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
1.5.1　開発に至った背景 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 4
1.5.2.2　非臨床試験の概略 4
1.5.2.3　臨床試験の概略 4
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 4
1.5.3　申請効能以外の開発状況 4

図目次

図 1　開発の経緯図 3

1.5.1　　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項に示した。

1.5.2　　開発の経緯

BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌を予定効能・効果とする本申請にかかるオラパリブの開発の経緯図を図 1に示す。

図 1　　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2014	2015	2016
臨床	5.3.1.1.1	第Ⅲ相試験 D0819C00003	◆---------- 3	----------	----------◆ 12[a]

a　　データカットオフ日

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

今回の申請にあたり、品質に関する新たな試験は実施していない。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.1.4 項に示した。

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 g*BRCA* （Germline *BRCA*）のコンパニオン診断としての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 日に卵巣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。

OlympiAD 試験において、BRACAnalysis CDx®は g*BRCA* 変異の有無の確認に用いられた。Myriad 社は、米国において、乳癌患者を対象とした Lynparza™（オラパリブ）のコンパニオン診断としての BRACAnalysis CDx®の sPMA（supplementary PMA）を 2017 年 8 月 31 日に行った。また、本邦において、乳癌患者を対象としたオラパリブのコンパニオン診断システムとしての BRACAnalysis 診断システムの外国製造医療機器製造販売承認申請を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

当該内容については、第 2 部 5.1.4.5 項及び 5.1.4.6 項に示した。

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　米国のオラパリブ（錠剤）の承認状況 3
表 2　米国の添付文書の概要 4

1.6.1　外国における使用状況

2018 年 2 月時点において、本剤は米国において承認されている。

表 1　米国のオラパリブ（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

オラパリブ錠剤の米国における添付文書の概要を表 2に示す。なお、原文はオラパリブ錠剤の企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。

表 2 米国の添付文書の概要

	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 g*BRCA* 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（g*BRCA*m）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（2.4）を参照］。 **1.3 生殖細胞系 *BRCA* 遺伝子陽性 HER2 陰性の転移性乳癌** Lynparza は、術前／術後補助療法又は転移後の治療として化学療法による前治療歴を有する、病的変異又は病的変異が疑われる *gBRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌患者に投与する。ホルモン受容体（HR）陽性乳癌患者の場合、内分泌療法による前治療歴を有するか、内分泌療法が不適切であると判断された場合に適応とする。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（2.4）を参照］。
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 2　　米国の添付文書の概要

	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 g*BRCA* 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 病的変異又は病的変異が疑われる *BRCA* 変異を有する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（1.3）及び臨床試験（14.3）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。 **2.5 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。 **2.6 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］。 **2.7 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：

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	• 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 2　　米国の添付文書の概要

	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、その大多数は致死的であった。これら 21 例中 19 例は *BRCA* 変異が確認された患者であり、1 例は g*BRCA* 野生型、1 例は *BRCA* 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、2 個以上の原発性悪性腫瘍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］。 遺伝毒性及び動物生殖試験における所見に基づき、パートナーが妊娠する可能性がある又は妊娠中である男性に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 3 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）」を参照］。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
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。** 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 g*BRCA* 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**

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				

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国				
	貧血 [b]	44	20	9	2
	胃腸障害				
	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

表 2　　米国の添付文書の概要

米国

臨床検査値 [a]	Lynparza 錠 n[b]=195		プラセボ n[b]=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 %
平均赤血球容積増加 [c]	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] 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の例数は、各臨床検査項目で評価可能であった患者の総数に基づいている。
[c] 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 2　　米国の添付文書の概要

	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^b=136	プラセボ n^b=129

表 2　　米国の添付文書の概要

	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[c]	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] 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の例数は、各臨床検査項目で評価可能であった患者の総数に基づいている。
[c] 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 g*BRCA* 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 %

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国	
血液およびリンパ系障害		
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[b]=223 (%)	**グレード 1～4 n[b]=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

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	[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] 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の例数は、各臨床検査項目で評価可能であった患者の総数に基づいている。 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）。 *gBRCA* 変異陽性 HER2 陰性の転移性乳癌への投与 *OlympiAD 試験* OlympiAD 試験では、転移性乳癌に対する前治療としての化学療法が 2 レジメン以下の *gBRCA* 変異陽性 HER2 陰性の転移性乳癌患者を対象に Lynparza 錠単独療法の安全性も検討した。本試験は、無作為化、非盲検、多施設共同試験であり、合計 296 例に、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、Lynparza 300 mg 1 日 2 回（205 例）又は医師が選択した化学療法（カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリンメシル）（91 例）投与した。 投与期間の中央値は Lynparza 群で 8.2 カ月、化学療法群で 3.4 カ月であった。休薬に至ったグレードを問わない副作用は Lynparza 群の 35%及び化学療法群の 28%で認められ、減量に至った副作用は Lynparza 群の 25%及び化学療法群の 31%で認められた。投与中止に至った副作用は Lynparza 群の 5%、化学療法群の 8%で認められた。 OlympiAD 試験における Lynparza 投与例の 20%以上で報告された副作用を表 7 に、25%以上で認められた臨床検査値異常を表 8 にそれぞれ示す。 表 7　OlympiAD 試験で報告された副作用[a]（Lynparza を投与した患者の 20%以上で発現）

副作用	Lynparza 錠 n=205		化学療法 n=91	
	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				

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国				
貧血 [b]	40	16	26	4	
白血球減少症 [c]	25	5	31	13	
好中球減少症 [d]	27	9	50	26	
胃腸障害					
悪心	58	0	35	1	
嘔吐	30	0	15	1	
下痢	21	1	22	0	
感染症および寄生虫症					
気道感染 [e]	27	1	22	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）	37	4	36	1	
神経系障害					
頭痛	20	1	15	2	

a. NCI CTCAE 4.0 に従ってグレード付け。
b. 貧血（貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少）で構成されるグループ用語。
c. 白血球減少症（白血球減少症及び白血球数減少）で構成されるグループ用語。
d. 好中球減少症（発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症及び好中球数減少）で構成されるグループ用語。
e. 気管支炎、インフルエンザ、下気道感染、鼻咽頭炎、咽頭炎、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、上気道感染及び細菌性上気道感染で構成されるグループ用語。

また、OlympiAD 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、咳嗽、食欲減退、血小板減少症、味覚異常、リンパ球減少症、浮動性めまい、消化不良、口内炎、上腹部痛、発疹、血清クレアチニン増加及び皮膚炎であった。

表 8　　OlympiAD 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**	**化学療法**

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

	n[b]= 205		n[b]= 91	
	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[c]	71	-	33	-
ヘモグロビン減少	82	17	66	3
白血球数減少	71	8	70	23
リンパ球数減少	73	21	63	3
好中球絶対数減少	46	11	65	38
血小板数減少	33	3	28	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. 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の例数は、各臨床検査項目で評価可能であった患者の総数に基づいている。
c. 平均赤血球容積が ULN を超えた被験者の割合。

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

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	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］。 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** 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と［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。 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（$AUC_{0\text{-}24h}$）の約 7%］で着床後死亡が増加した。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	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（$AUC_{0\text{-}24h}$）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。 *男性* 遺伝毒性及び動物生殖試験における所見に基づき、パートナーが妊娠する可能性がある又は妊娠中である男性に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 3 カ月間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること。男性患者に対しては、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 3 カ月間は精子を提供しないよう指導すること［特定の患者集団における使用（8.1）及び」及び非臨床毒性（13.1）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。 **8.5　　高齢者への使用** 進行固形腫瘍患者 687 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、146 例（21%）が 65 歳以上、29

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	例（4%）が 75 歳以上であった。85 歳以上の患者はいなかった。全般的に、若年患者と高齢患者の間で Lynparza の安全性及び有効性に差はなかった。 **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 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	2018 年 1 月改訂

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

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1.3)	1/2018
Dosage and Administration (2.4)	1/2018
Warnings and Precautions (5)	1/2018

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

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

- 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 (*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. (1.2, 2.3)

Breast cancer

- in patients with deleterious or suspected deleterious *gBRCAm*, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting. Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine therapy or be considered inappropriate for endocrine treatment. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. (1.3, 2.4)

---------- 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. (2.5)
- For moderate renal impairment (CLcr 31-50 mL/min), reduce dose to 200 mg twice daily. (2.7)

---------- 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 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, neutropenia, leukopenia, nasopharyngitis/upper respiratory tract infection/influenza, respiratory tract infection, 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. (2.6, 7.2, 12.3)
- 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: 1/2018

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
1.3 Germline *BRCA*-mutated HER2-negative Metastatic Breast Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Recommended Dosing
2.3 Patient Selection for *gBRCAm* Advanced Ovarian Cancer
2.4 Patient Selection for *gBRCAm* HER2-negative Metastatic Breast Cancer
2.5 Dose Adjustments for Adverse Reactions
2.6 Dose Modifications for Use with CYP3A Inhibitors
2.7 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
14.3 Treatment of *gBRCAm* HER2-negative Metastatic Breast Cancer

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. *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

1.3 Germline *BRCA*-mutated HER2-negative Metastatic Breast Cancer

Lynparza is indicated in patients with deleterious or suspected deleterious *gBRCAm*, HER2-negative metastatic breast cancer, who have been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic setting. Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine therapy or be considered inappropriate for endocrine therapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

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 *gBRCAm* 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 Patient Selection for *gBRCAm* HER2-negative Metastatic Breast Cancer

Select patients for the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer with Lynparza based on the presence of deleterious or suspected deleterious *gBRCA*-mutation *[*see *Indications and Usage (1.3)* and *Clinical Studies (14.3)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of BRCA-mutations is available at http://www.fda.gov/companiondiagnostics.

2.5 Dose Adjustments for Adverse Reactions

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

The recommended dose reduction is 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.

2.6 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)]*.

2.7 Dose Modifications for Patients with Renal Impairment

Patients with mild renal impairment (CLcr 51-80 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault equation) do not require an adjustment in Lynparza dosing. In patients with moderate renal impairment (CLcr 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 (CLcr ≤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 more than one primary malignancy or of bone marrow dysplasia.

Do not start Lynparza until patients have recovered from hematological toxicity caused by previous chemotherapy (≤ 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)]*.

Based on findings from genetic toxicity and animal reproduction studies, advise male patients with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 3 months following the last dose of Lynparza *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

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[b]=195		Placebo n[b]=99	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Increase in mean corpuscular volume	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. This number represents the safety population. The derived values in the table are based on the total number of evaluable patients for each laboratory parameter.
c. 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[b]=136		Placebo n[b]=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	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. This number represents the safety population. The derived values in the table are based on the total number of evaluable patients for each laboratory parameter.

[c.] 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 ≥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 (≥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[b]=223 (%)	Grades 3-4 n[b]=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.

b. This number represents the safety population. The derived values in the table are based on the total number of evaluable patients for each laboratory parameter.

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).

Treatment of *gBRCAm* HER2-negative Metastatic Breast Cancer

OlympiAD

The safety of Lynparza tablets as monotherapy was also evaluated in *gBRCAm* patients with HER2-negative metastatic breast cancer who had previously received up to two lines of chemotherapy for the treatment of metastatic disease in OlympiAD. This study was a randomized, open-label, multi-center study in which 296 patients received either Lynparza 300 mg twice daily (n=205) or a chemotherapy (capecitabine, eribulin, or vinorelbine) of the healthcare provider's choice (n=91) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of study treatment was 8.2 months in patients who received Lynparza and 3.4 months in patients who received chemotherapy. Dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 35% of patients receiving Lynparza and 28% of those receiving chemotherapy; dose reductions due to an adverse reaction occurred in 25% of Lynparza patients and 31% of chemotherapy patients. Discontinuation occurred in 5% of Lynparza patients and 8% in chemotherapy patients.

Table 7 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 20% of patients who received Lynparza in OlympiAD. Table 8 presents the laboratory abnormalities that occurred in at least 25% of patients who received Lynparza in OlympiAD.

Table 7 Adverse Reactions[a] in OlympiAD (≥20% of Patients who received Lynparza)

Adverse Reactions	Lynparza tablets n=205		Chemotherapy n=91	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Blood and lymphatic disorders				
Anemia[b]	40	16	26	4
Leukopenia[c]	25	5	31	13
Neutropenia[d]	27	9	50	26
Gastrointestinal disorders				
Nausea	58	0	35	1
Vomiting	30	0	15	1
Diarrhea	21	1	22	0
Infections and infestations				
Respiratory tract infection[e]	27	1	22	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue (including asthenia)	37	4	36	1
Nervous system disorders				
Headache	20	1	15	2

a. Graded according to NCI CTCAE 4.0.
b. Represents grouped terms consisting of anemia (anemia erythropenia, hematocrit decreased, hemoglobin decreased and red blood cell count decreased).
c. Represents grouped terms consisting of leukopenia (leukopenia and white blood cell count decreased).
d. Represents grouped terms consisting of neutropenia (febrile neutropenia, granulocyte count decreased, granulocytopenia, neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil count decreased).
e. Represents grouped terms consisting of bronchitis, influenza, lower respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, respiratory tract infection, rhinitis, sinusitis, upper respiratory tract infection, upper respiratory tract infection bacterial.

In addition, adverse reactions in OlympiAD that occurred in <20% of patients receiving Lynparza were cough, decreased appetite, thrombocytopenia, dysgeusia, lymphopenia, dizziness, dyspepsia, stomatitis, upper abdominal pain, rash, increase in serum creatinine and dermatitis.

