特定の治療は規定されておらず、過量投与時に考えられる症状も明らかになっていない。万一、過量投与が発生した場合には、医師は一般的な支持療法を実施し、患者の症状を治療する。
備考	2017 年 8 月改訂



CDS

Drug Substance Olaparib

Date [REDACTED]

Supersedes [REDACTED]

Core Data Sheet
Lynparza™ 50 mg capsules

CONFIDENTIAL

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for “Development and Management of the Content of Core Product Information and Market Product Information”

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object. Lynparza™ is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LYNPARZA safely and effectively. See full prescribing information for LYNPARZA.

LYNPARZA™ (olaparib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2014

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.2)	01/2017
Dosage and Administration (2.5)	10/2016
Warnings and Precautions (5.1)	10/2016
Warnings and Precautions (5.3)	01/2017

INDICATIONS AND USAGE

Lynparza is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated as monotherapy in patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (as detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. (1.1)

The indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.1, 14)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dose is 400 mg taken orally twice daily with or without food. (2.2)
- Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)
- For adverse reactions, consider dose interruption of treatment or dose reduction. (2.3)
- For moderate renal impairment (CL_{Cr} 31-50 mL/min), reduce dose to 300 mg twice daily. (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 50 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML): occurred in patients exposed to Lynparza, and the majority of reports were fatal. Monitor patients for hematological toxicity at baseline and monthly thereafter. Discontinue if MDS/AML is confirmed. (5.1)
- Pneumonitis: occurred in patients exposed to Lynparza, and some cases were fatal. Interrupt treatment if pneumonitis is suspected. Discontinue if pneumonitis is confirmed. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Lynparza can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (≥20%) in clinical trials were anemia, nausea, fatigue (including asthenia), vomiting, diarrhea, dysgeusia, dyspepsia, headache, decreased appetite, nasopharyngitis/pharyngitis/URI, cough, arthralgia/musculoskeletal pain, myalgia, back pain, dermatitis/rash and abdominal pain/discomfort. (6.1)
- Most common laboratory abnormalities (≥25%) were increase in creatinine, mean corpuscular volume elevation, decrease in hemoglobin, decrease in lymphocytes, decrease in absolute neutrophil count, and decrease in platelets. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors. If the inhibitor cannot be avoided, reduce the dose. (2.3, 7.2)
- CYP3A Inducers: Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inducers. If a moderate CYP3A inducer cannot be avoided, be aware of a potential for decreased efficacy. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE

Revised: 01/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Treatment of *gBRCA*-mutated advanced ovarian cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Dose Adjustments for Adverse Reactions
- 2.4 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors
- 2.5 Dose Modifications for Patients with Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia
- 5.2 Pneumonitis
- 5.3 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Anticancer Agents
- 7.2 Drugs that may Increase Olaparib Plasma Concentrations
- 7.3 Drugs that may Decrease Olaparib Plasma Concentrations

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of g*BRCA*-mutated advanced ovarian cancer

Lynparza is indicated as monotherapy in patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (as detected by an FDA-approved test) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy.

The indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response [*see Clinical Studies (14)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of advanced ovarian cancer with Lynparza based on the presence of deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutations [*see Indications and Usage (1) and Clinical Studies (14)*]. Information on FDA-approved test for the detection of *BRCA*-mutations is available at <http://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

2.2 Recommended Dosing

The recommended dose of Lynparza is 400 mg (eight 50 mg capsules) taken orally twice daily with or without food, for a total daily dose of 800 mg.

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

If a patient misses a dose of Lynparza, instruct patients to take their next dose at its scheduled time.

Swallow capsule whole. Do not chew, dissolve, or open capsule. Do not take capsules which appear deformed or show evidence of leakage [*see How Supplied/Storage and Handling (16.2)*].

2.3 Dose Adjustments for Adverse Reactions

To manage adverse reactions, consider dose interruption of treatment or dose reduction.

The recommended dose reduction is to 200 mg (four 50 mg capsules) taken twice daily, for a total daily dose of 400 mg.

If a further final dose reduction is required, then reduce to 100 mg (two 50 mg capsules) taken twice daily, for a total daily dose of 200 mg.

2.4 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors and consider alternative agents with less CYP3A inhibition. If the inhibitor cannot be avoided, reduce the Lynparza dose to 150 mg (three 50 mg capsules) taken twice daily for a strong CYP3A inhibitor or 200 mg (four 50 mg capsules) taken twice daily for a moderate CYP3A inhibitor [*see Drug Interactions (7.2)*].

2.5 Dose Modifications for Patients with Renal Impairment

Patients with mild renal impairment (CL_{cr} 51-80 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault) do not require an adjustment in Lynparza dosing. In patients with moderate renal impairment (CL_{cr} 31-50 mL/min) the recommended dose reduction is to 300 mg (six 50 mg capsules) taken twice daily, for a total daily dose of 600 mg. The pharmacokinetics of olaparib

have not been evaluated in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (CLcr $\leq$ 30 mL/min) [see [Use in Specific Populations \(8.7\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules (50 mg): white, opaque, marked in black ink with “OLAPARIB 50 mg” on the cap and the AstraZeneca logo on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia

Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML) have been confirmed in 6 out of 298 (2%) patients enrolled in a single arm trial of Lynparza monotherapy, in patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (*gBRCAm*) advanced cancers. In a randomized placebo controlled trial, MDS/AML occurred in 3 out of 136 (2%) patients with advanced ovarian cancer treated with Lynparza. Overall, MDS/AML were reported in <1% patients treated with Lynparza in clinical studies. The majority of MDS/AML reports were fatal, and the duration of therapy with Lynparza in patients who developed secondary MDS/cancer-therapy related AML varied from <6 months to >2 years. All of these patients had previous chemotherapy with platinum agents and/or other DNA damaging agents including radiotherapy. Some of these patients also had a history of previous cancer or of bone marrow dysplasia.

Monitor complete blood count testing at baseline and monthly thereafter. Do not start Lynparza until patients have recovered from hematological toxicity caused by previous chemotherapy ($\leq$ Grade 1). For prolonged hematological toxicities, interrupt Lynparza and monitor blood counts weekly until recovery. If the levels have not recovered to Grade 1 or less after 4 weeks, refer the patient to a hematologist for further investigations, including bone marrow analysis and blood sample for cytogenetics. If MDS/AML is confirmed, discontinue Lynparza.

5.2 Pneumonitis

Pneumonitis, including fatal cases, occurred in <1% of patients treated with Lynparza. If patients present with new or worsening respiratory symptoms such as dyspnea, fever, cough, wheezing, or a radiological abnormality occurs, interrupt treatment with Lynparza and initiate prompt investigation. If pneumonitis is confirmed, discontinue Lynparza.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action and findings in animals. In an animal reproduction study, administration of olaparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused teratogenicity and embryo-fetal toxicity at exposures below those in patients receiving the recommended human dose of 400 mg twice daily. Apprise pregnant women of the potential hazard to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months following the last dose of Lynparza [see [Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.1\)](#)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)]

- Pneumonitis [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Lynparza 400 mg twice daily as monotherapy, has been studied in 300 patients with *gBRCA*-mutated advanced ovarian cancer, and 223 of these patients had received 3 or more prior lines of chemotherapy.

In the 223 patients with *gBRCA*-mutated ovarian cancer who received 3 or more prior lines of chemotherapy (including 137 patients in Study 1 with measurable disease) [see [Clinical Studies \(14\)](#)] adverse reactions led to dose interruption in 40% of patients, dose reduction in 4%, and discontinuation in 7%. There were 8 (4%) patients with adverse reactions leading to death, two were attributed to acute leukemia, and one each was attributed to COPD, cerebrovascular accident, intestinal perforation, pulmonary embolism, sepsis, and suture rupture. The median exposure to Lynparza in these patients was 158 days.

Table 1 and Table 2 summarize the common adverse reactions and abnormal laboratory findings, respectively, observed in patients treated with Lynparza.

Table 1 Adverse Reactions Reported in $\geq 20\%$ of Patients with *gBRCA*-Mutated Advanced Ovarian Cancer Receiving Lynparza

Adverse Reaction	3 or more lines of prior chemotherapy	
	Grades 1-4 N=223 %	Grades 3-4 N=223 %
Blood and Lymphatic disorders		
Anemia	34	18
Gastrointestinal disorders		
Abdominal pain/discomfort	43	8
Decreased appetite	22	1
Nausea	64	3
Vomiting	43	4
Diarrhea	31	1
Dyspepsia	25	0
General disorders		
Fatigue/asthenia	66	8
Infections and infestations		
Nasopharyngitis/URI	26	0
Musculoskeletal and Connective Tissue disorders		
Arthralgia/musculoskeletal pain	21	0
Myalgia	22	0

Table 2 Laboratory Abnormalities Reported in $\geq 25\%$ Patients with *gBRCA*-Mutated Advanced Ovarian Cancer Receiving Lynparza

Laboratory Parameter*	3 or more lines of prior chemotherapy	
	Grades 1-4 N=223 %	Grades 3-4 N=223 %
Decrease in hemoglobin	90	15
Decrease in absolute neutrophil count	25	7
Decrease in platelets	30	3
Decrease in lymphocytes	56	17
Mean corpuscular volume elevation	57	-
Increase in creatinine*	30	2

* Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of Grade 1.

The following adverse reactions and laboratory abnormalities have been identified in ≥ 10 to $< 20\%$ of the 223 patients receiving Lynparza and not included in the table: cough, constipation, dysgeusia, peripheral edema, back pain, dizziness, headache, urinary tract infection, dyspnea, and rash.

The following adverse reactions and laboratory abnormalities have been identified in ≥ 1 to $< 10\%$ of the 223 patients receiving Lynparza and not included in the table: leukopenia, stomatitis, peripheral neuropathy, pyrexia, hypomagnesemia, hyperglycemia, anxiety, depression, insomnia, dysuria, urinary incontinence, vulvovaginal disorder, dry skin/ eczema, pruritus, hypertension, venous thrombosis (including pulmonary embolism), and hot flush.

Table 3 presents adverse reactions reported in $\geq 20\%$ of patients from a randomized trial of Lynparza 400 mg twice daily as maintenance monotherapy compared to placebo in patients with platinum sensitive, relapsed, high-grade serous ovarian cancer following treatment with 2 or more platinum-containing regimens. Table 4 presents the laboratory abnormalities in patients from this randomized trial. Of the 96 patients with *gBRCA*-mutation, 53 received Lynparza, and 43 received placebo. The median duration on treatment with Lynparza was 11.1 months for patients with a *gBRCA*-mutation compared to 4.4 months for patients with *gBRCA*-mutation on placebo.

Adverse reactions led to dose interruptions in 26% of those receiving Lynparza and 7% of those receiving placebo; dose reductions in 15% of Lynparza and 5% of placebo patients; and discontinuation in 9% of Lynparza and 0% in placebo patients. One (2%) patient on Lynparza died as a result of an adverse reaction.

Table 3 Adverse Reactions Reported in $\geq 20\%$ of Patients with *gBRCA*-Mutated Ovarian Cancer in the Randomized Trial

Adverse Reactions	Lynparza N=53		Placebo N=43	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Blood and Lymphatic disorders				
Anemia	25	4	7	2
Gastrointestinal disorders				
Abdominal pain/discomfort	47	0	58	2
Decreased appetite	25	0	14	0
Nausea	75	2	37	0
Vomiting	32	4	9	0
Diarrhea	28	4	21	2
Dyspepsia	25	0	14	0
Dysgeusia	21	0	9	0
General disorders				
Fatigue (including asthenia, lethargy)	68	6	53	2
Infections and infestations				
Nasopharyngitis/Pharyngitis/URI	43	0	16	0
Musculoskeletal and Connective tissue disorders				
Arthralgia/Musculoskeletal pain	32	4	21	0
Myalgia	25	2	12	0
Back pain	25	6	21	0
Nervous system disorder				
Headache	25	0	19	2
Respiratory, Thoracic, Mediastinal disorders				
Cough	21	0	14	0
Skin and Subcutaneous Tissue				
Dermatitis/Rash	25	0	14	0

Table 4 Laboratory Abnormalities in $\geq 25\%$ Patients with *gBRCA*-Mutated Ovarian Cancer in the Randomized Trial

Laboratory parameter*	Lynparza N=53		Placebo N=43	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Decrease in hemoglobin	85	8	58	2
Decrease in absolute neutrophil count	32	8	23	0
Decrease in platelets	26	6	19	0
Mean corpuscular volume elevation	85	-	44	-
Increase in creatinine*	26	0	5	0

* Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of Grade 1.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Anticancer Agents

Clinical studies of Lynparza in combination with other myelosuppressive anticancer agents, including DNA damaging agents, indicate a potentiation and prolongation of myelosuppressive toxicity.

7.2 Drugs that may Increase Olaparib Plasma Concentrations

Olaparib is primarily metabolized by CYP3A. In patients (N=57), co-administration of itraconazole, a strong CYP3A inhibitor, increased AUC of olaparib by 2.7-fold. A moderate CYP3A inhibitor, fluconazole, is predicted to increase the AUC of olaparib by 2.2-fold.

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors (e.g., itraconazole, telithromycin, clarithromycin, ketoconazole, voriconazole, nefazodone, posaconazole, ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) and moderate CYP3A inhibitors (e.g., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, verapamil). If the strong or moderate CYP3A inhibitors must be co-administered, reduce the dose of Lynparza [see [Dosage and Administration \(2.4\)](#)].

Avoid grapefruit and Seville oranges during Lynparza treatment [see [Dosage and Administration \(2.4\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

7.3 Drugs that may Decrease Olaparib Plasma Concentrations

In patients (N=22), co-administration of rifampicin, a strong CYP3A inducer, decreased AUC of olaparib by 87%. A moderate CYP3A inducer, efavirenz, is predicted to decrease the AUC of olaparib by approximately 50%.

Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers (e.g., phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort) and moderate CYP3A4 inducers (e.g., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin). If a moderate CYP3A inducer cannot be avoided, be aware of a potential for decreased efficacy of Lynparza [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animals and its mechanism of action [see [Clinical Pharmacology \(12.1\)](#)], Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on Lynparza use in pregnant women to inform the drug associated risk. In an animal reproduction study, the administration of olaparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused teratogenicity and embryo-fetal toxicity at exposures below those in patients receiving the recommended human dose of 400 mg twice daily [see [Data](#)]. Apprise pregnant women of the potential hazard to the fetus and the potential risk for loss of the pregnancy.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4%; and the risk for spontaneous abortion is approximately 15-20% in clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

In a fertility and early embryonic development study in female rats, olaparib was administered orally for 14 days before mating through to day 6 of pregnancy, which resulted in increased post-implantation loss at a dose level of 15 mg/kg/day (with maternal systemic exposures approximately 11% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose).

In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of 0.05 and 0.5 mg/kg/day olaparib during the period of organogenesis. A dose of 0.5 mg/kg/day (with maternal systemic exposures approximately 0.3% of human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose) caused embryo-fetal toxicities including increased post-implantation loss and major malformations of the eyes (anophthalmia, microphthalmia), vertebrae/ribs (extra rib or ossification center; fused or absent neural arches, ribs, and sternabrae), skull (fused exoccipital) and diaphragm (hernia). Additional abnormalities or variants included incomplete or absent ossification (vertebrae/sternabrae, ribs, limbs) and other findings in the vertebrae/sternabrae, pelvic girdle, lung, thymus, liver, ureter and umbilical artery. Some findings noted above in the eyes, ribs and ureter were observed at a dose of 0.05 mg/kg/day olaparib at lower incidence.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of olaparib in human milk, or on its effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infants from Lynparza, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with Lynparza and for one month after receiving the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating treatment with Lynparza.

Contraception

Females

Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with Lynparza and for at least 6 months following the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Lynparza have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In clinical studies of Lynparza enrolling 735 patients with advanced solid tumors [the majority (69%) of whom had ovarian cancer] who received Lynparza 400 mg twice daily as monotherapy, 148 (20%) of patients were aged ≥65 years. The safety profile was similar irrespective of age with the exception of AEs of CTCAE ≥3 which were reported more frequently in patients aged ≥65 years (53.4%) than those <65 years (43.4%). No individual adverse event or System Organ Class accounted for this observed difference.

8.6 Hepatic Impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with mild hepatic impairment. A 1.2-fold increase in mean exposure (AUC) was observed in patients with mild hepatic impairment (based on Child-Pugh classification A) compared to patients with normal hepatic function. There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

A 1.2-fold increase in mean exposure (AUC) was observed in patients with mild renal impairment (CLcr = 51-80 mL/min) compared to patients with normal renal function (CLcr >80 mL/min). No dose adjustment to the starting dose is required in patients with mild renal impairment, but patients should be monitored closely for toxicity. A 1.4-fold increase in AUC was observed in patients with moderate renal impairment (CLcr = 31-50 mL/min) compared to patients with normal renal function (CLcr >80 mL/min). For patients with moderate renal impairment, reduce the dose of Lynparza to 300 mg twice daily [see [Dosage and Administration \(2.5\)](#)]. There are no data in patients with severe renal impairment or end-stage disease (CLcr ≤30 mL/min) [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

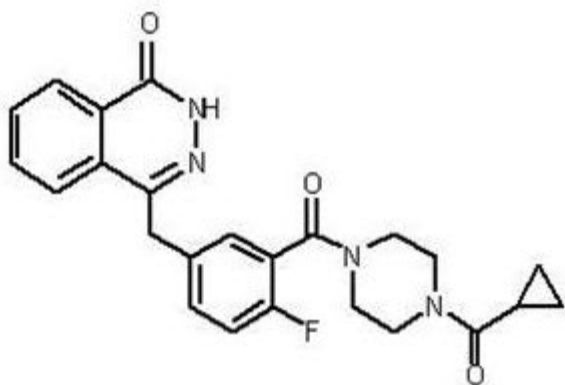
10 OVERDOSAGE

There is no specific treatment in the event of Lynparza overdose, and symptoms of overdose are not established. In the event of an overdose, physicians should follow general supportive measures and should treat symptomatically.

11 DESCRIPTION

Olaparib is an inhibitor of the mammalian polyadenosine 5'-diphosphoribose polymerase (PARP) enzyme.

The chemical name is 4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one and it has the following chemical structure:



The empirical molecular formula for Lynparza is C₂₄H₂₃FN₄O₃ and the relative molecular mass is 434.46.

Olaparib is a crystalline solid, is non-chiral and shows pH-independent low solubility of approximately 0.1 mg/mL across the physiological pH range.

Lynparza is available in 50 mg capsules for oral administration. Each capsule contains olaparib as the active ingredient and the following inactive ingredients:

- **Capsule content:** lauroyl polyoxylglycerides
- **Capsule shell:** hypromellose, titanium dioxide, gellan gum, potassium acetate
- **Capsule printing ink:** shellac, ferrousferic oxide

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lynparza is an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, including PARP1, PARP2, and PARP3. PARP enzymes are involved in normal cellular homeostasis, such as DNA transcription, cell cycle regulation, and DNA repair. Olaparib has been shown to inhibit growth of select tumor cell lines *in vitro* and decrease tumor growth in mouse xenograft models of human cancer both as monotherapy or following platinum-based chemotherapy. Increased cytotoxicity and anti-tumor activity following treatment with olaparib were noted in cell lines and mouse tumor models with deficiencies in *BRCA*. *In vitro* studies have shown that olaparib-induced cytotoxicity may involve inhibition of PARP enzymatic activity and increased formation of PARP-DNA complex, resulting in disruption of cellular homeostasis and cell death.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of olaparib via the capsule formulation, absorption is rapid with peak plasma concentrations typically achieved between 1 to 3 hours after dosing. On multiple dosing there is no marked accumulation (accumulation ratio of 1.4 – 1.5 for twice daily dosing), with steady state exposures achieved within 3 to 4 days.

Limited data suggest that the systemic exposure (AUC) of olaparib increases less than proportionally with dose over the dose range of 100 to 400 mg, but the PK data were variable across trials.

Co-administration with a high fat meal slowed the rate (T_{max} delayed by 2 hours) of absorption, but did not significantly alter the extent of olaparib absorption (mean AUC increased by approximately 20%).

Distribution

Olaparib had a mean ($\pm$ standard deviation) apparent volume of distribution at steady state of 167 ± 196 L after a single 400 mg dose of olaparib. The *in vitro* protein binding of olaparib at plasma concentrations achieved following dosing at 400 mg twice daily is approximately 82%.

Metabolism

In vitro, CYP3A4 was shown to be the enzyme primarily responsible for the metabolism of olaparib.

Following oral dosing of ^{14}C -olaparib to female patients, unchanged olaparib accounted for the majority of the circulating radioactivity in plasma (70%). It was extensively metabolized with unchanged drug accounting for 15% and 6% of radioactivity in urine and feces, respectively. The majority of the metabolism is attributable to oxidation reactions with a number of the components produced undergoing subsequent glucuronide or sulfate conjugation.

Excretion

A mean ($\pm$ standard deviation) terminal plasma half-life of 11.9 ± 4.8 hours and apparent plasma clearance of 8.6 ± 7.1 L/h were observed after a single 400 mg dose of olaparib.

Following a single dose of ^{14}C -olaparib, 86% of the dosed radioactivity was recovered within a 7-day collection period, 44% via the urine and 42% via the feces. The majority of the material was excreted as metabolites.

Drug Interactions

Based on the data from a drug-interaction trial (N=57), the AUC and $C_{\max}$ of olaparib increased by 2.7- and 1.4-fold, respectively, when olaparib was administered in combination with itraconazole, a strong CYP3A inhibitor. Simulations suggested that a moderate CYP3A inhibitor (fluconazole) may increase the AUC and $C_{\max}$ of olaparib by 2.2- and 1.2-fold, respectively.

Based on the data from a drug-interaction trial (N=22), the AUC and $C_{\max}$ of olaparib decreased by 87% and 71%, respectively, when olaparib was administered in combination with rifampicin, a strong CYP3A inducer. Simulations suggested that a moderate CYP3A inducer (efavirenz) may decrease the AUC and $C_{\max}$ of olaparib by approximately 50% and 30%, respectively.

In vitro studies have shown that olaparib is both an inhibitor and inducer of CYP3A and an inducer of CYP2B6. Simulations suggested that olaparib may not affect the exposure of a CYP3A substrate in humans. It cannot be excluded that olaparib may induce CYP2C9 and CYP2C19. *In vitro* studies also indicated that olaparib is a substrate of P-gp and an inhibitor of P-gp (MDR1), BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K. The clinical relevance of these findings is unknown. The potential for olaparib to induce P-gp has not been evaluated.

Pharmacokinetics in Specific Populations

Hepatic Impairment

In a hepatic impairment trial, the mean AUC increased by 15% and the mean $C_{\max}$ by 13% when olaparib was dosed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A; N=9) compared with patients with normal hepatic function (N=13). Mild hepatic impairment had no effect on the protein binding of olaparib and therefore total plasma exposure was representative of free drug. There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Renal Impairment

In a dedicated renal impairment trial, the mean AUC and $C_{\max}$ of olaparib both increased by 1.2-fold, when olaparib was dosed in patients with mild renal impairment (CL_{Cr} = 51-80 mL/min defined by the Cockcroft-Gault equation; N=13) and by 1.4- and 1.3-fold, respectively, when olaparib was dosed in patients with moderate renal impairment (CL_{Cr} = 31-50 mL/min; N=13), compared to those with normal renal function (CL_{Cr} $\geq$ 81 mL/min; N=12). There was no evidence of a relationship between the extent of plasma protein binding of olaparib and creatinine clearance. There are no data in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (CL_{Cr} $\leq$ 30 mL/min).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with olaparib.

Olaparib was clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay in mammalian CHO cells and in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay. This clastogenicity is consistent with genomic instability resulting from the primary pharmacology of olaparib and indicates potential for genotoxicity in humans. Olaparib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) test.

In a fertility study, female rats received oral olaparib at doses of 0.05, 0.5, and 15 mg/kg/day for at least 14 days before mating through the first week of pregnancy. There were no adverse effects on mating and fertility rates at doses up to 15 mg/kg/day (maternal systemic exposures approximately 11% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose).

In a male fertility study, olaparib had no effect on mating and fertility in rats at oral doses up to 40 mg/kg/day following at least 70 days of olaparib treatment (with systemic exposures of approximately 7% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of Lynparza was investigated in a single-arm study in patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (g*BRCA*m) advanced cancers (Study 1). A total of 137 patients with measurable, g*BRCA*m-associated ovarian cancer treated with three or more prior lines of chemotherapy were enrolled. All patients received Lynparza at a dose of 400 mg twice daily as monotherapy until disease progression or intolerable toxicity. Objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) were assessed by the investigator according to RECIST v1.1.

The median age of the patients was 58 years, the majority were Caucasian (94%) and 93% had an ECOG PS of 0 or 1. Deleterious or suspected deleterious, germline *BRCA*-mutation status was verified retrospectively in 97% (59/61) of the patients for whom blood samples were available by the companion diagnostic BRACAnalysis CDx™, which is FDA approved for selection of patients for Lynparza treatment.

Efficacy results from Study 1 are summarized in Table 5.

Table 5 Overall Response and Duration of Response in Patients with g*BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer Who Received 3 or More Prior Lines of Chemotherapy in Study 1

	N=137
Objective Response Rate (95% CI)	34% (26, 42)
Complete Response	2%
Partial Response	32%
Median DOR in months (95% CI)	7.9 (5.6, 9.6)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Lynparza 50 mg is a white, opaque, hard capsule, marked in black ink with: “OLAPARIB 50 mg” on the cap and AstraZeneca logo on the body; available in:

Bottles of 112 capsules NDC 0310-0657-58

16.2 Storage

Store at 25°C (77°F), excursions permitted to 15°C -30°C (59°F -86°F) [*see USP Controlled Room Temperature*]

Lynparza should not be exposed to temperatures greater than 40°C or 104°F. Do not take Lynparza if it is suspected of having been exposed to temperatures greater than 40°C or 104°F.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

- Dosing Instructions: Inform patients on how to take Lynparza [*see [Dosage and Administration \(2.2\)](#)*]. Lynparza should be taken twice daily with or without food. Instruct patients that if they miss a dose of Lynparza, not to take an extra dose to make up for the one that they missed. They should take their next normal dose at the usual time. Each capsule should be swallowed whole. Do not chew, dissolve, or open the capsule. Patient should not take Lynparza with grapefruit or Seville oranges.
- MDS/AML: Advise patients to contact their healthcare provider if they experience weakness, feeling tired, fever, weight loss, frequent infections, bruising, bleeding easily, breathlessness, blood in urine or stool, and/or laboratory findings of low blood cell counts, or a need for blood transfusions. This may be a sign of hematological toxicity or a more serious uncommon bone marrow problem called ‘myelodysplastic syndrome’ (MDS) or ‘acute myeloid leukemia’ (AML) which have been reported in patients treated with Lynparza [*see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)*].
- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any new or worsening respiratory symptoms including shortness of breath, fever, cough, or wheezing [*see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)*].
- Embryo-Fetal Toxicity: Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of the pregnancy [*see [Use in Specific Populations \(8.1\)](#)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Lynparza and for 6 months after receiving the last dose [*see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#) and [Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)](#)*].
- Lactation: Advise patients not to breastfeed while taking Lynparza and for one month after receiving the last dose [*see [Use in Special Populations \(8.2\)](#)*].
- Nausea/vomiting: Advise patients that mild or moderate nausea and/or vomiting is very common in patients receiving Lynparza and that they should contact their healthcare provider who will advise on available antiemetic treatment options.

