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

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

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

標題ページ..... 1
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..... 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略..... 3
1.5.2.3　臨床試験の概略..... 3
1.5.3　申請効能以外の開発状況..... 3

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 項及びその補遺に示した。

1.5.2　開発の経緯

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

OlympiA 試験にかかる開発の経緯図を図 1 に示した。

図 1　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D081CC00006 (OlympiA)	◆---- 4	----------	----------	----------	----------	----------	----◆ 3[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

[redacted]について、それぞれ[redacted]項及びに、及び[redacted]項に示した。

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 5.1.3 項及びその補遺に示した。

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 5.1.3.2 項及び同 5.1.3.3 項に示した。

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

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

標題ページ 1
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　米国及び欧州のオラパリブ（錠剤）の承認状況 3
表 2　米国の添付文書の概要 4
表 3　欧州の添付文書の概要 36

1.6.1　外国における使用状況

2021 年 10 月末時点において、オラパリブ（錠剤）は米国及び欧州を含め 86 カ国で承認されている（表 1 を参照）。なお、2022 年 4 月末時点において、米国でのみ本製造販売承認事項一部変更承認申請にかかる効能又は効果が承認されている。

表 1　米国及び欧州のオラパリブ（錠剤）の承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use	2017 年 8 月 17 日
欧州	Lynparza 100 mg film-coated tablets Lynparza 150 mg film-coated tablets	2018 年 5 月 8 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及び欧州における添付文書（案）の概要を表 2 及び表 3 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。欧州における添付文書の原文には、カプセル剤の記載が含まれる。

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　*BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌の一次維持療法** Lynparza は、病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列又は体細胞の *BRCA* 変異（*gBRCA*m 又は *sBRCA*m）を有する進行上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌で、白金**系抗悪性腫瘍剤による初回**化学療法に対して完全奏効又は部分奏効を示している成人患者の維持療法として投与する。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（2.1 項）を参照］*。 **1.2　相同組み換え修復欠損陽性の進行卵巣癌のベバシズマブとの併用による一次維持療法** Lynparza は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に対して完全奏効又は部分奏効を示しており、以下のいずれかによって定義される相同組み換え修復欠損（HRD）を有する進行上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者の維持療法としてベバシズマブと併用投与する。 • 病的変異又は病的変異が疑われる *BRCA* 変異、及び／又は • ゲノム不安定性 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（2.1 項）を参照］*。 **1.3　再発卵巣癌の維持療法** Lynparza は、白金系抗悪性腫瘍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。 **1.4　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成人患者に投与する。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（2.1 項）を参照］*。 **1.5　生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性高リスク早期乳癌における術後薬物療法**

表 2　　米国の添付文書の概要

<table>
<tr><th></th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>Lynparza は、術前又は術後薬物療法を終了した、病的変異又は病的変異疑いに分類される生殖細胞系列 BRCA 遺伝子変異を有するヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）陰性の高リスク早期乳癌の成人患者に対し術後薬物療法として投与する。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（2.1 項）を参照］。
1.6　生殖細胞系列 BRCA 遺伝子変異陽性の 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（2.1 項）を参照］。
1.7　生殖細胞系列 BRCA 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の一次維持療法
Lynparza は、病的変異又は病的変異が疑われる gBRCAm 陽性膵腺癌で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法を 16 週間以上受けて病勢進行が認められていない成人患者の維持療法として投与する。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（2.1 項）を参照］。
1.8　相同組み換え修復遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌
Lynparza は、エンザルタミド又はアビラテロンによる前治療後に病勢が進行した、病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列又は体細胞の相同組み換え修復（HRR）遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の成人患者に投与する。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（2.1 項）を参照］。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>2　用法・用量
2.1　患者の選択
FDA が承認した遺伝子変異検出検査に関する情報は http://www.fda.gov/companiondiagnostics にある。
効能・効果、バイオマーカー、及びサンプルタイプに基づき、BRCA 変異を含む病的変異又は病的変異が疑われる HRR 遺伝子変異、あるいはゲノム不安定性を有する患者を Lynparza による治療の対象とする（表 1）

表 1　患者の選択のためのバイオマーカー検査
<table>
<tr><th rowspan="2">効能・効果</th><th rowspan="2">バイオマーカー</th><th colspan="3">サンプルタイプ</th></tr>
<tr><th>腫瘍</th><th>血液</th><th>血漿（ctDNA）</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国					
	生殖細胞系列又は体細胞の*BRCA*m 進行卵巣癌の一次維持療法*	*BRCA1*m、*BRCA2*m	X	X		
	HRD 陽性進行卵巣癌のベバシズマブとの併用による一次維持療法*	*BRCA1*m、*BRCA2*m 及び／又はゲノム不安定性	X			
	再発卵巣癌の維持療法	バイオマーカー検査は不要				
	g*BRCA*m 進行卵巣癌	*gBRCA1*m、*gBRCA2*m		X		
	生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異を有する HER2 陰性高リスク早期乳癌における術後薬物療法	g*BRCA1*m, g*BRCA2*m		X		
	g*BRCA*m HER2 陰性の転移性乳癌	*gBRCA1*m、*gBRCA2*m		X		
	生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の一次維持療法	*gBRCA1*m、*gBRCA2*m		X		
	生殖細胞系列又は体細胞の HRR 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌*	*ATM*m、*BRCA1*m、*BRCA2*m、*BARD1*m、*BRIP1*m、*CDK12*m、*CHEK1*m、*CHEK2*m、*FANCL*m、*PALB2*m、*RAD51B*m、*RAD51C*m、*RAD51D*m、*RAD54L*m	X			
		g*BRCA1*m、g*BRCA2*m		X		