Table 8 Laboratory Abnormalities Reported ≥25% of Patients in OlympiAD

Laboratory Parameter[a]	Lynparza tablets n[b]= 205		Chemotherapy n[b]= 91	
	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %	Grades 1-4 %	Grades 3-4 %
Increase in mean corpuscular volume[c]	71	-	33	-
Decrease in hemoglobin	82	17	66	3
Decrease in leukocytes	71	8	70	23
Decrease in lymphocytes	73	21	63	3
Decrease in absolute neutrophil count	46	11	65	38
Decrease in platelets	33	3	28	0

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

b. This number represents the safety population. The derived values in the table are based on the total number of evaluable patients for each laboratory parameter.
c. Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > ULN.

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, telaprevir or moderate CYPA inhibitors such as 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 (2.5)]*.

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 or 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 ($AUC_{0\text{-}24h}$) 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 ($AUC_{0\text{-}24h}$) 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.

Males

Based on findings in genetic toxicity and animal reproduction studies, advise male patients with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 3 months following the last dose of Lynparza. Advise male patients not to donate sperm during therapy and for 3 months following the last dose of Lynparza *[see Use in Specific Populations (8.1)and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

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 687 patients with advanced solid tumors who received Lynparza tablets 300 mg twice daily as monotherapy, 146 (21%) patients were aged ≥65 years, and this included 29 (4%) patients who were aged ≥75 years. No patients were aged ≥85 years. No overall differences in the safety or effectiveness of Lynparza were observed between younger and older patients.

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 (CLcr = 51-80 mL/min) compared to patients with normal renal function (CLcr >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)]*.

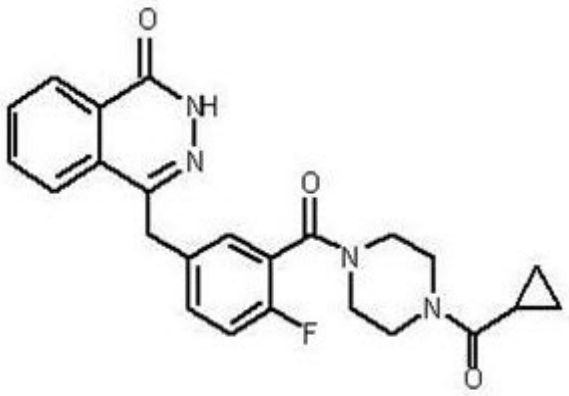
10 OVERDOSAGE

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(2*H*)-one and it has the following chemical structure:



The empirical molecular formula for Lynparza is $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ 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 ferrosoferric 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 µg*h/mL (n = 204) and 5.8 µg/mL (n = 204), respectively, and the steady state geometric mean AUC and C_{max} following 300 mg tablet twice daily were 49.0 µg*h/mL (n = 227) and 7.7 µg/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 (± 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 (± 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 ≥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 ≤ 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 ($AUC_{0\text{-}24h}$) 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 ($AUC_{0\text{-}24h}$) 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, multicenter 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 *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 BRACAnalysis CDx (n= 286).

The major efficacy outcome measure 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. The Eastern Cooperative Oncology Group (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 9 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.

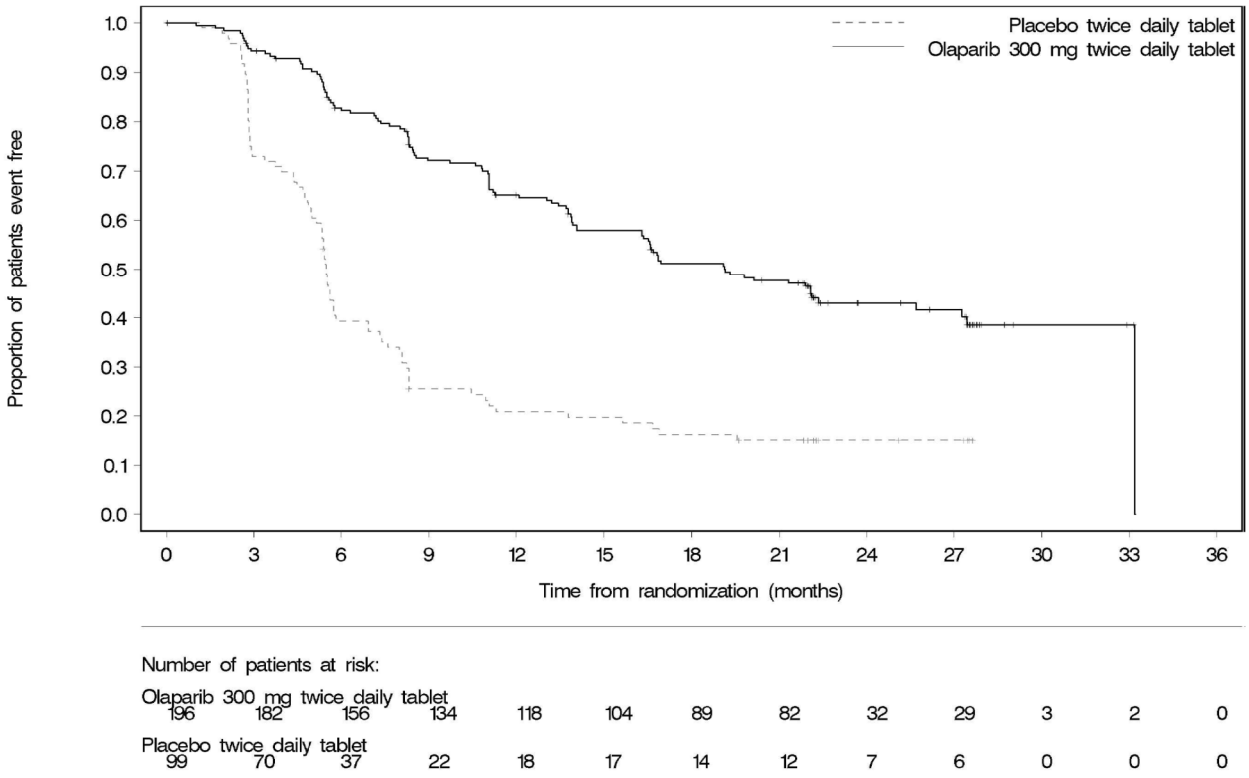
Table 9 Efficacy Results – SOLO-2 (Investigator Assessment)

	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



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.

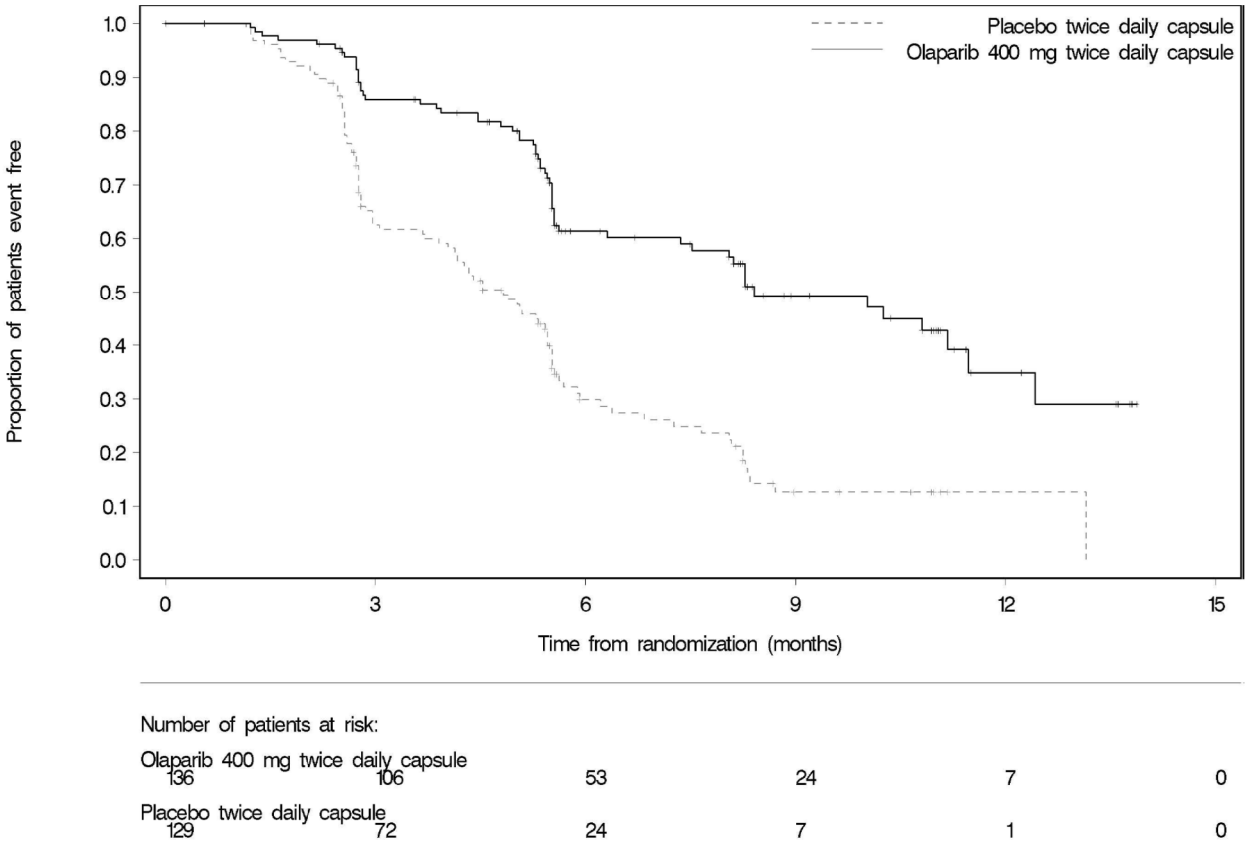
Study 19 demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS in patients treated with Lynparza versus placebo (Table 10 and Figure 2).

Table 10 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



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 BRACAnalysis CDx™. Efficacy results are summarized in Table 11.

Table 11 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)

14.3 Treatment of *gBRCAm* HER2-negative Metastatic Breast Cancer

OlympiAD

OlympiAD (NCT02000622) was an open-label study in which patients (n=302) with *gBRCAm* HER2-negative metastatic breast cancer were randomized 2:1 to receive Lynparza 300 mg tablets or healthcare provider's choice of chemotherapy (capecitabine, eribulin, or vinorelbine, at standard doses) until progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by prior use of chemotherapy for metastatic disease (yes vs no), hormone receptor status (hormone receptor positive vs triple negative), and previous use of platinum-based chemotherapy (yes vs no). Patients were required to have received treatment with an anthracycline (unless contraindicated) and a taxane, in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting. Patients with hormone receptor-positive disease must have progressed on at least 1 endocrine therapy (adjuvant or metastatic), or have disease that the treating healthcare provider believed to be inappropriate for endocrine therapy. Patients with prior platinum therapy were required to have no evidence of disease progress during platinum treatment. No prior treatment with a PARP inhibitor was permitted. Of the 302 patients randomized onto OlympiAD, 299 were tested with the BRACAnalysis CDX and 297 were confirmed to have deleterious or suspected deleterious *gBRCAm* status; 202 were randomized to the Lynparza arm and 95 to the healthcare provider's choice of chemotherapy arm.

Among the 205 patients treated with Lynparza, the median age was 44 years (range: 22 to 76), 65% were White, 4% were males and all the patients had an ECOG PS of 0 or 1. Approximately 50% of patients had triple-negative tumors and 50% had estrogen receptor and/or progesterone receptor positive tumors and the proportions were balanced across treatment arms. Patients in each treatment arm had received a median of 1 prior chemotherapy regimen for metastatic disease; approximately 30% had not received a prior chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Twenty-one percent of patients in the Lynparza arm and 14% in the chemotherapy arm had received platinum therapy for metastatic disease. Seven percent of patients in each treatment arm had received platinum therapy for localized disease.

The major efficacy outcome measure was PFS assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST version 1.1. A statistically significant improvement in PFS was demonstrated for the Lynparza arm compared to the chemotherapy arm. Efficacy data for OlympiAD are displayed in Table 12 and Figure 3. Consistent results were observed across patient subgroups defined by study stratification factors. An exploratory analysis of investigator-assessed PFS was consistent with the BICR-assessed PFS results. The overall survival (OS) data were not mature at the time of the final PFS analysis (46% of patients had died).