Medication Guide
Lynparza (Lin-par-zah)
(olaparib)
capsules

What is the most important information I should know about Lynparza?

Lynparza may cause serious side effects that can lead to death, including:

Bone marrow problems called Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML). Some people who have ovarian cancer or who have received previous treatment with chemotherapy, radiotherapy or certain other medicines for their cancer have developed MDS or AML during treatment with Lynparza. If you develop MDS or AML, your healthcare provider will stop treatment with Lynparza.

Symptoms of low blood cell counts are common during treatment with Lynparza, but can be a sign of serious bone marrow problems, including MDS or AML. Symptoms may include:

- weakness
- weight loss
- fever
- frequent infections
- blood in urine or stool
- shortness of breath
- feeling very tired
- bruising or bleeding more easily

Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts:

- before treatment with Lynparza
- every month during treatment with Lynparza
- weekly if you have low blood cell counts that last a long time. Your healthcare provider may stop treatment with Lynparza until your blood cell counts improve.

Lung problems (pneumonitis). Tell your healthcare provider if you have any new or worsening symptoms of lung problems, including shortness of breath, fever, cough, or wheezing. Your healthcare provider may do a chest x-ray if you have any of these symptoms. Your healthcare provider may temporarily stop treatment or completely stop treatment if you develop pneumonitis.

Tell your healthcare provider if you have any of the symptoms above during treatment with Lynparza.

What is Lynparza?

Lynparza is a prescription medicine used to treat women with advanced ovarian cancer who:

- have received previous treatment with 3 or more prior chemotherapy medicines or a combination of chemotherapy medicines for their cancer, **and**
- have a certain type of abnormal inherited BRCA gene.

Your healthcare provider will perform a test to make sure that Lynparza is right for you.

It is not known if Lynparza is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking Lynparza?

Before you take Lynparza, tell your healthcare provider about all of your medical conditions including if you:

- have lung or breathing problems
- have liver problems
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. Lynparza can harm your unborn baby and may cause loss of pregnancy (miscarriage).
 - If you are able to become pregnant, your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with Lynparza.
 - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with Lynparza and for 6 months after receiving the last dose of Lynparza.
 - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
 - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if Lynparza passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with Lynparza and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking Lynparza and certain other medicines may affect how Lynparza works and may cause side effects.

How should I take Lynparza?

- Take Lynparza exactly as your healthcare provider tells you.
- Your healthcare provider may temporarily stop treatment with Lynparza or change your dose of Lynparza if you have side effects.
- Take Lynparza by mouth 2 times a day. Each dose should be taken 12 hours apart.
- Take Lynparza with or without food.
- Swallow Lynparza capsules whole. Do not chew, dissolve, or open the capsules.
- Do not take Lynparza capsules if they look damaged or show signs of leakage.
- If you miss a dose of Lynparza, take your next dose at your usual scheduled time. Do not take an extra dose to make up for a missed dose.
- If you take too much Lynparza, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.

What should I avoid while taking Lynparza?

- Avoid grapefruit, grapefruit juice and Seville oranges during treatment with Lynparza. Grapefruit and Seville oranges may increase the level of Lynparza in your blood.

What are the possible side effects of Lynparza?

Lynparza may cause serious side effects.

See “What is the most important information I should know about Lynparza?”

The most common side effects of Lynparza are:

- nausea or vomiting. Tell your healthcare provider if you get nausea or vomiting. Your healthcare provider may prescribe medicines to treat these symptoms.
- tiredness or weakness
- diarrhea
- indigestion or heartburn
- headache
- loss of appetite
- changes in the way food tastes
- changes in kidney function blood test
- sore throat or runny nose
- upper respiratory infection
- cough
- pain in the joints, muscles, and back
- rash
- pain or discomfort in the stomach area

These are not all the possible side effects of Lynparza. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Lynparza?

- Store Lynparza at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Do not store Lynparza at temperatures greater than 104°F (40°C). Do not take Lynparza if you think it may have been stored at a temperature greater than 104°F (40°C).

Keep Lynparza and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of Lynparza

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Lynparza for a condition for which it was not prescribed. Do not give Lynparza to other people, even if they have the same symptoms you have. It may **harm** them.

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about Lynparza that is written for health professionals.

What are the ingredients in Lynparza?

Active ingredient: olaparib

Inactive ingredients:

Capsule contains: lauroyl polyoxylglycerides

Capsule shell contains: hypromellose, titanium dioxide, gellan gum, potassium acetate

Capsule printing ink contains: shellac, ferrousferic oxide

Lynparza is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2017

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.Lynparza.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 01/2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 50 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

White, opaque, size 0 hard capsule, marked with “OLAPARIB 50 mg” and the AstraZeneca logo in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed *BRCA*-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Lynparza should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Patients must have confirmation of a breast cancer susceptibility gene (*BRCA*) mutation (either germline or tumour) before Lynparza treatment is initiated. *BRCA* mutation status should be determined by an experienced laboratory using a validated test method (see section 5.1).

There are limited data in patients with somatic *BRCA*-mutated tumours (see section 5.1).

Genetic counselling for patients with *BRCA* mutations should be performed according to local regulations.

Posology

The recommended dose of Lynparza is 400 mg (eight capsules) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 800 mg.

Patients should start treatment with Lynparza no later than 8 weeks after completion of their final dose of the platinum-containing regimen.

It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease. There are no data on retreatment with Lynparza following subsequent relapse (see section 5.1).

Missing dose

If a patient misses a dose of Lynparza, they should take their next normal dose at its scheduled time.

Dose adjustments for adverse reactions

Treatment may be interrupted to manage adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhoea, and anaemia and dose reduction can be considered (see section 4.8).

The recommended dose reduction is to 200 mg twice daily (equivalent to a total daily dose of 400 mg).

If a further final dose reduction is required, then reduction to 100 mg twice daily (equivalent to a total daily dose of 200 mg) could be considered.

Dose adjustments for co-administration with CYP3A inhibitors

Concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors is not recommended and alternative agents should be considered. If a strong or moderate CYP3A inhibitor must be co-administered, the recommended olaparib dose reduction is to 150 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 300 mg) with a strong CYP3A inhibitor or 200 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 400 mg) with a moderate CYP3A inhibitor (see sections 4.4 and 4.5).

Elderly

No adjustment in starting dose is required for elderly patients. There is limited clinical data in patients aged 75 or over.

Renal impairment

For patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 31 to 50 ml/min) the recommended dose of Lynparza is 300 mg twice daily (equivalent to a total daily dose of 600 mg) (see section 5.2).

Lynparza can be administered in patients with mild renal impairment (creatinine clearance 51 to 80 ml/min) with no dose adjustment.

Lynparza is not recommended for use in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (creatinine clearance ≤ 30 ml/min) since there are no data in such patients. Lynparza may only be used in patients with severe renal impairment if the benefit outweighs the potential risk, and the patient should be carefully monitored for renal function and adverse events.

Hepatic impairment

Lynparza can be administered to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A) with no dose adjustment (see section 5.2). Lynparza is not recommended for use in patients with moderate or severe hepatic impairment, as safety and efficacy have not been studied in these patients.

Non-Caucasian patients

There are limited clinical data available in non-Caucasian patients. However, no dose adjustment is required on the basis of ethnicity (see section 5.2).

Patients with performance status 2 to 4

There are very limited clinical data available in patients with performance status 2 to 4.

Paediatric population

The safety and efficacy of Lynparza in children and adolescents has not been established. No data are available.

Method of administration

Lynparza is for oral use.

Due to the effect of food on olaparib absorption, patients should take Lynparza at least one hour after food, and refrain from eating preferably for up to 2 hours afterwards.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Breast-feeding during treatment and 1 month after the last dose (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Haematological toxicity

Haematological toxicity has been reported in patients treated with olaparib, including clinical diagnoses and/or laboratory findings of generally mild or moderate (CTCAE grade 1 or 2) anaemia, neutropaenia, thrombocytopaenia and lymphopaenia. Patients should not start treatment with Lynparza until they have recovered from haematological toxicity caused by previous anticancer therapy (haemoglobin, platelet, and neutrophil levels should be within normal range or CTCAE grade 1). Baseline testing, followed by monthly monitoring, of complete blood counts is recommended for the first 12 months of treatment and periodically after this time to monitor for clinically significant changes in any parameter during treatment.

If a patient develops severe haematological toxicity or blood transfusion dependence, treatment with Lynparza should be interrupted and appropriate haematological testing should be initiated. If the blood parameters remain clinically abnormal after 4 weeks of Lynparza dose interruption, bone marrow analysis and/or blood cytogenetic analysis are recommended.

Myelodysplastic syndrome/Acute Myeloid Leukaemia

Myelodysplastic syndrome/Acute Myeloid Leukaemia (MDS/AML) have been reported in a small number of patients who received Lynparza alone or in combination with other anti-cancer drugs; the majority of cases have been fatal. The duration of therapy with olaparib in patients who developed MDS/AML varied from < 6 months to > 2 years. The cases were typical of secondary MDS/cancer therapy-related AML. All patients had potential contributing factors for the development of MDS/AML; the majority of cases were in *gBRCA* mutation carriers and some of the patients had a history of previous cancer or of bone marrow dysplasia. All had received previous platinum-containing chemotherapy regimens and many had also received other DNA damaging agents and radiotherapy. If MDS and/or AML are confirmed while on treatment with Lynparza, it is recommended that the patient be treated appropriately. If additional anticancer therapy is recommended, Lynparza should be discontinued and not given in combination with other anticancer therapy.

Pneumonitis

Pneumonitis has been reported in a small number of patients receiving olaparib, and some reports have been fatal. The reports of pneumonitis had no consistent clinical pattern and were confounded by a number of pre-disposing factors (cancer and/or metastases in lungs, underlying pulmonary disease, smoking history, and/or previous chemotherapy and radiotherapy). If patients present with new or worsening respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, or a radiological abnormality occurs, Lynparza treatment should be interrupted and prompt investigation initiated. If pneumonitis is confirmed, Lynparza treatment should be discontinued and the patient treated appropriately.

Embryofoetal toxicity

Based on its mechanism of action (PARP inhibition), olaparib could cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Nonclinical studies in rats have shown that olaparib causes adverse effects on embryofoetal survival and induces major foetal malformations at exposures below those expected at the recommended human dose of 400 mg twice daily.

Pregnancy/contraception

Lynparza should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using reliable contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza (see section 4.6).

Interactions

Olaparib co-administration with strong or moderate CYP3A inhibitors is not recommended (see section 4.5). If a strong or moderate CYP3A inhibitor must be co-administered, the dose of olaparib should be reduced (see sections 4.2 and 4.5).

Olaparib co-administration with strong or moderate CYP3A inducers is not recommended (see section 4.5). In the event that a patient already receiving olaparib requires treatment with a strong or moderate CYP3A inducer, the prescriber should be aware that the efficacy of olaparib may be substantially reduced (see section 4.5).

In the event that a patient already receiving olaparib requires treatment with a P-gp inhibitor, careful monitoring of olaparib associated adverse events and management of those events via the dose reduction strategy is recommended (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Clinical studies of olaparib in combination with other anticancer medicinal products, including DNA damaging agents, indicate a potentiation and prolongation of myelosuppressive toxicity. The recommended Lynparza monotherapy dose is not suitable for combination with other anticancer medicinal products.

Combination of olaparib with vaccines or immunosuppressant agents has not been studied. Therefore, caution should be taken if these drugs are co-administered with olaparib and patients should be closely monitored.

Pharmacokinetic interactions

Effect of other drugs on olaparib

CYP3A4/5 are the isozymes predominantly responsible for the metabolic clearance of olaparib. A clinical study to evaluate the impact of rifampicin, a known CYP3A inducer has shown that co-administration with olaparib decreased olaparib mean C_{max} by 71% (Treatment ratio: 0.29; 90% CI: 0.24-0.33) and mean AUC by 87% (Treatment ratio: 0.13; 90% CI: 0.11-0.16). Therefore, known strong inducers of this isozyme (e.g. phenytoin, rifampicin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine, phenobarbital, and St John's Wort) are not recommended with olaparib, as it is possible that the efficacy of olaparib could be substantially reduced. The magnitude of the effect of moderate to strong inducers (e.g. efavirenz, rifabutin) on olaparib exposure is not established, therefore the co-administration of olaparib with these drugs is also not recommended (see section 4.4).

A clinical study to evaluate the impact of itraconazole, a known CYP3A inhibitor has shown that co-administration with olaparib increased mean olaparib C_{max} 1.42-fold (90% CI: 1.33-1.52) and mean AUC 2.70-fold (90% CI: 2.44-2.97). Therefore, known strong (e.g. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, boceprevir, telaprevir) or moderate (e.g. erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil) inhibitors of this isozyme are not recommended with olaparib (see section 4.4). If the strong or moderate CYP3A inhibitors must be co-administered, the dose of olaparib should be reduced. The recommended olaparib dose reduction is to 150 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 300 mg) with a strong CYP3A inhibitor

or 200 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 400 mg) with a moderate CYP3A inhibitor (see sections 4.2 and 4.4). It is also not recommended to consume grapefruit juice while on olaparib therapy.

In vitro olaparib is a substrate for the efflux transporter P-gp and therefore P-gp inhibitors may increase exposure to olaparib (see section 4.4).

Effect of olaparib on other drugs

Olaparib inhibits CYP3A4 *in vitro* and is predicted to be a mild CYP3A inhibitor *in vivo*. Therefore, caution should be exercised when sensitive CYP3A substrates or substrates with a narrow therapeutic margin (e.g. simvastatin, cisapride, cyclosporine, ergot alkaloids, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus and quetiapine) are combined with olaparib. Appropriate clinical monitoring is recommended for patients receiving CYP3A substrates with a narrow therapeutic margin concomitantly with olaparib.

Induction of CYP1A2, 2B6 and 3A4 has been shown *in vitro* with CYP2B6 being most likely to be induced to a clinically relevant extent. The potential for olaparib to induce CYP2C9, CYP2C19 and P-gp can also not be excluded. Therefore, olaparib upon co-administration may reduce the exposure to substrates of these metabolic enzymes and transport protein. The efficacy of hormonal contraceptives may be reduced if co-administered with olaparib (see also sections 4.4 and 4.6).

In vitro, olaparib inhibits the efflux transporter P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$), therefore it cannot be excluded that olaparib may cause clinically relevant drug interactions with substrates of P-gp (e.g. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin and colchicine). Appropriate clinical monitoring is recommended for patients receiving this type of medication concomitantly.

In vitro, olaparib has been shown to be an inhibitor of OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K. It cannot be excluded that olaparib may increase the exposure to substrates of OATP1B1 (e.g. bosentan, glibenclamide, repaglinide, statins and valsartan), OCT1 (e.g. metformin), OCT2 (e.g. serum creatinine), OAT3 (e.g. furosemide and methotrexate), MATE1 (e.g. metformin) and MATE2K (e.g. metformin). In particular, caution should be exercised if olaparib is administered in combination with any statin.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in females

Women of childbearing potential should not become pregnant while on Lynparza and not be pregnant at the beginning of treatment. A pregnancy test should be performed on all pre-menopausal women prior to treatment. Women of childbearing potential must use effective contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza. Since it cannot be excluded that olaparib may reduce exposure to substrates of CYP3A through enzyme induction, the efficacy of hormonal contraceptives may be reduced if co-administered with olaparib. Therefore, an additional non-hormonal contraceptive method and regular pregnancy tests should be considered during treatment (see section 4.5).

Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity including serious teratogenic effects and effects on embryofoetal survival in the rat at maternal systemic exposures lower than those in humans at therapeutic doses (see section 5.3). There are no data from the use of olaparib in pregnant women, however, based on the mode of action of olaparib, Lynparza should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using reliable contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza. (See previous paragraph: “Women of childbearing potential/contraception in females” for further information about birth control and pregnancy testing.)

Breast-feeding

There are no animal studies on the excretion of olaparib in breast milk. It is unknown whether olaparib/or its metabolites are excreted in human milk. Lynparza is contraindicated during breast-feeding and for 1 month after receiving the last dose, given the pharmacologic property of the product (see section 4.3).

Fertility

There are no clinical data on fertility. In animal studies, no effect on conception was observed but there are adverse effects on embryofoetal survival (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

During treatment with Lynparza, asthenia, fatigue, and dizziness have been reported and those patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Olaparib monotherapy has been associated with adverse reactions generally of mild or moderate severity (CTCAE 1 or 2) and generally not requiring treatment discontinuation. The most frequently observed adverse reactions across clinical trials in patients receiving olaparib monotherapy ($\geq 10\%$) were nausea, vomiting, diarrhoea, dyspepsia, fatigue, headache, dysgeusia, decreased appetite, dizziness, anaemia, neutropaenia, lymphopaenia, mean corpuscular volume elevation, and increase in creatinine.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in clinical studies with patients receiving Lynparza monotherapy. Their frequency is presented using CIOMS III frequency classification and then listed by MedDRA System Organ Class (SOC) and at the preferred term level. Frequencies of occurrence of undesirable effects are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). This section includes only data derived from completed studies where patient exposure is known.

Table 1 Tabulated list of adverse reactions

	Adverse Reactions	
MedDRA System Organ Class	Frequency of All CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 and above
Metabolism and nutrition disorders	Very common Decreased appetite	Uncommon Decreased appetite
Nervous system disorders	Very common Headache, Dizziness, Dysgeusia,	Uncommon Dizziness, Headache
Gastrointestinal disorders	Very common Nausea, Vomiting, Diarrhoea, Dyspepsia Common Upper abdominal pain, Stomatitis	Common Nausea, Vomiting, Diarrhoea Uncommon Upper abdominal pain, Stomatitis

	Adverse Reactions	
MedDRA System Organ Class	Frequency of All CTCAE grades	Frequency of CTCAE grade 3 and above
General disorders and administration site conditions	Very common Fatigue (including asthenia)	Common Fatigue (including asthenia)
Investigations	Very common Anaemia (decrease in haemoglobin) ^{a, b} , Neutropaenia (decrease in absolute neutrophil count) ^{a, b} , Lymphopaenia (decrease in lymphocytes) ^{a, b} , Increase in blood creatinine ^{a, d} , Mean corpuscular volume elevation ^{a, c} Common Thrombocytopaenia (decrease in platelets) ^{a, b}	Very common Anaemia (decrease in haemoglobin) ^{a, b} , Lymphopaenia (decrease in lymphocytes) ^{a, b} Common Neutropaenia (decrease in absolute neutrophil count) ^{a, b} , Thrombocytopaenia (decrease in platelets) ^{a, b} Uncommon Increase in blood creatinine ^{a, d}

- ^a Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events.
- ^b Decreases were CTCAE grade 2 or greater for haemoglobin, absolute neutrophils, platelets and lymphocytes.
- ^c Elevation in mean corpuscular volume from baseline to above the ULN (upper limit of normal). Levels appeared to return to normal after treatment discontinuation and did not appear to have any clinical consequences.
- ^d Data from a double blind placebo controlled study showed a median increase (in percentage change from baseline) up to 23% remaining consistent over time and returning to baseline after treatment discontinuation, with no apparent clinical sequelae. 90% of patients were CTCAE grade 0 at baseline, and 10% were CTCAE grade 1 at baseline.

Description of selected adverse reactions

Gastrointestinal toxicities are frequently reported with olaparib therapy and are generally low grade (CTCAE grade 1 or 2) and intermittent and can be managed by dose interruption, dose reduction and/or concomitant medicinal products (e.g. antiemetic therapy). Antiemetic prophylaxis is not required.

Anaemia and other haematological toxicities are generally low grade (CTCAE grade 1 or 2), however, there are reports of CTCAE grade 3 and higher events. Baseline testing, followed by monthly monitoring of complete blood counts is recommended for the first 12 months of treatment and periodically after this time to monitor for clinically significant changes in any parameter during treatment which may require dose interruption or reduction and/or further treatment.

Paediatric population

No studies have been conducted in paediatric patients.

Other special populations

Limited safety data are available in elderly (age ≥ 75 years) and non-Caucasian patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of Lynparza overdose, and symptoms of overdose are not established. In the event of an overdose, physicians should follow general supportive measures and should treat symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antineoplastic agents, ATC code: L01XX46

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Lynparza is a potent inhibitor of human poly (ADP-ribose) polymerase enzymes (PARP-1, PARP-2, and PARP-3), and has been shown to inhibit the growth of selected tumour cell lines *in vitro* and tumour growth *in vivo* either as a standalone treatment or in combination with established chemotherapies.

PARP are required for the efficient repair of DNA single strand breaks and an important aspect of PARP-induced repair requires that after chromatin modification, PARP auto-modifies itself and dissociates from the DNA to facilitate access for base excision repair (BER) enzymes. When Lynparza is bound to the active site of DNA-associated PARP it prevents the dissociation of PARP and traps it on the DNA, thus blocking repair. In replicating cells this leads to DNA double strand breaks (DSBs) when replication forks meet the PARP-DNA adduct. In normal cells, homologous recombination repair (HRR), which requires functional *BRCA1* and 2 genes, is effective at repairing these DNA double-strand breaks. In the absence of functional *BRCA1* or 2, DNA DSBs cannot be repaired via HRR. Instead, alternative and error-prone pathways are activated, such as the non-homologous end joining (NHEJ) pathway, leading to increased genomic instability. After a number of rounds of replication genomic instability can reach insupportable levels and result in cancer cell death, as cancer cells have a high DNA damage load relative to normal cells.

In *BRCA*-deficient *in vivo* models, olaparib given after platinum treatment resulted in a delay in tumour progression and an increase in overall survival compared to platinum treatment alone.

Detection of *BRCA* mutation

Patients are eligible for Lynparza treatment if they have a confirmed deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation (i.e. a mutation that disrupts normal gene function) in either the germline or the tumour (detected using an appropriately validated test).

Clinical efficacy

The safety and efficacy of olaparib as a maintenance therapy in the treatment of platinum-sensitive relapsed (PSR) high grade serous ovarian, including fallopian tube or primary peritoneal cancer patients, following treatment with two or more platinum containing regimens, was studied in a Phase II randomised, double-blind, placebo-controlled trial (study 19). The study compared the efficacy of olaparib maintenance treatment taken until progression with no maintenance treatment in 265 (136 olaparib and 129 placebo) PSR serous ovarian cancer patients who were in response (CR [complete response] or PR [partial response]) confirmed as per RECIST and/or as per CA-125 criteria as defined by Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (at least a 50% reduction in CA-125 levels from the last pre-treatment sample, confirmed 28 days later) following completion of two or more previous platinum containing chemotherapy. The primary endpoint was PFS (progression-free survival) based on investigator assessment using RECIST 1.0. Secondary efficacy endpoints included OS (overall survival), DCR (disease control rate) defined as confirmed CR/PR + SD (stable disease), HRQoL (health related quality of life), and disease related symptoms. Exploratory analyses of time to first subsequent therapy or death (TFST) and time to second subsequent therapy or death (TSST- an approximation of PFS2) were also performed.

Only PSR patients with partially platinum-sensitive disease (platinum-free interval of 6 to 12 months) and patients with platinum-sensitive disease (platinum-free interval of > 12 months) who were in response following completion of last platinum-based chemotherapy were enrolled. Patients could not have received prior olaparib or other PARP inhibitor treatment. Patients could have received prior bevacizumab, except in the regimen immediately prior to randomisation. Retreatment with olaparib was not permitted following progression on olaparib.

Patients were randomised into the study a median of 40 days after completing their final platinum chemotherapy. They received an average of 3 previous chemotherapy regimens (range 2-11) and 2.6 previous platinum-containing chemotherapies (range 2-8).

Patients in the olaparib group continued to receive treatment longer than those in the placebo group. A total of 54 (39.7%) patients received treatment for > 12 months in the olaparib group compared with 14 (10.9%) patients in the placebo group.

The study met its primary objective of statistically significantly improved PFS for olaparib maintenance monotherapy compared with placebo in the overall population (HR 0.35; 95% CI 0.25-0.49; $p < 0.00001$), moreover, pre-planned subgroup analysis by *BRCA*-mutation status identified patients with *BRCA*-mutated ovarian cancer ($n=136$, 51.3%) as the subgroup that derived the greatest clinical benefit from olaparib maintenance monotherapy.

In *BRCA*-mutated patients ($n=136$) there was a statistically significant improvement in PFS, TFST, and TSST. The median PFS improvement was 6.9 months over placebo for olaparib treated patients (HR 0.18; 95% CI 0.10-0.31; $p < 0.00001$; median 11.2 months versus 4.3 months). The investigator assessment of PFS was consistent with a blinded independent central radiological review of PFS. The time from randomisation to start of first subsequent therapy or death (TFST) was 9.4 months longer for olaparib treated patients (HR 0.33; 95% CI 0.22–0.50; $p < 0.00001$; median 15.6 months versus 6.2 months). The time from randomisation to start of second subsequent therapy or death (TSST) was 8.6 months longer for olaparib treated patients (HR 0.44; 95% CI 0.29-0.67; $p = 0.00013$; median 23.8 months versus 15.2 months). There was no statistically significant difference in OS (HR 0.73; 95% CI 0.45-1.17; $p = 0.19$; median 34.9 months versus 31.9 months). Within the *BRCA*-mutated population the disease control rate at 24 weeks was 57% and 24% for patients in the olaparib and placebo groups, respectively.

No statistically significant differences were observed between olaparib and placebo in patient reported symptoms or HRQoL as measured by improvement and worsening rates in the FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) and Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

The key efficacy findings from Study 19 for *BRCA*-mutated patients are presented in Table 2, and Figures 1 and 2.