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	<table><tr><td></td><td>*ATM*m, *BRCA1*m, *BRCA2*m</td><td></td><td></td><td>X</td></tr></table> * 検査が失敗した場合、組織サンプルが入手できない／不十分である場合、又は生殖細胞系列の検査が陰性である場合、利用可能な際には別の検査の利用を検討する。 **2.2 推奨される用法・用量** Lynparza の推奨用量は 300 mg を 1 日 2 回経口投与である。食後及び空腹時のいずれでも投与可能である。 Lynparza の服用忘れがあった場合、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、そのまま飲み込むよう指導すること。 *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌の一次維持療法 病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、あるいは 2 年間にわたり治療を継続する。2 年後の時点で完全奏効（画像診断で無病状態）となった患者では治療を中止する。2 年後にも病変が確認され、治療継続により今後ベネフィットが得られる可能性があると担当医師が判断する患者では、2 年経過後も治療を継続することができる。 HRD 陽性進行卵巣癌のベバシズマブとの併用による一次維持療法 病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、あるいは 2 年間にわたり Lynparza の投与を継続する。2 年後の時点で完全奏効（画像診断で無病状態）となった患者では治療を中止する。2 年後にも病変が確認され、Lynparza の投与継続により今後ベネフィットが得られる可能性があると担当医師が判断する患者では、2 年経過後も治療を継続することができる。 Lynparza と併用する場合、ベバシズマブの推奨用量は 3 週間ごとに 15 mg/kg である。ベバシズマブは、化学療法との併用療法及び維持療法としての投与期間を含めて、合計 15 カ月投与する。Lynparza との併用時の詳細については、ベバシズマブに関する処方情報を参照する。 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性高リスク早期乳癌における術後薬物療法 合計 1 年間、あるいは再発又は許容できない毒性が認められるまでのいずれか早い時点まで治療を継続する。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対して Lynparza を投与する場合、現行の診療ガイドラインに従って、内分泌療法の併用療法を継続する。[ii] 再発卵巣癌、生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌、HER2 陰性転移性乳癌、転移性膵腺癌及び HRR 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌 以下の効能・効果において、病勢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。 • 再発卵巣癌の維持療法 • 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌 • 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性の転移性乳癌

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	• 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の一次維持療法 • HRR 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌 mCRPC に対して Lynparza の投与を受ける患者は、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アナログの併用投与も受けるか、両側精巣摘除術を受けていなければならない。 **2.3　副作用が認められた場合の用量調節** 副作用管理のため、休薬又は用量の減量を検討する。減量後の推奨用量は 250 mg の 1 日 2 回投与である。 さらに減量する必要がある場合、200 mg の 1 日 2 回投与に減量する。 **2.4　強力な又は中程度の 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ること。 CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は Lynparza を減量する。 • 強力な CYP3A 阻害剤と併用する場合は Lynparza を 100 mg の 1 日 2 回投与に減量 • 中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は Lynparza を 150 mg の 1 日 2 回投与に減量 CYP3A 阻害剤の投与を中止してから消失半減期の 3～5 倍に相当する期間が経過後、Lynparza の投与を CYP3A 阻害剤の投与開始前の用量で再開する *［薬物相互作用（7.2 項）及び 臨床薬理学（12.3 項）を参照］*。 **2.5　腎機能障害患者に対する用量調節** 中等度腎機能障害 中等度腎機能障害患者（CLcr 31～50 mL/min）では、Lynparza を 200 mg の 1 日 2 回投与に減量すること *［特定の患者集団における使用（8.6 項）及び臨床薬理学（12.3 項）を参照］*。
剤形及び含量	錠剤： • 150 mg：緑色～灰緑色、楕円形、両凸、フィルムコーティング、片面に「OP150」の刻印、裏面は刻印なし • 100 mg：黄色～暗黄色、楕円形、両凸、フィルムコーティング、片面に「OP100」の刻印、裏面は刻印なし
禁忌	なし
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** Lynparza を投与した患者で骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）が認められており、その一部は致死例であった。 各種癌患者 2901 例を対象とし、Lynparza を単独投与した臨床試験 *［副作用（6.1）を参照］* において、MDS/AML の累積発現頻度は約 1.5%（2901 例中 43 例）であり、そのうち 51%（43 例中 22 例）が致死例であった。MDS/AML を発現した患者にお