Table 12 Efficacy Results - OlympiAD (BICR-assessed)

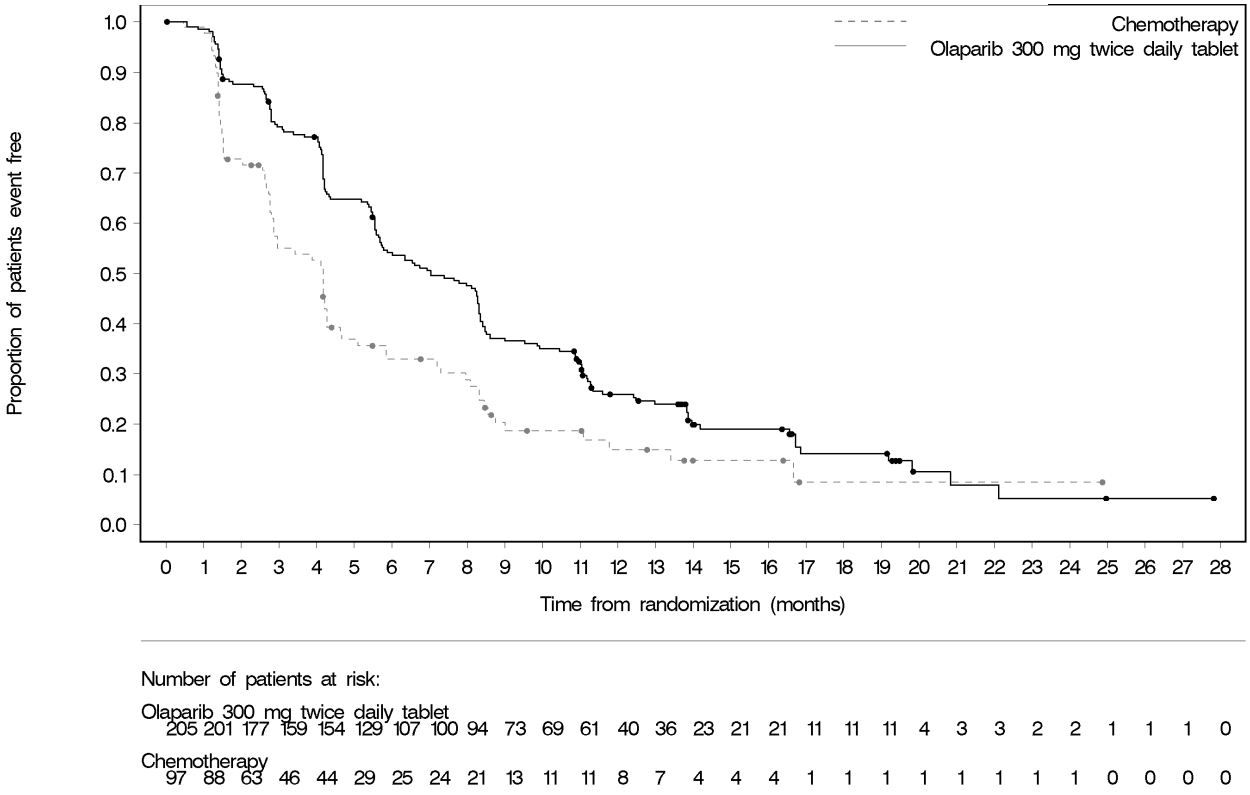
	Lynparza tablets (n=205)	Chemotherapy (n=97)
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	163 (80%)	71 (73%)
Median, months	7.0	4.2
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.58 (0.43, 0.80)	
p-value [b]	0.0009	
Patients with Measurable Disease	n=167	n=66
Objective Response Rate (95% CI) [c]	52% (44, 60)	23% (13, 35)

a. Hazard ratio is derived from a stratified log-rank test, stratified by ER, PgR negative versus ER and or PgR positive and prior chemotherapy (yes versus no)

b. For PFS, p-value (2-sided) was compared to 0.05

c. Response based on confirmed responses. The confirmed complete response rate was 7.8% for Lynparza compared to 1.5% for chemotherapy arm.

Figure 3: Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival – OlympiAD



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 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF), excursions permitted to 15ºC to 30ºC (59ºF to 86ºF) [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 the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential or who are pregnant to use effective contraception during treatment and for 3 months after receiving the last dose of Lynparza. Advise male patients not to donate sperm during therapy and for 3 months following the last dose of Lynparza *[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 or breast 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 or completely stop treatment if you develop pneumonitis. Pneumonitis may lead to death.

What is Lynparza?

Lynparza is a prescription medicine used to treat adults with:

- Ovarian cancer
  - who have ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer, as maintenance treatment, when the cancer has come back. Lynparza is used after the cancer has responded to treatment with platinum-based chemotherapy **or**
  - who have advanced ovarian cancer with a certain type of abnormal inherited *BRCA* gene, **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.
- Breast cancer
  - who have a certain type of abnormal inherited *BRCA* gene, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer that has spread to other parts of the body (metastatic). You should have received chemotherapy medicines, either before or after your cancer has spread. If you have hormone receptor (HR)-positive disease, you should have been treated with hormonal therapy. 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.

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

- have lung or breathing problems

- have kidney problems
- are pregnant, become 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 the last dose of Lynparza. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
    - **Males** with female partners who are pregnant or able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with Lynparza and for 3 months after the last dose of Lynparza.
    - Do not donate sperm during treatment with Lynparza and for 3 months after your final dose.
- 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 right away if you become pregnant.

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, please 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.

- low number of red or white blood cells
- tiredness or weakness
- sore throat or runny nose
- diarrhea
- joint, muscle, and back pain
- headache
- constipation
- changes in the way food tastes
- loss of appetite
- mouth sores
- respiratory tract infections
- changes in kidney function blood test
- low number of platelets
- indigestion or heartburn

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 ferrosoferric 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. Revised: 1/2018

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.

2ページ～22ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

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

1.7.1　　同種同効品一覧表

本剤および、本剤の同種同効品としてハラヴェン®静注 1mg、ゼローダ®錠 300、ナベルビン®注 10 及び同 40 の情報を表 1に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1　　同種同効品一覧

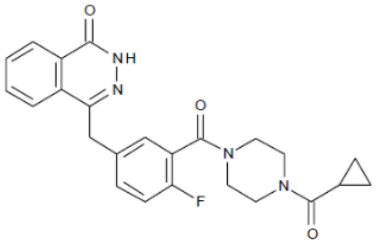
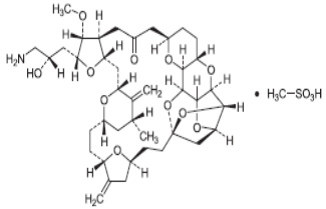
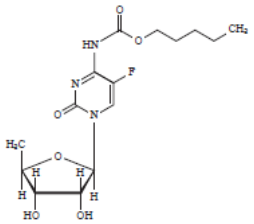
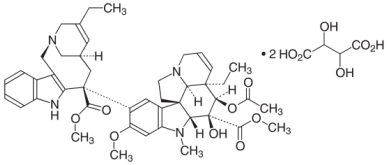
一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
販売名	リムパーザ®錠 100 mg リムパーザ®錠 150 mg	ハラヴェン®静注 1mg	ゼローダ®錠 300	ナベルビン®注 10 ナベルビン®注 40
会社名	アストラゼネカ株式会社	エーザイ株式会社	中外製薬株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	2018 年 1 月 19 日	2011 年 4 月 22 日	2003 年 4 月 16 日	1999 年 3 月 12 日
規制区分	処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式				
剤型・含量	リムパーザ錠 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	有効成分：エリブリンメシル酸塩 1 バイアル(2.0mL)中の分量：1.0mg 性状：本品は無色澄明の液である。 pH：6.0～9.0 浸透圧比：約 3(0.5mg／mL、希釈しない場合)(生理食塩液に対する比) 約 1(0.0203mg／mL 注))(生理食塩液に対する比) 注) 平均的な体表面積から換算した投与量(2.03mg)を生理食塩液で 100mL に希釈した時の濃度 (エリブリンメシル酸塩 2.03mg 相当量／100mL 生理食塩液)	・成分(１錠中) 有効成分・含有量：カペシタビン 300mg 色・剤形：白色フィルムコーティング錠	1. 組成 ・ナベルビン注 10 容　量(1 瓶中)：1mL 有効成分：ビノレルビン酒石酸塩 (ビノレルビンとして)13.85mg(10mg) ・ナベルビン注 40 容　量(1 瓶中)：4mL 有効成分：ビノレルビン酒石酸塩 (ビノレルビンとして)55.4mg(40mg) 2. 製剤の性状 ・ナベルビン注 10 / ナベルビン注 40 外　観：無色～微黄色澄明の注射液 規格 pH 域：3.3～3.8 浸透圧比：約 0.1

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
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 がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌	非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌
効能・効果に関連する使用上の注意	1.白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合 (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。 2. がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の場合 (1) 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。 (3) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。	1. 手術不能又は再発乳癌 (1) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。 2. 悪性軟部腫瘍 (1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。(「臨床成績」の項参照)	1. 手術不能又は再発乳癌に対して (1) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。 (3) 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して Dukes C 以外の結腸癌における術後補助化学療法での、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、国内での術後補助化学療法に関する検討は行われていない(【臨床成績】の項参照)。	手術不能又は再発乳癌の場合 1. 本剤の術前・術後化学療法における有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。 2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。 3. 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。
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。	通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1 日 1 回 1.4mg／m^2(体表面積)を 2～5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 2 週連続で行い、3 週目は休薬	手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の	非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはビノレルビンとして 1 回 20～25mg/m^2 を 1 週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オラパリブ</th><th>エリブリンメシル酸塩</th><th>カペシタビン</th><th>ビノレルビン酒石酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合には D 法を使用する。胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。
A 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、21 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。
<table>
<tr><th>体表面積</th><th>1 回用量</th></tr>
<tr><td>1.31m² 未満</td><td>900mg</td></tr>
<tr><td>1.31m² 以上 1.64m² 未満</td><td>1,200mg</td></tr>
<tr><td>1.64m² 以上</td><td>1,500mg</td></tr>
</table>
B 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
<table>
<tr><th>体表面積</th><th>1 回用量</th></tr>
<tr><td>1.33m² 未満</td><td>1,500mg</td></tr>
<tr><td>1.33m² 以上 1.57m² 未満</td><td>1,800mg</td></tr>
<tr><td>1.57m² 以上 1.81m² 未満</td><td>2,100mg</td></tr>
<tr><td>1.81m² 以上</td><td>2,400mg</td></tr>
</table>
C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
<table>
<tr><th>体表面積</th><th>1 回用量</th></tr>
<tr><td>1.36m² 未満</td><td>1,200mg</td></tr>
<tr><td>1.36m² 以上 1.66m² 未満</td><td>1,500mg</td></tr>
<tr><td>1.66m² 以上 1.96m² 未満</td><td>1,800mg</td></tr>
<tr><td>1.96m² 以上</td><td>2,100mg</td></tr>
</table></td><td>なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回最高用量は 25mg/m² とする。

手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはビノレルビンとして 1 回 25mg/m² を 1 週間間隔で 2 週連続投与し、3 週目は休薬する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オラパリブ</th><th>エリブリンメシル酸塩</th><th>カペシタビン</th><th>ビノレルビン酒石酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>D 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回、5 日間連日経口投与し、その後 2 日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
<table><tr><th>体表面積</th><th>1 回用量</th></tr><tr><td>1.31m² 未満</td><td>900mg</td></tr><tr><td>1.31m² 以上 1.64m² 未満</td><td>1,200mg</td></tr><tr><td>1.64m² 以上</td><td>1,500mg</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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 rowspan="2">• 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。
• 3 回目の再開の場合、200 mg 1 日 2</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></tr></table></td><td>1. 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。
2. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。
〈各サイクル 1 週目〉
<table><tr><td>投与開始基準</td><td>下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。
・好中球数：1,000／mm³ 以上
・血小板数：75,000／mm³ 以上
・非血液毒性：Grade2 注 1)以下</td></tr><tr><td>減量基準</td><td>前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する注 2)。
・7 日間を超えて継続する好中球数減少 (500／mm³ 未満)
・発熱又は感染を伴う好中球数減少 (1,000／mm³ 未満)
・血小板数減少(25,000</td></tr></table></td><td>1. 各用法の開始用量(1 回用量)は以下の体表面積あたりの用量から算出している。
A 法：825mg/m²
B 法：1,250mg/m²
C 法：1,000mg/m²
D 法：825mg/m²
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び胃癌における術後補助化学療法において、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、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
3. 結腸癌における術後補助化学療法において、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤を適宜減量すること。
4. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
5. 休薬・減量について
(1) B 法及び C 法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法にお</td><td>1. 投与前の白血球数が 2,000/mm³ 未満であった場合には投与を延期し、2,000/mm³ 以上に回復するのを待って投与する。
2. 本剤をあらかじめ約 50mL の日局生理食塩液、日局 5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。投与は開始から 10 分以内に終了することが望ましい。なお、投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩

オラパリブ

			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。

エリブリンメシル酸塩

	／mm³ 未満) ・輸血を要する血小板数減少(50,000／mm³ 未満) ・Grade3 注 1)以上の非血液毒性 ・副作用等により、2 週目に休薬した場合

〈各サイクル 2 週目〉

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000／mm³ 以上 ・血小板数：75,000／mm³ 以上 ・非血液毒性：Grade2 注 1)以下
投与再開基準	投与延期後 1 週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する注 2)。
休薬基準	投与延期後 1 週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) に基づく。

注 2) 減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量→減量後の投与量
1.4mg／m²→1.1mg／m²
1.1mg／m²→0.7mg／m²
0.7mg／m²→投与中止を考慮

カペシタビン

いて Grade2 の非血液毒性が発現した場合には、以下の Grade3 の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCI による毒性の Grade 判定注 2)	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬	減量不要
2 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 1
3 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 2
4 回目発現	投与中止・再投与不可	―
Grade3 初回発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 1
2 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬	減量段階 2
3 回目発現	投与中止・再投与不可	―
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1 に軽快するまで投与中断	減量段階 2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、次の用量を参考にすること。

1,250mg/m² 相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.13m² 未満	900mg	600mg

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩

3. 肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
4. 本剤投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。

1.13m² 以上 1.21m² 未満	1,200mg	
1.21m² 以上 1.45m² 未満		900mg
1.45m² 以上 1.69m² 未満	1,500mg	
1.69m² 以上 1.77m² 未満		1,200mg
1.77m² 以上	1,800mg	

1,000mg/m² 相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1 回用量	
	減量段階 1	減量段階 2
1.41m² 未満	900mg	
1.41m² 以上 1.51m² 未満	1,200mg	600mg
1.51m² 以上 1.81m² 未満		900mg
1.81m² 以上 2.11m² 未満	1,500mg	
2.11m² 以上		1,200mg

(2) 一旦減量した後は増量は行わないこと。

注 2) B 法による国内臨床試験においては NCI-CTC(Ver.2.0)により Grade を判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C 法による国内臨床試験においては手足症候群も含めて CTCAE v3.0 又は CTCAE v4.03 により Grade を判定した。