Table 2 Summary of key efficacy findings for patients with *BRCA*-mutated PSR ovarian cancer in Study 19

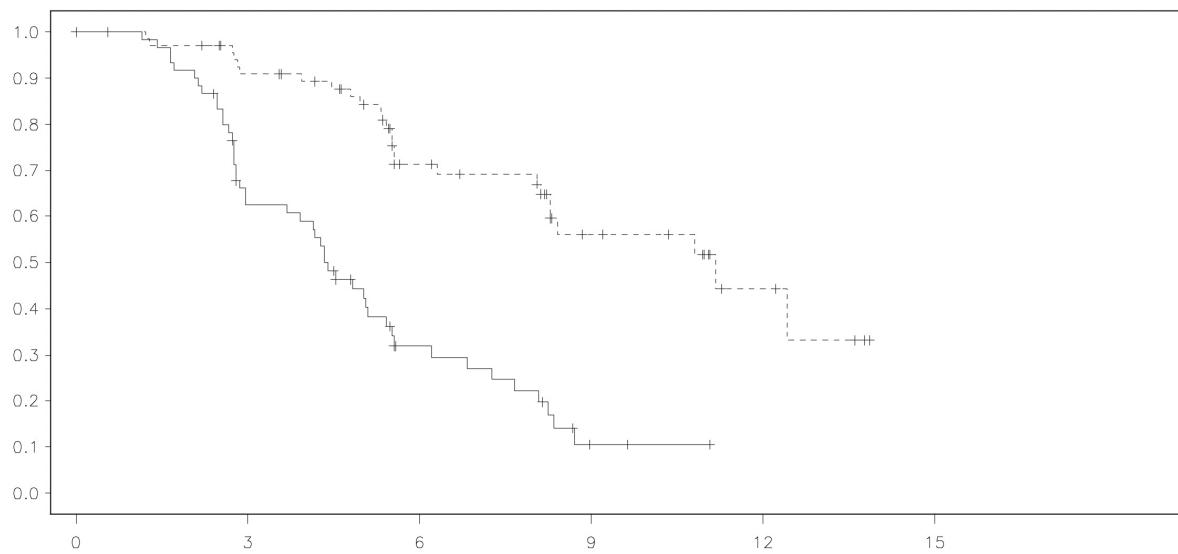
PFS	N (events/patients) (%)	Median PFS (months)	HR^a	95% CI	p-value
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35%)	11.2	0.18	0.10-0.31	<0.00001
Placebo	46/62 (74%)	4.3			
TSST- an approximation of PFS2	N	Median TSST (months)	HR^a	95% CI	p-value
Olaparib 400 mg bd	42/74 (57%)	23.8	0.44	0.29-0.67	0.00013
Placebo	49/62 (79%)	15.2			
Interim OS (52% maturity)	N	Median OS (months)	HR^a	95% CI	p-value
Olaparib 400 mg bd	37/74 (50%)	34.9	0.73	0.45-1.17	0.19
Placebo ^b	34/62 (55%)	31.9			

^a HR= Hazard Ratio. A value < 1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, time to disease progression on prior penultimate platinum therapy, objective response to prior last platinum therapy and Jewish descent.

^b Approximately a quarter of placebo treated patients in the *BRCA*-mutated subgroup (14/62; 22.6%) received a subsequent PARP inhibitor.

^N Number of events/number of randomised patients; OS Overall survival; PFS Progression-free survival; CI Confidence interval; TSST Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death.

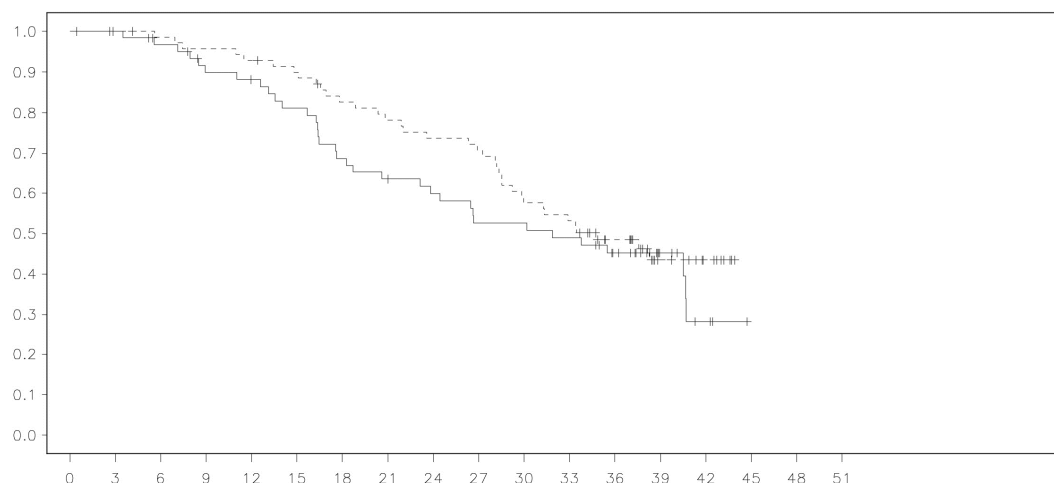
Figure 1 Study 19: Kaplan-Meier plot of PFS in *BRCA*-mutated patients (53% maturity-investigator assessment)



months	0	3	6	9	12	15
n-olaparib	74	59	34	15	5	0
n-placebo	62	35	13	2	0	0

-----olaparib 400 mg bd twice daily, _____placebo, x-axis=time from randomisation in months, y-axis=PFS (progression-free survival), n-olaparib= number of patients at risk-olaparib, n-placebo=number of patients at risk-placebo

Figure 2 Study 19: Kaplan-Meier plot of OS in *BRCA*-mutated patients (52% maturity)



months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n- olaparib	74	71	69	67	65	62	56	53	50	48	39	36	26	12	7	0	0	0
n- placebo	62	62	58	52	50	46	39	36	33	29	29	27	21	10	4	0	0	0

-----olaparib 400 mg bd twice daily, ____placebo, x-axis=time from randomisation in months, y-axis=OS (overall survival), n-olaparib= number of patients at risk-olaparib, n-placebo=number of patients at risk-placebo

In Study 19, 18 patients were identified with a somatic tumour *BRCA* mutation (a mutation in the tumour but wildtype in the germline). The limited data for these somatic tumour *BRCA* (*sBRCA*) mutated patients show that fewer patients on olaparib reported progression events or death events compared with placebo (Table 3).

Table 3 Summary of progression-free survival and overall survival: *sBRCA* mutated population in Study 19

	N events/patients (%)
PFS	
Olaparib 400 mg bd	3/8 (38%)
Placebo	6/10 (60%)
OS	
Olaparib 400 mg bd	4/8 (50%)
Placebo	6/10 (60%)

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Lynparza in all subsets of the paediatric population, in ovarian carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and germ cell tumours) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of olaparib at the 400 mg twice daily capsule dose are characterised by an apparent plasma clearance of ~8.6 L/h, an apparent volume of distribution of ~167 L and a terminal half-life of 11.9 hours.

Absorption

Following oral administration of olaparib via the capsule formulation, absorption is rapid with peak plasma concentrations typically achieved between 1 to 3 hours after dosing. On multiple dosing there is no marked accumulation, with steady state exposures achieved within ~3 to 4 days.

Co-administration with food slowed the rate ($t_{\max}$ delayed by 2 hours) and marginally increased the extent of absorption of olaparib (AUC increased by approximately 20%). Therefore, it is recommended that patients take Lynparza at least one hour after food, and refrain from eating preferably for up to 2 hours afterwards (see section 4.2).

Distribution

The *in vitro* protein binding of olaparib at plasma concentrations achieved following dosing at 400 mg twice daily is ~82%.

Olaparib is moderately bound to HSA (Humans Serum Albumin) in a non-saturable manner (approximately 55%) and weakly (approximately 35%) bound to AAG (Acid Alpha-1 Glycoprotein).

Biotransformation

In vitro, CYP3A4 was shown to be the enzyme primarily responsible for the metabolism of olaparib (see section 4.5).

Following oral dosing of ^{14}C -olaparib to female patients, unchanged olaparib accounted for the majority of the circulating radioactivity in plasma (70%) and was the major component found in both urine and faeces (15% and 6% of the dose respectively). The metabolism of olaparib is extensive. The majority of the metabolism was attributable to oxidation reactions with a number of the components produced undergoing subsequent glucuronide or sulfate conjugation. Up to 20, 37 and 20 metabolites were detected in plasma, urine and faeces respectively, the majority of them representing < 1% of the dosed material. A ring-opened hydroxycyclopropyl moiety, and two mono-oxygenated metabolites (each ~10%) were the major circulating components, with one of the mono-oxygenated metabolites also being the major metabolite in the excreta (6% and 5% of the urinary and faecal radioactivity respectively).

In vitro, olaparib produced little/no inhibition of CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 or 2E1 and is not expected to be a clinically significant time dependent inhibitor of any of these P450 enzymes. *In vitro* data also show that olaparib is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP or MRP2 and not an inhibitor of OATP1B3, OAT1 or MRP2.

Elimination

Following a single dose of ^{14}C -olaparib, ~86% of the dosed radioactivity was recovered within a 7-day collection period, ~44% via the urine and ~42% via the faeces. Majority of the material was excreted as metabolites.

Special populations

Renal impairment

In patients with mild renal impairment (creatinine clearance 51 to 80 ml/min), AUC increased by 24% and $C_{\max}$ by 15% compared with patients with normal renal function. No Lynparza dose adjustment is required for patients with mild renal impairment.

In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 31 to 50 ml/min), AUC increased by 44% and $C_{\max}$ by 26% compared with patients with normal renal function. Lynparza dose adjustment is recommended for patients with moderate renal impairment (see section 4.2).

There are no data in patients with severe impairment (creatinine clearance < 30 ml/min).

Hepatic impairment

In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A), AUC increased by 15% and C_{max} by 13% compared with patients with normal hepatic function. No Lynparza dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment (see section 4.2). There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Elderly

There are limited data in patients aged 75 and over. A population analysis of the available data has found no relationship between olaparib plasma concentrations and patient age.

Weight

There are no data in obese ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) or underweight ($BMI < 18 \text{ kg/m}^2$) patients. A population analysis of the available data has found no evidence that patient weight affects olaparib plasma concentrations.

Race

There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on olaparib pharmacokinetics as clinical experience is predominantly in Caucasians (94% of patients included in the population analysis were Caucasian). In the limited data available, there was no evidence of a marked ethnic difference in the PK of olaparib between Japanese and Caucasian patients.

Paediatric population

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of olaparib in paediatric patients.

5.3 Preclinical safety data

Genotoxicity

Olaparib showed no mutagenic potential, but was clastogenic in mammalian cells *in vitro*. When dosed orally to rats, olaparib induced micronuclei in bone marrow. This clastogenicity is consistent with the known pharmacology of olaparib and indicates potential for genotoxicity in man.

Repeat-dose toxicity

In repeat-dose toxicity studies of up to 6 months duration in rats and dogs, daily oral doses of olaparib were well-tolerated. The major primary target organ for toxicity in both species was the bone marrow, with associated changes in peripheral haematology parameters. These findings occurred at exposures below those seen clinically and were largely reversible within 4 weeks of cessation of dosing. Studies using human bone marrow cells also showed that direct exposure to olaparib can result in toxicity to bone marrow cells in *ex vivo* assays.

Reproductive toxicology

In a female fertility study where rats were dosed until implantation, although extended oestrus was observed in some animals, mating performance and pregnancy rate was not affected. However, there was a slight reduction in embryofoetal survival.

In rat embryofoetal development studies, and at dose levels that did not induce significant maternal toxicity, olaparib caused reduced embryofoetal survival, reduced foetal weight and foetal developmental abnormalities, including major eye malformations (e.g. anophthalmia, microphthalmia), vertebral/rib malformation, and visceral and skeletal abnormalities.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been conducted with olaparib.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Lauroyl macrogol-32 glycerides

Capsule shell

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Gellan gum (E418)

Potassium acetate

Printing ink

Shellac

Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

HDPE plastic bottle with a child-resistant closure containing 112 hard capsules.

Pack of 448 capsules (4 bottles of 112 capsules).

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 December 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, United Kingdom

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
 - Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- ### **• Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
PAES: In order to further define the long term efficacy of olaparib in patients with platinum sensitive relapsed <i>BRCA</i> mutated high grade serous ovarian cancer, the MAH should submit the final Overall Survival (OS) analysis of study D0810C00019, a phase II randomised, double blind, multicentre study.	
The clinical study report should be submitted by:	June 2017
PAES: In order to further confirm the efficacy of olaparib in patients with platinum sensitive relapsed <i>BRCA</i> mutated high grade serous ovarian cancer, the MAH should submit the results of study D0816C00002, a phase III randomised double-blind	

placebo-controlled multicentre study.	
The clinical study report should be submitted by:	September 2019
PAES: In order to further define the efficacy of olaparib in patients with platinum sensitive relapsed somatic <i>BRCA</i> mutated high grade serous ovarian cancer, the MAH should conduct and submit the results of a phase IV, open label, single arm, non-randomised, multicentre study in patients with relapsed platinum sensitive ovarian cancer who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy and who carry loss of function germline or somatic <i>BRCA</i> mutation(s).	
The clinical study report should be submitted by:	September 2018

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Lynparza 50 mg hard capsules
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule
448 capsules (4 bottles of 112 capsules)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

lynparza 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE/LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Lynparza 50 mg hard capsules
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule
112 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/14/959/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Not applicable.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

Not applicable.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Lynparza 50 mg hard capsules

Olaparib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Lynparza is and what it is used for
2. What you need to know before you take Lynparza
3. How to take Lynparza
4. Possible side effects
5. How to store Lynparza
6. Contents of the pack and other information

1. What Lynparza is and what it is used for

What Lynparza is and how it works

Lynparza hard capsules contain the active substance olaparib. Olaparib is a type of cancer medicine called a PARP (poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase) inhibitor.

In patients with mutations (changes) in certain genes called *BRCA* (breast cancer gene), who are at risk of developing some forms of cancer, PARP inhibitors are able to trigger the death of cancer cells by blocking an enzyme that helps repair DNA.

What Lynparza is used for

Lynparza is used for the treatment of a type of ovarian cancer called “*BRCA*-mutated ovarian cancer”. It is used after the cancer has responded to previous treatment with standard platinum-based chemotherapy. A test is used to determine whether you have *BRCA*-mutated cancer.

2. What you need to know before you take Lynparza

Do not take Lynparza:

- if you are allergic to olaparib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Do not take Lynparza if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Lynparza.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before or during treatment with Lynparza:

- If you have low blood-cell counts on testing. These may be low red blood-cell count (anaemia), low white blood-cell count (neutropaenia), or low blood-platelet count (thrombocytopenia). See section 4 for more information about these side effects. This includes the signs and symptoms you need to look out for (fever or infection, bruising or bleeding). Rarely, these may be a sign of more serious problem with the bone marrow such as ‘myelodysplastic syndrome’ (MDS) or ‘acute myeloid leukaemia’ (AML). Your doctor may want to test your bone marrow to check for these problems.
- If you experience any new or worsening symptoms of shortness of breath, coughing, or wheezing. A small number of patients treated with Lynparza reported inflammation of the lungs (pneumonitis). Pneumonitis is a serious condition that can often require hospital treatment.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse.

Tests and checks

Your doctor will check your blood before and during treatment with Lynparza.

You will have a blood test:

- before treatment
- every month for the first year of treatment
- at regular intervals decided by your doctor after the first year of treatment.

If your blood count falls to a low level, it may be necessary to have a blood transfusion (where you are given new blood or blood-based products from a donor).

Other medicines and Lynparza

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines. This is because Lynparza can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Lynparza works.

Do not take Lynparza if you are taking any other anticancer medicines. Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are planning on receiving a vaccine or a medicine that suppresses the immune system, as you may need to be closely monitored.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- itraconazole, fluconazole - used for fungal infections
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin - used for bacterial infections
- protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapine, efavirenz - used for viral infections, including HIV
- rifampicin, rifapentine, rifabutin - used for bacterial infections, including tuberculosis (TB)
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital - used as a sedative or to treat fits (seizures) and epilepsy
- St John’s Wort (*Hypericum perforatum*) - a herbal medicine used mainly for depression
- digoxin, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan – used to treat heart conditions or high blood pressure
- bosentan – used to treat pulmonary artery hypertension
- statins, for example simvastatin, pravastatin – used to lower blood cholesterol levels
- dabigatran – used to thin the blood
- glibenclamide, metformin, repaglinide – used to treat diabetes
- ergot alkaloids – used to treat migraines and headaches

- fentanyl – used to treat cancer pain
- pimozide – used to treat schizophrenia
- quetiapine – used to treat schizophrenia and bipolar disorder
- cisapride – used to treat stomach problems
- colchicine – used to treat gout
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus – used to suppress the immune system
- methotrexate – used to treat cancer, rheumatoid arthritis and psoriasis

Lynparza with drink

Do not drink grapefruit juice throughout the whole period of time you are taking Lynparza. It can affect the way the medicine works.

Pregnancy and breast-feeding

- You should not take Lynparza if you are pregnant or might become pregnant. This is because it may harm an unborn baby.
- You should avoid becoming pregnant while taking this medicine. You should use effective methods of contraception while taking this medicine and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza. It is not known whether Lynparza may affect the effectiveness of some oral contraceptives. Please tell your doctor if you are taking an oral contraceptive, as your doctor may recommend the addition of a non-hormonal contraceptive method.
- You should have a pregnancy test before starting Lynparza and at regular times during treatment and 1 month after receiving the last dose of Lynparza. If you become pregnant during this time, you must talk to your doctor straight away.
- It is not known whether Lynparza passes into breast milk. Do not breast-feed if you are taking Lynparza and for one month after receiving the last dose of Lynparza. If you are planning to breast-feed, tell your doctor.

Driving and using machines

Lynparza may influence your ability to drive and use machines. If you feel dizzy, weak, or tired while taking Lynparza, do not drive or use tools or machines.

3. How to take Lynparza

Always take this medicine exactly as your doctor, pharmacist, or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist, or nurse if you are not sure.

How much to take

- The recommended dose is 8 capsules (400 mg) taken by mouth twice a day (a total of 16 capsules each day). It is important that you take the total recommended daily dose and continue to do so as instructed by your doctor, pharmacist, or nurse. Your doctor may prescribe a different dose if you have problems with your kidneys.

How to take

- Take one dose (8 capsules) of Lynparza by mouth with water, once in the morning and once in the evening.
- Take Lynparza at least one hour after eating food. Do not eat preferably for up to 2 hours after taking Lynparza.

If you experience side effects, your doctor may tell you to take Lynparza at a lower dose.

If you take more Lynparza than you should

If you take more Lynparza than your normal dose, contact your doctor or nearest hospital right away.

If you forget to take Lynparza

If you forget to take Lynparza, take your next normal dose at its scheduled time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. It is important that you are aware of what these side effects may be.

Your doctor may also prescribe other medicines to help control your side effects.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects – you may need urgent medical treatment:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- fever or infection – these may be signs of a low white blood cell count (neutropaenia or lymphopaenia).
- being short of breath, feeling very tired, having pale skin, or fast heart beat - these may be signs of a low red blood cell count (anaemia).

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself - these may be signs of a low blood platelet count (thrombocytopenia).

Tell your doctor straight away if you notice any of the side effects listed above.

Other side effects include:

Very common

- headache
- feeling dizzy
- loss of appetite
- feeling tired or weak
- feeling sick (nausea)
- being sick (vomiting)
- changes in the way food tastes
- indigestion or heartburn (dyspepsia)
- diarrhoea. If it gets severe, tell your doctor straight away
- increase in blood creatinine levels seen from a laboratory test showing how well your kidneys are working
- blood test showing increase of red blood cell size.

Common

- sore mouth (stomatitis)
- pain in the stomach area under the ribs.

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. Your doctor may prescribe a medicine to treat your symptoms such as nausea, vomiting, diarrhoea, and dyspepsia.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting

system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lynparza

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Lynparza contains

The active substance is olaparib. Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

The other ingredients (excipients) are:

- Capsule content: lauroyl macrogol-32 glycerides.
- Capsule shell: hypromellose, titanium dioxide (E171), gellan gum (E418), potassium acetate.
- Printing ink: shellac, iron oxide black (E172).

What Lynparza looks like and contents of the pack

Lynparza is a white, opaque, hard capsule, marked with “OLAPARIB 50 mg” and the AstraZeneca logo in black ink.

Lynparza is provided in HDPE plastic bottles containing 112 hard capsules. One pack contains 448 capsules (4 bottles of 112 capsules).

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +371 67377100

Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.



CDS

Drug Substance Olaparib

Date [REDACTED]

Supersedes [REDACTED]

Core Data Sheet
Lynparza™ 100 mg, 150 mg tablets

CONFIDENTIAL

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for “Development and Management of the Content of Core Product Information and Market Product Information”

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object. Lynparza™ is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LYNPARZA safely and effectively. See full prescribing information for LYNPARZA.

LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2014

INDICATIONS AND USAGE

Lynparza is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor indicated:

- for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy. (1.1)
- for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated 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. (1.2, 2.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- To avoid substitution errors and overdose, **do not substitute Lynparza tablets with Lynparza capsules** on a milligram-to-milligram basis due to differences in the dosing and bioavailability of each formulation. (2.1)
- Recommended tablet dose is 300 mg taken orally twice daily with or without food. (2.2)
- Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)
- For adverse reactions, consider dose interruption or dose reduction. (2.4)
- For moderate renal impairment (CL_{cr} 31-50 mL/min), reduce dose to 200 mg twice daily. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 150 mg, 100 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML): Occurred in <1.5% of patients exposed to Lynparza monotherapy and the majority of events had a fatal outcome. Monitor patients for hematological toxicity at baseline and monthly thereafter. Discontinue if MDS/AML is confirmed. (5.1)
- Pneumonitis: Occurred in <1% of patients exposed to Lynparza, and some cases were fatal. Interrupt treatment if pneumonitis is suspected. Discontinue if pneumonitis is confirmed. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Lynparza can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (≥20%) in clinical trials were anemia, nausea, fatigue (including asthenia), vomiting, nasopharyngitis/upper respiratory tract infection/influenza, diarrhea, arthralgia/myalgia, dysgeusia, headache, dyspepsia, decreased appetite, constipation, and stomatitis. (6.1)
- Most common laboratory abnormalities (≥25%) were decrease in hemoglobin, increase in mean corpuscular volume, decrease in lymphocytes, decrease in leukocytes, decrease in absolute neutrophil count, increase in serum creatinine and decrease in platelets. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A inhibitors. If the inhibitor cannot be avoided, reduce the olaparib dose. (2.5, 7.2)
- CYP3A Inducers: Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A inducers as decreased efficacy can occur. (7.3, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE

Revised: 8/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
- 1.2 Advanced *gBRCA*-mutated Ovarian Cancer After 3 or More Lines of Chemotherapy

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Administration Instructions
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Patient Selection for *gBRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer
- 2.4 Dose Adjustments for Adverse Reactions
- 2.5 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors
- 2.6 Dose Modifications for Patients with Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia
- 5.2 Pneumonitis
- 5.3 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Anticancer Agents
- 7.2 Drugs That May Increase Olaparib Plasma Concentrations
- 7.3 Drugs That May Decrease Olaparib Plasma Concentrations

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
- 14.2 Advanced *gBRCA*-mutated Ovarian Cancer Treated with 3 or More Prior Lines of Chemotherapy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy.

1.2 Advanced *gBRCA*-mutated Ovarian Cancer After 3 or More Lines of Chemotherapy

Lynparza is indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (*gBRCAm*) 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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

Lynparza is also available as a 50 mg capsule. **DO NOT substitute Lynparza tablets (100 mg and 150 mg) with Lynparza capsules (50 mg)** on a milligram-to-milligram basis due to differences in the dosing and bioavailability of each formulation [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. Refer to the full prescribing information for Lynparza capsules for specific capsule dosing.

2.2 Recommended Dosing

The recommended dose of Lynparza is 300 mg (two 150 mg tablets) taken orally twice daily, with or without food, for a total daily dose of 600 mg. The 100 mg tablet is available for dose reduction.

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

If a patient misses a dose of Lynparza, instruct patient to take their next dose at its scheduled time.

Swallow tablets whole. Do not chew, crush, dissolve, or divide tablet [see [How Supplied/Storage and Handling \(16.2\)](#)].

2.3 Patient Selection for *gBRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer

Select patients for the treatment of advanced ovarian cancer with Lynparza based on the presence of deleterious or suspected deleterious *BRCA*-mutations [see [Indications and Usage \(1.2\)](#) and [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. Information on FDA-approved tests for the detection of *BRCA*-mutations is available at <http://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

2.4 Dose Adjustments for Adverse Reactions

To manage adverse reactions, consider interruption of treatment or dose reduction.

The recommended dose reduction is to 250 mg (one 150 mg tablet and one 100 mg tablet) taken twice daily, for a total daily dose of 500 mg.

If a further dose reduction is required, then reduce to 200 mg (two 100 mg tablets) taken twice daily, for a total daily dose of 400 mg.

2.5 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A inhibitors and consider alternative agents with less CYP3A inhibition. If a strong CYP3A inhibitor must be co-administered, reduce the Lynparza dose to 100 mg (one 100 mg tablet) taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 200 mg). If a moderate CYP3A inhibitor must be co-administered, reduce the Lynparza dose to 150 mg (one 150 mg tablet) taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 300 mg) [*see [Drug Interactions \(7.2\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)*].

2.6 Dose Modifications for Patients with Renal Impairment

Patients with mild renal impairment (CL_{cr} 51-80 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault equation) do not require an adjustment in Lynparza dosing. In patients with moderate renal impairment (CL_{cr} 31-50 mL/min) the recommended dose reduction is to 200 mg (two 100 mg tablets) twice daily, for a total daily dose of 400 mg. The pharmacokinetics of Lynparza have not been evaluated in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (CL_{cr} ≤30 mL/min) [*see [Use in Specific Populations \(8.7\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 150 mg: green to green/grey, oval, bi-convex, film-coated, with debossment 'OP150' on one side and plain on the reverse side.
- 100 mg: yellow to dark yellow, oval, bi-convex, film-coated, with debossment 'OP100' on one side and plain on the reverse side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia

Overall, the incidence of Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia (MDS/AML) in patients treated with Lynparza monotherapy in clinical trials, including long-term follow up, was <1.5% (21/1680) and the majority of events had a fatal outcome. Of these, 19/21 patients had a documented *BRCA* mutation, 1 patient had *gBRCA* wildtype and in 1 patient the *BRCA* mutation status was unknown. Additional cases of MDS/AML have been documented in patients treated with Lynparza in combination studies. The duration of therapy with Lynparza in patients who developed secondary MDS/cancer-therapy related AML varied from < 6 months to > 2 years. All of these patients had received previous

chemotherapy with platinum agents and/or other DNA damaging agents including radiotherapy. Some of these patients also had a history of previous cancer or bone marrow dysplasia.

Do not start Lynparza until patients have recovered from hematological toxicity caused by previous chemotherapy ($\leq$ Grade 1). Monitor complete blood count for cytopenia at baseline and monthly thereafter for clinically significant changes during treatment. For prolonged hematological toxicities, interrupt Lynparza and monitor blood counts weekly until recovery. If the levels have not recovered to Grade 1 or less after 4 weeks, refer the patient to a hematologist for further investigations, including bone marrow analysis and blood sample for cytogenetics. If MDS/AML is confirmed, discontinue Lynparza.

5.2 Pneumonitis

Pneumonitis, including fatal cases, occurred in $< 1\%$ of patients treated with Lynparza. If patients present with new or worsening respiratory symptoms such as dyspnea, cough and fever, or a radiological abnormality occurs, interrupt Lynparza treatment and promptly assess the source of the symptoms. If pneumonitis is confirmed, discontinue Lynparza treatment and treat the patient appropriately.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action and findings in animals. In an animal reproduction study, administration of olaparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused teratogenicity and embryo-fetal toxicity at exposures below those in patients receiving the recommended human dose of 300 mg twice daily. Apprise pregnant women of the potential hazard to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months following the last dose of Lynparza [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Pneumonitis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse reactions presented below were reported from clinical trials in 782 patients with ovarian cancer (555 received Lynparza, 227 received placebo).

Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

SOLO-2

The safety of Lynparza for the maintenance treatment of patients with platinum sensitive *gBRCAm* ovarian cancer was investigated in SOLO-2. This study was a placebo-controlled, double-blind study in which 294 patients received either Lynparza 300 mg (2 x 150 mg tablets) twice daily (n=195) or placebo tablets twice daily (n=99) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of study treatment was 19.4 months for patients who received Lynparza and 5.6 months for patients who received placebo. Dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 45% of patients receiving Lynparza and 18% of those receiving placebo; dose reductions due to an adverse reaction occurred in 27% of Lynparza patients and 3% of placebo patients. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption or reduction of Lynparza were anemia (22%), neutropenia (9%), and fatigue/asthenia (8%). Discontinuation occurred in 11% of Lynparza patients and 2% in placebo patients.

Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 20% of patients who received Lynparza in SOLO-2. Table 2 presents the laboratory abnormalities that occurred in at least 25 % of patients who received Lynparza in SOLO-2.

Table 1 Adverse Reactions^a in SOLO-2 (≥20% of Patients who Received Lynparza)

Adverse Reactions	Lynparza tablets n=195		Placebo n=99	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Blood and lymphatic disorders				
Anemia ^b	44	20	9	2
Gastrointestinal disorders				
Nausea	76	3	33	0
Vomiting	37	3	19	1
Diarrhea	33	2	22	0
Stomatitis ^c	20	1	16	0
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis/ URI/ sinusitis/ rhinitis/ influenza	36	0	29	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue including asthenia	66	4	39	2
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	22	0	11	0
Musculoskeletal and connective tissue disorder				
Arthralgia/myalgia	30	0	28	0
Nervous system disorders				
Dysgeusia	27	0	7	0
Headache	26	1	14	0

^a Graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0.

^b Represents grouped term consisting of anemia, hematocrit decreased, hemoglobin decreased, iron deficiency, mean cell volume increased and red blood cell count decreased.

^c Represents grouped term consisting of abscess oral, aphthous ulcer, gingival abscess, gingival disorder, gingival pain, gingivitis, mouth ulceration, mucosal infection, mucosal inflammation, oral candidiasis, oral discomfort, oral herpes, oral infection, oral mucosal erythema, oral pain, oropharyngeal discomfort, and oropharyngeal pain.

In addition, the adverse reactions observed in SOLO-2 that occurred in <20% of patients receiving Lynparza were neutropenia, rash, cough, dyspepsia, leukopenia, hypomagnesemia, dizziness, thrombocytopenia, increase in creatinine, lymphopenia and edema.

Table 2 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in SOLO-2

Laboratory Parameter^a	Lynparza tablets n=195		Placebo n=99	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Increase in mean corpuscular volume ^b	89	-	52	-
Decrease in hemoglobin	83	17	69	0
Decrease in leukocytes	69	5	48	1
Decrease in lymphocytes	67	11	37	1
Decrease in absolute neutrophil count	51	7	34	3
Increase in serum creatinine	44	0	29	0
Decrease in platelets	42	2	22	1

^a Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of CTCAE Grade 1.

^b Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > upper limit of normal (ULN).

Study 19

The safety of Lynparza capsules as maintenance monotherapy was also evaluated in patients with platinum sensitive ovarian cancer who had received 2 or more previous platinum containing regimens in Study 19, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center study in which 264 patients received Lynparza 400 mg twice daily (n=136) or placebo (n=128). At the time of final analysis, the median duration of exposure was 8.7 months in patients who received Lynparza and 4.6 months in patients who received placebo.

Adverse reactions led to dose interruptions in 35% of those receiving Lynparza and 10% of those receiving placebo; dose reductions in 26% of Lynparza and 4% of placebo; and discontinuation in 6% of Lynparza and 2% in placebo.

Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 20% of patients who received Lynparza in Study 19. Table 4 presents the laboratory abnormalities that occurred in at least 25% of patients from Study 19.

Table 3 Adverse Reactions^a in Study 19 (≥20% of Patients who Received Lynparza)

Adverse Reactions	Lynparza capsules n=136		Placebo n=128	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Blood and lymphatic disorders				
Anemia ^b	23	7	7	1
Gastrointestinal disorders				
Nausea	71	2	36	0
Vomiting	35	2	14	1
Diarrhea	28	2	25	2
Constipation	22	1	12	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue (including asthenia)	63	9	46	3
Infections and infestations				
Respiratory tract infection	22	2	11	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	21	0	13	0
Nervous system disorders				
Headache	21	0	13	1

^a Graded according to NCI CTCAE 4.0.

^b Represents grouped terms of related terms that reflect the medical concept of the adverse reaction.

In addition, the adverse reactions in Study 19 that occurred in <20% of patients receiving Lynparza were dyspepsia, stomatitis, dysgeusia, dizziness, increase in creatinine, neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, dyspnea, pyrexia and edema.

Table 4 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in Study 19

Laboratory Parameter ^a	Lynparza capsules n=136		Placebo n=129	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Decrease in hemoglobin	82	8	58	1
Increase in mean corpuscular volume ^b	82	-	51	-
Decrease in leukocytes	58	4	37	2
Decrease in lymphocytes	52	10	32	3
Decrease in absolute neutrophil count	47	7	40	2
Increase in serum creatinine	45	0	14	0
Decrease in platelets	36	4	18	0

^a Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of CTCAE Grade 1.

^b Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > ULN.

Treatment of Advanced *gBRCAm* Ovarian Cancer After 3 or More Lines of Chemotherapy

Pooled data

Treatment with Lynparza (capsule formulation) as monotherapy was studied in 223 patients (pooled from 6 studies) with *gBRCAm* advanced ovarian cancer who had received 3 or more prior lines of

chemotherapy. Adverse reactions led to dose interruption in 40% of patients, dose reduction in 4% of patients, and discontinuation in 7% of patients. There were 8 (4%) patients with adverse reactions leading to death, two were attributed to acute leukemia, and one each was attributed to COPD, cerebrovascular accident, intestinal perforation, pulmonary embolism, sepsis, and suture rupture. The median exposure to Lynparza capsules in these patients was 5.2 months.

Table 5 presents adverse reactions reported in $\geq 20\%$ of patients and Table 6 presents laboratory abnormalities that occurred in at least 25% of patients from the pooled studies.

Table 5 Adverse Reactions Reported in Pooled Data ($\geq 20\%$ of Patients who Received Lynparza)

Adverse Reactions	3 or more lines of prior Chemotherapy	
	Grades 1-4 n=223 %	Grades 3-4 n=223 %
Blood and Lymphatic disorders		
Anemia	34	18
Gastrointestinal disorders		
Decreased appetite	22	1
Nausea	64	3
Vomiting	43	4
Diarrhea	31	1
Dyspepsia	25	0
General disorders		
Fatigue/asthenia	66	8
Infections and infestations		
Nasopharyngitis/URI	26	0
Musculoskeletal and Connective Tissue disorders		
Arthralgia/musculoskeletal pain	21	0
Myalgia	22	0

Table 6 Laboratory Abnormalities Reported ≥25% of Patients in Pooled Data

Laboratory Parameter ^a	3 or more lines of prior Chemotherapy	
	Grades 1-4 n=223 (%)	Grades 3-4 n=223 (%)
Decrease in hemoglobin	90	15
Decrease in absolute neutrophil count	25	7
Decrease in platelets	30	3
Decrease in lymphocytes	56	17
Mean corpuscular volume elevation	57	-
Increase in creatinine	30	2

^a Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of CTCAE Grade 1.

The following adverse reactions and laboratory abnormalities have been identified in ≥10 to <20% of the 223 patients receiving Lynparza and not included in the table: cough, constipation, dysgeusia, peripheral edema, back pain, dizziness, headache, urinary tract infection, dyspnea, and rash.

The following adverse reactions and laboratory abnormalities have been identified in ≥1 to <10% of the 223 patients receiving Lynparza and not included in the table: leukopenia, stomatitis, peripheral neuropathy, pyrexia, hypomagnesemia, and venous thrombosis (including pulmonary embolism).

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Lynparza capsules. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Hypersensitivity (rash/dermatitis).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Anticancer Agents

Clinical studies of Lynparza in combination with other myelosuppressive anticancer agents, including DNA damaging agents, indicate a potentiation and prolongation of myelosuppressive toxicity.

7.2 Drugs That May Increase Olaparib Plasma Concentrations

Olaparib is primarily metabolized by CYP3A. In patients (N=57), co-administration of itraconazole, a strong CYP3A inhibitor, increased AUC of olaparib by 170%. A moderate CYP3A inhibitor, fluconazole, is predicted to increase the AUC of olaparib by 121%.

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors such as itraconazole, telithromycin, clarithromycin, ketoconazole, voriconazole, nefazodone, posaconazole, ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, and telaprevir. Avoid use of moderate CYP3A inhibitors such as amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, and verapamil. If the strong or moderate CYP3A inhibitors must be co-administered, reduce the dose of Lynparza [see [Dosage and Administration \(2.5\)](#)].

Avoid grapefruit, grapefruit juice, Seville oranges, and Seville orange juice during Lynparza treatment since they are CYP3A inhibitors [see [Dosage and Administration \(2.5\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

7.3 Drugs That May Decrease Olaparib Plasma Concentrations

In patients (N=22), co-administration of rifampicin, a strong CYP3A inducer, decreased AUC of olaparib by 87%. A moderate CYP3A inducer, efavirenz, is predicted to decrease the AUC of olaparib by approximately 60%.

Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers such as phenytoin, rifampicin, carbamazepine, and St. John's Wort. Avoid concomitant use of moderate CYP3A4 inducers such as bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, and nafcillin. If a moderate CYP3A inducer cannot be avoided, there is a potential for decreased efficacy of Lynparza [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animals and its mechanism of action [see [Clinical Pharmacology \(12.1\)](#)], Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on Lynparza use in pregnant women to inform the drug associated risk. In an animal reproduction study, the administration of olaparib to pregnant rats during the period of organogenesis caused teratogenicity and embryo-fetal toxicity at exposures below those in patients receiving the recommended human dose of 300 mg twice daily [see [Data](#)]. Apprise pregnant women of the potential hazard to the fetus and the potential risk for loss of the pregnancy.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4%; and the risk for spontaneous abortion is approximately 15-20% in clinically-recognized pregnancies.

Data

Animal Data

In a fertility and early embryonic development study in female rats, olaparib was administered orally for 14 days before mating through to day 6 of pregnancy, which resulted in increased post-implantation loss at a dose level of 15 mg/kg/day (with maternal systemic exposures approximately 7% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose).

In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of 0.05 and 0.5 mg/kg/day olaparib during the period of organogenesis. A dose of 0.5 mg/kg/day (with maternal systemic exposures approximately 0.18% of human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose) caused embryo-fetal toxicities including increased post-implantation loss and major malformations of the eyes (anophthalmia, microphthalmia), vertebrae/ribs (extra rib or ossification center; fused or absent neural arches, ribs, and sternebrae), skull (fused exoccipital) and diaphragm (hernia). Additional abnormalities or variants

included incomplete or absent ossification (vertebrae/sternebrae, ribs, limbs) and other findings in the vertebrae/sternebrae, pelvic girdle, lung, thymus, liver, ureter and umbilical artery. Some findings noted above in the eyes, ribs and ureter were observed at a dose of 0.05 mg/kg/day olaparib at lower incidence.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of olaparib in human milk, or on its effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infants from Lynparza, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with Lynparza and for one month after receiving the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating treatment with Lynparza.

Contraception

Females

Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Lynparza and for at least 6 months following the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Lynparza have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In clinical studies of Lynparza enrolling 482 patients with advanced solid tumors who received Lynparza tablets 300 mg twice daily as monotherapy, 135 (28%) patients were aged ≥ 65 years. There appeared to be no major difference in the safety profile of patients treated with olaparib aged < 65 years versus ≥ 65 years, nor within the age categories of 65 to 74 years, 75 to 84 years. No patients were aged ≥ 85 years.

8.6 Hepatic Impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with mild hepatic impairment. A 15% increase in mean exposure (AUC) was observed in patients with mild hepatic impairment (based on Child-Pugh classification A) compared to patients with normal hepatic function. There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with mild renal impairment, but patients should be monitored closely for toxicity. A 24% increase in mean exposure (AUC) was observed in patients with mild renal impairment (CL_{cr} = 51-80 mL/min) compared to patients with normal renal function (CL_{cr}

>80 mL/min). A 44% increase in AUC was observed in patients with moderate renal impairment (CLcr 31-50 mL/min) compared to patients with normal renal function (CLcr >80 mL/min). For patients with moderate renal impairment, reduce the dose of Lynparza to 200 mg twice daily [see [Dosage and Administration \(2.6\)](#)]. There are no data in patients with severe renal impairment or end-stage disease (CLcr ≤30 mL/min) [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

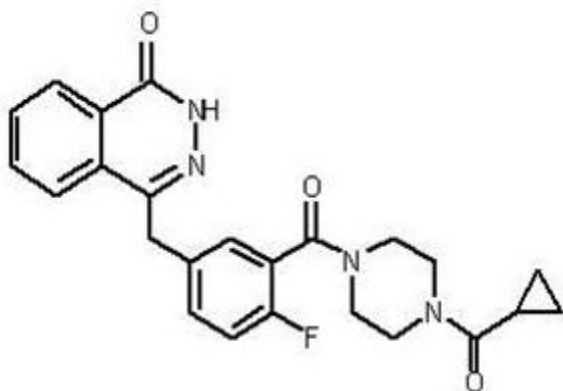
10 OVERDOSAGE

There is no specific treatment in the event of Lynparza overdose, and symptoms of overdose are not established. In the event of an overdose, physicians should follow general supportive measures and should treat the patient symptomatically.

11 DESCRIPTION

Olaparib is an inhibitor of the mammalian polyadenosine 5'-diphosphoribose polymerase (PARP) enzyme.

The chemical name is 4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one and it has the following chemical structure:



The empirical molecular formula for Lynparza is C₂₄H₂₃FN₄O₃ and the relative molecular mass is 434.46.

Olaparib is a crystalline solid, is non-chiral and shows pH-independent low solubility across the physiological pH range.

Lynparza tablets for oral administration contain 100 mg or 150 mg of olaparib. Inactive ingredients in the tablet core are copovidone, mannitol, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate. The tablet coating consists of hypromellose, polyethylene glycol 400, titanium dioxide, ferric oxide yellow and ferrousferrous oxide (150 mg tablet only).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lynparza is an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, including PARP1, PARP2, and PARP3. PARP enzymes are involved in normal cellular functions, such as DNA transcription and DNA repair. Olaparib has been shown to inhibit growth of select tumor cell lines *in vitro* and decrease tumor growth in mouse xenograft models of human cancer, both as monotherapy or following platinum-based chemotherapy. Increased cytotoxicity and anti-tumor activity following treatment with olaparib were noted in cell lines and mouse tumor models with deficiencies in BRCA and non-BRCA proteins involved in the homologous recombination repair (HRR) of DNA damage and correlated with platinum response. *In vitro* studies have shown that olaparib-induced cytotoxicity may involve inhibition of PARP enzymatic activity and increased formation of PARP-DNA complexes, resulting in DNA damage and cancer cell death.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of olaparib on cardiac repolarization was assessed in 119 patients following a single dose of 300 mg and in 109 patients following multiple dosing of 300 mg twice daily. No clinically relevant effect of olaparib on QT interval was observed.

12.3 Pharmacokinetics

Lynparza is available as a tablet and capsule formulation. The oral bioavailability of the tablet formulation is higher than the capsule formulation. Population pharmacokinetic analyses have shown that the steady state exposure (AUC) following 300 mg tablet twice daily was 77% higher compared to that following 400 mg capsule twice daily. The olaparib geometric mean AUC and C_{max} following a single 300 mg tablet dose were 42.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (n=204) and 5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=204), respectively, and the steady state geometric mean AUC and C_{max} following 300 mg tablet twice daily were 49.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (n=227) and 7.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=227), respectively. Olaparib showed time-dependent PK that the steady state clearance decreased by 15% after multiple dosing.

Absorption

Following oral administration of olaparib, absorption is rapid with median peak plasma concentrations typically achieved 1.5 hours after dosing. An AUC mean accumulation ratio of 1.8 is observed at steady state following multiple dosing of 300 mg tablets twice daily.

Systemic exposure (single dose AUC) to olaparib increases approximately proportionally with doses over the dose range of 25 mg to 450 mg, C_{max} increased slightly less than proportionally for the same dose range.

Co-administration of a high fat meal with olaparib slowed the rate (t_{max} delayed by 2.5 hours) of absorption, but did not significantly alter the extent of olaparib absorption (mean AUC increased by approximately 8%).

Distribution

Olaparib had a mean ($\pm$ standard deviation) apparent volume of distribution of 158 ± 136 L after a single 300 mg dose of olaparib. The *in vitro* protein binding of olaparib is approximately 82%.

Metabolism

In vitro, CYP3A4/5 were shown to be the enzymes primarily responsible for the metabolism of olaparib.

Following oral dosing of ^{14}C -olaparib to female patients, unchanged olaparib accounted for the majority of the circulating radioactivity in plasma (70%). It was extensively metabolized with unchanged drug accounting for 15% and 6% of radioactivity in urine and feces, respectively. The majority of the metabolism is attributable to oxidation reactions with a number of the components produced undergoing subsequent glucuronide or sulfate conjugation.

Excretion

A mean ($\pm$ standard deviation) terminal plasma half-life of 14.9 ± 8.2 hours and apparent plasma clearance of 7.4 ± 3.9 L/h were observed after a single 300 mg dose of olaparib.

Following a single dose of ^{14}C -olaparib, 86% of the dosed radioactivity was recovered within a 7-day collection period, 44% via the urine and 42% via the feces. The majority of the material was excreted as metabolites.

Drug Interactions

Based on the data from a drug-interaction trial (N=57), the AUC and C_{max} of olaparib increased by 170% and 42%, respectively, when olaparib was administered in combination with itraconazole, a strong CYP3A inhibitor. Simulations suggested that a moderate CYP3A inhibitor (fluconazole) may increase the AUC and C_{max} of olaparib by 121% and 14%, respectively.

Based on the data from a drug-interaction trial (N=22), the AUC and C_{max} of olaparib decreased by 87% and 71%, respectively, when olaparib was administered in combination with rifampicin, a strong CYP3A inducer. Simulations suggested that a moderate CYP3A inducer (efavirenz) may decrease the AUC and C_{max} of olaparib by approximately 60% and 31%, respectively.

In vitro studies have shown that olaparib is both an inhibitor and inducer of CYP3A and an inducer of CYP2B6. Olaparib is predicted to be a weak CYP3A inhibitor in humans. *In vitro* studies also indicated that olaparib is an inhibitor of UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K. The clinical relevance of these findings is unknown. *In vitro*, olaparib is a substrate of, and inhibits, the efflux transporter P-gp. The potential for olaparib to induce P-gp has not been evaluated.

Pharmacokinetics in Specific Populations

Hepatic Impairment

In a hepatic impairment trial, the mean AUC increased by 15% and the mean C_{max} by 13% when olaparib was dosed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A; N=9) compared with

patients with normal hepatic function (N=13). Mild hepatic impairment had no effect on the protein binding of olaparib and therefore total plasma exposure was representative of free drug. There are no data in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Renal Impairment

In a renal impairment trial, the mean AUC increased by 24% and C_{max} by 15%, when olaparib was dosed in patients with mild renal impairment (CLcr = 51-80 mL/min defined by the Cockcroft-Gault equation; N=13) and by 44% and 26%, respectively, when olaparib was dosed in patients with moderate renal impairment (CLcr = 31-50 mL/min; N=13), compared to those with normal renal function (CLcr $\geq$ 81 mL/min; N=12). There was no evidence of a relationship between the extent of plasma protein binding of olaparib and creatinine clearance. There are no data in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (CLcr $\leq$ 30 mL/min).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with olaparib.

Olaparib was clastogenic in an *in vitro* chromosomal aberration assay in mammalian Chinese hamster ovary (CHO) cells and in an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay. This clastogenicity is consistent with genomic instability resulting from the primary pharmacology of olaparib and indicates potential for genotoxicity in humans. Olaparib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) test.

In a fertility study, female rats received oral olaparib at doses of 0.05, 0.5, and 15 mg/kg/day for at least 14 days before mating through the first week of pregnancy. There were no adverse effects on mating and fertility rates at doses up to 15 mg/kg/day (maternal systemic exposures approximately 7% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose).

In a male fertility study, olaparib had no effect on mating and fertility in rats at oral doses up to 40 mg/kg/day following at least 70 days of olaparib treatment (with systemic exposures of approximately 5% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

The efficacy of Lynparza was investigated in two randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center studies in patients with recurrent ovarian cancers who were in response to platinum-based therapy.

SOLO-2

SOLO-2 (NCT01874353) was a double-blind, placebo-controlled trial in which patients (N=295) with germline *BRCA*-mutated (*gBRCAm*) ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer were randomized (2:1) to receive Lynparza tablets 300 mg orally twice daily or placebo until unacceptable toxicity or progressive disease. Randomization was stratified by response to last platinum chemotherapy (complete versus partial) and time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy

prior to enrollment (6-12 months versus > 12 months). All patients had received at least two prior platinum-containing regimens and were in response (complete or partial) to their most recent platinum-based regimen. All patients had a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutation as detected either by a local test (n= 236) or central Myriad CLIA test (n=59), subsequently confirmed by BRAC Analysis CDx (n= 286).

The major efficacy outcome was investigator-assessed progression-free survival (PFS) evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1. Additional endpoints included overall survival (OS).

The median age of patients treated with Lynparza was 56 years (range: 28 to 83) and 56 years (range: 39 to 78) among patients treated with placebo. ECOG performance score was 0 in 83% of patients receiving Lynparza and 78% of patients receiving placebo. Of all patients, 89% were White, 17% were enrolled in the U.S. or Canada, 47% were in complete response to their most recent platinum-based regimen, and 40% had a progression-free interval of 6-12 months since their penultimate platinum regimen. Prior bevacizumab therapy was reported for 17% of those treated with Lynparza and 20% of those receiving placebo. Approximately 44% of patients on the Lynparza arm and 37% on placebo had received three or more lines of platinum-based treatment.

SOLO-2 demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS in patients randomized to Lynparza as compared with placebo (Table 7 and Figure 1). Results from a blinded independent review were consistent. At the time of the analysis of PFS, overall survival (OS) data were not mature with 24% of events.

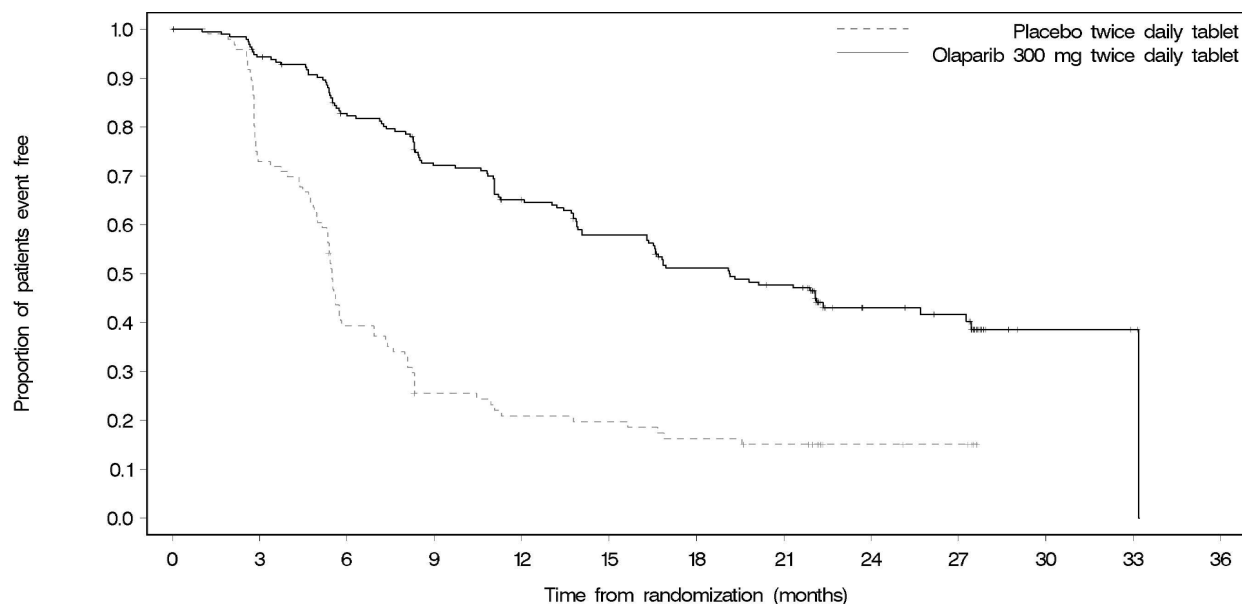
Table 7 Efficacy Results – SOLO-2 (Investigator Assessment)

	Lynparza tablets (n=196)	Placebo (n=99)
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	107 (54.6%)	80 (80.8%)
Median, months	19.1	5.5
Hazard ratio ^a (95% CI)	0.30 (0.22, 0.41)	
p-value ^b	<0.0001	

^a Hazard ratio from the stratified proportional hazards model, stratified by response to last platinum chemotherapy (complete versus partial) and time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy prior to enrollment.

^b The p-value is derived from a stratified log-rank test.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival – SOLO-2



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg twice daily tablet	196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0
Placebo twice daily tablet	99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0

Study 19

Study 19 (NCT00753545) was a double-blind, placebo-controlled trial in which patients (N=265) with platinum-sensitive ovarian cancer who had received 2 or more previous platinum-containing regimens were randomized (1:1) to receive Lynparza capsules 400 mg orally twice daily or placebo until unacceptable toxicity or progressive disease. Randomization was stratified by response to last platinum chemotherapy (CR versus PR), time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy (6-12 months versus > 12 months), and descent (Jewish versus non-Jewish). The major efficacy outcome measure of the study was investigator-assessed PFS evaluated according to RECIST, version 1.0.

The median age of patients treated with Lynparza (n=136) was 58 years (range: 21 to 89) and 59 years (range 33 to 84) among patients treated with placebo (n=129). ECOG performance status was 0 in 81% of patients receiving Lynparza and 74% of patients receiving placebo. Of all patients, 97% were White, 19% were enrolled in the US or Canada, 45% were in complete response following their most recent platinum chemotherapy regimen, and 40% had a progression-free interval of 6-12 months since their penultimate platinum. Prior bevacizumab therapy was reported for 13% of patients receiving Lynparza and 16% of patients receiving placebo. A retrospective analysis for germline BRCA mutation status, some performed

using the Myriad test, indicated that 36% (n=96) of patients from the ITT population had deleterious *gBRCA* mutation, including 39% (n=53) of patients on Lynparza and 33% (n=43) of patients on placebo.

Study 19 demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS in patients treated with Lynparza versus placebo (Table 8 and Figure 2).