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	ける Lynparza 投与期間の中央値は 2 年（範囲：6 カ月未満～10 年超）であった。これらの患者全例に、白金製剤及び／又は放射線療法を含む他の DNA 傷害薬による化学療法の治療歴があった。 前治療としての化学療法による血液毒性から回復する（グレード 1 以下）まで、Lynparza の投与を開始しないこと。ベースライン時に全血球数の検査を行って血球減少の有無を確認し、その後は治療中に臨床的に重大な変化がないかを月 1 回モニターすること。血液毒性が持続する場合は、Lynparza を休薬し、回復するまで週 1 回の頻度で血球数をモニターすること。4 週間後までにグレード 1 以下まで回復しない場合は、骨髄分析又は血液サンプルによる細胞遺伝学試験等のさらなる検査のため、患者を血液専門医に紹介すること。MDS/AML が確認された場合は、Lynparza の投与を中止すること。 **5.2　肺臓炎** 臨床試験に組み入れられ Lynparza の単独投与を受けた癌患者 2901 例 *［副作用（6.1 項）を参照］*における致死例を含む肺臓炎の発現頻度は 0.8%（2901 例中 24 例）であった。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** Lynparza は、作用機序及び動物における所見に基づくと、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及び流産のおそれがありうることを説明すること。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。遺伝毒性及び動物生殖試験における所見に基づき、パートナーの女性が妊娠可能で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 項、8.3 項）を参照］*。 **5.4　静脈血栓塞栓症** PROfound 試験では、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者における肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症の発現頻度が、エンザルタミド又はアビラテロンとアンドロゲン除去療法（ADT）の併用療法を受けた患者では 3.1%であったのに対して、Lynparza と ADT の併用療法を受けた患者では 7%であった。肺塞栓症の発現頻度は、ADT とエンザルタミド又はアビラテロンのいずれかの併用療法を受けた患者では 0.8%であったのに対して、Lynparza と ADT の併用療法を受けた患者では 6%であった。静脈血栓症及び肺塞栓症の徴候及び症状がないか患者をモニターし、医学的に適切な治療を行うが、これには臨床的な必要に応じた長期抗凝固療法が含まれる。
副作用	**6　副作用** 下記の副作用については、本添付文書内の別の項で説明する。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	• 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病*［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］* • 肺臓炎*［警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照］* • 静脈血栓塞栓症*［警告及び使用上の注意（5.4 項）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。 「警告及び使用上の注意」に示したのは、2901 例の患者に Lynparza を単独投与したときのデータである；これには無作為化比較試験 5 試験（SOLO-1 試験、SOLO-2 試験、OlympiAD 試験、POLO 試験、PROfound 試験）を含む 300 mg 1 日 2 回の錠剤投与を受けた 2135 例の患者と他の試験で 400 mg 1 日 2 回のカプセル剤投与を受けた 766 例の患者が含まれており、これらの患者は安全性解析を実施するために併合した。これらの試験では、Lynparza 群の患者の 56%が 6 カ月以上にわたり投与を受け、28%が 1 年超の投与を受けた。 この安全性併合解析対象集団において患者の 10%以上で発現した発現頻度の高い副作用は、悪心（60%）、疲労（55%）、貧血（36%）、嘔吐（32%）、下痢（24%）、食欲減退（22%）、頭痛（16%）、味覚不全（15%）、咳嗽（15%）、好中球減少症（14%）、呼吸困難（14%）、浮動性めまい（12%）、消化不良（12%）、白血球減少症（11%）、及び血小板減少症（10%）であった。 *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌の一次維持療法 *SOLO-1 試験* SOLO-1 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤による初回化学療法後の *BRCA* 遺伝子変異陽性進行卵巣癌における Lynparza 維持療法の安全性を検討した*［臨床試験（14.1 項）を参照］*。患者には病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで Lynparza 錠 300 mg を 1 日 2 回（n=260）又はプラセボ（n=130）を投与した。投与期間の中央値は Lynparza 群で 25 カ月、プラセボ群で 14 カ月であった。 Lynparza 群では、副作用（グレードを問わない）により患者の 52%が休薬に至り、28%が用量減量に至った。Lynparza の休薬又は用量減量に至った副作用として発現頻度が高かったのは、貧血（23%）、悪心（14%）、嘔吐（10%）であった。Lynparza 群の患者の 12%が副作用により投与中止に至った。Lynparza の投与中止に至った副作用として発現頻度が高かったのは、疲労（3.1%）、貧血（2.3%）、悪心（2.3%）であった。 SOLO-1 試験における副作用を表 2 に、臨床検査値異常を表 3 に要約して示す。 **表 2　SOLO-1 試験における副作用*（Lynparza を投与した患者の 10%以上で発現）**

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
副作用	**Lynparza 錠 n=260**		**プラセボ n=130**	
	全グレード (%)	グレード 3 ～4	全グレード (%)	グレード 3 ～4 (%)
胃腸障害				
悪心	77	1	38	0
腹痛†	45	2	35	1
嘔吐	40	0	15	1
下痢‡	37	3	26	0
便秘	28	0	19	0
消化不良	17	0	12	0
口内炎§	11	0	2	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労¶	67	4	42	2
血液およびリンパ系障害				
貧血	38	21	9	2
好中球減少症#	17	6	7	3
白血球減少症 Þ	13	3	8	0
血小板減少症 β	11	1	4	2
感染症および寄生虫症				
上気道感染／インフルエンザ／鼻咽頭炎／気管支炎	28	0	23	0
尿路感染 à	13	1	7	0
神経系障害				

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

味覚異常	26	0	4	0
浮動性めまい	20	0	15	1
代謝および栄養障害				
食欲減退	20	0	10	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難 è	15	0	6	0