手足症候群の判定基準

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チク	日常生活に制限を受けることはない症状

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
			<table><tr><td></td><td>チク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑</td><td></td></tr><tr><td>2</td><td>腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑</td><td>日常生活に制限を受ける症状</td></tr><tr><td>3</td><td>湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み</td><td>日常生活を遂行できない症状</td></tr><tr><td colspan="3">該当する症状の Grade が両基準(臨床領域、機能領域)で一致しない場合は、より適切と判断できる Grade を採用する</td></tr></table> 6. 「結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法」に関しては、投与期間が 8 コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。	
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、緊急時に十分な対応が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。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。 2. 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。 なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。	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、本剤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. テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと(「相互作用」の項参照)。 3. 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後 1 ヶ月以内の期間に	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。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) 骨髄機能抑制に起因すると考えられる死亡症例が認められているので、投与に際しては、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
			発現しているので、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと(「相互作用」、【薬物動態】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. 高度な骨髄抑制のある患者 〔骨髄抑制を悪化させる可能性がある。〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	1. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者 2. テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後７日以内の患者(「相互作用」の項参照) 3. 重篤な腎障害のある患者(「慎重投与」、【薬物動態】の項参照) 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)	1) 骨髄機能低下の著しい患者［重症感染症を併発し、致命的となることがある。］ 2) 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化し、致命的となるおそれがある。］ 3) 本剤及び他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 4) 髄腔内には投与しないこと。［「適用上の注意」2)投与経路の項参照］
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) 骨髄抑制のある患者 〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 肝機能障害のある患者 〔肝機能障害患者では、本剤の AUC が増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。「薬物動態」の項参照〕 (3) 腎機能障害のある患者 〔腎機能障害患者では、本剤の AUC が増加する傾向がある。「薬物動態」の項参照〕 (4) 高齢者 〔「高齢者への投与」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) 腎障害のある患者[副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある(「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照)。] (2) 肝障害のある患者 (3) 冠動脈疾患の既往歴のある患者[心障害があらわれるおそれがある。] (4) 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。] (5) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。] (6) 高齢者(「高齢者への投与」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) 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。］ 2) 肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ 3) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴のある患者［症状が再発するおそれがある。］ 4) 神経・筋疾患の合併あるいは既往歴のある患者［末梢神経障害(知覚異常、腱反射減弱等)が強くあらわれるおそれがある。］ 5) 虚血性心疾患又はその既往歴のある患者［症状を誘発若しくは悪化させるおそれがある。］ 6) 便秘傾向の強い患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オラパリブ</th><th>エリブリンメシル酸塩</th><th>カペシタビン</th><th>ビノレルビン酒石酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td>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）</td><td>(1) 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。異常が認められた場合には、減量や休薬等を行い、必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。Grade3 以上の白血球及び好中球減少の最低値は、ともに投与開始 14 日後(中央値)にあらわれ、最低値発現日からともに 7 日後(中央値)に回復した。〔「重大な副作用」の項参照〕
(2) QT 間隔延長があらわれたとの報告があるので、投与開始前は心電図検査及び電解質検査を行うこと。本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
(3) 動物実験(ラット、イヌ)において精巣毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</td><td>(1) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも 7 日以上の間隔をあけること(「相互作用」の項参照)。
(2) 本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
(3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
(4) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
(5) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」1,2)等)を熟読すること。</td><td>1) 骨髄機能抑制、間質性肺炎、イレウス等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心肺機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。
2) 感染症の発現又は悪化に十分注意すること。
3) 乳癌に対するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法後の増悪若しくは再発例において、本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行った場合の有効性及び安全性は確立されていない。
4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>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</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</td><td>これらの薬剤等の CYP3A 阻害作用により、</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
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>抗悪性腫瘍剤
放射線照射</td><td>併用により、骨髄抑制が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分</td><td>ともに骨髄抑制作用を有し、骨髄抑制が増強するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるので、CYP2C9 で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
(1) 併用禁忌(併用しないこと)
<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>テガフール・ギメラ</td><td>早期に重篤な血液障害や下</td><td>ギメラシルがフルオロウラ</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
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>アゾール系抗真菌剤
イトラコナゾール等
マクロライド系抗生剤
エリスロマイシン</td><td>他のビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤との併用で筋神経系の副作用の増強が報告されて</td><td>左記薬剤は肝チトクローム P−450(CYP3A4)を阻害するので、併用によりビンカアル</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ			エリブリンメシル酸塩			カペシタビン			ビノレルビン酒石酸塩		
	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	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）	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。		に観察し、必要に応じて減量又は休薬期間の延長を行うこと。		シル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後 7 日以内は本剤を投与しないこと。	シルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。	クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル等 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム等	いる。	カロイドの代謝を阻害する。
	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。								マイトマイシン C	息切れ及び気管支痙攣が起こることがある。	作用機序は不明。
	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	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。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝活性が誘導されるため、				(2) 併用注意(併用に注意すること)			他の抗悪性腫瘍剤放射線療法	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	併用開始数日後から本剤投与中止後 1 ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。 定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間、INR 等)を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの	本剤が肝チトクローム P450(CYP2C9

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
	<table><tr><td>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</td><td>（「薬物動態」の項参照）</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr></table>		<table><tr><td></td><td>報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。</td><td>)の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。</td></tr><tr><td>トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤</td><td>副作用が増強するおそれがある。</td><td>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。</td></tr></table>	
	4. 副作用 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 *BRCA* 遺伝子変異陽性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） がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異	4. 副作用 手術不能又は再発乳癌 〈国内臨床試験成績〉 国内第Ⅱ相試験において、安全性解析対象症例 81 例中全例で副作用が報告されている。(試験終了時の集計) 主な副作用は、好中球減少(98.8%)、白血球減少(98.8%)、脱毛症(58.0%)、リンパ球減少(54.3%)、疲労(44.4%)、食欲減退 (43.2%) 、悪心 (42.0%) 、口内炎(39.5%)、味覚異常(33.3%)、ヘモグロビン減少 (32.1%) 、AST(GOT) の上昇(29.6%) 、ALT(GPT) の上昇 (27.2%) 、CK(CPK)の上昇(25.9%)、発熱(24.7%)、末梢神経障害(24.7%)、γ-GTP の上昇(19.8%) 、耐糖能障害 (16.0%) 、嘔吐(14.8%)、頭痛(14.8%)、発熱性好中球減少(14.8%)、下痢(13.6%)、Al-P の上昇(13.6%)、LDH の上昇(12.3%)、筋肉痛(12.3%)、発疹(12.3%)、便秘(12.3%)、血小板減少(11.1%)、倦怠感(11.1%)である。 〈外国臨床試験成績〉 外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、	4. 副作用 ＜単剤療法における副作用発現状況の概要＞ 承認時迄の調査 298 例において、副作用は 277 例(93.0%)に認められた。主な副作用は、手足症候群 176 例(59.1%)、悪心 99 例(33.2%)、食欲不振 91 例(30.5%)、赤血球数減少 78 例(26.2%)、下痢 76 例(25.5%)、白血球数減少 74 例(24.8%)、血中ビリルビン増加 72 例(24.2%)、口内炎 67 例(22.5%)、リンパ球数減少 64 例(21.5%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加を含む承認時) ＜他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における副作用発現状況の概要＞ 承認時迄の調査 164 例[注3)]において、副作用は 164 例(100%)に認められた。主な副作用は、神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)154 例 (93.9%) 、悪心 136 例(82.9%)、食欲不振 123 例(75.0%)、好中球数減少 109 例(66.5%)、下痢 100 例(61.0%)、手足症候群 97 例(59.1%)、疲	4. 副作用 承認時(効能追加承認時を含む)において、809 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 791 例(発現率 97.8%)であった。 主な副作用は骨髄抑制〔白血球減少 92.6%(735/794) 、好中球減少 90.6%(685/756) 、血色素量低下 73.7%(588/798) 、赤血球減少 73.4%(586/798) 、血小板減少 15.0%(120/798) 〕、食欲不振 52.0%(421/809) 、全身倦怠感 40.3%(326/809)、脱毛 26.9%(217/807)、嘔気 26.5%(214/809) 、発熱 25.9%(209/808)、嘔吐 21.4%(173/809)、静脈炎 18.7%(151/809) 、口内炎 15.2%(123/809)、便秘 13.8%(112/809)、下痢 12.5%(101/808)、知覚異常・腱反射減弱 12.2%(97/798)等であった。 非小細胞肺癌に対する使用成績調査において、2,441 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 2,305 例(発現率 94.4%)であった。 主な副作用は骨髄抑制〔白血球減少

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オラパリブ</th><th>エリブリンメシル酸塩</th><th>カペシタビン</th><th>ビノレルビン酒石酸塩</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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 205 例（日本人 15 例を含む）中 177 例（86.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 103 例（50.2%）、貧血 66 例（32.2%）、疲労 46 例（22.4%）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（SOLO2 試験、OlympiAD 試験）及び海外第 II 相試験（D0810C00019 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（30.6%）、好中球減少（14.7%）、白血球減少（14.4%）、血小板減少（9.0%）、リンパ球減少（3.4%）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></td><td>頭痛、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(59.7%)、嘔</td><td>消化不良、腹痛、便</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>安全性解析対象症例 827 例中、791 例(95.6%)の副作用が報告されている。(試験終了時の集計)
主な副作用は、好中球減少(56.2%)、脱毛症(49.8%)悪心(35.1%)、末梢神経障害(32.0%)、疲労(29.4%)、無力症(26.2%)、白血球減少(23.1%)、貧血(20.7%)、食欲減退(18.7%)、発熱(17.0%)、便秘(16.3%)、下痢(15.2%)、嘔吐(14.6%)、頭痛(11.5%)、口内炎(10.9%)である。
悪性軟部腫瘍
〈国内臨床試験成績〉
国内第Ⅱ相試験において、安全性解析対象症例 51 例中全例で副作用が報告されている。(効能追加承認時の集計)
主な副作用は、白血球減少(100.0%)、好中球減少(98.0%)、リンパ球減少(78.4%)、貧血(47.1%)、発熱(41.2%)、倦怠感(39.2%)、悪心(37.3%)、末梢神経障害(33.3%)、脱毛症(27.5%)、口内炎(25.5%)、味覚異常(23.5%)、ALT(GPT)の上昇(23.5%)、AST(GOT)の上昇(23.5%)、食欲減退(21.6%)、疲労(17.6%)、便秘(15.7%)、発疹(15.7%)、血中アルブミンの低下(15.7%)、LDHの上昇(15.7%)、鼻咽頭炎(13.7%)、CK(CPK)の上昇(13.7%)、蛋白尿(13.7%)、頭痛(11.8%)、上気道感染(11.8%)、血中リンの低下(11.8%)、肝機能障害(11.8%)である。
〈外国臨床試験成績〉
外国第Ⅲ相試験において、安全性解析対象症例 226 例中、210 例(92.9%)の副作用が報告されている。(効能追加承認時の集計)
主な副作用は、好中球減少(50.0%)、疲労 95 例(57.9%)、注射部位反応 67 例(40.9%)、嘔吐 67 例(40.9%)等であった。(効能・効果、用法・用量追加時)
注 3) XELOX 療法(本剤とオキサリプラチン併用)106 例と XELOX＋BV 療法(XELOX 療法とベバシズマブ併用)58 例を集計した。

(1) 重大な副作用
1) 脱水症状(頻度不明[注 4])：激しい下痢(初期症状：腹痛、頻回の軟便等)があらわれ脱水症状まで至ることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。
2) 手足症候群(Hand-foot syndrome)(頻度不明[注 4])：手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群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。
3) 心障害(頻度不明[注 4])：心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常(心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等)等の心障害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。
4) 肝障害、黄疸(頻度不明[注 4])：肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認</td>
<td>81.7%(1,994/2,441)、好中球減少 72.3%(1,765/2,441)、赤血球減少 58.5%(1,428/2,441)、血色素量低下 53.5%(1,307/2,441)、血小板減少 32.9%(804/2,441)〕、嘔気 24.1%(589/2,441)、食欲不振 17.9%(438/2,441)、嘔吐 11.1%(272/2,441)、静脈炎 12.5%(304/2,441)等であった。(再審査終了時)
手術不能又は再発乳癌に対する特定使用成績調査(調査期間：2006 年 1 月 16 日～ 2008 年 3 月 31 日)において、763 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 551 例(発現率 72.2%)であった。主な副作用は骨髄抑制〔白血球減少 56.4%(430/763)、好中球減少 39.6%(302/763)、血色素量低下 20.1%(153/763)、赤血球減少 18.2%(139/763)、血小板減少 7.1%(54/763)〕、静脈炎〔注射部位血管炎 3.7%(28/763)、注射部位疼痛 2.4%(18/763)、注射部位静脈炎 2.1%(16/763)〕、悪心 6.4%(49/763)、発熱 4.3%(33/763)、倦怠感 3.9%(30/763)、嘔吐 2.4%(18/763)、食欲不振 2.2%(17/763)等であった。(再審査終了以降)

●白血球減少(2,000/mm³ 未満)、好中球減少(1,000/mm³ 未満)の発現数と頻度(承認時データによる)
<table>
<tr><th></th><th>単剤投与時</th><th>併用投与時*</th><th>計</th></tr>
<tr><td>白血球減少(2,000/mm³未満)</td><td>55.5%(324/584)</td><td>77.1%(162/210)</td><td>61.2%(486/794)</td></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>68.6%</td><td>84.6%</td><td>73.0%</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩

	吐、下痢、食欲減退、味覚異常	秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加

労 (36.7%) 、 脱 毛 症 (34.5%) 、 悪 心 (33.2%)、末梢神経障害(26.1%)、貧血 (24.3%) 、白血球減少 (22.6%) 、便秘 (16.8%) 、 無 力 症 (15.9%) 、 発 熱 (14.6%) 、 食 欲 減 退 (14.2%) 、 下 痢 (13.3%) 、 口 内 炎 (12.8%) 、 嘔 吐 (11.9%)、頭痛(10.2%)である。