Table 8 Efficacy Results - Study 19 (Investigator Assessment)

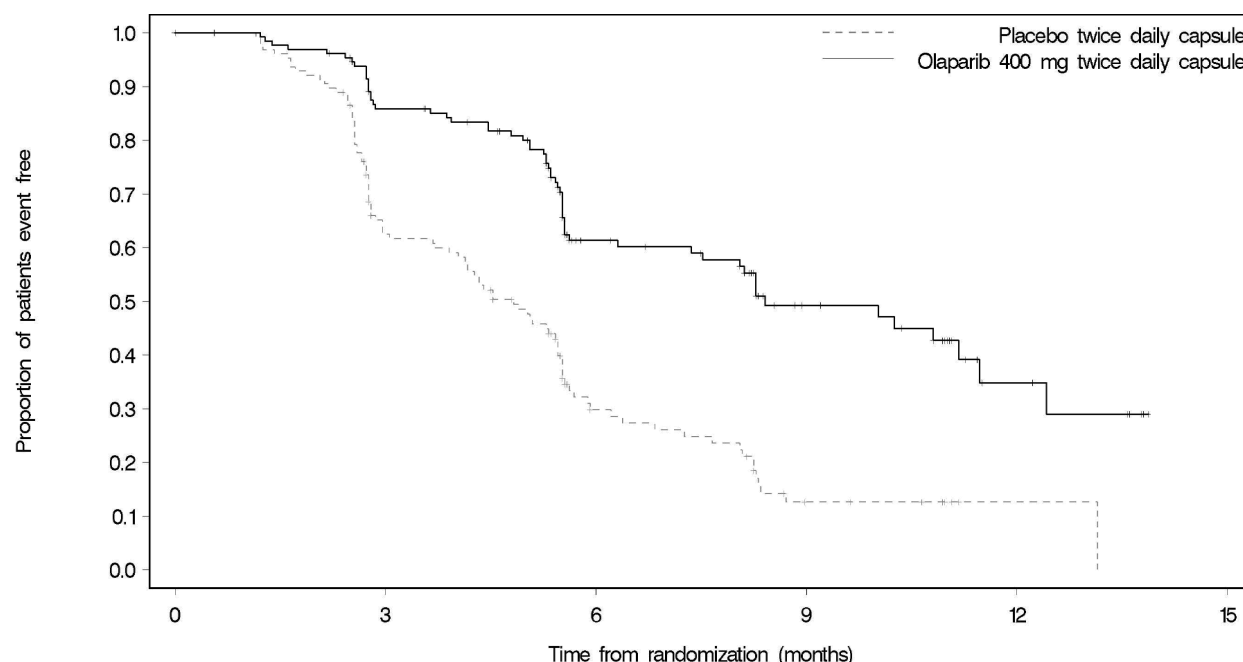
	Lynparza capsules (n=136)	Placebo (n=129)
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	60 (44%)	94 (73%)
Median, months	8.4	4.8
Hazard ratio ^a (95% CI)	0.35 (0.25, 0.49)	
p-value ^b	<0.0001	
Overall Survival ^c		
Number of events (%)	98 (72%)	112 (87%)
Median, months	29.8	27.8
Hazard ratio (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	

^a Hazard ratio is derived from a stratified proportional hazards model, stratified by response to last platinum chemotherapy, time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy and Jewish and non-Jewish descent.

^b The p-value is derived from a stratified log-rank test.

^c Without adjusting for multiple analyses.

Figure 2: Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival – Study 19



Number of patients at risk:

Olaparib 400 mg twice daily capsule	136	106	53	24	7	0
Placebo twice daily capsule	129	72	24	7	1	0

14.2 Advanced *gBRCA*-mutated Ovarian Cancer Treated with 3 or More Prior Lines of Chemotherapy

The efficacy of Lynparza was also investigated in a single-arm study of patients with deleterious or suspected deleterious *gBRCAm* advanced cancers. A total of 137 patients with measurable, advanced *gBRCAm* ovarian cancer treated with three or more prior lines of chemotherapy were enrolled. All patients received Lynparza capsules at a dose of 400 mg twice daily as monotherapy until disease progression or intolerable toxicity. Objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) were assessed by the investigator according to RECIST, version 1.0.

The median age of the patients was 58 years, the majority were White (94%) and 93% had an ECOG PS of 0 or 1. Deleterious or suspected deleterious *gBRCAm* status was verified retrospectively in 97% (59/61) of the patients for whom blood samples were available by the BRAC Analysis CDx™. Efficacy results are summarized in Table 9.

Table 9 Overall Response and Duration of Response in Patients with *gBRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer Who Received 3 or More Lines of Chemotherapy

	n=137
Objective Response Rate (95% CI)	34% (26, 42)
Complete Response	2%
Partial Response	32%
Median DOR in months (95% CI)	7.9 (5.6, 9.6)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Lynparza is available as 150 mg and 100 mg tablets.

- 150 mg tablets: green to green/grey, oval, bi-convex film-coated tablet, with debossment ‘OP150’ on one side and plain on the reverse, are available in:
 - Bottles of 60 tablets (NDC 0310-0679-60) and
 - Bottles of 120 tablets (NDC 0310-0679-12).
- 100 mg tablets: yellow to dark yellow, oval, bi-convex, film-coated tablet, with debossment ‘OP100’ on one side and plain on the reverse, are available in:
 - Bottles of 60 tablets (NDC 0310-0668-60) and
 - Bottles of 120 tablets (NDC 0310-0668-12).

16.2 Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store in original bottle to protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

- **Administration Instructions:** Inform patients that Lynparza should be taken twice daily with or without food. Instruct patients that if they miss a dose of Lynparza, they should take their next normal dose at the usual time. Swallow each tablet whole. Do not chew, crush, dissolve, or divide tablet. Do not take more than 4 tablets daily [see *Dosage and Administration (2.2)*]. Inform patients to avoid grapefruit, grapefruit juice, Seville oranges, and Seville orange juice while taking Lynparza [see *Drug Interactions (7.3)*].
- Inform patients **not** to substitute Lynparza tablets (100 mg and 150 mg) with Lynparza capsules (50 mg) on a milligram-to-milligram basis due to differences in the dosing and bioavailability of each formulation [see *Dosage and Administration (2.1)*].
- **MDS/AML:** Advise patients to contact their healthcare provider if they experience weakness, feeling tired, fever, weight loss, frequent infections, bruising, bleeding easily, breathlessness, blood in urine

or stool, and/or laboratory findings of low blood cell counts, or a need for blood transfusions. This may be a sign of hematological toxicity or a more serious uncommon bone marrow problem called ‘myelodysplastic syndrome’ (MDS) or ‘acute myeloid leukemia’ (AML) which have been reported in patients treated with Lynparza [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any new or worsening respiratory symptoms including shortness of breath, fever, cough, or wheezing [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].
- Embryo-Fetal Toxicity: Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the risk to a fetus and potential loss of the pregnancy [see [Use in Specific Populations \(8.1\)](#)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Lynparza and for 6 months after receiving the last dose [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#) and [Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)](#)].
- Lactation: Advise patients not to breastfeed while taking Lynparza and for one month after receiving the last dose [see [Use in Specific Populations \(8.2\)](#)].
- Nausea/Vomiting: Advise patients that mild or moderate nausea and/or vomiting is very common in patients receiving Lynparza and that they should contact their healthcare provider who will advise on available antiemetic treatment options.

Medication Guide
Lynparza (Lin-par-zah)
(olaparib)
tablets

What is the most important information I should know about Lynparza?

Lynparza may cause serious side effects, including:

Bone marrow problems called Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML). Some people who have ovarian cancer and who have received previous treatment with chemotherapy, radiotherapy or certain other medicines for their cancer have developed MDS or AML during treatment with Lynparza. MDS or AML may lead to death. If you develop MDS or AML, your healthcare provider will stop treatment with Lynparza.

Symptoms of low blood cell counts are common during treatment with Lynparza, but can be a sign of serious bone marrow problems, including MDS or AML. Symptoms may include:

- weakness
- weight loss
- fever
- frequent infections
- blood in urine or stool
- shortness of breath
- feeling very tired
- bruising or bleeding more easily

Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts:

- before treatment with Lynparza
- every month during treatment with Lynparza
- weekly if you have low blood cell counts that last a long time. Your healthcare provider may stop treatment with Lynparza until your blood cell counts improve.

Lung problems (pneumonitis). Tell your healthcare provider if you have any new or worsening symptoms of lung problems, including shortness of breath, fever, cough, or wheezing. Your healthcare provider may do a chest x-ray if you have any of these symptoms. Your healthcare provider may temporarily stop treatment or completely stop treatment if you develop pneumonitis. Pneumonitis may lead to death.

What is Lynparza?

Lynparza is a prescription medicine used for:

- the maintenance treatment of adults with ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer, when the cancer has come back. Lynparza is used after the cancer has responded to treatment with platinum-based chemotherapy.
- the treatment of adults who have a certain type of abnormal inherited BRCA gene advanced ovarian cancer, **and** have received treatment with 3 or more prior types of chemotherapy medicines. Your healthcare provider will perform a test to make sure that Lynparza is right for you.

It is not known if Lynparza is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking Lynparza?

Before you take Lynparza, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have lung or breathing problems
- have liver problems
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. Lynparza can harm your unborn baby and may cause loss of pregnancy (miscarriage).
 - If you are able to become pregnant, your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with Lynparza.
 - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception)

during treatment with Lynparza and for 6 months after receiving the last dose of Lynparza.

- Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if Lynparza passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with Lynparza and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking Lynparza and certain other medicines may affect how Lynparza works and may cause side effects.

How should I take Lynparza?

- Take Lynparza tablets exactly as your healthcare provider tells you.
- Your healthcare provider may temporarily stop treatment with Lynparza or change your dose of Lynparza if you experience side effects.
- Lynparza comes as tablets and capsules. Lynparza tablets and capsules are **not** the same. If your healthcare provider prescribes Lynparza tablets for you, **do not** take Lynparza capsules. **Do not** take more than 4 Lynparza tablets in 1 day. If you have any questions about Lynparza, talk to your healthcare provider or pharmacist.
- Take Lynparza by mouth 2 times a day.
- Each dose should be taken about 12 hours apart.
- Swallow Lynparza tablets whole. Do not chew, crush, dissolve, or divide the tablets.
- Take Lynparza with or without food.
- If you miss a dose of Lynparza, take your next dose at your usual scheduled time. Do not take an extra dose to make up for a missed dose.
- If you take too much Lynparza, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking Lynparza?

- Avoid grapefruit, grapefruit juice, Seville oranges and Seville orange juice during treatment with Lynparza since they may increase the level of Lynparza in your blood.

What are the possible side effects of Lynparza?

Lynparza may cause serious side effects.

See “What is the most important information I should know about Lynparza?”

The most common side effects of Lynparza are:

• nausea or vomiting. Tell your healthcare provider if you get nausea or vomiting. Your healthcare provider may prescribe medicines to treat these symptoms.	• changes in the way food tastes
• tiredness or weakness	• loss of appetite
• diarrhea	• low number of red or white blood cells
• headache	• mouth sores
• changes in kidney function blood test	• respiratory infections
• low number of platelets	

These are not all the possible side effects of Lynparza.
Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Lynparza?

- Store Lynparza at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store Lynparza in the original bottle to protect it from moisture.

Keep Lynparza and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of Lynparza

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Lynparza for a condition for which it was not prescribed. Do not give Lynparza to other people, even if they have the same symptoms you have. It may **harm** them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about Lynparza that is written for health professionals.

What are the ingredients in Lynparza?

Active ingredient: olaparib

Inactive ingredients:

Tablet contains: copovidone, mannitol, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate

Tablet coating contains: hypromellose, polyethylene glycol 400, titanium dioxide, ferric oxide yellow and ferrousferrous oxide (150 mg tablet only)

Lynparza is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2017

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.Lynparza.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 8/2017





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

▼

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表

リムパーザ[®]錠

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

目次	頁
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表.....	3

表目次

表 1	同種同効品一覧.....	4
-----	--------------	---

1.7 同種同効品一覧表
一般名：オラパリブ

1.7.1 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、アバスチン[®]点滴静注用の情報を表 1 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

最新の添付文書を参照すること

表 1 同種同効品一覧

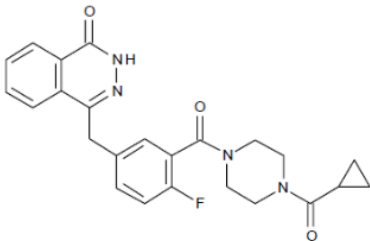
一般的名称	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
販売名	リムパーザ [®] 錠 100 mg リムパーザ [®] 錠 150 mg	アバスチン [®] 点滴静注用 100mg/4 mL アバスチン [®] 点滴静注用 400mg/16mL
会社名	アストラゼネカ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	－	2007 年 4 月 18 日
規制区分	処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質である。
剤型・含量	リムパーザ [®] 錠 100 mg：黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠、1 錠中オラパリブとして 100 mg 含有 リムパーザ [®] 錠 150 mg：緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠、1 錠中オラパリブとして 150 mg 含有	注射剤（バイアル） アバスチン [®] 点滴静注用 100mg/4 mL：1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え） ^{注 3）} として 100mg 含有 アバスチン [®] 点滴静注用 400mg/16mL：1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え） ^{注 3）} として 400mg 含有 注 3） 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。
効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法	・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ・扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・卵巣癌 ・進行又は再発の子宮頸癌 ・手術不能又は再発乳癌 ・悪性神経膠腫
用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
		内注射する。投与間隔は3週間以上とする。 ○ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌／卵巢癌／進行又は再発の子宮頸癌 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。 ○ 手術不能又は再発乳癌 ・パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 ○ 悪性神経膠腫 ・通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。 2. 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (2) 手術不能又は再発乳癌の場合 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。 3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER 2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。 (3) 悪性神経膠腫の場合 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。 (4) 卵巢癌の場合 1) FIGO StageⅢ以上の卵巢癌患者に投与すること。

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）																			
		2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 (5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。																			
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。 2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。 副作用発現時の用量調節基準 <table><tr><th>副作用</th><th>程度*</th><th>処置</th><th>再開時の投与量</th></tr><tr><td>貧血</td><td>ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合</td><td>ヘモグロビン値 ≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。</td><td>1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。</td></tr><tr><td>好中球減少</td><td>Grade 3 又は 4 の場合</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</td><td>3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。</td></tr><tr><td>血小板減少</td><td>Grade 3 又は 4 の場合</td><td>Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。</td><td rowspan="2">減量せずに投与する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade 3 又は 4 の場合</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</td></tr></table> * : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。 3. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照] 4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。	副作用	程度*	処置	再開時の投与量	貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	ヘモグロビン値 ≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。	好中球減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。	血小板減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。	減量せずに投与する。	上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、進行又は再発の子宮頸癌の場合、本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。 (5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。 (6) 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）。 (7) 進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。 (8) 注射液の調製法及び点滴時間 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。初回投与時は 90 分かけて点滴静
副作用	程度*	処置	再開時の投与量																		
貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	ヘモグロビン値 ≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。																		
好中球減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。																		
血小板減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。	減量せずに投与する。																		
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。																			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
		注する（「適用上の注意」の項参照）。 2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。
警告	本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。 (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。 (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
		報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。 6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血拴塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血拴塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 7. 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 喀血（2.5mL 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における使用経験はない。（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス（CrCL）：30 mL/min 以下）患者における使用経験はない。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (3) 脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕 (4) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕 (5) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕 (6) 血拴塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
		栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。] (7) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕 (8) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髓抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕	2. 重要な基本的注意 (1) ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。 (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、【薬物動態】の項参照）。 (3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認めら

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）									
		れた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。 また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。									
	3. 相互作用 本剤は、主に CYP3A により代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td> 強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ポリコナゾール等 中程度の CYP3A 阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等 </td><td> 副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕 </td><td> これらの薬剤等の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。 </td></tr> <tr> <td>グレープフルーツ含有食品</td><td>本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。</td><td></td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ポリコナゾール等 中程度の CYP3A 阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤等の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。	グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。		—
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ポリコナゾール等 中程度の CYP3A 阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤等の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。									
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。										

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
	CYP3A 誘導剤 リファンピシ ン カルバマゼピ ン フェノバルビ タール フェニトイン セイヨウオト ギリソウ（St. John's Wort）含 有食品等	これらの薬 剤等の CYP3A 誘導 作用によ り、本剤の 代謝活性が 誘導される ため、本剤 の血中濃度 が低下する 可能性があ る。
	4. 副作用 BRCA 遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例（日本人 8 例を含む）中 180 例（92.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 130 例（66.7%）、貧血 76 例（39.0%）、疲労 58 例（29.7%）、嘔吐 50 例（25.6%）、無力症 47 例（24.1%）、味覚異常 45 例（23.1%）等であった。（承認時） 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験において、本剤が投与された 136 例中 122 例（89.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 87 例（64.0%）、疲労 59 例（43.4%）、嘔吐 29 例（21.3%）等であった。（承認時） 副作用の頻度については、国際共同第 III 相試験及び海外第 II 相試験の併合解析に基づき記載した。 (1) 重大な副作用 1) 骨髄抑制：貧血（29.3%）、好中球減少（9.7%）、白血球減少（9.4%）、血小板減少（8.8%）、リンパ球減少（2.4%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場	3. 副作用 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 31 例、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24 例、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 7 例の計 3,140 例注 4）中 2,112 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 777 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 564 例（18.0%）、神経毒性 500 例（15.9%）、疲労・倦怠感 487 例（15.5%）、食欲減退 465 例（14.8%）、悪心 447 例（14.2%）、口内炎 369 例（11.8%）、脱毛症 341 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.4%）、尿蛋白陽性 328 例（10.4%）、感染症 314 例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（1.8%）：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ				ペバシズマブ（遺伝子組換え）
	合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。				
	(2) その他の副作用				
		10%以上	1%～10%未満	1%未満	
	皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎	
	精神神経系	頭痛	浮動性めまい		
	呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
	消化器	悪心（65.6%）、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常	腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛		
	全身	疲労・無力症（50.5%）			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加		
					腫、咽頭浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
					2) 消化管穿孔（0.9%）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。
					3) 瘻孔（0.3%）：消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腔瘻（直腸腔瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。
					4) 創傷治癒遅延：創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
					5) 出血（19.4%）：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。
					6) 血栓塞栓症：脳血管発作（頻度不明 ^{注 5)} ）、一過性脳虚血発

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
		作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明^{注5）}）、脑梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。 7) 高血圧性脳症（頻度不明^{注5）}）、高血圧性クリーゼ（頻度不明^{注5）}）：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。 8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9) ネフローゼ症候群（0.1%未満）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 骨髄抑制：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）								
		11) 感染症（10.0%）：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明^{注5)}）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 12) うっ血性心不全（0.1%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。 13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 血栓性微小血管症（頻度不明^{注5)}）：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。 注5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。 (2) その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5%以上又は 頻度不明</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>神経毒性（末梢性感覚ニュー</td><td>味覚異常、頭痛、不眠症、</td><td>神経痛、体位性めまい、不安、</td></tr></table>		5%以上又は 頻度不明	1～5%未満	1%未満	精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニュー	味覚異常、頭痛、不眠症、	神経痛、体位性めまい、不安、
	5%以上又は 頻度不明	1～5%未満	1%未満							
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニュー	味覚異常、頭痛、不眠症、	神経痛、体位性めまい、不安、							

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）			
			ーロパシー、 末梢性運動ニ ューロパシ ー、感覚神経 障害等） (15.9%)	浮動性めまい	嗅覚錯誤、失 神、痙攣、傾 眠、構語障害
		消化器	食欲減退 (14.8%)、悪 心（14.2%）、 口内炎 (11.8%)、下 痢、嘔吐、便秘、胃腸障害 ^{注6)}	腹痛、歯肉 炎、口唇炎、 胃不快感	歯周病、消化不 良、胃炎、消化 管潰瘍、歯痛、 痔核、腸炎、歯 肉痛、齦歯、逆 流性食道炎、腸 閉塞、胃腸炎、 舌炎、肛門周囲 痛、歯の脱落
		泌尿器	尿蛋白陽性 (10.4%)	尿中血陽性	BUN 増加、血 中クレアチニン 増加
		肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 増加、 LDH 増加等)	血中ビリルビ ン増加	
		血液・凝固		リンパ球数減 少、フィブリ ン D ダイマー 増加	INR 増加、フィ ブリノゲン増 加、白血球数増 加、APTT 延 長、好中球数増 加、プロトロン ビン時間延長
		心・血管系	高血圧 (18.0%)、上 室性頻脈 ^{注6)}		動悸、洞性頻脈

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）			
		皮膚	脱毛症（10.9%）、発疹、皮膚変色 ^{注6)} 、剥脱性皮膚炎 ^{注6)}	色素沈着、爪の障害、手足症候群、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
		筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛
		呼吸器	肺高血圧症 ^{注6)}	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症
		眼	眼障害 ^{注6)}		結膜炎、流涙増加、霧視
		代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）			
		そ の 他	疲労・倦怠感（15.5%）、発熱、蜂巣炎 ^{注6）} 、鼻中隔穿孔 ^{注6）} 、卵巣機能不全（無月経等） ^{注6）} 、骨盤痛 ^{注6）}	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、AI-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、带状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染
		注6） 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。			
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	4. 高齢者への投与 海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。			
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること〔本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）										
	に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。 [妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性（眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等）が報告されている。] (2) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。 [本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]	められた」（「その他の注意」の項参照）。 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低 6 カ月間は授乳しないことが望ましい〔ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある〕（「その他の注意」の項参照）。										
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。 (2) 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。										
	—	7. 過量投与 ヒトで検討された最高用量である 20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。										
	8. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。 《必要抜き取り量計算式》 抜き取り量（mL）＝体重（kg）×1 回投与量（mg/kg）／25（mg/mL） <table><tr><th>1 回投与量</th><th>必要抜き取り量（mL）計算式</th></tr><tr><td>5 mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.2（mL/kg）</td></tr><tr><td>7.5mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.3（mL/kg）</td></tr><tr><td>10mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.4（mL/kg）</td></tr><tr><td>15mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.6（mL/kg）</td></tr></table> 2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の	1 回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式	5 mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.2（mL/kg）	7.5mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.3（mL/kg）	10mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.4（mL/kg）	15mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.6（mL/kg）
1 回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式											
5 mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.2（mL/kg）											
7.5mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.3（mL/kg）											
10mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.4（mL/kg）											
15mg/kg	抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.6（mL/kg）											

1.7 同種同効品一覧表

一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
		減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。 2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。
	9. その他の注意 (1) 国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。 (2) 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる <i>in vitro</i> 染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた。	9. その他の注意 (1) ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。 (2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週 1 回又は週 2 回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。 (3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG 妊娠検査陰性で 3 カ月以上継続する無月経かつ FSH$\geq$30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。 (4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。 (5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている^{1, 2, 3)}。
作成年月日	2017 年 11 月	2016 年 5 月改訂（第 17 版）
再審査 再評価	—	—

1.7 同種同効品一覧表
一般名：オラパリブ

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
年月日		
備考	－	－

1.8 添付文書（案）

リムパーザ[®]錠

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

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	5
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.2.1 用法・用量（案）.....	5
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	6
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.4 添付文書（案）.....	14

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero to infinity (for HRQoL analyses, AUC is defined as “area under the curve”) : 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under plasma concentration-time curve during any dosing interval at steady state : 定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BRACAnalysis CDx [®]	The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility : Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation (QSR) 準拠施設で実施する、 <i>BRCA1</i> 及び <i>BRCA2</i> 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
<i>BRCA</i>	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised) : 乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
CCDS	Company core data sheet : 企業中核データシート
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL/F (CL _{ss} /F)	Apparent plasma clearance (at steady state) : 経口クリアランス（定常状態における経口クリアランス）
C _{max} (C _{ss,max})	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度（定常状態における最高血漿中濃度）
CrCL	Creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CYP	Cytochrome P450 : シトクロム P450
g <i>BRCA</i>	Germline <i>BRCA</i> : 生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺伝子
HR	Hazard ratio : ハザード比
PARP	Polyadenosine 5'diphosphoribose polymerase : ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic : 生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic : 薬力学
PFS	Progression-free survival : 無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic : 薬物動態
t _{1/2}	Half life : 消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration : 最高血漿中濃度到達時間
V _z /F	Apparent volume of distribution during terminal phase after non-intravenous administration : 終末相における見かけの分布容積

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）及び効能・効果に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

【効能・効果】

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 白金製剤感受性の再発例を対象とすること。
2. 直近の白金製剤を含む化学療法終了後に奏効を示している患者を対象とすること。
3. *BRCA* 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された検査方法を用いて測定すること。
4. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

2つの臨床試験（試験 D0816C00002（SOLO2 試験）及び試験 D0810C00019（試験 19））で得られたデータを総合すると、生殖細胞系列乳癌感受性遺伝子（*gBRCA*）変異陽性の白金製剤感受性卵巣癌患者の維持療法におけるオラパリブの明確なベネフィットが示された。SOLO2 試験では、白金製剤による奏効も含めた白金製剤感受性を有する *BRCA* 変異陽性患者を、オラパリブによるポリアデノシン 5'二リン酸（ADP）リボースポリメラーゼ（PARP）阻害の対象とした。本集団では、病勢進行又は死亡のリスクが 70%低下し（ハザード比 [HR] 0.30; 95%信頼区間 [CI] 0.22~0.41; $p<0.0001$ ）、維持療法が行われなかった場合と比較して無増悪生存期間（PFS）が中央値で 13.6 カ月延長した（オラパリブの PFS 中央値 19.1 カ月に対しプラセボ 5.5 カ月）。試験 19 では、白金製剤感受性で白金製剤に対し奏効を示す高悪性度漿液性卵巣癌患者をオラパリブによる PARP 阻害の対象としたが、試験 19 において、最大の PFS 延長が認められたのは、*gBRCA* 変異陽性部分集団であった。*gBRCA* 変異陽性のサブグループでは、病勢進行又は死亡のリスクが 83%低下し（HR 0.17; 95% CI 0.09~0.31; $p<0.00001$ [両側]）、オラパリブ群及びプラセボ群の PFS 中央値はそれぞれ 11.2 カ月と 4.1 カ月であった。

オラパリブの重要な特定されたリスクの大半は軽度又は中等度のもので、減量や投与中止を要するものではなかった。維持療法としてのオラパリブは、耐性により PARP 阻害効果が限定される前の疾患早期に用いれば、疾患の経過を変える可能性がある。カプセル剤による維持療法を受けている患者の長期間の追跡において、*gBRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者の 24.5%までが 2 年以上、9.4%までが 6 年以上、オラパリブを継続し次の治療に移行していないことが示されており、オラパリブが維持療法における長期投与に適していることが安全性データから確認されている。また、SOLO2 試験の日本人患者における有効性の結果において、全体集団

と概ね一貫性がみられたことから、**gBRCA** 変異陽性白金製剤感受性再発卵巣癌において得られたオラパリブの有効性のベネフィットは、日本人患者においても同様に期待できると考える。

以上より、**gBRCA** 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者において、オラパリブのリスクベネフィットは良好であり、疾患早期にオラパリブを投与し化学療法による後治療を要するまでの期間を延長させる機会を提供できると考える。

したがって、予定効能・効果を「**BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌」と設定した。

なお、効能・効果は、承認審査の過程において「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」となった。

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

効能・効果に関連する使用上の注意（案）（1.8.1.1項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

1. 本剤により期待される効果が得られると考えられる患者（白金製剤感受性再発卵巣癌患者）を適切に選択できるように設定した。
2. 本剤により期待される効果が得られると考えられる患者（白金製剤を含む化学療法を最低2レジメン終了しており、直近の白金製剤を含む化学療法レジメンに対して奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している患者）を適切に選択できるように設定した。
3. 本剤により期待される効果を得るためには、**BRCA** 遺伝子変異陽性を、本邦で承認された適切な検査により確認することが重要であると考え設定した。
4. 適応患者の選択を行う上で、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解することが重要であると考え設定した。