* 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。
† 腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹部圧痛を含む。
‡ 大腸炎、下痢、胃腸炎を含む。
§ 口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成を含む。
¶ 無力症、疲労、無気力、倦怠感を含む。
# 好中球減少症、発熱性好中球減少症を含む。
Þ 白血球減少症、白血球数減少を含む。
β 血小板数減少、血小板減少症を含む。
à 尿路性敗血症、尿路感染、尿路痛、膿尿を含む。
è 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む。

さらに、SOLO-1 試験において Lynparza を投与した患者の 10%未満で認められた副作用として、血中クレアチニン増加（8%）、リンパ球減少症（6%）、過敏症（2%）、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（1%）、皮膚炎（1%）、及び平均赤血球容積増加（0.4%）があった。

表 3 SOLO-1 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*	Lynparza 錠　n†=260		プラセボ　n†=130	
	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	87	19	63	2
平均赤血球容積増加	87	-	43	-

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

白血球数減少	70	7	52	1
リンパ球数減少	67	14	29	5
好中球絶対数減少	51	9	38	6
血清クレアチニン増加	35	1	20	2
血小板数減少	34	0	18	0

* 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。
† 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。

HRD 陽性進行卵巣癌の一次維持療法としてのベバシズマブとの併用療法

PAOLA-1 試験

PAOLA-1 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法とベバシズマブを含む進行卵巣癌患者における初回療法後の維持療法としてベバシズマブと併用した Lynparza の安全性を検討した*［臨床試験（14.2）*を参照］。この試験はプラセボ対照二重盲検試験であり、802 例の患者が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 回とベバシズマブの併用投与（n=535）又はプラセボとベバシズマブの併用投与（n=267）のいずれかを受けた。Lynparza／ベバシズマブ群における無作為割付け後の投与期間の中央値は、Lynparza が 17.3 カ月、ベバシズマブが 11 カ月であった。

1 例の患者は、同時に起こった肺炎及び再生不良性貧血による致死的な副作用を発現した。Lynparza／ベバシズマブ群では、患者の 31%が重篤な副作用を発現した。5%超の患者に発現した重篤な副作用には高血圧（19%）及び貧血（17%）が含まれていた。

Lynparza／ベバシズマブ群では、患者の 54%が副作用（グレードを問わない）により休薬に至り、患者の 41%が副作用により用量減量に至った。

Lynparza／ベバシズマブ群において休薬に至った副作用として発現頻度が高かったのは貧血（21%）、悪心（7%）、嘔吐（3%）、疲労（3%）であり、用量減量に至った副作用として発現頻度が高かったのは貧血（19%）、悪心（7%）、疲労（4%）であった。

Lynparza／ベバシズマブ群の患者の 20%が副作用により投与中止に至った。Lynparza／ベバシズマブ群において投与中止に至った頻度が高かった具体的な副作用は貧血（4%）及び悪心（3%）であった。

PAOLA-1 試験における副作用を表 4 に、臨床検査値異常を表 5 に要約して示す。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

表 4 PAOLA-1 試験において Lynparza／ベバシズマブを投与した患者の 10%以上で発現し、プラセボ／ベバシズマブ群より発現頻度が 5%以上高かった副作用

副作用	Lynparza／ベバシズマブ n=535		プラセボ／ベバシズマブ n=267	
	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労（無力症を含む）†	53	5	32	1.5
胃腸障害				
悪心	53	2.4	22	0.7
嘔吐	22	1.7	11	1.9
血液およびリンパ系障害				
貧血‡	41	17	10	0.4
リンパ球減少症§	24	7	9	1.1
白血球減少症¶	18	1.9	10	1.5

* 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。

† 無力症、疲労を含む。

‡ 貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、赤血球数減少を含む。B リンパ球数減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、T リンパ球数減少を含む。

§ B リンパ球数減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、T リンパ球数減少を含む。

¶ 白血球減少症、白血球数減少を含む。

プラセボ／ベバシズマブ群と比べた発現頻度に関係なく、Lynparza／ベバシズマブを投与した患者における発現頻度が（10%以上で）高かった副作用は、悪心（53%）、疲労（無力症を含む）（53%）、貧血（41%）、リンパ球減少症

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

（24%）、嘔吐（22%）、下痢（18%）、好中球減少症（18%）、白血球減少症（18%）、尿路感染（15%）、頭痛（14%）であった。

Lynparza／ベバシズマブを投与した患者の 10%未満で発現した副作用は、味覚不全（8%）、呼吸困難（8%）、口内炎（5%）、消化不良（4.3%）、紅斑（3%）、浮動性めまい（2.6%）、過敏症（1.7%）、及び骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（0.7%）であった。

さらに、静脈血栓塞栓症の発現頻度は、Lynparza／ベバシズマブ群（5%）の方がプラセボ／ベバシズマブ群より高かった（1.9%）。

表 5 PAOLA-1 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†	Lynparza／ベバシズマブ n†=535		プラセボ／ベバシズマブ n‡=267	
	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	79	13	55	0.4
リンパ球数減少	63	10	42	3.0
血清クレアチニン増加	61	0.4	36	0.4
白血球数減少	59	3.4	45	2.2
好中球絶対数減少	35	7	30	3.7
血小板数減少	35	2.4	28	0.4