(1) 重大な副作用[注1)]

1) 骨髄抑制　白血球減少(99.2%)、好中球減少(98.5%)、リンパ球減少(63.6%)、貧血(23.5%)、ヘモグロビン減少(21.2%)、発熱性好中球減少(12.1%)、血小板減少(9.1%)、赤血球減少(3.8%)、汎血球減少(頻度不明[注2)])等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
2) 感染症　敗血症(頻度不明[注2)])、肺炎(頻度不明[注2)])等の感染症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、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
3) 末梢神経障害(末梢性ニューロパチー)　末梢神経障害(28.0%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
4) 肝機能障害　肝機能障害(8.3%)があらわれることがあるので、肝機能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、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。

められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。
5) 腎障害(頻度不明[注4)])：腎機能検査値異常を伴う腎障害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、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
6) 骨髄抑制(頻度不明[注4)])：汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等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、投与を中止し適切な処置を行うこと。
7) 口内炎(頻度不明[注4)])：口内炎(粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍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。
8) 間質性肺炎(頻度不明[注4)])：間質性肺炎(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)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には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
9) 重篤な腸炎(頻度不明[注4)])：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を

(1,000/mm³未満)	(376/548)	(176/208)	(552/756)

* シスプラチンとの併用投与時
シスプラチン、マイトマイシンCとの併用投与時
フルオロウラシルとの併用投与時
ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物との併用投与時

1) 重大な副作用
(1) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(84.4%)、好中球減少(75.8%)、貧血(74.1%)、血小板減少(28.5%)等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、重度の異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
(2) 間質性肺炎(1.4%)、肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。
(3) 気管支痙攣(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、呼吸困難等の異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。なお、本症状は投与直後から 2 時間以内に発現する例が多いことと、マイトマイシン C との併用時に発現しやすいことが報告されている。
(4) 麻痺性イレウス(0.4%)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するなどの適切な処置を

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オラパリブ</th><th>エリブリンメシル酸塩</th><th>カペシタビン</th><th>ビノレルビン酒石酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>5) 間質性肺炎　間質性肺炎(1.5%)があらわれることがあるので、胸部X線検査等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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens‐Johnson症候群)、多形紅斑　皮膚粘膜眼症候群(頻度不明注2))、多形紅斑(頻度不明注2))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。
注 1) 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。
注 2) 自発報告もしくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

(2) その他の副作用注1)
<table>
<tr><th></th><th>30%以上</th><th>5～30%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注2)</th></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>血小板増加</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心(40.2%)、口内炎(34.1%)</td><td>嘔吐、便秘、下痢、腹痛</td><td>口唇炎、口内乾燥、口の感覚鈍麻、流涎過多、歯痛、歯肉痛、歯周炎、舌炎、舌苔、嚥下障害、腹部不快感、消化不良、胃腸粘膜障害、胃炎、裂肛、肛門周囲痛</td><td>膵炎、粘膜の炎症</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>疲労(34.1%)、発熱</td><td>倦怠感、浮腫</td><td>無力症、疼痛、インフルエンザ様</td><td></td></tr>
</table></td><td>中止し、適切な処置を行うこと。
10) 重篤な精神神経系障害(白質脳症等)(頻度不明注4))：歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
11) 血栓塞栓症(頻度不明注4))：深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症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には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
12) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明注4))：皮膚粘膜眼症候群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。
注 4) 国外の臨床試験又は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) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)
類似化合物(ドキシフルリジン等)で次のような副作用が報告されている。
1) 溶血性貧血：溶血性貧血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、異常が認められた場合には投与を中止する</td><td>行うこと。
(5) 心不全(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%未満)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するなどの適切な処置を行うこと。
(6) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(7) 肺塞栓症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するなどの適切な処置を行うこと。
(8) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(0.1%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
(9) 急性腎不全(0.2%)等の重篤な腎障害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。
(10) 急性膵炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇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。</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ

エリブリンメシル酸塩

	(31.1%)		疾患	
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい	同名性半盲、傾眠、不眠症、不安、感覚鈍麻、感覚障害	
代謝	食欲減退(34.8%)	血中アルブミン、カリウム、リンの低下、総コレステロールの上昇、耐糖能障害	血中ナトリウム、クロール、カルシウム、総蛋白、血糖の低下、血中リン、トリグリセリドの上昇	
筋骨格系		筋肉痛、関節痛	頸部痛、背部痛、坐骨部痛、四肢痛、筋固縮、筋痙縮、関節炎、変形性関節症	骨痛
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道炎、胸膜炎、放射線性肺臓炎、発声障害、肺塞栓症、喀血、胸水	
皮膚	脱毛症(46.2%)	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、皮膚筋炎	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH の上昇	総ビリルビンの上昇、脂肪肝	

カペシタビン

などの適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 単剤療法における報告

	頻度不明[注4]	10%以上[注5]	10%未満[注5]
精神神経系	不眠症、うつ病、錯感覚		味覚異常、頭痛、浮動性めまい
消化器	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感	悪心(33.2%)、食欲不振(30.5%)、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎
循環器	胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈		
呼吸器	呼吸困難		咳嗽
血液	貧血	赤血球数減少(26.2%)、白血球数減少(24.8%)、リンパ球数減少(21.5%)、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少
皮膚	爪の異常(爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照	色素沈着障害	発疹、脱毛症

ビノレルビン酒石酸塩

2) その他の副作用
下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			アレルギー様症状	
呼吸器			呼吸困難、喘鳴	
循環器			不整脈、血圧低下、血圧上昇、動悸、頻脈	
神経・筋症状			知覚異常・腱反射減弱、筋肉痛、関節痛、筋力低下、腰背痛、筋痙攣、運動障害、排尿障害	
精神神経系			頭痛、不穏、めまい、不眠	激越
肝　臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	肝機能障害、総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、γ-GTP 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇	蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩				カペシタビン				ビノレルビン酒石酸塩				
		循環器			動悸、血圧上昇、頻脈、心電図QT延長、心室性期外収縮		射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎			消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、便秘、	口内炎、腹痛、腹部不快感、腹部膨満感、腹部膨隆、嚥下障害	
		泌尿器		蛋白尿、尿潜血	尿意切迫、BUN、血中クレアチニンの上昇、尿路感染、排尿障害、腎不全	眼	眼障害(結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加			皮　膚		脱毛	紅斑･丘疹、水疱･落屑、爪の異常、そう痒	
		感覚器			結膜炎、眼の異常感、複視、眼脂、眼痛、眼乾燥、流涙増加、耳漏、耳鳴、白内障	肝臓・腎臓	肝機能異常、血中クレアチニン増加	血中ビリルビン増加(24.2%)、AST(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	注射部位		静脈炎		
		その他		CK(CPK)、CRPの上昇、体重減少	注射部位反応(そう痒感等)、注射部位漏出、胸痛、口渇、過敏症、膿分泌物、血管炎、出血、ほてり、体重増加、不規則月経	その他	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	代謝栄養障害	総蛋白低下、血漿中電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム)異常	アルブミン低下	尿糖	
										その他		発熱、全身倦怠感、CRP上昇	血尿、体重減少、体重増加、味覚異常、疼痛、出血、胸痛、浮腫、出血性膀胱炎、潮紅、しゃっくり	

注 1)　国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注 2)　自発報告もしくは外国臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

注 5) A 法若しくは B 法で実施した国内臨床試験の集計

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	頻度不明[注4)]	10%以上[注5)]	10%未満[注5)]
精神神経系	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等)(93.9%)、味覚異常(32.3%)、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症
消化器	消化不良、口内乾燥	悪心(82.9%)、食欲不振	口唇炎、胃不快感、下

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン				ビノレルビン酒石酸塩
					(75.0%)、嘔吐(40.9%)、便秘、腹痛	腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯、歯肉炎	
			呼吸器	呼吸困難	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	
			血液	発熱性好中球減少症	好中球数減少(66.5%)、血小板数減少(35.4%)、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	
			皮膚		色素沈着障害(35.4%)、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
			眼			流涙増加、霧視	
			肝臓・腎臓		蛋白尿、AST(GOT)増加、肝機能異常	血尿、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加、γ-GTP 増加、血中アルブミン減少	
			その他	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症	疲労(57.9%)、注射部位反応(疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等)(40.9%)、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染(鼻咽頭炎等)、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP 増	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
			[redacted]加、頻脈 注 6) C 法で実施した国内臨床試験(XELOX 療法 106 例と XELOX＋BV 療法 58 例)の集計	
	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く、骨髄抑制や消化器症状等の副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[特に 80 歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。]	5. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、白血球減少、貧血、血小板減少、BUN 上昇、発熱、間質性肺炎、便秘等の副作用があらわれやすいので、用量、投与間隔等に注意して、患者の状態を観察し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) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び最終投与後一定期間は適切な避妊	6. 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婦人には投与しないこと。 〔動物実験(ラット)で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。 〔安全性が確立していない。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延(198mg/kg/日以上反復投与)、サルにおいて、流産、胚死亡 (90mg/kg/日以上反復投与)が報告されている。] (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。 [動物実験(マウス)において、乳汁への移行(198mg/kg 単回投与)が報告されている。]	6. 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婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験で催奇形性(ラット：頸椎椎弓の癒合、頸椎配列異常等の骨格変異、ウサギ：耳介低形成、側脳室拡張、腰肋等の骨格変異)が報告されている。］ 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。］

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
	法を用いるよう指導すること。［本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。］（「その他の注意」の項参照） (3) 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）。	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 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。	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)。［「重要な基本的注意」の項 4)参照］
	－	8. 過量投与 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。	8. 過量投与 本剤の過量投与により、嘔気、嘔吐、下痢、粘膜炎、消化管刺激・出血、骨髄抑制等があらわれることがある。このような場合には、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。	－
	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. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤を他の医薬品と混注しないこと。 2) 本剤を 5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が検出されるため、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。また、0.01mg／mL 未満の濃度に希釈しないこと。 3) 調製時には手袋、ゴーグル及び保護衣の着用が望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。 (2) 投与時	9. 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、更には穿孔をお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) 薬液の調製 (1) 本剤投与による血管痛、静脈炎及び薬液の血管外漏出による重篤な組織障害を防止する意味で、本剤をあらかじめ日局生理食塩液、日局 5%ブドウ糖注射液、日局リンゲル液又は乳酸リンゲル液約 50mL に希釈することが望ましい。 (2) 他の注射剤と配合した場合ビノレルビンが析出するおそれがあるので、原則として他の注射剤との同時混合投与を避けること。 (3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オラパリブ	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
		本剤をシリンジに入れ、室温で保存した場合は 6 時間以内、冷蔵で保存した場合は 24 時間以内に投与すること。		い流すこと。 (4) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。眼に入った場合、激しい刺激や角膜潰瘍が起こることがある。 2) 投与経路 静脈内注射のみに使用し、髄腔内には投与しないこと。 ［海外で誤ってビンカアルカロイド系薬剤を髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。］ 3) 投与時 (1) 薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。 (2) 血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、投与後は補液等により薬液を十分洗い流すこと。
	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。	10. その他の注意 前治療歴を有する患者において、本剤の投与後に骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。	10. その他の注意 (1) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用 (口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。	9. その他の注意 他のビンカアルカロイド系薬剤により脳梗塞等が発現したとの報告がある。
作成	2018 年 4 月	2016 年 2 月改訂	2016 年 8 月改訂	2016 年 12 月改訂

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	エリブリンメシル酸塩	カペシタビン	ビノレルビン酒石酸塩
年月日				
再審査 再評価 年月日	―	―	―	2008 年 10 月 3 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 5
1.8.1.1　効能・効果（案） 5
1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠 5
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 6
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1　用法・用量（案） 7
1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠 8
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 9
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
BICR	Blinded independent central review：盲検下の独立中央評価
BRACAnalysis CDx®	The test consists of gene sequencing and large rearrangement analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes performed by Myriad Genetics, Inc in their Quality Systems Regulation (QSR) facility：Myriad Genetics 社が同社の Quality Systems Regulation（QSR）準拠施設で実施する、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成るコンパニオン診断検査
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (in accordance with scientific convention, gene and mutation is italicised whereas protein is not italicised) ：乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
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
ER	Estrogen receptor：エストロゲン受容体
g*BRCA*	Germline *BRCA*：生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	Hazard ratio：ハザード比
OS	Overall survival：全生存期間
PARP	Polyadenosine 5’diphosphoribose polymerase：ポリアデノシン 5’二リン酸リボースポリメラーゼ
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
PFS2	Time from start of randomisation to second progression or death：無作為割付けから二次進行または死亡までの期間
PgR	Progesterone receptor：プロゲステロン受容体

略語及び専門用語	用語の説明
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
$t_{½}$	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
TNBC	Triple negative breast cancer：トリプルネガティブ乳癌
Vz/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。本申請における変更箇所は下線にて示した。

【効能・効果】
白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
BRCA 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1.　白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合
(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。
2.　*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌の場合
(1) HER2 陽性の患者における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤の術前・術後療法における有効性及び安全性は確立していない。
(3) 術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法を施行後の患者を対象とすること。
(4) *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。
(5) 「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

gBRCA 変異陽性転移性乳癌は、重篤で生命を脅かす疾患であり、新たな治療薬が必要とされている。内分泌療法の適応とならず、補助化学療法又は転移後の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系薬剤を投与された後の転移性乳癌患者では、カペシタビン、ビノレルビン又はエリブリン単独による単剤療法を順次行うことが望ましい選択肢の一つとなっている。現在、特に *gBRCA* 変異陽性転移性乳癌患者に対して承認された治療はなく、患者はホルモン受容体及び HER2 の発現状況に応じて治療されている。これらの患者並びにホルモン療法を受けたが進行し、それ以上の内分泌療法は不適切であると判断された ER 陽性及び／又は PgR 陽性 HER2 陰性の表現型を有する患者及び TNBC の表現型の患者には、高いアンメットメディカルニーズが存在する。