なお、効能・効果に関連する使用上の注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

【用法・用量】

通常、成人にはオラパリブとして 300 mg（150 mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 白金製剤を含む化学療法終了後に本剤を維持療法として単独投与すること。
2. 本剤の投与開始時に 300 mg を投与する際には 150 mg 錠 2 錠を使用し、100 mg 錠は減量時にのみ使用すること。
3. 副作用が発現した場合は、必要に応じて休薬又は減量すること。副作用により、本剤を減量する場合には、250 mg（100 mg 錠及び 150 mg 錠各 1 錠）1 日 2 回に減量し、その後必要であれば 200 mg（100 mg 錠 2 錠）1 日 2 回に減量すること。
4. 中等度の腎機能障害のある患者に投与する際には、200 mg（100 mg 錠 2 錠）1 日 2 回への減量を考慮すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
5. 強力な CYP3A 阻害剤を併用する際には 100 mg（100 mg 錠 1 錠）1 日 2 回への減量を、中程度の CYP3A 阻害剤を併用する際には 150 mg（150 mg 錠 1 錠）1 日 2 回への減量を考慮すること。〔「相互作用」、「薬物動態」の項参照〕
6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

評価資料の SOLO2 試験で用いるオラパリブ（錠剤）の用法・用量は、試験 24 の結果に基づき選択された。試験 24 では、オラパリブの錠剤とカプセル剤の相対バイオアベイラビリティを検討した。錠剤投与時のオラパリブの推奨用量は 300 mg 1 日 2 回と設定された。これは、本用法・用量でオラパリブを投与した際に、カプセル剤 400 mg 1 日 2 回と同程度の腫瘍縮小率を示すという、予め設定された有効性の基準を満たしており、かつ忍容性のプロファイルがカプセル剤と同様であったためである（第 5 部 3.1.2 項、試験 24 の治験総括報告書、7.1.1 項及び 8 項）。試験 24 において錠剤を投与された患者では、カプセル剤を投与された患者と比較してオラパリブの曝露量が高かった。

SOLO2 試験からは、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回投与によりオラパリブの良好なベネフィットリスクを示す臨床データが得られた。

臨床及び非臨床試験の評価結果から、錠剤投与時に高い曝露量が得られるが、カプセル剤投与時に比べ安全性の懸念が高まることはなかった。また、母集団薬物動態解析では、曝露量とヘモグロビン減少の間に関連性は認められたが、その他に曝露量と安全性の間に明らかな関連性は認められなかった。曝露量とヘモグロビンの関係は、ヘモグロビン生産速度に AUC が線形的に影響する間接反応モデルで表された。非臨床薬物動態（PK）/薬力学（PD）モデリングにおいて、曝露量とヘモグロビン減少に関する安全性との間に関連性が認められたが、貧血により治療中止になることは稀であり、300 mg の用量（錠剤）において発現した貧血は臨床的に許容可能であり、管理可能であると考えられた。

SOLO2 試験におけるオラパリブ錠（300 mg 1 日 2 回）の安全性プロファイルは、試験 19 におけるカプセル剤（400 mg 1 日 2 回）において認められた安全性プロファイル、さらに錠剤及びカプセル剤のそれぞれの併合データセットにおいて確認された安全性プロファイルと、概して一貫していた。また、試験 19 におけるカプセル剤の安全性データは、バイオマーカーにより層別し、いずれのサブグループにおいても同様であった。

日本人患者における曝露量（D081BC00001 試験）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にあった。また、日本人患者における 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 t_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 、CL/F 及び Vz/F）及び 300 mg 1 日 2 回投与後の薬物動態パラメータ（ $C_{ss,max}$ 、AUC_{ss} 及び CL_{ss}/F）も同量を投与した欧米人患者における値と同程度であった（第 2 部 7.2 項、表 5 及び表 6 参照）。母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02 及び Olaparib-MS-03）では解析対象は主に白人であったが、人種は有意な共変量ではなかった（第 2 部 7.2.3.2.1 項）。試験 19、SOLO2 試験のいずれにおいても、有効性、安全性の結果に人種による違いはみられなかった。日本人患者が参加した SOLO2 試験においても、日本人集団と全体集団の有効性、安全性に一貫性がみられている。これらの結果より、人種による用量調節の必要はないと考えられた。

また、SOLO2 試験における主な有害事象はオラパリブの休薬や減量、または治療介入により管理が可能であり、結果として SOLO2 試験全体として良好な有効性及び安全性が示された。

上記のデータを総合的に評価すれば、オラパリブ 300 mg 1 日 2 回は、BRCA 変異を有する白金製剤感受性の再発卵巣癌患者に対する維持療法としてのオラパリブの推奨用量として適切であると考えられる。

したがって、予定用法・用量を「通常、成人にはオラパリブとして 300 mg（150 mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

なお、用法・用量は、承認審査の過程において「通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」となった。

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意（案）（1.8.2.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

1. SOLO2 試験で検証された用法（白金製剤を含む化学療法終了後に本剤を維持療法として単独投与する）に則って本剤を適切に投与する必要があると考え設定した。
2. 100 mg 錠は 150 mg 錠に比べ、*in vitro* 溶出試験において速やかな溶出を示し、ヒトに投与したときの吸収速度も速い（用量補正した C_{max} が高い）ことが示されており（第 2 部 7.1.3.1.3.3.3 項及び 7.1.3.1.3.3.4 項参照）、かつヒト生物学的同等性試験を実施していないことから、150 mg 錠と 100 mg 錠との間での互換使用は適切ではないと考える。よって、SOLO2 試験と同様に市販後の実臨床においても、300 mg 1 日 2 回投与では 150 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回服用し、100 mg 錠は減量の際にのみ用いるよう注意喚起する必要があると考え設定した。
3. SOLO2 試験において、当該注意喚起と同様の休薬・減量基準が設定され、同試験における主な有害事象がオラパリブの休薬や減量、または治療介入により管理が可能であったことから、同試験における休薬・減量基準に準じて設定した。
4. 中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス [CrCL] 31～50 mL/min）では、腎機能正常患者に比べてオラパリブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 26% 及び 44% 上昇した。そのため、中等度腎機能障害患者では、オラパリブの開始用量を 200 mg 1 日 2 回（1 日用量 400 mg）に減量することが推奨されることから設定した。
5. オラパリブとイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）を併用した場合、単独投与時に比べてオラパリブの C_{max} は 42%、AUC は 170% 増加した。中程度及び弱い CYP3A 阻害剤併用による影響を生理学的薬物速度論（PBPK）に基づくモデル解析より予測したところ、中程度の CYP3A 阻害剤併用によりオラパリブの消失は有意な影響を受ける。したがって、

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合、強い CYP3A 阻害剤併用時はオラパリブの用量を 100 mg 1 日 2 回（1 日用量 200 mg）に減量し、中程度の CYP3A 阻害剤併用時はオラパリブの用量を 150 mg 1 日 2 回（1 日用量 300 mg）に減量することが推奨されることから設定した。

6. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。

なお、用法・用量に関連する使用上の注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	ヘモグロビン値 ≥ 9 g/dl に回復するまで最大 4 週間休薬する。	1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。 2 回目の再開の場合、250 mg 1 日 2 回で投与する。
好中球減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2 回で投与する。
血小板減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

3. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]
4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠			
【警告】 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。			【警告】 本剤の投与に際し、がん化学療法に対する十分な知識と経験が必要であるため、他の抗癌剤の使用上の注意の記載に準じて記載した。			
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者			【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の有効成分及び添加物に過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。			
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における使用経験はない。（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全（クレアチニンクリアランス（CrCL）：30 mL/min 以下）患者における使用経験はない。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕			1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者を対象としたデータが得られていないことから設定した。 (2) 腎機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量の増加が認められたこと、及び重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者を対象としたデータが得られていないことから設定した。			
2. 重要な基本的注意 貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕			2. 重要な基本的注意 重大な副作用を防止する上で、本剤投与開始前及び投与中に定期的な検査を実施し患者の状態の観察することが重要であると考え、企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。			
3. 相互作用 本剤は、主に CYP3A により代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	3. 相互作用 海外における薬物相互作用試験の結果に基づき、CCDS 及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日事務連絡）を参考に設定した。なお、それぞれの代表的な薬剤は、臨床試験において試験成績が得られている薬剤及び上記ガイドラインに記載のある薬剤を参考に、選択した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				

強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ボリコナゾール等 中程度の CYP3A 阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強い CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤等の CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。	
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。		
CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）含有食品等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤等の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
4. 副作用 BRCA 遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例（日本人 8 例を含む）中 180 例（92.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 130 例（66.7%）、貧血 76 例（39.0%）、疲労 58 例（29.7%）、嘔吐 50 例（25.6%）、無力症 47 例（24.1%）、味覚異常 45 例（23.1%）等であった。（承認時） 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とし		4. 副作用 副作用概要は、国際共同第 III 相試験及び海外第 II 相試験において発現した副作用（治験担当医師により治験薬との関連性があると判断された事象）を、頻度の高い順に記載した。 なお、「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載の各事象の頻度は、国際共同第 III 相試験及び海外第 II 相試験で報告されている有害事象のうち、医師の因果関係評価において本剤	

た海外第Ⅱ相試験において、本剤が投与された136例中122例（89.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例（64.0%）、疲労59例（43.4%）、嘔吐29例（21.3%）等であった。（承認時） 副作用の頻度については、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の併合解析に基づき記載した。 (1) 重大な副作用 1) 骨髄抑制：貧血（29.3%）、好中球減少（9.7%）、白血球減少（9.4%）、血小板減少（8.8%）、リンパ球減少（2.4%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%~10%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>過敏症、皮膚炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心（65.6%）、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常</td><td>腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛</td><td></td></tr><tr><td>全身</td><td>疲労・無力症（50.5%）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>クレアチニン増加</td><td>平均赤血球容積（MCV）増加</td></tr></table>		10%以上	1%~10%未満	1%未満	皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎	精神神経系	頭痛	浮動性めまい		呼吸器		咳嗽、呼吸困難		消化器	悪心（65.6%）、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常	腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛		全身	疲労・無力症（50.5%）			その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加	との因果関係が否定できない事象から算出した各試験の頻度の併合解析結果に基づき記載した。 (1) 重大な副作用 1) 本剤の主な毒性標的器官が骨髄であることが確認されており、臨床試験においてグレード3以上の副作用が累積していることから設定した。 2) 国内外の臨床試験（併用療法を含む）において、医師の評価により本剤との因果関係が否定できない重篤な（死亡を含む）症例報告があったことから設定した。 (2) その他の副作用 本申請における評価試験である国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の併合解析に基づき、5%以上の発現率で認められた事象及びCCDSに記載のある事象をすべて記載した。
	10%以上	1%~10%未満	1%未満																										
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎																										
精神神経系	頭痛	浮動性めまい																											
呼吸器		咳嗽、呼吸困難																											
消化器	悪心（65.6%）、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常	腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛																											
全身	疲労・無力症（50.5%）																												
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加																										
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与する必要がある、また、臨床試験におい																												

	て、75 歳以上の高齢者における本剤の使用経験が限られていることから設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書記載要領を参考とした。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。〔妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性（眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等）が報告されている。〕 (2) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤の動物実験の結果より、胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されていることから、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書記載要領を参考とした。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 18 歳未満の患者における使用経験がないことから設定した。なお記載は、医療用医薬品の添付文書記載要領を参考とした。
8. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8. 適用上の注意 平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。
9. その他の注意 (1) 国内外の臨床試験等において、骨髓異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。 (2) 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる <i>in vitro</i> 染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髓小核試験で経口投与後に小核誘発作	9. その他の注意 薬剤との関連性は明確ではないものの、本剤を用いた臨床試験、遺伝毒性試験において認められた重要な情報を提供する必要があると考え設定した。

1.8 添付文書（案）
一般名：オラバリブ

用が認められた。	
----------	--

1.8 添付文書（案）
一般名：オラバリブ

1.8.4 添付文書（案）

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存。防湿のためPTP包装の
まま保存すること。
使用期限：外箱等に表示

抗悪性腫瘍剤／
ポリ(アデノシン5' ニリン酸)リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤

リムパーザ®錠 100mg
リムパーザ®錠 150mg

オラパリブ錠
Lynparza® Tablets 100mg・150mg

日本標準商品分類番号
874291

	錠100mg	錠150mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2014年12月	

【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
成分・含量 (1錠中)	オラパリブ100mg	オラパリブ150mg
添加物	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	コポリビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

2. 性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
剤形	黄色～暗黄色のフィルムコーティング錠	緑色～灰緑色のフィルムコーティング錠
外形：表面		
外形：裏面		
外形：側面		
長径	約14.7mm	約14.7mm
短径	約7.6mm	約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.8mm
重量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP100	OP150

【効能・効果】

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^(注)	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade3又は4の場合	ヘモグロビン値 $\geq 9\text{g/dl}$ に回復するまで最大4週間休薬する。	・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	

(注) GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) 患者における使用経験はない。] (「薬物動態」の項参照)
 - 腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全 (クレアチニンクリアランス (CrCL) : 30mL/min以下) 患者における使用経験はない。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- 重要な基本的注意
貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (「重大な副作用」の項参照)
- 相互作用
本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。 (「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール インジナビル リトナビル ボリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 (「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤等のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 〔「薬物動態」の項参照〕	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

BRC4遺伝子変異陽性で白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤が投与された195例（日本人8例を含む）中180例（92.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心130例（66.7%）、貧血76例（39.0%）、疲労58例（29.7%）、嘔吐50例（25.6%）、無力症47例（24.1%）、味覚異常45例（23.1%）等であった。（承認時）

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験において、本剤が投与された136例中122例（89.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例（64.0%）、疲労59例（43.4%）、嘔吐29例（21.3%）等であった。（承認時）

副作用の頻度については、国際共同第III相試験及び海外第II相試験の併合解析に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制：貧血（29.3%）、好中球減少（9.7%）、白血球減少（9.4%）、血小板減少（8.8%）、リンパ球減少（2.4%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心（65.6%）、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常	腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症（50.5%）		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。〔妊婦における使用経験はない。ラットを用いた動物実験において、臨床曝露量を下回る用量で胚・胎児死亡及び催奇形性（眼球異常、椎骨及び肋骨の欠損等）が報告されている。〕
- (2) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

- (1) 国内外の臨床試験等において、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いるin vitro染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における血漿中濃度²⁾

1) 単回投与

固形癌患者（7例）に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

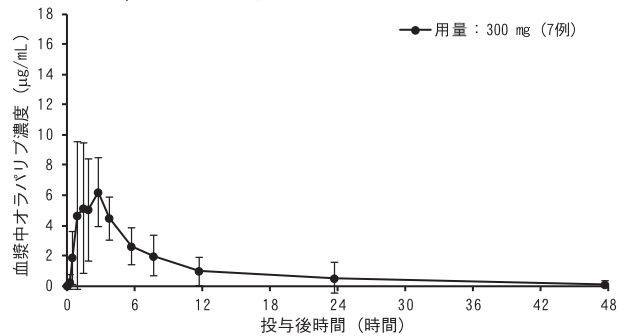


図 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（算術平均値±標準偏差）

表 日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)※	AUC (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
7例	8.14±2.91	1.98 (1.00～3.00)	54.4±37.5	9.43±2.86

※中央値（範囲）

2) 反復投与

固形癌患者（9例）に本剤200mg^{注)}及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、300mg投与時におけるAUC_(0-12時間)の累積係数は約1.8であった。

注) 本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

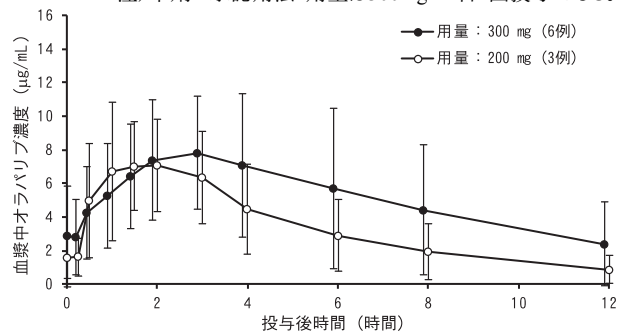


図 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移（算術平均値±標準偏差）

表 日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

用量	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)※	AUC _(0-12時間) (μg・h/mL)
200mg	3例	8.16±3.34	1.50 (1.00～3.00)	41.1±20.9
300mg	6例	8.86±3.14	3.00 (1.50～3.93)	61.9±40.5

※中央値（範囲）

(2) 食事の影響(外国人における成績)³⁾

固形癌患者(56例)に本剤300mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、オラパリブのC_{max}は21%(90%信頼区間:14%~28%)低下し、AUCは8%(90%信頼区間:1%~16%)増加した。

2. 分布(*in vitro*試験成績)

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC_{max}付近(10μg/mL)で82%であった。オラパリブの主要な結合蛋白は血清アルブミンであり(結合率:56%)、α₁-酸性糖蛋白質との結合率は10μg/mLで29%であった⁴⁾。

3. 代謝

*In vitro*試験から、オラパリブの主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された⁵⁾。

固形癌患者に¹⁴C標識オラパリブ100mgをカプセル剤^{注1)}で単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中において主成分はオラパリブであった(血漿中放射能の70%)。血漿中の主代謝物はM12(ピペラジン環開体の3位水酸化体)、M15(フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体)及びM18(ピペラジン環の3位水酸化体)であった(血漿中放射能の9~14%)。投与48時間後までの尿及び糞便中において主代謝物はM15であった(尿及び糞便中放射能のそれぞれ5~6%)⁶⁾。

注)カプセル剤は本邦未承認である。

4. 排泄(外国人における成績)⁶⁾

固形癌患者に¹⁴C標識オラパリブ100mgをカプセル剤^{注1)}で単回経口投与したとき、投与後7日間投与放射能の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。未変化体の尿中排泄率は15%であった。

注)カプセル剤は本邦未承認である。

5. 特殊集団における薬物動態(外国人における成績)

(1) 肝機能障害のある患者における薬物動態⁷⁾

肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害者(9例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間:-18%~56%)、AUCは15%(-28%~83%)高値を示した。中等度肝機能障害者(8例)では肝機能正常者(13例)に比べオラパリブのC_{max}は13%(90%信頼区間:-22%~37%)低値を示したが、AUCは8%(-34%~74%)高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床上的問題となる影響は認められなかった。

(2) 腎機能障害のある患者における薬物動態⁸⁾

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度(CrCL:51~80mL/min)又は中等度(CrCL:31~50mL/min)の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与した。軽度腎機能障害者(13例)では腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は15%(90%信頼区間:4%~27%)、AUCは24%(6%~47%)高値を示した。中等度腎機能障害者(13例)では、腎機能正常者(12例)に比べオラパリブのC_{max}は26%(90%信頼区間:6%~48%)、AUCは44%(90%信頼区間:10%~89%)高値を示した。

6. 薬物相互作用

(1) CYP3A阻害剤との相互作用(外国人における成績)

固形癌患者(57例)に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg^{注1)}を併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は1.4倍(90%信頼区間:1.3~1.5倍)に増加し、AUCは2.7倍(90%信頼区間:2.4~3.0倍)に増加した⁹⁾。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用ではオラパリブのC_{max}及びAUC₍₀₋₁₎に影響はないと推定されたものの、中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾールとの併用ではオラパリブのC_{max}及びAUC₍₀₋₁₎はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加すると推定された¹⁰⁾。

注)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

(2) CYP3A誘導剤との相互作用(外国人における成績)⁹⁾

固形癌患者(22例)に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は71%(90%信頼区間:67%~76%)、AUCは87%(90%信頼区間:84%~89%)低下した。

(3) CYP3A及びCYP2B6の基質との相互作用(*in vitro*試験成績)

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し¹⁰⁾、CYP2B6に対し誘導作用を示した¹¹⁾。

(4) UGT1A1の基質との相互作用(*in vitro*試験成績)

オラパリブはUDPグルクロン酸転移酵素(UGT)1A1に対し阻害作用を示した¹²⁾。

(5) 内分泌療法剤の相互作用(外国人における成績)¹³⁾

固形癌患者(76例)を対象に、本剤300mgとタモキシフェン(20mg1日1回)、アナストロゾール(1mg1日1回)又はレトロゾール(2.5mg1日1回)との併用投与を行ったところ(例数はそれぞれ29例、22例及び25例)、臨床上的問題となる相互作用は認められなかった。

(6) トランスポーターの関与及び阻害(*in vitro*試験成績)

オラパリブはP-糖蛋白質(P-gp)の基質であった¹⁴⁾。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. 国際共同第III相試験(SOLO2試験)¹⁶⁾

BRCA遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性^{注1)}かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発高悪性度漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)又は高悪性度類内膜卵巣癌患者295例(本剤群196例、プラセボ群99例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.30、95%信頼区間0.22~0.41、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1カ月、プラセボ群で5.5カ月であった。(2016年9月19日データカットオフ)

注1) PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

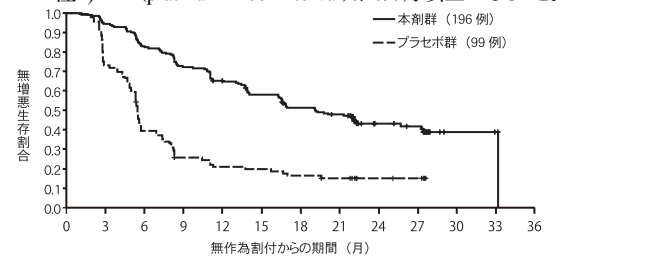


図 SOLO2試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

2. 海外第II相試験(D0810C00019試験)¹⁷⁾

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性^{注1)}かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者265例(本剤群136例、プラセボ群129例)を対象として、本剤(カプセル剤)400mg^{注2)}1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第II相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした(ハザード比0.35、95%信頼区間0.25~0.49、p<0.00001)。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4カ月、プラセボ群で4.8カ月であった。(2010年6月30日データカットオフ)

注1) PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。

注2) 本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

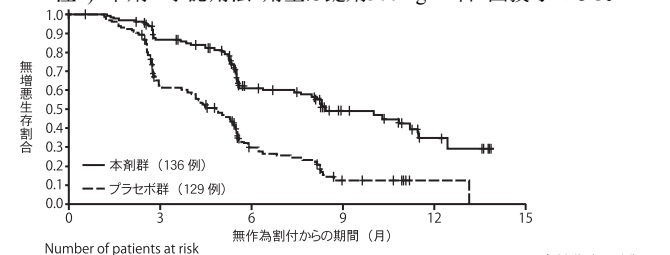


図 D0810C00019試験:無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

【薬効薬理】

1. PARP阻害活性
オラパリブは、ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した(各IC₅₀値:5及び1nmol/L)¹⁸⁾。
2. 腫瘍増殖抑制作用
オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株(59M、OVCAR-3、IGROV-1等)の増殖を抑制した¹⁹⁾。

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

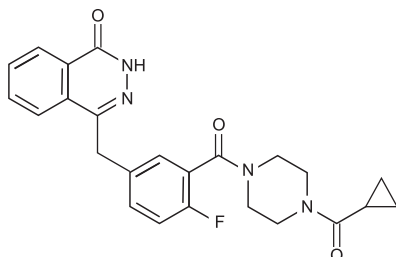
アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オラパリブ (Olaparib) (JAN)

化学名:4-[(3-{[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)-one

構造式:



分子式:C₂₄H₂₃FN₄O₃

分子量:434.46

性状:本品は白色～微黄色の粉末である。

【包装】

リムバーザ錠100mg: [PTP] 56錠 (8錠×7)

リムバーザ錠150mg: [PTP] 56錠 (8錠×7)

【主要文献】

- 1) 社内資料(遺伝毒性試験, 2017)
- 2) 社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)
- 3) Ruth Plummer R., et al. Cancer Chemother Pharmacol., 76, 4, 723, 2015
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合[in vitro試験], 2017)
- 5) 社内資料(代謝に関与する代謝酵素[in vitro試験], 2010)
- 6) 社内資料(ヒトに[¹⁴C]-オラパリブを投与したマスバランス試験, 2009)
- 7) 社内資料(肝機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2016)
- 8) 社内資料(腎機能障害を有する固形癌患者における薬物動態, 2015)
- 9) Dirix L., et al., Clin Ther., 38, 10, 2286, 2016
- 10) 社内資料(CYPに対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 11) 社内資料(CYPに対する誘導作用[in vitro試験], 2015)
- 12) 社内資料(UGT1A1に対する阻害作用[in vitro試験], 2014)
- 13) 社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)
- 14) 社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)
- 15) 社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)
- 16) 社内資料(BRCA変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017)
- 17) 社内資料(白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験, 2013及び2014)
- 18) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008
- 19) 社内資料(各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用[in vitro試験], 2013)

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

1.9 一般的名称に係る文書

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。

1.9.1 JAN

(日本名) : オラパリブ

(英名) : Olaparib

1.9.2 INN

olaparib

1.9.3 化学名

(日本名) :

4-[3-{4(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4-フルオロフェニル)メチル]フタラジン-1(2*H*)-オン

(英名) :

4-[(3-{[4-(Cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one

薬食審査発 1224 第 1 号
平成 22 年 12 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 22-3-A6

JAN（日本名）：パンクレリパーゼ

JAN（英名）：Pancrelipase

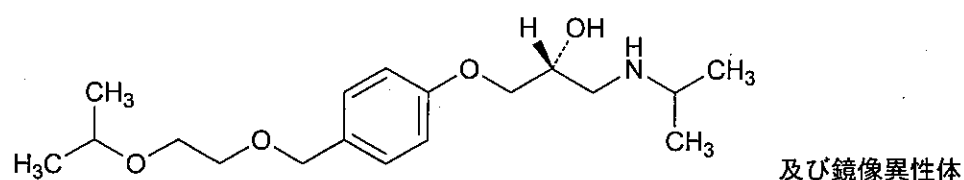
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 21-4-B1

JAN（日本名）：ビソプロロール

JAN（英名）：Bisoprolol



登録番号： 21-4-B5

JAN（日本名）：リフェルミノゲン ペカプラスミド

JAN（英名）：Riferminogene Pecaplasmid

登録番号： 21-4-B7

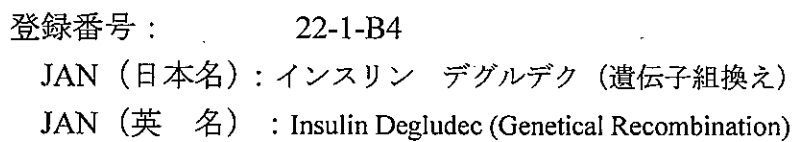
JAN（日本名）：リキシセナチド

JAN（英名）：Lixisenatide

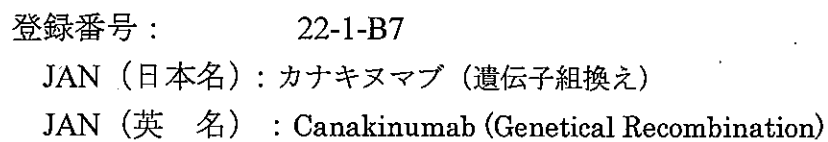
登録番号： 22-1-B3

JAN（日本名）：ルラシドン塩酸塩

JAN（英名）：Lurasidone Hydrochloride



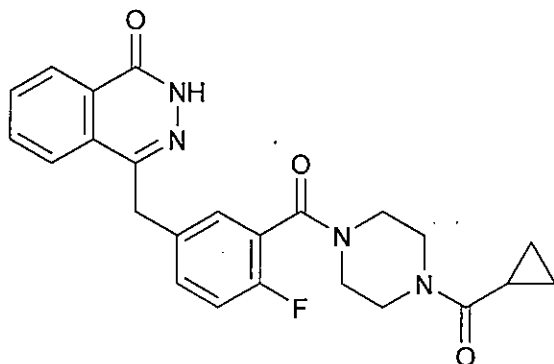
登録番号： 22-1-B5
JAN（日本名）：ボスチニブ水和物
JAN（英 名）：Bosutinib Hydrate