* 最終投与後 30 日以内に報告された。

† 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。

‡ 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。

再発卵巣癌の維持療法

SOLO-2 試験

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

SOLO-2 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤感受性 *gBRCA* 遺伝子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*［臨床試験（14.3 項）を参照］*。患者には病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで Lynparza 錠 300 mg を 1 日 2 回（n=195）又はプラセボ（n=99）を投与した。投与期間の中央値は Lynparza 群で 19.4 カ月、プラセボ群で 5.6 カ月であった。

Lynparza 群では、副作用（グレードを問わない）により患者の 45%が休薬に至り、27%が用量減量に至った。Lynparza の休薬又は用量減量に至った副作用として発現頻度が高かったのは、貧血（22%）、好中球減少症（9%）、疲労／無力症（8%）であった。Lynparza 群の患者の 11%が副作用により投与中止に至った。

SOLO-2 試験における副作用を表 6 に、臨床検査値異常を表 7 に要約して示す。

表 6　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 (%)
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[†]	20	1	16	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
血液およびリンパ系障害				
貧血[‡]	44	20	9	2
感染症および寄生虫症				

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
鼻咽頭炎／上気道感染／副鼻腔炎／鼻炎／インフルエンザ	36	0	29	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
代謝および栄養障害				
食欲減退	22	0	11	0

* 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。
† 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。
‡ 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。

さらに、SOLO-1 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として、好中球減少症（19%）、咳嗽（18%）、白血球減少症（16%）、低マグネシウム血症（14%）、血小板減少症（14%）、浮動性めまい（13%）、消化不良（11%）、クレアチニン増加（11%）、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（8%）、浮腫（8%）、発疹（6%）、リンパ球減少症（1%）があった。

表 7　SOLO-2 試験において患者の 25%以上で報告された臨床検査値異常

臨床検査値*	**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 (%)**
平均赤血球容積増加‡	89	-	52	-
ヘモグロビン減少	83	17	69	0

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
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

*　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。
†　　安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。
‡ 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 レジメンの白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法剤による治療歴がある白金系抗悪性腫瘍剤感受性卵巣癌患者における Lynparza 単独維持療法の安全性を評価した*［臨床試験（14.3 項）を参照］*。患者には Lynparza カプセル 400 mg を 1 日 2 回（n=136）又はプラセボ（n=128）を投与した。最終解析時点で、曝露期間の中央値は Lynparza 群が 8.7 カ月、プラセボ群が 4.6 カ月であった。

Lynparza 群では、副作用により患者の 35%が休薬、26%が用量減量、6%が投与中止に至った。

試験 19 における副作用を表 8 に、臨床検査値異常を表 9 に要約して示す。

表 8　試験 19 における副作用*（Lynparza を投与した患者の 20%以上で発現）

副作用	**Lynparza カプセル n=136**		**プラセボ n=128**	
	グレード 1～4 (%)	**グレード 3～4 (%)**	**グレード 1～4 (%)**	**グレード 3～4 (%)**
胃腸障害				
悪心	71	2	36	0

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
嘔吐	35	2	14	1
下痢	28	2	25	2
便秘	22	1	12	0
消化不良	20	0	9	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
血液およびリンパ系障害				
貧血†	23	7	7	1
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

* NCI CTCAE v4.0 に従ってグレード付け。
† 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。

さらに、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として、味覚異常（16%）、浮動性めまい（15%）、呼吸困難（13%）、発熱（10%）、口内炎（9%）、浮腫（9%）、クレアチニン増加（7%）、好中球減少症（5%）、血小板減少症（4%）、白血球減少症（2%）、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（1%）、及びリンパ球減少症（1%）があった。

表 9　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

	Lynparza カプセル	**プラセボ**

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
臨床検査値*	n†=136		n†=129	
	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‡	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

* 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。

† 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。

‡ 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生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌

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 の単独投与を検討した*［臨床試験（14.4 項）を参照］*。患者には病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで Lynparza カプセル 400 mg を 1 日 2 回投与した。これらの患者における Lynparza 曝露期間の中央値は 5.2 カ月であった。

死亡に至った副作用は 8 例（4%）に認められ、その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。副作用により患者の 40%が休薬、4%が用量減量、7%が投与中止に至った。

併合患者集団における副作用を表 10 に、臨床検査値異常を表 11 に要約して示す。

表 10　併合患者集団 における副作用[*]（Lynparza を投与した患者の 20%以上で発現）

副作用	Lynparza カプセル n=223	
	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)
一般・全身障害		
疲労／無力症	66	8
胃腸障害		
悪心	64	3
嘔吐	43	4
下痢	31	1
消化不良	25	0
食欲減退	22	1
血液およびリンパ系障害		
貧血	34	18
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎／上気道感染	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 11　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[*]	Lynparza カプセル n[†]=223	
	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

ヘモグロビン減少	90	15
平均赤血球容積増加	57	-
リンパ球数減少	56	17
血小板数減少	30	3
クレアチニン増加	30	2
好中球絶対数減少	25	7

* 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。
†　安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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（16%）、便秘（16%）、味覚異常（16%）、頭痛（15%）、末梢性浮腫（14%）、背部痛（14%）、尿路感染（14%）、呼吸困難（13%）、及び浮動性めまい（11%）。

Lynparza を投与した患者 223 例の 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（9%）、発熱（8%）、末梢性ニューロパチー（5%）、低マグネシウム血症（5%）、発疹（5%）、口内炎（4%）、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病（1.8%）、及び静脈血栓症（肺塞栓症を含む）（1%）。