化学療法による前治療歴のある生殖細胞系列 *BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌を対象に実施した国際共同第 III 相試験（D0819C00003 試験、OlympiAD 試験）において、主要評価項目である BICR の評価に基づく PFS の中央値はオラパリブ投与例の 7.0 カ月に対して対照群である医師が選択した化学療法投与例では 4.2 カ月となり、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長をもたらした。この PFS の延長が臨床的に意義のあるものとみなされるのは、それが病勢進行又は病勢進行前の死亡のリスクを 42%低下させることに相当するからである（HR：0.58、95% CI：0.43～0.80、P=0.0009）。また、PFS2 についても、オラパリブの投与により、医師が選択した化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ（HR：0.57、95% CI：0.40～0.83、P=0.0033）、オラパリブ群における ORR は医師が選択した化学療法群と比較してほぼ 2 倍であった（それぞれ 59.9% vs 28.8%）。OS（イベント発現割合 46%）については、数値的にオラパリブが優位となる HR が示されており（HR：0.90、95% CI：0.63～1.29、P=0.5665）、医師が選択した化学療法群と比較してオラパリブ投与群における OS への悪影響は示唆されなかった。OlympiAD 試験で得られたデータは、オラパリブが持続的な臨床効果を示すことが立証され、治療を 1 年超継続した患者が化学療法群で 9.9%であったのに対し、オラパリブ群で 27.3%であった。OlympiAD 試験の日本人集団（24 例）においても、有効性の結果は全体集団とほぼ一貫していることが示された（PFS：HR：0.45、95% CI：0.15～1.32、PFS2：HR：0.57、95% CI：0.18～1.79、OS：HR：0.93、95% CI：0.23～3.72、ORR：オラパリブ群 69.2% vs 化学療法群 16.7%）。

OlympiAD 試験におけるオラパリブの安全性プロファイルは、全試験を通じたオラパリブの安全性プロファイルとほぼ一致していた。この安全性プロファイルは、卵巣癌を対象とする過去の製造販売承認申請において明らかにされ、オラパリブの錠剤及びカプセル剤を通じて認められたものである。

以上より、化学療法による前治療歴のある生殖細胞系列 *BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌の成人患者の治療薬として単独投与での使用において、オラパリブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、高いアンメットメディカルニーズのある、g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者集団に対し、最初の分子標的治療の機会を提供することができると考える。また、OlympiAD 試験の日本人集団におけるオラパリブの有効性及び安全性について、全体集団とほぼ一貫性がみられたことから、OlympiAD 試験の全体集団でみられた g*BRCA* 変異陽性の HER2 陰性乳癌患者に対するオラパリブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは日本人の同患者においても同様に期待できると考える。

したがって、効能・効果（案）を「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。なお、対象集団を特定するためのコンパニオン診断システム（BRACAnalysis CDx®）の承認申請を Myriad 社が [redacted] 年 [redacted]月に行った。

なお、効能・効果は、承認審査の過程において「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」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。

2 (1) 本剤の有効性及び安全性を検証した OlympiAD 試験の対象患者は HER2 陰性患者であり、HER2 陽性患者における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

2 (2) 術前・術後療法における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

2 (3) 本剤により期待する効果が得られると考えられる患者（術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法を施行した患者）を適切に選択できるよう設定した。

2 (4) 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。

2 (5) 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. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合

(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。

2. がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌の場合

(1) 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

(3) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

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。本申請における変更箇所は下線にて示した。

【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。

＜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[注)]	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。 ● 3 回目の再開の場合、200 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。	
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。	

注）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。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

卵巣癌申請時では、評価資料とした 2 つの試験のポジティブデータを、製造販売承認申請のために規制当局に提出した。これらの 2 つの試験は、オラパリブの錠剤 300 mg 1 日 2 回を用いた第 III 相試験、D0816C00002 試験（SOLO2 試験）、及びオラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回を用いた第 II 相試験の D0810C00019 試験（試験 19）であった。SOLO2 試験における錠剤の安全性プロファイルは、試験 19 におけるカプセル剤、及び錠剤とカプセル剤の併合データにおける安全性プロファイルとほぼ一貫していた。

g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性転移性乳癌の治療薬としての錠剤 300 mg 1 日 2 回投与は、主に第 III 相試験である OlympiAD 試験のデータによって裏付けられている（臨床的有効性 2.7.3.4 項参照）。当該錠剤用量が検討された評価資料の第 III 相試験では、オラパリブの統計学的有意かつ臨床的に意味のある有効性が立証されている。OlympiAD 試験のデータから、オラパリブを申請する対象患者集団に 300 mg 1 日 2 回の用量で投与したときの忍容性プロファイルは許容可能であることが示されている。

日本人患者における曝露量（D081BC00001 試験）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にあった。また、日本人患者における 300 mg 単回投与後の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{½}$、CL/F 及び V_z/F）及び 300 mg 1 日 2 回反復投与後の薬物動態パラメータ（$C_{ss,max}$、AUC_{ss}及び CL_{ss}/F）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（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項参照）。母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-02、Olaparib-MS-03、及び Olaparib-MS-05）のいずれにおいても、人種は有意な共変量ではなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項）。g*BRCA* 変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした SOLO2 試験（日本人患者 8 例がオラパリブ 300 mg 1 日 2 回の投与を受けた）において、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、本邦においてのオラパリブの申請用量を 300 mg 1 日 2 回とした。今回、評価資料として提出する OlympiAD 試験においてもオラパリブの有効性及び安全性の結果は日本人集団と全体集団で一貫した結果がみられたことからも、人種による用量調節の必要はなく、当該用量は、日本人患者に対する効果と安全性の観点からも適切であると考えられた。

また、OlympiAD 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 OlympiAD 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、*gBRCA* 変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者に対する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、用法・用量（案）を、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能・効果とする本剤の承認時と同様に、「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。」と設定した。

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。本申請における変更箇所は下線にて示した。

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	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

<table>
<tr>
<td>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））</td>
<td>(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。</td>
</tr>
<tr>
<td>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）</td>
<td>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。</td>
</tr>
<tr>
<td>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
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</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 rowspan="2">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></tr>
</table></td>
<td>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。</td>
</tr>
</table>

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

<u>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</u>

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）

<u>がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</u>

<u>がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳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 205 例（日本人 15 例を含む）中 177 例（86.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 103 例（50.2%）、貧血 66 例（32.2%）、疲労 46 例（22.4%）等であった。（承認時）</u>

<u>副作用の頻度については、国際共同第 III 相試験（SOLO2 試験、OlympiAD 試験）及び海外第 II 相試験（D0810C00019 試験）の併合解析に基づき記載した。</u>

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制：貧血（<u>30.6%</u>）、好中球減少（<u>14.7%</u>）、白血球減少（<u>14.4%</u>）、血小板減少（<u>9.0%</u>）、リンパ球減少（<u>3.4%</u>）等があらわれるこ

4. 副作用

副作用概要は、評価試験である国際共同第 III 相試験（SOLO2 試験、OlympiAD 試験）及び海外第 II 相試験（D0810C00019 試験）において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された事象を、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、SOLO2 試験、OlympiAD 試験及び D0810C00019 試験において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された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 以上の副作用が集積していることから設定した。

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：悪心 (59.7%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常 1%~10%未満：発疹／頭痛、浮動性めまい／咳嗽、呼吸困難／消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛／疲労・無力症／クレアチニン増加 1%未満：過敏症、皮膚炎／平均赤血球容積（MCV）増加	2) 国内外の臨床試験（併用療法を含む）において、治験担当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** SOLO2 試験、OlympiAD 試験及び D0810C00019 試験において、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと評価された事象の併合解析結果に基づき、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。
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り、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	**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おり、また、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められていることから、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。

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) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間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。［本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。］（「その他の注意」の項参照） (3) 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）。	**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。	**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。

1.8.4　　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

**2018年5月改訂（第3版）
2018年4月改訂

劇薬、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

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

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
* 薬価収載	2018年4月	
* **販売開始**	**2018年4月**	
国際誕生	2014年12月	

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

【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。

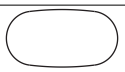
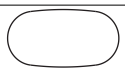
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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
がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の場合
   (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。
2. がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合
   (1) 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
   (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
   (3) 承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

【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＞
1. 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。
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≧9g/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。

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。

【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）：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）
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）
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）

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**

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

*BRCA*遺伝子変異陽性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）

がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳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205例（日本人15例を含む）中177例（86.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心103例（50.2%）、貧血66例（32.2%）、疲労46例（22.4%）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（SOLO2試験、OlympiAD試験）及び海外第II相試験（D0810C00019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（30.6%）、好中球減少（14.7%）、白血球減少（14.4%）、血小板減少（9.0%）、リンパ球減少（3.4%）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（59.7%）、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症		
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。

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) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間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。［本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。］（「その他の注意」の項参照）

(3) 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。

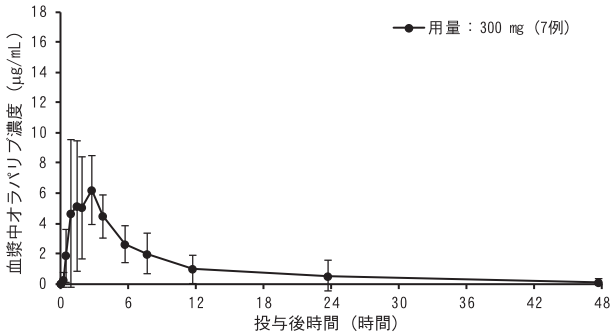


図　日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移（算術平均値±標準偏差）

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$AUC_{(0\text{-}12時間)}$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。

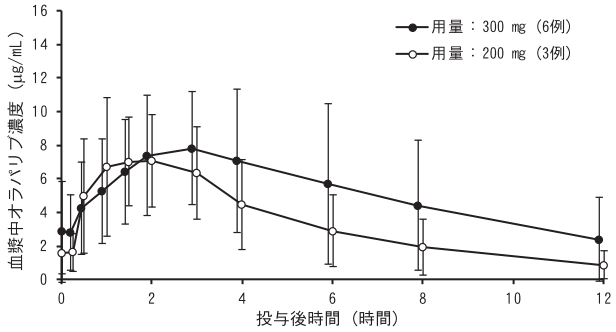


図　日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移（算術平均値±標準偏差）

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）※	$AUC_{(0\text{-}12時間)}$（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^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注]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（ピペラジン開環体の3位水酸化体）、M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）及びM18（ピペラジン環の3位水酸化体）であった（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^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注]で単回経口投与したとき、投与後7日間で投与放射能量の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]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$AUC_{(0\text{-}t)}$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$AUC_{(0\text{-}t)}$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. **<u>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</u>**
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<u>再発</u>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。

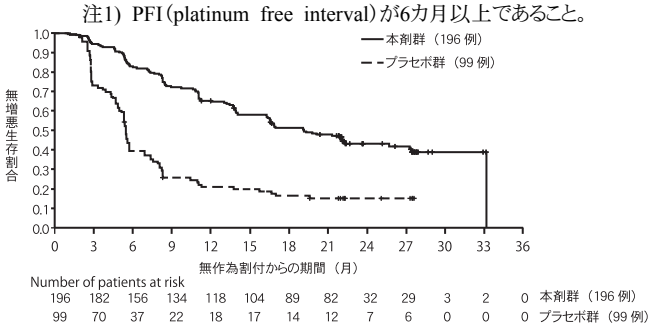


図　SOLO2試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

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。

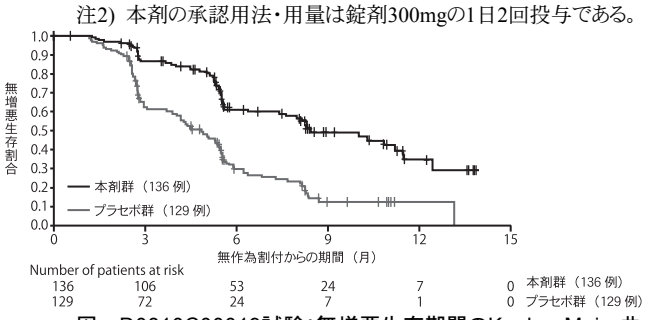


図　D0810C00019試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価）

2. **がん化学療法歴のある*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌**

国際共同第III相試験（OlympiAD試験）[18)]

生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性[注)]かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（禁忌でない場合）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者302例（本剤群205例、化学療法群97例）を対象として、本剤300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択）と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.58、95%信頼区間0.43～0.80、p=0.0009（両側））。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0カ月、化学療法群で4.2カ月であった。

注）生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に5つのバリアント分類カテゴリー（①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリアント」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」）のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している患者が組入れ可能とされた。生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*、Myriad BRACAnalysis CDx、BGI Clinical Laboratoryによる*BRCA*遺伝子変異検査のいずれかが使用された。当該検査法との同等性が確認されたBRACAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

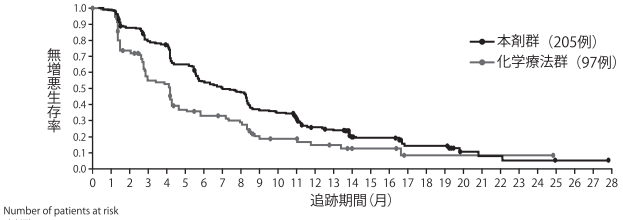


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（OlympiAD試験：最大解析対象集団、盲検下独立中央評価）