登録番号： 22-1-B9

JAN（日本名）：オラパリブ

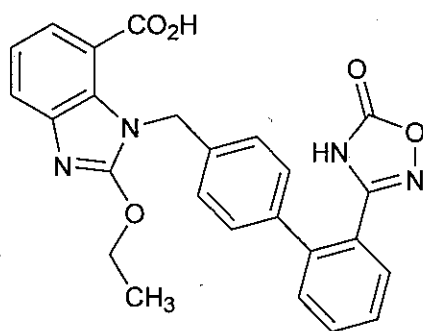
JAN（英 名）：Olaparib



登録番号： 22-1-B10

JAN（日本名）：アジルサルタン

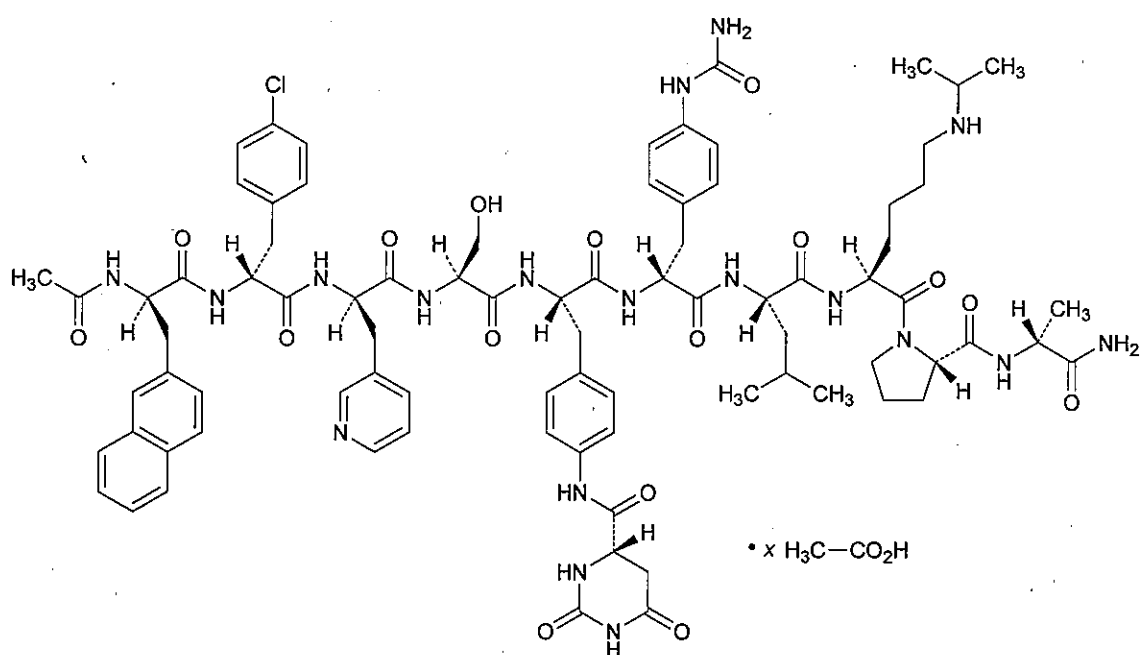
JAN（英 名）：Azilsartan



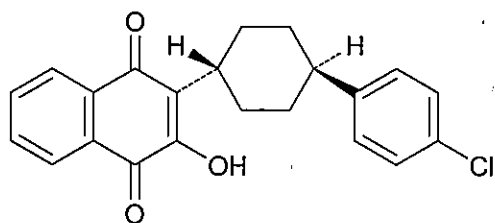
登録番号： 22-2-B1

JAN（日本名）：デガレリクス酢酸塩

JAN（英 名）：Degarelix Acetate



登録番号： 22-2-B3
 JAN（日本名）：アトバコン
 JAN（英名）：Atovaquone



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 56

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 56

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

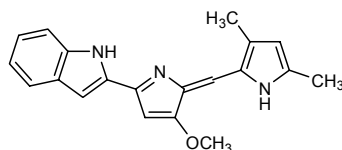
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 56

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

C₂₀H₁₉N₃O

ocrelizumabum*
ocrelizumab

immunoglobulin G1, anti-(human CD20 (antigen)) (human-mouse monoclonal 2H7 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal 2H7 κ -chain, dimer

ocrélizumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD20 humain), dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 2H7

ocrelizumab

immunoglobulina G1, anti-(antígeno) CD20 humano) dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón, y la cadena- κ del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón

C₆₄₉₄H₉₉₇₈N₁₇₁₈O₂₀₁₄S₄₆

oglemilastum
oglemilast

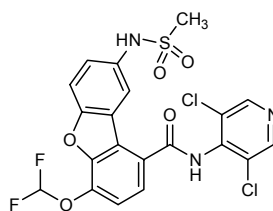
N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-[(methylsulfonyl)=amino]dibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamide

oglémilast

N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)-8-[(methylsulfonyl)=amino]dibenzo[*b,d*]furan-1-carboxamide

oglemilast

N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonyl)=amino]dibenzo[*b,d*]furano-1-carboxamida

C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₃O₅S

olaparibum
olaparib

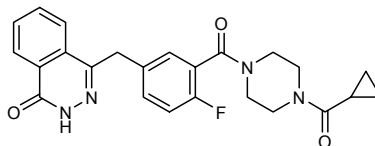
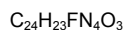
4-[(3-[[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one

olaparib

1-(cyclopropylcarbonyl)-4-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl]benzoyl]piperazine

olaparib

1-(ciclopropilcarbonil)-4-[2-fluoro-5-[(4-oxo-3,4-dihidroftalazin-1-il)metil]benzoil]piperazina



orvepitantum
orvepitant

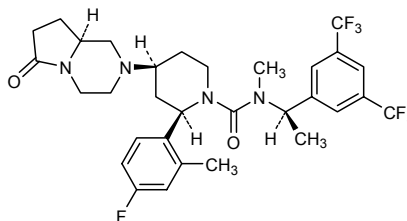
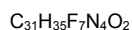
(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydro-1*H*-pyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]piperidine-1-carboxamide

orvépitant

(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydro-1*H*-pyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]pipéridine-1-carboxamide

orvepitant

(2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl]-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-méthyl-4-[(8*aS*)-6-oxohexahydro-1*H*-pyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]pipéridine-1-carboxamide



ovemotidum
ovemotide

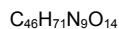
[264-L-valine]melanocyte protein Pmel 17 (human melanoma-associated ME20 antigen)-(256-264)-peptide

ovémotide

[264-L-valine]protéine Pmel 17 du mélanocyte humain (antigène ME20 associé au mélanome humain)-(256-264)-peptide

ovemotida

[264-L-valina]proteína Pmel 17 de melanocitos humanos (antígeno ME20 asociado al melanoma humano)-(256-264)-péptido



ozarelixum
ozarelix

N-acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-seryl-*N*-methyl-L-tyrosyl-*N*⁶-carbamoyl-D-lysyl-L-2-aminohexanoyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide

ozarélix

N-acétyl-3-(naphthalén-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phénylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-séryl-*N*-méthyl-L-tyrosyl-*N*⁶-carbamoyl-D-lysyl-L-2-aminohexanoyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

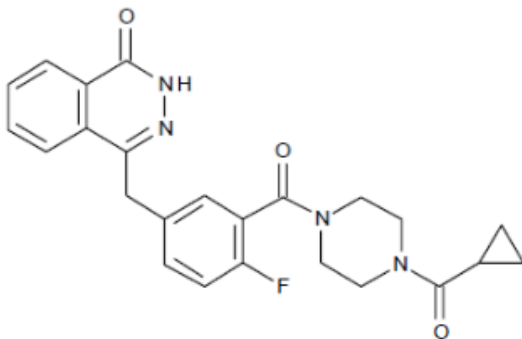
化学名・別名	4-[(3-{[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-4-フルオロフェニル)メチル]フタラジン-1(2 <i>H</i>)-オン（別名オラパリブ）			
構造式				
効能・効果	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法			
用法・用量	通常、成人にはオラパリブとして 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	リムパーザ錠 100 mg は 1 錠中、オラパリブとして 100 mg を含有する。 リムパーザ錠 150 mg は 1 錠中、オラパリブとして 150 mg を含有する。			
毒性	単回投与毒性			
	動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	最小致死量（mg/kg）
	マウス	経口	50～300（38～228）	>300（228）
		静脈内	25～200（19～152）	100（76）
	ラット	経口	50～300（38～228）	300（228）
		経口	240, 300（232.8, 291）	300（291）
		静脈内	25～100（19～76）	100（76）
	イヌ	経口（2～5 回投与）	2.5～75	>75
	（ ）内は純度換算値			
	反復投与毒性			
動物種	投与経路/投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	経口/28 日間	0, 5, 15, 40	15	40 mg/kg/日では、雄で体重増加抑制、雌で赤血球系パラメータの軽度減少がみられ、病理組織学的検査では雌雄の骨髓に造血亢進がみられた。
ラット	経口/26 週間	雄：0, 5, 15, 30 雌：0, 1, 5,	雄：30 雌：5	雄では、明らかな毒性所見はみられなかった。 雌では、15 mg/kg/日で体重増加抑制

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

			15		や摂餌量の軽度減少がみられた。
	イヌ	経口/28 日間	0, 2.5, 5, 15	5	全用量の雌で体重増加抑制、及び 2.5 mg/kg/日以上の雌雄で血液パラメータ及び骨髄系への影響がみられた。
	イヌ	経口/26 週間	0, 1, 3, 10	3	10 mg/kg/日の雌雄で赤血球数、白血球数及び血小板数の減少がみられた。
副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む）				
	国際共同第Ⅲ相試験 195 例（うち日本人患者 8 例）中 180 例（92.3%）				
	副作用の種類		例数		
	悪心		130 例（66.7%）		
	貧血		76 例（39.0%）		
	疲労		58 例（29.7%）		
	嘔吐		50 例（25.6%）		
	無力症		47 例（24.1%）		
	味覚異常		45 例（23.1%）		
	海外第Ⅱ相試験 136 例中 122 例（89.7%）				
	副作用の種類		例数		
	悪心		87 例（64.0%）		
	疲労		59 例（43.4%）		
	嘔吐		29 例（21.3%）		
会社	アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入				

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.1.3	一般特性	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当なし					
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.3.2	不純物	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.4.4	ロット分析	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.S.7.3	安定性データ	AstraZeneca	20██- 継続中	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	製剤成分	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.2.2	製剤	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標 題	著 者	実施期間	実施場所 報 種 類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.3.2	製造処方	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	該当なし					
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	該当なし					
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	該当なし					
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.4.6	新規添加剤	該当なし					
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.5.4	ロット分析	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.5.5	不純物の特性	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	—	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.P.8.3	安定性データ	AstraZeneca	20██-██ 継続中	海外	社内資料	評価資料	無
3.2.A.1 製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
該当なし							
3.2.A.3 添加剤							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
3.3.1			—	—		—	—
3.3.2	Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update.	Jantratid E, Janssen N, Reppas C and Dressman JB	—	—	Pharm Res 2008;25(7):1663- 1676.	—	—
3.3.3	Materials in manufacturing and packaging systems as sources of elemental impurities in packaged drug products: A literature review.	Jenke DR, Stults C, Paskiet DM, Ball DJ	—	—	PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2015;69(1):1-48	—	—
3.3.4	Simulating the hydrodynamic conditions in the United States Pharmacopeia paddle dissolution apparatus.	McCarthy LG, Kosiol C, Healy AM, et al	—	—	AAPS PharmSciTech 2003;4(2):E22	—	—
3.3.5			—	—		—	—
3.3.6			—	—		—	—

第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.1.1.1	Activity of PARP inhibitors AZD2281 (olaparib) and AZD2461 against PARP-3	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.2	Profiling the KuDOS cell line panel for in vitro sensitivity to PARP inhibitor olaparib (AZD2281; KU-0059436) using a colony formation assay (CFA)	KuDOS	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.3	In Vitro Activity of Olaparib Across a Panel of Cancer Cell Lines	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.4	The in vitro sensitivity of cell lines in response to PARP inhibitor AZD2281 (KU-0059436) in combination with DNA-damaging chemotherapeutic agents	KuDOS	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.5	Summary of inhibition of PARP activity by AZD2281 (KU-0059436) in SW620 colorectal cell lines in vitro using an ex vivo electrochemilluminsence assay	KuDOS	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.6	PARP Pharmacodynamic (PD) Assay: Description and Validation	KuDOS	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.7	A Study of PK, PD and Efficacy using Different Olaparib (AZD2281) Doses in the TNBC PDX In vivo Model HBCx-10	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.8	Correlation of Olaparib and Platinum Agent Response In Vitro and In Vivo	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.9	A Study Examining the Effect of Dose and Scheduling of Olaparib (AZD2281) on Both Initial Tumour Regression and Progression on Treatment using the TNBC PTX In vivo Model HBCx-10	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.1.10	Assessing in vitro efficacy of the olaparib metabolites, M15, M12 and M18 compared with the parent compound olaparib (AZD2281)	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	AZD2281: Selectivity Screening in radioligand binding, enzyme and electrophysiological assays in vitro	AstraZeneca	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.2.2	AZD2281: In Vitro Pharmacology: Phosphodiesterase Assays	██████	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.2.3	AZD2281: In Vitro Pharmacology: ExpressProfile	██████	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	KU0059436: Effects on General Activity and Behaviour in the Rat Following Oral Administration	██████	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.3.2	AZD2281: Effects on Human Ether-a-go-go-related Gene (hERG) Encoded Potassium Channel in vitro	AstraZeneca	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.3.3	KU0059436: Cardiovascular and Respiratory Effects in the Anaesthetised Dog Following Intravenous Administration	██████	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of AZD2281 in Mouse Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) Together with an Investigation of the Stability of AZD2281 in Mouse Plasma Stored at Nominal -20°C	██████	2011.10-2012.03	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.1.2	Partial Validation of a Method for the Determination of Olaparib (AZD2281) in Mouse Plasma Using Solid Phase Extraction followed by LC-MS/MS (new)		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.3	Validation of a microsampling analytical method for the determination of AZD2281 in mouse plasma by LC-MS/MS		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.4	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KU-0059436 in Rat Plasma Samples using Manual Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.5	Validation for the Determination of KU-0059436 (AZD2281) in Rat Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Together with an Investigation into the Frozen Matrix Stability at Nominal -20°C		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.6	Partial Validation of a Method for the Determination of Olaparib (AZD2281) in Rat Plasma Using Solid Phase Extraction followed by LC-MS/MS		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.7	A validation of a microsampling analytical method for the determination of AZD2281 in rat plasma using solid phase extraction followed by LC-MS/MS		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.1.8	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KU-0059436 in Dog Plasma Samples using Manual Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.1.9	Partial Validation of a Method for the Determination of Olaparib (AZD2281) in Dog Plasma Using Solid Phase Extraction followed by LC-MS/MS		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	Pharmacokinetic Study in the Mouse Following Intravenous Injection and Oral (Gavage) Administration		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.2.2	[¹⁴ C]-KU-0059436 – A Study of the Absorption, Metabolism and Excretion Following Oral and Intravenous Administration to the Rat		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.2.3	[¹⁴ C]-KU-0059436 – A Study of the Absorption and Excretion Following Oral and Intravenous Administration to the Dog		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	[¹⁴ C]KU-0059436: In vitro binding to plasma proteins and blood cell/plasma partitioning		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3.2	[¹⁴ C]-KU-0059436: Quantitative Whole Body Autoradiography Study in Tumour Bearing Nude Mice		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3.3	Tissue Distribution of Radioactivity in the Rat Following Oral Administration of [¹⁴ C]-KU-0059436 by Quantitative Whole-body Autoradiography		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3.4	[¹⁴ C]-KU-0059436 ([¹⁴ C]-CO-CE42): Preliminary Study to Investigate Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Oral Administration in the Rat		2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.3.5	The Disposition of [^{14}C]-AZD2281 in the Rat		2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3.6	The determination of the in vitro binding of [^{14}C]Olaparib to plasma proteins in human, rat, dog and mouse		2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3.7	The determination of the in vitro binding of [^{14}C]Olaparib to human serum albumin and human alpha-1 acid glycoprotein		2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.3.8	The determination of the in vitro binding of olaparib metabolites (AZ14102299, AZ14102296 and AZ14102567) to plasma proteins in the mouse and human		2011.11- 2012.01	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	AstraZeneca AZD2281. The Characterisation and Comparison of Metabolites Following Administration of [^{14}C]-AZD2281 to Female Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumours and to Rats	AstraZeneca	2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.2	The Profiling and Characterisation of Metabolites in Plasma Following Multiple Oral Administration of AstraZeneca AZD2281 to Patients	AstraZeneca	2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.3	Metabolism of [^{14}C]-AZD2281 in Human Hepatocytes	AstraZeneca	2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.4	Identification of the enzymes responsible for the in vitro metabolism of [^{14}C]-KU-0059436 in human liver microsomes		2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.5	Determination of the Human Enzymes Involved in the In Vitro Metabolism of [^{14}C]-AZD2281	AstraZeneca	2011.11- 2012.01	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.4.6	Metabolite Identification Correction Report for Identification and Interpretation of Metabolites M11b, M18, M39 and M15	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.7	Metabolite Characterisation: Correction Report for Data Interpretation of Metabolites M17 and M18	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.8	AZD2281: Investigation of metabolites M12, M15 and M18 in urine and plasma after dosing to man in clinical study D0816C00006	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.9	AZD2281: Structural identification and confirmation of Olaparib metabolites M12, M15 and M18	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.4.10	AZD2281: Structural confirmation of metabolite M18	AstraZeneca	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6.1	Effects of KU-0059436 on selected cytochrome P450 activities in human liver microsomes: Prediction of drug interactions	〃	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.2	KU-0059436: Evaluation of the potential to affect CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 in human hepatocytes in vitro	〃	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.3	Determination of the involvement of human transport proteins MDR1 and BCRP in the transport of KU-0059436	〃	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.4	Determination of the potential of olaparib (AZD2281) to inhibit transport via the human multidrug resistance 1 protein (MDR1) and human breast cancer resistance protein (BCRP)	〃	2011.11-2012.11	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.6.5	Assessment whether KU-0059436 is a substrate and/or inhibitor of the human multidrug resistance protein 2 (MRP2)	AstraZeneca	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.6	An In Vitro Investigation of the Potential for AZD2281 to Interact with the Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1, SLCO1B1) Transporter Heterologously Expressed in HEK293 Cells	AstraZeneca	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.7	An in vitro study on the inhibition of OATP-mediated [³ H]-pravastatin uptake by AZD2281 using HEK293 cells heterologously expressing the human Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1, SLCO1B1) transporter	AstraZeneca	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.8	Assessment whether KU-0059436 is a substrate and/or inhibitor of the human multidrug resistance protein 2 (MRP2)	██████████	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.9	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ12627831 (AZD2281) in Human Liver Microsomes for CYP3A4/5	██████████	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.10	Assessment of the CYP3A4/5 Time Dependent Inhibition (KI/kinact) Potential of AZD2281 in Human Liver Microsomes	██████████	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.11	Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD2281 in Human Hepatocytes	██████████	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.12	Calculation of parameters for the in vitro induction of CYP3A4 mRNA by AZD2281	AstraZeneca	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.13	Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 Inhibition Potential of AZD2281 (Olaparib) using Human Hepatic Microsomes	██████████	2011.1-2011.12	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.6.14	Assessment of AZD2281 as an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3 and of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEL293 cells, and as an inhibitor of the human efflux transporter MRP2 using MRP2-expressing membrane vesicles		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.15	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ12627831 (AZD2281) in MDCKII-MDR1 Cells		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.6.16	Assessment of AZD2281 as a substrate of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 in transfected HEK293 cells		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	COCE42 (Ku-0059436): Single Dose Oral Toxicity Study in the Mouse		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.1.2	COCE42 (Ku-0059436): Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Mouse		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.1.3	COCE42 (Ku-0059436): Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.1.4	CO-CE42: Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.1.5	COCE42 (Ku-0059436): Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Rat		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	KU-0059436: 7 Day Oral (Gavage) Administration Study in the Rat followed by a 21 Day Treatment free Recovery Period		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.2	KU-0059436: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 28 Day Treatment Free Recovery Period		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2.3	AZD2281: 1-Month Oral Gavage Toxicity Study in the Rat		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.4	AZD2281: Three Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.5	26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2.6	KU-0059436: Bioavailability Study and Maximum Tolerated Dose (MTD) followed by a 7 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.7	KU-0059436: 7 Day Oral (Gavage) Administration Study in the Dog followed by a 21 Day Treatment free Recovery Period		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.2.8	KU-0059436: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment-free Period		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.2.9	26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Dog		2011.11.1 - 2011.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.3.1.1	Report titleBacterial Reverse Mutation Test for KU-0059436 (CO CE42)		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.1.2	In Vitro Mammalian Cell Cytogenetic Test: Chinese Hamster Ovary Cells		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2.1	Ku-0059436 (CO-CE42) Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of CD Rats 0 h + 24 h Oral Dosing and 48 h Sampling		2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.4 がん原生試験							
4.2.3.4.1 長期がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	AZD2281: Oral Fertility and Early Embryonic Development Study in the Male Rat	AstraZeneca	2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.1.2	AZD2281: Oral Fertility and Early Embryonic Development Study in the Female Rat	AstraZeneca/ [Redacted]	2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	AZD2281: Oral Dose Range Finding Embryofetal Development Study in the Rat	AstraZeneca/ [Redacted]	2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.5.2.2	AZD2281: Oral Embryofetal Development Study in the Rat	AstraZeneca	2011.11.1 - 2012.11.1	海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6.1	AZD2281: One Month Compound-batch Comparison Oral Toxicity Study in the Rat	AstraZeneca/ [REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料	無
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	Myelotoxicity Studies with a Variety of Experimental Compounds	[REDACTED]	不明- 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.2.3.7.7.2	AZD2281: 14 Day Oral (Gavage) Tolerability and Toxicokinetic Study in the Mouse	[REDACTED]	20[REDACTED]- 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料	無
4.3 参考文献							
4.3.1 薬理試験							