BRCA 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク早期乳癌における術後薬物療法

OlympiA 試験

OlympiA 試験では、*BRCA* 遺伝子変異を有する HER2 陰性の高リスク早期乳癌患者を対象に、術後薬物療法としての Lynparza 単独投与の安全性を検討した*［臨床試験（14.5 項）を参照］*。本試験は無作為化、二重盲検、多施設共同試験であり、Lynparza 300 mg 1 日 2 回（911 例）又はプラセボ（904 例）を合計 1 年間、あるいは再発又は許容できない毒性が認められるまで経口投与した。投与期間の中央値は両群とも 1 年であった。

Lynparza 群では、副作用（グレードを問わない）により患者の 31%が休薬に至り、23%が用量減量に至った。Lynparza の休薬に至った主な副作用は、貧血（11%）、好中球減少症（6%）、悪心（5%）、白血球減少症（3.5%）、疲労（3%）及び嘔吐（2.9%）、Lynparza の減量に至った主な副作用は貧血（8%）、悪心（4.7%）、好中球減少症（4.2%）、疲労（3.3%）、白

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

血球減少症（1.8%）及び嘔吐（1.5%）であった[iii]。患者の 10%が副作用により Lynparza の投与中止に至った。Lynparza の中止に至った主な副作用は、悪心（2%）、貧血（1.8%）及び疲労（1.3%）であった。

OlympiA 試験で認められた副作用及び臨床検査値異常を表 12 及び表 13 に要約して示す。

表 12　OlympiA 試験における副作用*（Lynparza を投与した患者の 10%以上で発現）

副作用	Lynparza 錠 n=911		プラセボ n=904	
	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)
胃腸障害				
悪心	57	0.8	23	0
嘔吐	23	0.7	8	0
下痢	18	0.3	14	0.3
口内炎†	10	0.1	4.5	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）	42	1.8	28	0.7
血液およびリンパ性障害				
貧血‡	24	9	3.9	0.3
白血球減少症§	17	3	6	0.3
好中球減少症¶	16	5	7	0.8
神経系障害				
頭痛	20	0.2	17	0.1
味覚不全#	12	0	4.8	0
浮動性めまい	11	0.1	7	0.1

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

代謝および栄養障害				
食欲減退	13	0.2	6	0

* NCI CTCAE v4.03 に従ってグレード付け。

† アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口内炎を含む。

‡ 貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正色素性貧血、正色素性正球性貧血、正球性貧血、赤血球数減少を含む。

§ 白血球減少症，白血球数減少を含む。

¶ 無顆粒球症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少を含む。

味覚不全，味覚障害を含む。

また、OlympiA 試験において、Lynparza を投与した患者の 10%未満で認められた副作用は、咳嗽（9.2%）、リンパ球減少症（7%）、消化不良（6%）、上腹部痛（4.9%）、発疹（4.9%）、呼吸困難（4.2%）、血小板減少症（4.2%）、クレアチニン増加（2%）、過敏症（0.9%）、皮膚炎（0.5%）、平均赤血球容積増加（0.2%）及び MDS/AML（0.1%）であった。

表 13　OlympiA 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*	Lynparza 錠 n=911		プラセボ n=904	
	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)	グレード 1～4 (%)	グレード 3～4 (%)
リンパ球数減少	77	13	59	3.7
ヘモグロビン減少	65	8	31	0.9
白血球減少減少	64	5	42	0.7
平均赤血球容積増加	67	0	4.8	0
好中球絶対数減少	39	7	27	1.1

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

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

† 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。

‡ 平均赤血球容積が ULN を超えた被験者の割合。

生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性 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 g*BRCA* 変異陽性 HER2 陰性の転移性乳癌患者を対象に Lynparza の安全性を検討した*［臨床試験（14.6 項）を参照］*。患者には病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで Lynparza 錠 300 mg を 1 日 2 回（n=205）又は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）（n=91）を投与した。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。

Lynparza 群では、副作用（グレードを問わない）により患者の 35%が休薬に至り、25%が用量減量に至った。患者の 5%が副作用により Lynparza の投与中止に至った。

OlympiAD 試験における副作用を表 14 に、臨床検査値異常を表 15 に要約して示す。

表 14　OlympiAD 試験における副作用*（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 (%)
胃腸障害				
悪心	58	0	35	1
嘔吐	30	0	15	1
下痢	21	1	22	0
血液およびリンパ系障害				
貧血†	40	16	26	4
好中球減少症‡	27	9	50	26

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
白血球減少症§	25	5	31	13
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
感染症および寄生虫症				
気道感染¶	27	1	22	0
神経系障害				
頭痛	20	1	15	2

* NCI CTCAE v4.0.に従ってグレード付け。
† 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。
‡ 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。
§ 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。
¶ 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。

さらに、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として、咳嗽（18%）、食欲減退（16%）、血小板減少症（11%）、味覚異常（9%）、リンパ球減少症（8%）、消化不良（8%）、浮動性めまい（7%）、口内炎（7%）、上腹部痛（7%）、発疹（5%）、血清クレアチニン増加（3%）及び皮膚炎（1%）があった。

表 15　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*	**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 (%)**
ヘモグロビン減少	82	17	66	3
リンパ球数減少	73	21	63	3