【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IC_{50}値：5及び1nmol/L）[19)]。

** 2. **腫瘍増殖抑制作用**

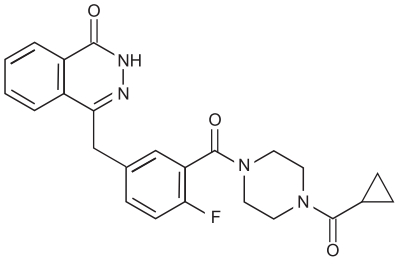
オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株（59M、OVCAR-3、IGROV-1等）及びヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-436、HCC1395、SUM1315MO2等）の増殖を抑制し[20)]、ヒト乳癌患者由来HBx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[21)]。

【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(2*H*)-one

構造式：



分子式：$C_{24}H_{23}FN_4O_3$

分子量：434.46

性　状：本品は白色～微黄色の粉末である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

リムパーザ錠100mg：［PTP］56錠（8錠×7）

リムパーザ錠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［^{14}C］-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) 社内資料（生殖細胞系列*BRCA*変異を有するHER2陰性転移性乳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）
19) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008
20) 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）
** 21) 社内資料（HBx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK、PD及び有効性の評価［*in vivo*試験］，2016）

【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
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日

付）に基づき、平成31年4月末日まで、投薬（あるいは投与）は1回14日分を限度とされています。

Ⓡ：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

PI580_03
LYN
BFL86C

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。

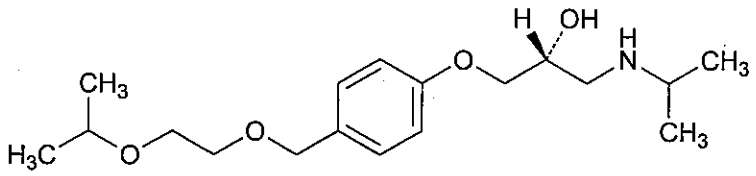
別添

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

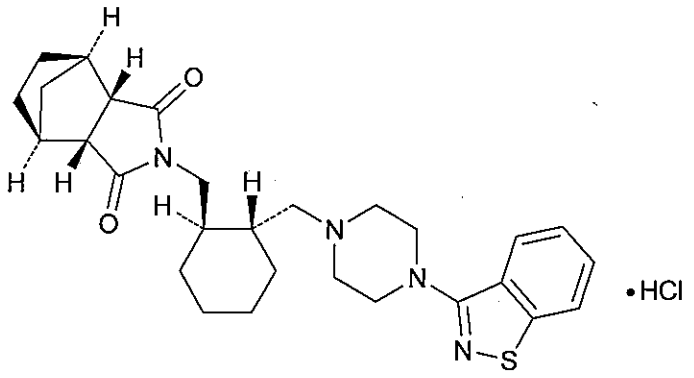


及び鏡像異性体

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-B4

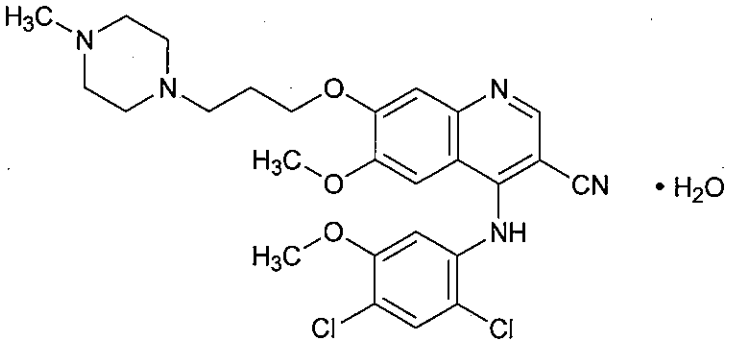
JAN（日本名）：インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Insulin Degludec (Genetical Recombination)

登録番号：　　22-1-B5

JAN（日本名）：ボスチニブ水和物

JAN（英　名）：Bosutinib Hydrate

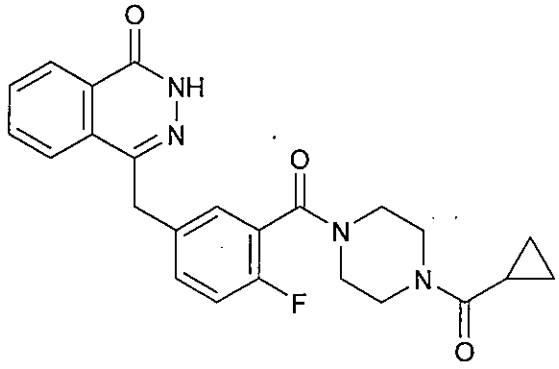


登録番号：　　22-1-B7

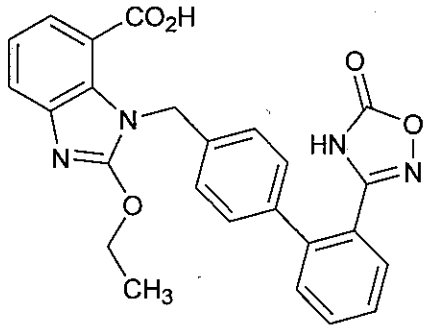
JAN（日本名）：カナキヌマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Canakinumab (Genetical Recombination)

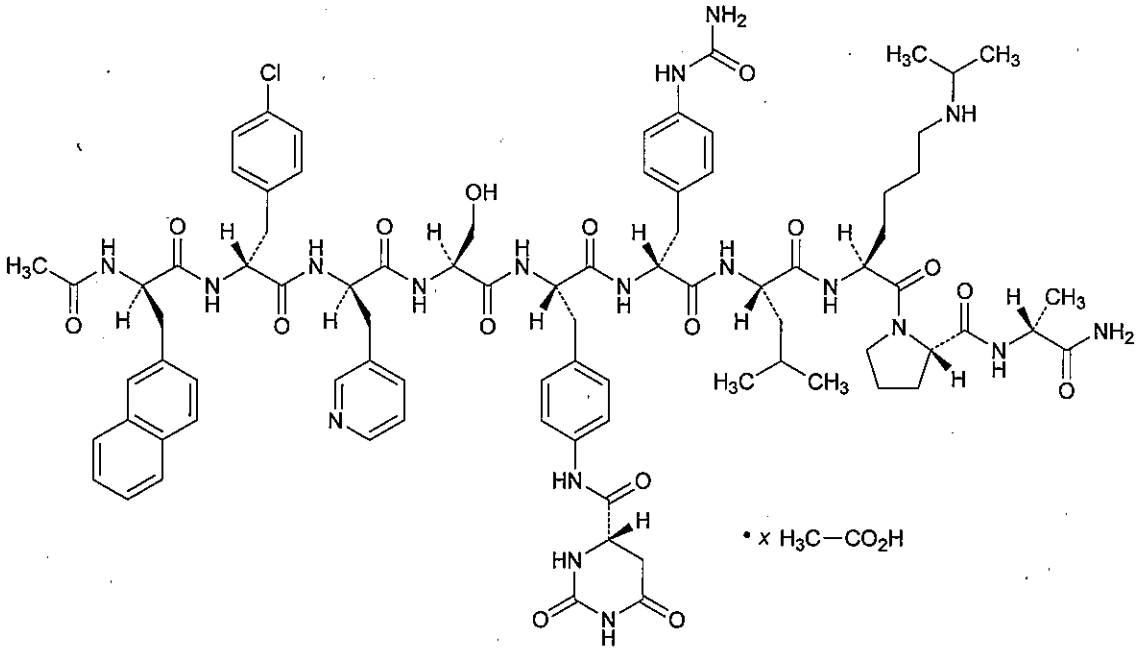
登録番号：　　22-1-B9
JAN（日本名）：オラパリブ
JAN（英　名）：Olaparib



登録番号：　　22-1-B10
JAN（日本名）：アジルサルタン
JAN（英　名）：Azilsartan



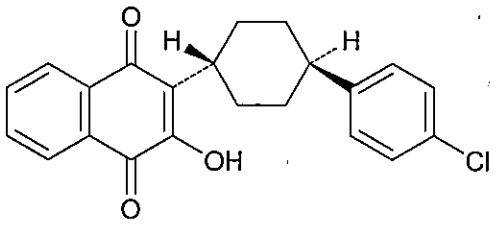
登録番号：　　22-2-B1
JAN（日本名）：デガレリクス酢酸塩
JAN（英　名）：Degarelix Acetate



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

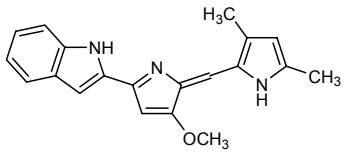
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] 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 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).

$C_{20}H_{19}N_3O$



ocrelizumabum*

ocrelizumab — immunoglobulin G1, anti-(human CD20 (antigen)) (human-mouse monoclonal 2H7 γ1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal 2H7 κ-chain, dimer

ocrélizumab — immunoglobuline G1, anti-(antigène CD20 humain), dimère du disulfure entre la chaîne γ1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 2H7

ocrelizumab — inmunoglobulina G1, anti-(antígeno) CD20 humano) dímero del disulfuro entre la cadena γ1 del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón, y la cadena-κ del anticuerpo monoclonal 2H7 hombre-ratón

$C_{6494}H_{9978}N_{1718}O_{2014}S_{46}$

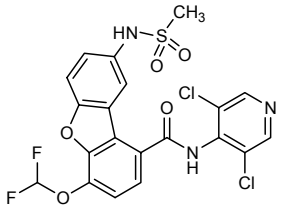
oglemilastum

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-[(metilsulfonil)=amino]dibenzo[*b*,*d*]furano-1-carboxamida

$C_{20}H_{13}Cl_2F_2N_3O_5S$



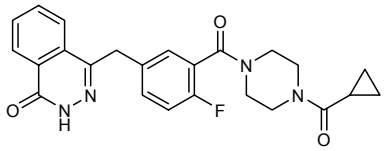
olaparibum

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-dihydrophtalazin-1-yl)méthyl]benzoyl]pipérazine

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

$C_{24}H_{23}FN_4O_3$



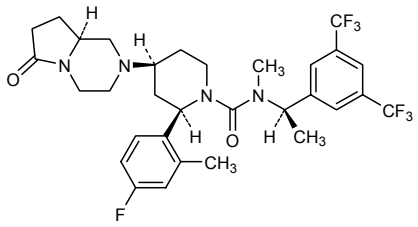
orvepitantum

orvepitant (2*R*,4*S*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-*N*-methyl-4-[(8a*S*)-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-[(8a*S*)-6-oxohexahydropyrrolo=[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]pipéridine-1-carboxamide

orvepitant (2*R*,4*S*)-*N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etill]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-[(8a*S*)-6-oxohexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]piperidina-1-carboxamida

$C_{31}H_{35}F_7N_4O_2$



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

$C_{46}H_{71}N_9O_{14}$

H–Tyr–Leu–Glu–Pro–Gly–Pro–Val–Thr–Val–OH

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

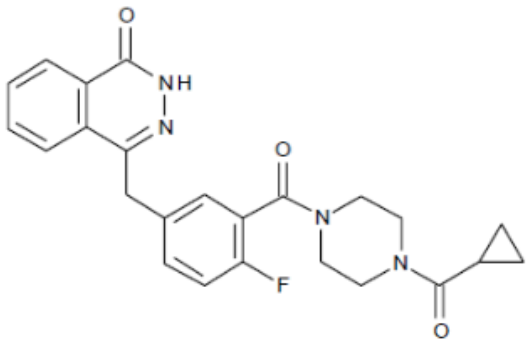
ozarélix *N*-acétyl-3-(naphthalén-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phénylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-séryl-*N*-méthyl-L-tyrosyl-N^6-carbamoyl-D-lysyl-L-2-aminohexanoyl-L-arginyl-L-prolyl-D-alaninamide

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　　現行

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(2H)-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髄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, 15	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。

<table>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）
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　195 例（うち日本人患者 8 例）中 180 例（92.3%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>130 例（66.7%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>76 例（39.0%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>58 例（29.7%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>50 例（25.6%）</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>47 例（24.1%）</td></tr>
<tr><td>味覚異常</td><td>45 例（23.1%）</td></tr>
</table>
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　136 例中 122 例（89.7%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>87 例（64.0%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>59 例（43.4%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>29 例（21.3%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2　　変更

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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
がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）
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　195 例（うち日本人患者 8 例）中 180 例（92.3%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>130 例（66.7%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>76 例（39.0%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>58 例（29.7%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>50 例（25.6%）</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>47 例（24.1%）</td></tr>
<tr><td>味覚異常</td><td>45 例（23.1%）</td></tr>
</table>
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　136 例中 122 例（89.7%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>87 例（64.0%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>59 例（43.4%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>29 例（21.3%）</td></tr>
</table>
がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験　205 例（うち日本人患者 15 例）中 177 例（86.3%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>103 例（50.2%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>66 例（32.2%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>46 例（22.4%）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧
一般名:オラパリブ

CTD No 資料番号	著者	標題	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
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	―	―	―	―
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	AstraZeneca	D0816C00004試験 治験総括報告書	2013.9- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
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	AstraZeneca	D0810C00024試験 治験総括報告書	2008.10- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
該当なし						
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	AstraZeneca	8286-749試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2	AstraZeneca	8286-750試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.3	AstraZeneca	8291307試験報告書	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
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	AstraZeneca	D081BC00001試験 治験総括報告書	2013.3- 20[redacted]	国内	社内資料	参考
5.3.3.2.2	AstraZeneca	D081CC00001試験 治験総括報告書	2014.9- 20[redacted]	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
一般名:オラパリブ