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.1.1	ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance.	Althaus FR, Richter C	—	—	Mol Biol Biochem Biophys. 1987;37:1	—	—
4.3.1.2	Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial.	Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, et al	—	—	Lancet 2010; 376:245-51.	—	—
4.3.1.3	Poly(ADP-ribose) polymerases in double-strand break repair: Focus on PARP1, PARP1, PARP2 and PARP3.	Beck C, Robert I, Reina-San- Martin B, Schreiber V, et al	—	—	Exp Cell Res. 2014;329(1):18- 25.	—	—
4.3.1.4	Hypoxia-induced down-regulation of BRCA1 expression by E2Fs.	Bindra RS, Gibson SL, Meng A,et al	—	—	Cancer Res. 2005; 65:11597- 604.	—	—
4.3.1.5	Down-regulation of Rad51 and decreased homologous recombination in hypoxic cancer cells.	Bindra RS, Schaffer PJ, Meng A, et al	—	—	Mol Cell Biol. 2004 24:8504- 18.	—	—
4.3.1.6	The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer.	Bowtell DD	—	—	Nature Reviews Cancer. 2010; 10: 803-8.	—	—
4.3.1.7	Mechanistic Rationale for Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in ETS Gene Fusion-Positive Prostate Cancer.	Brenner JC, Ateeq B, Li Y,et al	—	—	Cancer Cell 2011; 19: 664- 78.	—	—
4.3.1.8	PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma.	Brenner JC, Feng FY, Han S,et al	—	—	Cancer Res. 2012; 72:1608- 13.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.1.9	Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase.	Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al	—	—	Nature 2005; 434(7035): 913- 17.	—	—
4.3.1.10	Use of poly ADP-ribose polymerase [PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic.	Cerrato A, Morra F, Celetti A.	—	—	J Exp Clin Cancer Res. 2016 Nov 24;35(1):179.	—	—
4.3.1.11	Functions of poly(ADP-ribose) polymerase in controlling telomere length and chromosomal stability.	d'Adda di Fagagna F, Hande MP, et al	—	—	Nat Genet. 1999; 23(1): 76-80.	—	—
4.3.1.12	Poly(ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions.	D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I, et al	—	—	Biochem J. 1999; 342 (Pt 2): 249- 68.	—	—
4.3.1.13	BRCA1 mutation analysis of 41 human breast cancer cell lines reveals three new deleterious mutants	Elstrodt F, Hollestelle A, Nagel JH, et al	—	—	Cancer Res. 2006 Jan 1; 66(1): 41-5.	—	—
4.3.1.14	Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.	Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al	—	—	Nature 2005; 434:917-21.	—	—
4.3.1.15	Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells.	Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, et al	—	—	Nature 2012; 438:570-5.	—	—
4.3.1.16	Human MRE11 is inactivated in mismatch repair-deficient cancers.	Giannini G, Ristori E, Cerignoli F, et al	—	—	EMBO Rep. 2002 Mar; 3(3):248-54.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.1.17	ATM-depletion in breast cancer cells confers sensitivity to PARP inhibition.	Gilardini Montani MS, Prodosmo A, Stagni V, et al	—	—	J Exp Clin Cancer Res. 2013;32:95.	—	—
4.3.1.18	Germline BRCA2 Gene Mutations in Patients with Apparently Sporadic Pancreatic Carcinomas.	Goggins M, Schutte M, Lu J, et al	—	—	Cancer Res 1996; 56: 5360- 64.	—	—
4.3.1.19	The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability.	Gudmundsdottir K and Ashworth A.	—	—	Oncogene 2006; 25:5864–74.	—	—
4.3.1.20	Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 Inhibitor Treatment Regresses Autochthonous Brca2/p53-Mutant Mammary Tumors In vivo and Delays Tumor Relapse in Combination with Carboplatin.	Hay T, Matthews JR, Pietzka L, et al	—	—	Cancer Res. 2009; 69: 3850- 55.	—	—
4.3.1.21	The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings.	Helleday, T	—	—	Mol Oncol. 2011; 5: 387-93.	—	—
4.3.1.22	Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases.	Hottiger MO, Hassa PO, Luscher B,et al	—	—	TIBS 2010; 35(4):208-219.	—	—
4.3.1.23	ICH S7A: Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals.	ICH	—	—	—	—	—
4.3.1.24	ICH S7B: The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals.	ICH	—	—	—	—	—
4.3.1.25	Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in BRCA1-mutated mouse mammary tumors.	Jaspers JE, Kersbergen A, Boon U, et al	—	—	Cancer Discov 2013;3(1):68-81.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.1.26	Chemosensitivity of IDH1-mutated gliomas due to an impairment in PARP1-mediated DNA repair.	Lu Y, Kwintkiewicz J, Liu Y, et al	—	—	Cancer Res. 2017; Published OnlineFirst on February 15, 2017.	—	—
4.3.1.27	The alternative end-joining pathway for repair of DNA double-strand breaks requires PARP1 but is not dependent upon microhomologies.	Mansour WY, Rhein T, Dahm- Daphi J.	—	—	Nucleic Acids Res. 2010; 38(18):6065-77.	—	—
4.3.1.28	Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition.	McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al	—	—	Cancer Res. 2006; 66(16): 8109-15.	—	—
4.3.1.29	4-[3-(4-cyclopropanecarbonylpiperazine-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phthalazin-1-one: a novel bioavailable inhibitor of poly(ADP-ribose) polymerase-1.	Menear KA, Adcock C, Boulter R, et al	—	—	J Med Chem 2008; 51(20): 6581-91.	—	—
4.3.1.30	A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.	Miki Y, Swensen J, Shattuck- Eidens D, et al	—	—	Science 1994; 266 (5182):66- 71.	—	—
4.3.1.31	Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors.	Murai J, Huang SY, Das BB, et al	—	—	Cancer Res. 2012; 72:5588- 99.	—	—
4.3.1.32	Predictors and Modulators of Synthetic Lethality: An Update on PARP Inhibitors and Personalized Medicine.	Murata S, Zhang C, Finch N, et al	—	—	BioMed Research International. 2016: 1-12.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.1.33	The PARP Inhibitor AZD2461 Provides Insights into the Role of PARP3 Inhibition for Both Synthetic Lethality and Tolerability with Chemotherapy in Preclinical Models.	Oplustil O'Connor L, Rulten SL, Cranston AN,et al	—	—	Cancer Res. 2016; 76(20): OF1 OF11.	—	—
4.3.1.34	A genetic screen using the PiggyBac transposon in haploid cells identifies Parp1 as a mediator of olaparib toxicity.	Pettitt SJ, Rehman FL, Bajrami I,et al	—	—	PLoS One. 2013; 8(4):e61520.	—	—
4.3.1.35	Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action.	Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J.	—	—	Sci. Transl. Med. 2016; 8: 362ps17	—	—
4.3.1.36	A high-throughput screen identifies PARP1/2 inhibitors as a potential therapy for ERCC1-deficient non-small cell lung cancer.	Postel-Vinay S, Bajrami I, Friboulet L, et al	—	—	Oncogene. 2013;32(47):537 7-87.	—	—
4.3.1.37	High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs.	Rottenberg S, Jaspers JE, Kersbergen A,et al	—	—	Proc Natl Acad Sci. 2008; 105(44): 17079- 84.	—	—
4.3.1.38	PARP-3 and APLF function together to accelerate nonhomologous end-joining.	Rulten SL, Fisher AE, Robert I, et al	—	—	Mol Cell 2011; 41:33-45.	—	—
4.3.1.39	Dual Roles of PARP-1 Promote Cancer Growth and Progression.	Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, et al	—	—	Cancer Discovery 2012; 2:1134-49.	—	—
4.3.1.40	Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumours.	Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N,et al	—	—	Nat Med 2003; 9:568-74.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.1.41	Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial.	Tutt A, Robson M, Garber JE, et al	—	—	Lancet 2010;376(9737): 235-44.	—	—
4.3.1.42	Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2.	Venkitaraman AR	—	—	Cell 2002; 108:171-82.	—	—
4.3.1.43	The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors.	Virag L and Szabo C.	—	—	Pharmacol. ReV. 2002; 54: 375-429.	—	—
4.3.1.44	ATM-Deficient Colorectal Cancer Cells Are Sensitive to the PARP Inhibitor Olaparib.	Wang C, Jette N, Moussienko D, et al	—	—	Transl Oncol. 2017; 10(2): 190-196.	—	—
4.3.1.45	The PARP inhibitor olaparib induces significant killing of ATM-deficient lymphoid tumor cells in vitro and in vivo.	Weston VJ, Oldreive CE, Skowronska A,	—	—	Blood. 2010; 116(22): 4578-4587.	—	—
4.3.1.46	Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.	Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al	—	—	Nature 1995; 378:789-92.	—	—
4.3.1.47	Mre11-dependent degradation of stalled DNA replication forks is prevented by BRCA2 and PARP1.	Ying S, Hamdy FC, Helleday T	—	—	Cancer Res. 2012;72(11):2814-21.	—	—
4.3.2 薬物動態試験							
4.3.2.1	In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients.	De Jonge H, de Loor H, Verbeke K, et al	—	—	Clin Pharmacol Ther 2012;92(3):366-75.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.2.2	Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev.1 Corr.*) 2012	EMA	—	—	—	—	—
4.3.2.3	Guidance for industry. Drug interaction studies – study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft document 2012.	FDA	—	—	—	—	—
4.3.2.4	The melanin binding of drugs and its implications.	Ings RMJ	—	—	Drug Metab Rev 1984;15:1183-212.	—	—
4.3.2.5	Organic cation transporters (OCTs, MATEs), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy.	Nies AT, Koepsell H, Damme K, et al	—	—	Drug Transporters, Handbook of Experimental Pharmacology 201, (eds Fromm MF, Kim RB), Springer-Verlag, 2011.	—	—
4.3.2.6	In vitro P-glycoprotein inhibition assays for assessment of clinical drug interaction potential of new drug candidates: a recommendation for probe substrates.	Rautio J, Humpherys JE, Webster LO, et al	—	—	Drug Metab Rev 2006;34:786-92.	—	—
4.3.2.7	Their role in drug metabolism and detoxification.	Rowland A, Miners JO and Mackenzie PI	—	—	Internat J Biochem Cell Biol 2013;45:1121-32.	—	—
4.3.2.8	Growth hormone regulation of sex-dependent liver gene expression.	Waxman DJ and O'Connor C	—	—	Mol Endocrinol 2006;20:2613-29.	—	—
4.3.3 毒性試験							

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
4.3.3.1	Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Colombo N, Peiretti M, Parma G, et al	—	—	Ann Oncol 2010; 21:v23–v30.	—	—
4.3.3.2	Loss of poly(ADP-ribose) polymerase-1 causes increased tumour latency in p53-deficient mice.	Conde C, Mark M, Oliver FJ, et al	—	—	EMBO Journal 2001; 20(13):3535- 3543.	—	—
4.3.3.3	PARP-2 is required to maintain hematopoiesis following sublethal - irradiation in mice.	Farrés J, Martín- Caballero J, Martínez C, et al	—	—	Blood 2013; 122(1):44-54.	—	—
4.3.3.4	Hypersensitivity to DNA damage leads to increased apoptosis during early mouse development.	Heyer B, MacAuley A, Behrendtsen O and Werb Z.	—	—	Genes Dev 2000; 14:2072-2084.	—	—
4.3.3.5	ICH Q3A R2: Impurities in new drug substances	ICH	—	—	—	—	—
4.3.3.6	ICH S9: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceutical	ICH	—	—	—	—	—
4.3.3.7	Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse.	Menissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, et al	—	—	EMBO J 2003;22:2255- 63.	—	—
4.3.3.8	Cancer Statistics 2013.	Siegel R, Naishadham D, Jemal A.	—	—	CA Cancer J Clin 2013;63:11-30	—	—
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1.1	D0816C00004試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.9- 20██.█	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.1.2	D081AC00001試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.7- 2014.4	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	D0810C00024試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2008.10- 20██.█	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3.1	Olaparib-IVIVC-01報告書	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	D2281 KPV012(2229/059)試験報告書	KuDOS	20██.█- 20██.█	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4.2	8291307試験報告書	██████	20██.█- 20██.█	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.3	D2281 KPI031(0088/549)試験報告書	██████	20██.█- 20██.█	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.4	D2281 KPV030(0088/531)試験報告書	██████	20██.█- 20██.█	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4.5	D2281 KPV010(████100509-1)試験報告書	██████	20██.█- 20██.█	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.1.4.6	████100946-1試験報告書	██████	20██.█- 20██.█	海外	社内資料	参考資料	無

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.3.1.4.7	8286720試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.8	8286365試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.9	D2281 KPV011(100509-2)試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.10	D2281 KPV015(100730-1)試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.11	0000/495試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.12	8236518試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.13	8303343試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.14	8251-203試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.15	2100-365試験報告書		不明- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.16	PBRL-RD-975(AZE598EL-075983-B)試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.17	8216406試験報告書		2011- 2011	海外	社内資料	参考資料	無

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.3.1.4.18	2100-663試験報告書		2013.1- 2013.1	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.19	8264611試験報告書		2013.1- 2013.1	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.20	8301440試験報告書		2013.1- 2013.1	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	D081BC00001試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.3- 2013.3	国内	社内資料	評価資料	無
5.3.3.2.2	D0810C00010試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2008.4- 2008.9	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2.3	D081CC00001試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.9- 2014.9	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2.4	D0810C00001試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2007.11- 2009.6	国内	社内資料	参考資料	有
5.3.3.2.5	D0810C00002試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2005.7- 2005.7	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.3.3.3.1	D0816C00005試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.3- 2015.1	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.3.2	D0816C00006試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.11- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	D0816C00007試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.10- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.4.2	D0816C00008試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.12- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Olaparib-MS-01報告書	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5.2	Olaparib-MS-02報告書	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5.3	Olaparib-MS-03報告書	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5.4	Olaparib-MS-04報告書	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5.5	QT statistical report	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5.6	Olaparib Tablet PBPK Model Report	AstraZeneca	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	D0810C00007試験 治験総括報告書	AstraZeneca	20 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	D0816C00002 (SOLO2) 試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.8- 20	国内／海外	社内資料	評価資料	無

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.3.5.1.2	D0810C00019試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2008.8- 20	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.1.3	D0810C00009試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2007.6- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.4	D0810C00012試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2008.7- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1.5	D0810C00041試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2010.2- 20	国内／海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	D0810C00020試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2008.7- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2.2	D0810C00042試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2010.2- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	オラパリブの臨床試験におけるBRCA診断検査	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.2	「生物薬剤学試験及び関連する分析法」に関する追加解析結果	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.3	「臨床薬理試験」に関する追加解析結果	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.4	海外における申請資料ISE	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.5	海外における申請資料ISS	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.6	海外における申請資料SAP	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	D0810C00008試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2007.6- 20	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4.2	D9010C00008試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2009.5- 2012.3	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	定期的ベネフィット・リスク評価報告	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.3.7.2	有害事象一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.3.7.5	臨床検査値変動図	AstraZeneca	—	—	社内資料	—	無
5.4 参考文献							
5.4.1	Independent radiologic review: Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer.	Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al	—	—	Gynecol Oncol 2014;133:105-10.	—	—
5.4.2	A randomized, double-blind, plac-contr ph 3 trial of chemo with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.	Aghajanian C, et al	—	—	J Clin Oncol 2012;30:2039-45	—	—
5.4.3	Author correction to 'BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer.	Alsop K, Fereday S, et al	—	—	J Clin Oncol 2012;30:4180.	—	—
5.4.4	BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group.	Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al	—	—	J Clin Oncol 2012;30:2654-63	—	—
5.4.5	Cancer Facts & Figures 2016.	American Cancer Society.	—	—	American Cancer Society; 2016.	—	—
5.4.6	Application and validation of an advanced gastrointestinal in-vitro model for the evaluation of drug product performance in pharmaceutical development.	Barker R, Abrahamsson B, Kruusmagi M.	—	—	J Pharm Sci 2014;103(11):3704-12.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.7	Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian.	Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, et al	—	—	J Clin Oncol. 2001 Mar 15;19(6):1809-17.	—	—
5.4.8	Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer. A Swedish record-linkage study.	Bergfeldt K, Einhorn S, Rosendahl I, et al	—	—	Acta Oncol. 1995;34(6):771-7.	—	—
5.4.9	The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer.	Bowtell DD	—	—	Nat Rev Cancer 2010;10:803–8.	—	—
5.4.10	Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer.	Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, et al	—	—	Nature Reviews Cancer 2015;15:668–79.	—	—
5.4.11	Independent radiologic review of the Gynecol Oncol Gr Study 0218, a ph 3 trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.	Burger RA, Brady MF, et al	—	—	Gynecol Oncol 2013;131:21-6	—	—
5.4.12	A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests.	Burman CF, Sonesson C, Guilbaud O.	—	—	Statist. Med. 2009;28:739–61.	—	—
5.4.13	Carboplatin Aqueous Solution (PARAPLATIN® INJECTION).	Bristol-Myers Squibb Company	—	—	US Prescribing Information; Bristol-Myers Squibb Company; Version 5, September 2008.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.14	Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184.	Cella D, Huang H, Homesley HD, et al	—	—	Gynecol Oncol. 2010 Dec;119(3):538-42.	—	—
5.4.15	Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients.	Ciarimboli G, Lancaster CS, Schlatter E, et al	—	—	Clin Cancer Res 2012;18(4):1101-8.	—	—
5.4.16	FDA Accepts Clovis Oncology's New Drug Application for Rucaparib for Priority Review for the Treatment of Advanced Mutant BRCA Ovarian Cancer.	Clovis Oncology	—	—	Clovis Oncology Press Release 23 August 2016.	—	—
5.4.17	Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review.	Cole M and Strair R.	—	—	Am J Med Sci 2010;339 (1):36-40.	—	—
5.4.18	A phase 3 randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive.	Coleman RL, et al	—	—	Gynecol Oncol 2015;137:3-4.	—	—
5.4.19	Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Colombo N, Peiretti M, Parma G, et al	—	—	Ann Oncol 2010;21 (Suppl 5):v23-v30	—	—
5.4.20	New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000.	Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al	—	—	National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.21	BRCA1/2 mutations and expression: Response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer.	Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, et al	—	—	Gynecol Oncol. 2012;125:677- 82.	—	—
5.4.22	Induction of cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes and activation of the human pregnane X receptor by tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen.	Desai PB, Nallani SC, Sane RS, et al	—	—	Drug Metab Dispos. 2002 May;30(5):608 12.	—	—
5.4.23	ATAC Trialists' Group. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women.	Dowsett M, Cuzick J, Howell A	—	—	Br J Cancer. 2001 Aug 3;85(3):317-24.	—	—
5.4.24	Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer.	Dowsett M, Pfister C, Johnston SRD, et al	—	—	Clin Cancer Res 1999, 5:2338–43.	—	—
5.4.25	PARP inhibitors in cancer therapy: two modes of attack on the cancer cell widening the clinical applications.	Drew Y, Plummer R.	—	—	Drug Resist Updat. 2009 Dec;12(6):153-6.	—	—
5.4.26	Editorial: The trouble with ovarian cancer.	—	—	—	Lancet 2009;374:1302	—	—
5.4.27	Assessment Report for Avastin (bevacizumab).	EMA/CHMP	—	—	EMA/CHMP Procedure No: EMA/H/C/0005 82/II/0046.	—	—
5.4.28	Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies (01 April 2016).	EMA/CHMP	—	—	EMA/CHMP/ 292464/2014.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.29	Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.	EMA/CHMP	—	—	EMA/CHMP/205/ 95/Rev 4.	—	—
5.4.30	Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.	EMA/CHMP	—	—	EMA/CHMP/279 94/2008/Rev 1.	—	—
5.4.31	FDA Guidance for Industry: Extended release oral dosage forms: Development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlations; September 1997.	FDA/CDER	—	—	FDA Guidance for Industry, September 1997.	—	—
5.4.32	Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.	Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al	—	—	Nature 2005;434:917- 21.	—	—
5.4.33	FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics May 2007.	FDA/CDER & CBER	—	—	FDA Guidance for Industry, May 2007.	—	—
5.4.34	FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research [CDER]) August 1997.	FDA/CDER	—	—	FDA Guidance for Industry, August 1997.	—	—
5.4.35	Drug-Drug Interactions Mediated Through P-Glycoprotein: Clinical Relevance and In Vitro-In Vivo Correlation Using Digoxin as a Probe Drug.	Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, et al	—	—	Clin Pharmacol and Ther, 2009;85: 173-81.	—	—
5.4.36	Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial.	Floquet A, Vergote I, Colombo N, et al	—	—	Gynecol Oncol 2015;136:37–42.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.37	Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers.	Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al	—	—	N Engl J Med 2009;361(2):123-34.	—	—
5.4.38	Poly(ADP)-Ribose Polymerase Inhibition: Frequent Durable Responses in BRCA Carrier Ovarian Cancer Correlating With Platinum-Free Interval.	Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al	—	—	J Clin Oncol 2010;28(15):2512-9.	—	—
5.4.39	Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk.	Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al	—	—	Int J Radiat Oncol, Biol, Phys. 2001;51:679-90.	—	—
5.4.40	The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers.	Friedenson B	—	—	BMC Cancer 2007;7:152:1-11.	—	—
5.4.41	Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer.	Gadducci A, Tana R, Teti G, et al	—	—	Int J Gynecol Cancer 2008;18:615-20.	—	—
5.4.42	Carboplatin hypersensitivity: Does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study.	Gomez R, Harter P, Lück HJ, et al	—	—	Int J Gynecol Cancer 2009;19:1284-7.	—	—
5.4.43	Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators.	Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, et al	—	—	Statist Med 1999;18:695-706.	—	—
5.4.44	Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan.	Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al	—	—	J Clin Oncol 2001;19:3312-22.	—	—
5.4.45	Clinical perspectives of PARP inhibitors.	Graziani G, Szabo C	—	—	Pharmacol Res 2005;52:109-18.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.46	The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability.	Gudmundsdottir K, Ashworth A	—	—	Oncogene 2006; 25: 5864-74.	—	—
5.4.47	Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009.	FDA/CDER & CBER	—	—	FDA Guidance for Industry, July 2009.	—	—
5.4.48	Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms.	EMA/CHMP	—	—	EMA/CHMP/EW P/280/9620, November 2014.	—	—
5.4.49	The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy.	Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al	—	—	Ann Oncol 2012;23:2605–12	—	—
5.4.50	Ovarian Cancer.	Hennessy BT, Coleman RL, and Markman M	—	—	Lancet 2009;374:1371–82.	—	—
5.4.51	Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP Ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer.	Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al	—	—	J Clin Oncol 2010;28:3570-6.	—	—
5.4.52	SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: A changing paradigm.	Herzog TJ, Alvarez RD, Secord A, et al	—	—	Gynecol Oncol 2014;135:3-7.	—	—
5.4.53	Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper.	Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, et al	—	—	Gynecol Oncol 2014;132:8-17.	—	—
5.4.54	Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes.	Hodgson DR, Dougherty B, Lai Z, et al	—	—	Eur J Cancer 2015;51(Suppl 3):S90 (Abstract 435)	—	—

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.55	EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer.	Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, et al	—	—	Cell 2003; 115(5):523-35.	—	—
5.4.56	Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion.	Hummel J, McKendrick S, Brindley C, et al	—	—	Pharm Stat. 2009 Jan-Mar;8(1):38-49.	—	—
5.4.57	ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term of Non-Life Threatening Conditions E1, October 1994.	ICH	—	—	—	—	—
5.4.58	ICH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials E9. Step 5, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96), September 1998.	ICH	—	—	—	—	—
5.4.59	Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination.	Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al	—	—	Gynecol Oncol 2011;122:226–32	—	—
5.4.60	Why clinical modulation of efflux transport at the human blood-brain barrier is unlikely: the ITC evidence-based position.	Kalvass JC, Polli JW, Bourdet DL, et al	—	—	Clin Pharmacol Ther 2013;94:80-94.	—	—
5.4.61	Clinical activity of the poly polymerase inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a BRCA mutation: Analysis of pooled data from Study 10 and ARIEL2.	Kristeleit RS, Shapira-Frommer RL, et al	—	—	Ann Oncol 2016;27(Suppl 6): Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi296–vi312.	—	—

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.62	Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial.	Ledermann J, Harter P, et al	—	—	Lancet Oncol 2014;15:852–861	—	—
5.4.63	Optimal treatment for relapsing ovarian cancer.	Ledermann JA, Kristeleit RS	—	—	Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii218-22.	—	—
5.4.64	Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al	—	—	Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32.	—	—
5.4.65	The incidence of secondary leukemias.	Leone G, Mele L, Pulsoni A, et al	—	—	Haematologica 1999; 84(10):937-45.	—	—
5.4.66	Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications.	Lin JH, Yamazaki M	—	—	Clin Pharmacokinet. 2003;42(1):59-98.	—	—
5.4.67	Lynparza™ (olaparib) capsules, for oral use. US prescribing information (USPI)	AstraZeneca	—	—	—	—	—
5.4.68	Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin.	Markman M, Kennedy A, Webster K, et al	—	—	J Clin Oncol 1999;17:1141-5.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.69	Exploring the opportunities for olaparib (AZD2281) therapy in platinum sensitive tumours.	Mason H, Harbron C, Odedra R, et al	—	—	NCRI 2012. Presented at the NCRI Cancer Conference, Liverpool, UK; 4–7 November 2012 (Abstract B171)	—	—
5.4.70	Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials.	Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, et al	—	—	Cancer 2015;121:1737-46.	—	—
5.4.71	Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition.	McCabe N	—	—	Cancer Res 2006;66:8109-15.	—	—
5.4.72	Patient Survey 2014_J	MHLW	—	—	—	—	—
5.4.73	A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.	Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al	—	—	Science 1994; 7; 266(5182): 66-71.	—	—
5.4.74	Niraparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer.	Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al	—	—	N Engl J Med 2016;375:2154-2164.	—	—
5.4.75	Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: Overall survival analysis.	Monk B, Herzog T, Kaye S, et al	—	—	Eur J Cancer 2012;48:2361-8.	—	—
5.4.76	Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer.	Monk B, Herzog T, Kaye S et al	—	—	J Clin Oncol 2010;28:3107-14.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.77	Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008.	Morton LM, Does GM, Tucker MA, et al	—	—	Blood 2013;121(15):29 96-3004.	—	—
5.4.78	Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors.	Murai J, Huang SY, Das BB, et al	—	—	Cancer Res 2012;72(21):558 8-99.	—	—
5.4.79	Number of cancer patients_J	National Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services	—	—	—	—	—
5.4.80	The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment.	O'Cearbhaill R, Zhou Q, et al	—	—	Gynecol Oncol 2010;116:326- 31.	—	—
5.4.81	Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial.	Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al	—	—	Lancet Oncol 2015;16:87-97.	—	—
5.4.82	Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study.	Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al	—	—	J Clin Oncol 2003;21(17):319 4-200.	—	—
5.4.83	Loss of distal 11q is associated with DNA repair deficiency and reduced sensitivity to ionizing radiation in head and neck squamous cell carcinoma.	Parikh RA, White JS, Huang X, et al	—	—	Genes Chromosomes Cancer 2007;46:761-75.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.84	Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial.	Parmar M, Ledermann JA, Colombo N, et al	—	—	Lancet 2003;361:2099-106.	—	—
5.4.85	Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas.	Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al	—	—	Clin Cancer Res 2014;20(3): 764–75.	—	—
5.4.86	Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2.	Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL	—	—	Genet Med. 2010; 12(5): 245-59.	—	—
5.4.87	Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer.	Pfisterer J, Ledermann JA	—	—	Semin Oncol 2006;33(Suppl 6):S12-6.	—	—
5.4.88	Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG.	Pfisterer J, Plante M, et al	—	—	J Clin Oncol 2006;24:4699-4707.	—	—
5.4.89	Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemo with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer retrospective study.	Pignata S, De Placido S, et al	—	—	BMC Cancer 2006;6:5	—	—
5.4.90	Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities.	Press JZ, Luca AD, Boyd N, et al	—	—	BMC Cancer 2008;8:17.	—	—
5.4.91	Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse.	Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al	—	—	J Clin Oncol 2010; 28:3323-9.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.92	Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis.	Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al	—	—	Am J Respir Crit Care Med 2006;174(7):810- 6.	—	—
5.4.93	Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI).	EMA/CHMP	—	—	EMA/CHMP/S WP/150115/2006 . 24 June 2010.	—	—
5.4.94	ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007.	Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al	—	—	Genet Med 2008;10(4):294- 300.	—	—
5.4.95	Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the Am College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.	Richards S, Aziz N, et al	—	—	Genet Med 2015;17(5):405- 24.	—	—
5.4.96	BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection.	Roy R, Chun J, Powell SN	—	—	Nat Rev Cancer. 2011; 12(1): 68- 78.	—	—
5.4.97	Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125.	Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al	—	—	Int J Gynecol Cancer. 2011 Feb;21(2):419- 23.	—	—
5.4.98	Secondary leukemia after treatment with paclitaxel and carboplatin in a patient with recurrent ovarian cancer.	See HT, Thomas DA, Bueso-Ramos C, and Kavanagh J	—	—	Int J Gynecol Cancer 2006;16(Suppl 1):236-40.	—	—
5.4.99	SEER Cancer Statistics Fact sheets: Ovarian Cancer.	National Cancer Institute	—	—	SEER Stat Fact Sheets	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.100	Cancer Statistics, 2017.	Siegel RL, Miller KD, Jemal A	—	—	CA Cancer J Clin. 2017;67:7- 30.	—	—
5.4.101	Evaluation of prevalent and incident ovarian cancer co-morbidity.	Stalberg K, Svensson T, Granath F, et al	—	—	Br J Cancer 2012;106(11):18 60-5.	—	—
5.4.102	Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors.	Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, et al	—	—	Nat Med. 2003;9(5):568- 74.	—	—
5.4.103	Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H ⁺ -organic cation antiporters.	Tanihara Y, Masuda S, Sato T, et al	—	—	Biochem Pharmacol 2007;74:359–71.	—	—
5.4.104	Potential clinical applications of poly(adp-ribose) polymerase (parp) inhibitors.	Tentori L, Portarena I, Graziani G	—	—	Pharm Res 2002;45(2):73- 85.	—	—
5.4.105	Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer.	Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al	—	—	N Eng J Med 1999;340:351-7.	—	—
5.4.106	Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers.	Turner N, Tutt A and Ashworth A	—	—	Nature Rev Cancer 2004;4:1- 6.	—	—
5.4.107	Therapy-related myeloid leukemia after treatment for epithelial ovarian carcinoma: an epidemiological analysis.	Vay A, Kumar S, Seward S, et al	—	—	Gynecol Oncol 2011;123:456- 60.	—	—
5.4.108	Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2.	Venkitaraman AR	—	—	Cell 2002; 108: 171-182.	—	—

1.12 添付資料一覧

一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.109	Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients.	Wagner U, Marth C, et al	—	—	Br J Cancer 2012;107:588-91	—	—
5.4.110	Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: A Gynecologic Oncology Group study.	Wenzel LB, Donnelly JP, Fowler JM, et al	—	—	Psycho-Oncology 2002;11:142-53.	—	—
5.4.111	BRCA mutation status and risk of secondary malignancy following chemotherapy for breast cancer.	Wesolowski R, Choueiri TK, Rybicki L, et al	—	—	J Clin Oncol, 2007;ASCO Annual Meeting Proceedings Part I (25);No. 18S (June 20 Supplement):110 17	—	—
5.4.112	Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.	Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al	—	—	Nature 1995; 378: 789-792.	—	—
5.4.113	Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer.	Yang D, Khan S, Sun Y, et al	—	—	JAMA 2011;306(14):15 57-65.	—	—
5.4.114	Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review.	Yeasmin S, Nakayama K, et al	—	—	Int J Gynecol Cancer 2008;18(6):1371- 6.	—	—

1.12 添付資料一覧
一般名：オラパリブ

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参 考の別	電子 データの 提出有無
5.4.115	Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy.	Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA.	—	—	Cancer J. 2009 Sep-Oct;15(5):395-400.	—	—