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

白血球数減少	71	8	70	23
平均赤血球容積増加‡	71	-	33	-
好中球絶対数減少	46	11	65	38
血小板数減少	33	3	28	0

*　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。
†　　安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。
‡ 平均赤血球容積が ULN を超えた被験者の割合。

生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の一次維持療法

POLO 試験

POLO 試験において、生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌における Lynparza の維持療法の安全性を検討した*［臨床試験（14.7 項）を参照］*。患者には、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで Lynparza 錠 300 mg を 1 日 2 回（n=90）又はプラセボ（n=61）を投与した。Lynparza 曝露期間は Lynparza 群の患者の 34%が 6 カ月以上、25%が 1 年以上であった。

Lynparza 群では、副作用（グレードを問わない）により患者の 35%が休薬に至り、17%が用量減量に至った。Lynparza の休薬又は用量減量に至った副作用として発現頻度が高かったのは、貧血（11%）、嘔吐（5%）、腹痛（4%）、無力症（3%）、疲労（2%）であった。患者の 6%が副作用により Lynparza の投与中止に至り、投与中止に至った副作用で最も発現頻度が高かったのは疲労（2.2%）であった。

POLO 試験における副作用を表 16 に、臨床検査値異常を表 17 に要約して示す。

表 16　POLO 試験における副作用*（Lynparza を投与した患者の 10%以上で発現） * NCI CTCAE v4.0 に従ってグレード付け。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
副作用	Lynparza 錠 (n=91)†		プラセボ (n=60)†	
	全グレード (%)	グレード 3〜4 (%)	全グレード (%)	グレード 3〜4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労‡	60	5	35	2
胃腸障害				
悪心	45	0	23	2
腹痛§	34	2	37	5
下痢	29	0	15	0
便秘	23	0	10	0
嘔吐	20	1	15	2
口内炎¶	10	0	5	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	27	11	17	3
血小板減少症#	14	3	7	0
好中球減少症 Þ	12	4	8	3
代謝および栄養障害				
食欲減退	25	3	7	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	19	0	17	2
関節痛	15	1	10	0

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国			
皮膚および皮下組織障害				
発疹 ß	15	0	5	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難 à	13	0	5	2
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	12	0	3	0
神経系障害				
味覚異常	11	0	5	0

† 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。
‡ 疲労及び無力症を含む
§ 腹痛、上腹部痛、下腹部痛を含む。
¶ 口内炎および口腔内潰瘍形成を含む。
# 血小板数減少及び血小板減少症を含む。
Þ 好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球数減少を含む。
ß 紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹を含む。
à 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む。

さらに、POLO 試験において Lynparza を投与した患者の 10%未満で認められた副作用として、咳嗽（9%）、上腹部痛（7%）、血中クレアチニン増加（7%）、浮動性めまい（7%）、頭痛（7%）、消化不良（5%）、白血球減少症（5%）、過敏症（2%）、リンパ球減少症（2%）があった。

表 17　POLO 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*	**Lynparza 錠 n†=91**		**プラセボ n†=60**	
	グレード 1～4 (%)	**グレード 3～4 (%)**	**グレード 1～4 (%)**	**グレード 3～4 (%)**

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国				
	血清クレアチニン増加	99	2	85	0
	ヘモグロビン減少	86	11	65	0
	平均赤血球容積増加‡	71	-	30	-
	リンパ球数減少	61	9	27	0
	血小板数減少	56	2	39	0
	白血球数減少	50	3	23	0
	好中球絶対数減少	25	3	10	0

*　ヘモグロビンが≥9 g/dL（CTCAE グレード 2）及びその他の 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。
†　安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。
‡ 平均赤血球容積が ULN を超えた被験者の割合

<u>HRR 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌</u>

PROfound 試験

PROfound 試験において、エンザルタミド又はアビラテロンによる前治療の実施後に病勢が進行した HRR 遺伝子変異陽性の mCRPC 患者における単独療法としての Lynparza の安全性を評価した*［臨床試験（14.8）*を参照］。この試験は無作為化非盲検多施設共同試験であり、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、386 例の患者が Lynparza 錠 300 mg の 1 日 2 回の経口投与（n=256）又は治験責任医師が選択したエンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステルの投与（n=130）のいずれかを受けた。Lynparza 群では、患者の 62%が 6 カ月以上にわたり投与を受け、20%が 1 年超の投与を受けた。

Lynparza を投与した患者の 4%では致死的な副作用が発現した。これには肺炎（1.2%）、心肺不全（0.4%）、誤嚥性肺炎（0.4%）、腸憩室（0.4%）、敗血症性ショック（0.4%）、バッドキアリ症候群（0.4%）、突然死（0.4%）、急性心不全（0.4%）が含まれた。

Lynparza を投与した患者の 36%では重篤な副作用が発現した。発現頻度が（2%以上で）高かった重篤な副作用は、貧血（9%）、肺炎（4%）、肺塞栓症（2%）、疲労／無力症（2%）、尿路感染（2%）であった。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	Lynparza を投与した患者の 45%が副作用（グレードを問わない）により休薬に至った；Lynparza を投与した患者の 22%が副作用により用量減量に至った。Lynparza の休薬に至った副作用として発現頻度が高かったのは貧血（25%）、血小板減少症（6%）であり、Lynparza の用量減量に至った副作用として発現頻度が高かったのは貧血（16%）であった。Lynparza を投与した患者の 18%が副作用により投与中止に至った。Lynparza の投与中止に至った副作用として発現頻度が高かったのは貧血（7%）であった。 PROfound 試験における副作用を表 18 に、臨床検査値異常を表 19 に要約して示す。