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.3.3.2.3	AstraZeneca	D081BC00002試験 治験総括報告書	2015.6-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.2.4	AstraZeneca	D0810C00002試験 治験総括報告書	2005.7-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1	AstraZeneca	D0816C00005試験 治験総括報告書	2014.3-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.3.2	AstraZeneca	D0816C00006試験 治験総括報告書	2013.11-20[redacted]	海外	社内資料	参考
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	AstraZeneca	D0816C00007試験 治験総括報告書	2013.10-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.2	AstraZeneca	D0816C00008試験 治験総括報告書	2013.12-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Orapalib-MS-02報告書	ー	海外	社内資料	参考
5.3.3.5.2	AstraZeneca	Orapalib-MS-03報告書	ー	海外	社内資料	参考
5.3.3.5.3	AstraZeneca	Orapalib-MS-05報告書	ー	海外	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当なし						
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	AstraZeneca	D0819C00003 (OlympiAD) 試験 治験総括報告書	2014.3-2016.12	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.1.2	AstraZeneca	D0810C00008試験 治験総括報告書	2007.6-20[redacted]	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
一般名:オラパリブ

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	AstraZeneca	D0810C00020試験 治験総括報告書	2008.7-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.2	AstraZeneca	D0810C00042試験 治験総括報告書	2010.2-20[redacted]	海外	社内資料	参考
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	AstraZeneca	オラパリブの臨床試験におけるBRCA診断検査	―	―	社内資料	―
5.3.5.3.2	AstraZeneca	「臨床薬理試験」に関する追加解析結果	―	―	社内資料	―
5.3.5.3.3	AstraZeneca	海外における申請資料ISE	―	―	社内資料	―
5.3.5.3.4	AstraZeneca	海外における申請資料ISS	―	―	社内資料	―
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	AstraZeneca	定期的ベネフィット・リスク評価報告	―	―	社内資料	―
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	―	社内資料	―
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	―	社内資料	―
5.3.7.5	AstraZeneca	臨床検査値変動図	―	―	社内資料	―
5.4 参考文献						
5.4.1	American Cancer Society	Cancer Facts and Figures 2017.	―	―	Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2017.	―
5.4.2	Antoniou A et al.	Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.	―	―	Am J Hum Genet. 2003 May;72(5):1117-30.	―
5.4.3	Babacan T et al.	Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer.	―	―	Tumori. 2015 Jul-Aug;101(4):418-23.	―

1.12 添付資料一覧
一般名:オラパリブ

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.4	Bachelot T et al.	SToRM: a prospective clinical trial of 1502 metastatic breast cancer patients with detail of clinical presentation, molecular subtype, treatment modalities, prognosis and GWAS genotyping: preliminary results.	―	―	San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8-12, 2015; San Antonio, Texas. Abstract P1-08-06.	―
5.4.5	Bayraktar S et al.	Outcome of metastatic breast cancer in selected women with or without deleterious BRCA mutations.	―	―	Clin Exp Metastasis. 2013 Jun;30(5):631-42.	―
5.4.6	Bergfeldt K et al.	Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer. A Swedish record-linkage study.	―	―	Acta Oncol. 1995;34(6):771-7.	―
5.4.7	Byrski T et al.	Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer.	―	―	Breast Cancer Res. 2012 Jul 20;14(4):R110.	―
5.4.8	Cardoso F et al.	1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1).	―	―	Breast. 2012 Jun;21(3):242-52.	―
5.4.9	Chappuis PO et al.	Chappuis PO, Goffin J, Wong N, Perret C, Ghadirian P, Tonin PN, et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer.	―	―	J Med Genet. 2002 Aug;39(8):608-10.	―
5.4.10	EMA/CHMP	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. May 2012	―	―	EMA/CHMP/27994/2008/Rev 1.	―
5.4.11	EMA/CHMP	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/292464/2014.	―

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.12	EMA/CHMP	Reflection paper on non-clinical evaluation of druginduced liver injury (DILI), EMA 2010;1-12	―	―	EMEA/CHMP/SWP/150115/2006.	―
5.4.13	EMA/CHMP	Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012.	―	―	EMA/CHMP/205/95/Rev 4.	―
5.4.14	EMA/CHMP	Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. Nov 2014.	―	―	EMA/CHMP/EWP/280/96.	―
5.4.15	Ciarimboli G et al.	Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients.	―	―	Clin Cancer Res. 2012 Feb 15;18(4):1101-8.	―
5.4.16	Cole M and Strair R.	Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review.	―	―	Am J Med Sci. 2010 Jan;339(1):36-40.	―
5.4.17	Coleman RL et al.	A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study.	―	―	Gynecol Oncol. 2015 Jun;137(3):386-91.	―
5.4.18	Cortes J et al.	Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine.	―	―	J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3922-8.	―
5.4.19	Cortes J et al.	Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.	―	―	Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.	―

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.20	Cristofanilli M et al.	Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.	—	—	Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):425-39.	—
5.4.21	Curtis RE et al.	New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000.	—	—	National Cancer Institute, 2006.	—
5.4.22	Dear RF et al.	Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer.	—	—	Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 18;(12):CD008792.	—
5.4.23	Drew Y and Plummer R.	PARP inhibitors in cancer therapy: two modes of attack on the cancer cell widening the clinical applications.	—	—	Drug Resist Updat. 2009 Dec;12(6):153-6.	—
5.4.24	EUCAN European cancer estimates.	Estimated incidence and mortality from breast cancer,2012.	—	—	EUCAN 2017;1-1	—
5.4.25	Farmer H et al.	Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy.	—	—	Nature. 2005 Apr 14;434(7035):917-21.	—
5.4.26	FDA/CDER	FDA Guidance for Industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics (US department of health and human services, food and drug administration, centre for drug evaluation and research (CDER) centre for biologics evaluation and research (CBER)). May 2007.	—	—	FDA Guidance for Industry, May 2007	—

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.27	FDA/CDER	FDA Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre for Drug Evaluation and Research (CDER) Centre for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 2009.	—	—	FDA Guidance for Industry, July 2009	—
5.4.28	Fong PC et al.	Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers.	—	—	N Engl J Med. 2009 Jul 9;361(2):123-34.	—
5.4.29	Fowble B et al.	Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk.	—	—	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 1;51(3):679-90.	—
5.4.30	Friedenson B	The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers.	—	—	BMC Cancer. 2007 Aug 6;7:152.	—
5.4.31	Gargiulo P et al.	Long-term survival and BRCA status in male breast cancer: a retrospective single-center analysis.	—	—	BMC Cancer. 2016 Jul 4;16:375.	—
5.4.32	Gelmon KA et al.	Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study.	—	—	Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9):852-61.	—
5.4.33	Cardoso F et al.	Global Status of Advanced /Metastatic Breast Cancer. 2005-2015	—	—	Decade Report 2016;1-250	—
5.4.34	Gooley TA et al.	Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators.	—	—	Stat Med. 1999 Mar 30;18(6):695-706.	—
5.4.35	Graziani G and Szabó C	Clinical perspectives of PARP inhibitors.	—	—	Pharmacol Res. 2005 Jul;52(1):109-18.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.36	Gudmundsdottir K and Ashworth A.	The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability.	―	―	Oncogene. 2006 Sep 25;25(43):5864-74.	―
5.4.37	Hortobagyi GN et al.	Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer.	―	―	N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748.	―
5.4.38	ICH	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.	―	―	―	―
5.4.39	ICH	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.	―	―	―	―
5.4.40	Ikeda N et al.	Frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families.	―	―	Int J Cancer. 2001 Jan 1;91(1):83-8.	―
5.4.41	Kalis JA et al.	Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center.	―	―	J Oncol Pract. 2015 Mar;11(2):e139-43.	―
5.4.42	Kaplan H et al.	Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: a population-based study.	―	―	Breast Cancer Res Treat. 2013 Feb;137(3):863-7.	―
5.4.43	Kaufmann M et al.	First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: results of the MONICA trial.	―	―	Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3184-91.	―

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.44	Kaufman PA et al.	Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane.	—	—	J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):594-601.	—
5.4.45	Kriege M et al.	Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.	—	—	J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3764-71.	—
5.4.46	Kristeleit RS et al.	Clinical Activity of the Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Rucaparib in Patients with High-Grade Ovarian Carcinoma and a BRCA Mutation: Analysis of Pooled Data from Study 10 (Parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (Parts 1 and 2).	—	—	Annals of Oncology (2016) 27 (6): 296-312.	—
5.4.47	Lan K and DeMets D.	Discrete sequential boundaries for clinical trials.	—	—	Biometrika 1983;70:659-63.	—
5.4.48	Leone G et al.	The incidence of secondary leukemias.	—	—	Haematologica. 1999 Oct;84(10):937-45.	—
5.4.49	Litton JK et al.	A phase 3, open-label, randamized, parallel, 2-arm international study of the oral PARP inhibitor talazoparib(BMN 673) in BRCA mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer(EMBRACA).	—	—	Cancer Res 2012;72(21):5588-5599	—
5.4.50	Lobbezoo DJ et al.	Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome.	—	—	Breast Cancer Res Treat. 2013 Oct;141(3):507-14.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.51	Martín M et al.	Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial.	―	―	Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):219-25.	―
5.4.52	Marty M et al.	A review of the antitumour activity of vinorelbine in breast cancer.	―	―	Drugs. 1992;44 Suppl 4:29-35; discussion 66-9.	―
5.4.53	Mateo J et al.	DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer.	―	―	N Engl J Med. 2015 Oct 29;373(18):1697-708.	―
5.4.54	Matulonis UA et al.	Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials.	―	―	Cancer. 2015 Jun 1;121(11):1737-46.	―
5.4.55	Mavaddat N et al.	Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA).	―	―	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Jan;21(1):134-47.	―
5.4.56	McCabe N et al.	Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition.	―	―	Cancer Res. 2006 Aug 15;66(16):8109-15.	―
5.4.57	McIntyre K et al.	Phase 2 study of eribulin mesylate as first-line therapy for locally recurrent or metastatic human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer.	―	―	Breast Cancer Res Treat. 2014 Jul;146(2):321-8.	―
5.4.58	MHLW	Patient Survey 2014_J	―	―	―	―

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.59	Mirza MR et al.	Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer.	—	—	N Engl J Med. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.	—
5.4.60	Moreno-Aspitia A and Perez EA.	Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane.	—	—	Mayo Clin Proc. 2009 Jun;84(6):533-45.	—
5.4.61	Morton LM et al.	Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008.	—	—	Blood. 2013 Apr 11;121(15):2996-3004.	—
5.4.62	Murai J et al.	Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors.	—	—	Cancer Res. 2012 Nov 1;72(21):5588-99.	—
5.4.63	National Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services.	Number of cancer patients 1975-2012_J	—	—	—	—
5.4.64	National Cancer Center.	Cancer death data by the dynamic of population statistics 1958-2015_J	—	—	—	—
5.4.65	Newton PK et al.	Spatiotemporal progression of metastatic breast cancer: a Markov chain model highlighting the role of early metastatic sites.	—	—	NPJ Breast Cancer. 2015 Oct 21;1:15018.	—
5.4.66	Osoba D et al.	Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.	—	—	J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.67	Papaldo P et al.	A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease.	—	—	Ann Oncol. 2006 Apr;17(4):630-6.	—
5.4.68	Raghu G et al.	Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis.	—	—	Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 1;174(7):810-6.	—
5.4.69	Richards CS et al.	ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007.	—	—	Genet Med. 2008 Apr;10(4):294-300.	—
5.4.70	Richards S et al.	Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.	—	—	Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.	—
5.4.71	Clovis Oncology	FDA Accepts Clovis Oncology’s New Drug Application for Rucaparib for Priority Review for the Treatment of Advanced Mutant BRCA Ovarian Cancer.	—	—	Clovis oncology press release 23 August 2016.	—
5.4.72	See HT et al.	Secondary leukemia after treatment with paclitaxel and carboplatin in a patient with recurrent ovarian cancer.	—	—	Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:236-40.	—
5.4.73	National Cancer Institute.	SEER cancer statistics factsheets: breast cancer. 2017	—	—	SEER Stat Fact Sheets	—
5.4.74	Stålberg K et al.	Evaluation of prevalent and incident ovarian cancer co-morbidity.	—	—	Br J Cancer. 2012 May 22;106(11):1860-5.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.75	Sugano K et al.	Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer.	—	—	Cancer Sci. 2008 Oct;99(10):1967-76.	—
5.4.76	Takei J and Yamauchi E	Frequency, a diagnosis and treatment of the familial Breast cancer.	—	—	Clinical Oncology 2015;16(3): 211-8_J	—
5.4.77	Tanihara Y et al.	Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters.	—	—	Biochem Pharmacol. 2007 Jul 15;74(2):359-71.	—
5.4.78	Tentori L et al.	Potential clinical applications of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors.	—	—	Pharmacol Res. 2002 Feb;45(2):73-85.	—
5.4.79	Trask PC et al.	Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire.	—	—	Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):669-79.	—
5.4.80	Tutt A et al.	The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012).	—	—	Program and abstracts of the 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9-13, 2014; San Antonio, Texas. Abstract S3-01.	—
5.4.81	Vahdat LT et al.	Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane.	—	—	J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27(18):2954-61.	—

CTD No 資料番号	著者	標題	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
5.4.82	Weide R et al.	Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors.	—	—	Springerplus. 2014 Sep 17;3:535.	—
5.4.83	Wesolowski R et al.	BRCA mutation status and risk of secondary malignancy following chemotherapy for breast cancer.	—	—	J Clin Oncol, 2007;ASCO Annual Meeting Proceedings Part I (25);18S:11017.	—
5.4.84	Winter C et al.	Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic.	—	—	Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1532-8.	—
5.4.85	Yeasmin S et al.	Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review.	—	—	Int J Gynecol Cancer. 2008 Nov-Dec;18(6):1371-6.	—
5.4.86	Zhang J et al.	A phase II trial of biweekly vinorelbine and oxaliplatin in second- or third-line metastatic triple-negative breast cancer.	—	—	Cancer Biol Ther. 2015;16(2):225-32.	—
5.4.87	Zhuang SH et al.	Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy.	—	—	Cancer J. 2009 Sep-Oct;15(5):395-400.	—