表 18　　PROfound 試験において患者の 10%以上で報告された副作用

副作用	Lynparza 錠 n=256		エンザルタミド又はアビラテロン n=130	
	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†	46	21	15	5
血小板減少症‡	12	4	3	0
胃腸障害				
悪心	41	1	19	0
下痢	21	1	7	0
嘔吐	18	2	12	1
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労（無力症を含む）	41	3	32	5
代謝および栄養障害				
食欲減退	30	1	18	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国

咳嗽	11	0	2	0
呼吸困難	10	2	3	0

* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v4.03 に従ってグレード付け。

† 貧血、ヘモグロビン減少を含む。

‡ 血小板数減少、血小板減少症を含む。

さらに、PROfound 試験において Lynparza を投与した患者の 10%未満に発現した臨床上問題となる副作用は、好中球減少症（9%）、静脈血栓塞栓症（7%）、浮動性めまい（7%）、味覚不全（7%）、消化不良（7%）、頭痛（6%）、肺炎（5%）、口内炎（5%）、発疹（4%）、血中クレアチニン増加（4%）、肺臓炎（2%）、上腹部痛（2%）、過敏症（1%）であった。

表 19　　PROfound 試験において患者の 25%以上に報告された臨床検査値異常

臨床検査値*	Lynparza 錠 n†= 256		エンザルタミド又はアビラテロン n†=130	
	グレード 1～4 n= 247 (%)	グレード 3～4 n=247 (%)	グレード 1～4 n=124 (%)	グレード 3～4 n=124 (%)
ヘモグロビン減少	242 (98)	33 (13)	91 (73)	5 (4)
リンパ球数減少	154 (62)	57 (23)	42 (34)	16 (13)
白血球数減少	130 (53)	9 (4)	26 (21)	0
好中球絶対数減少	83 (34)	8 (3)	11 (9)	0

* 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。

† 安全性解析対象集団の例数。なお、表内の値（%）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。

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。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	免疫系障害：過敏症（血管浮腫を含む） *皮膚および皮下組織障害*：結節性紅斑、発疹、皮膚炎
薬物相互作用	**7　薬物相互作用** **7.1　抗悪性腫瘍剤** Lynparza と DNA に損傷を与える薬剤等の他の骨髄抑制抗悪性腫瘍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　Lynparza に対する他剤の影響** 強力及び中程度の CYP3A 阻害剤 CYP3A 阻害剤と併用投与すると、オラパリブ濃度が上昇する可能性があり、副作用のリスクが増大するおそれがある*［臨床薬理学（12.3 項）を参照］*。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は Lynparza を減量する*［用法・用量（2.4 項）を参照］*。 強力及び中程度の CYP3A 誘導剤 強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用投与すると、オラパリブの曝露量が減少する可能性があり、Lynparza の効果が低下するおそれがある*［臨床薬理学（12.3 項）を参照］*。強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けること。
	8　特定の患者集団における使用 **8.1　妊婦** リスクの概要 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 項）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*［データを参照］*。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こと。 **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 *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 項）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少なくとも 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 項）及び非臨床毒性（13.1 項）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 2901 例に Lynparza 錠を単独投与した臨床試験において、680 例（23%）が 65 歳以上、そのうち 206 例（7%）が 75 歳以上であった。13 例（0.4%）が 85 歳以上であった。

表 2　　米国の添付文書の概要

	米国
	進行固形癌患者 535 例にベバシズマブとの併用で Lynparza 錠 300 mg を 1 日 2 回経口投与した臨床試験において、204 例（38%）が 65 歳以上、そのうち 31 例（6%）が 75 歳以上であった。 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　腎機能障害** 軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 推算式による CLcr 51～80 mL/min）に対する 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/min）では、Lynparza の用量を 200 mg 1 日 2 回に減量すること*［用法・用量（2.5 項）を参照］*。重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（CLcr ≤30 mL//min）におけるデータはない*［臨床薬理学（12.3 項）を参照］*。 **8.7　肝機能障害** 軽度及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）に対する開始用量の調節は不要である。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）におけるデータはない*［臨床薬理学（12.3 項）を参照］*。
備考	2022 年 3 月改訂

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
販売名	Lynparza 100 mg film-coated tablets Lynparza 150 mg film-coated tablets

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
効能・効果	**4.1　効能・効果** 卵巣癌 Lynparza は、以下の効能・効果において単独療法として使用する。 • 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している、進行した（FIGO 進行期分類 III 期及び IV 期の）生殖細胞系列及び／又は体細胞の *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者を対象とした維持療法 • 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者を対象とした維持療法 Lynparza とベバシズマブの併用療法は、以下の効能・効果において使用する。 • ベバシズマブとの併用療法とした白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示しており、*BRCA1/2* 遺伝子変異及び／又はゲノム不安定性のいずれかによって定義される相同組み換え修復欠損（HRD）陽性の状態である進行した（FIGO 進行期分類 III 期及び IV 期の）高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者を対象とした維持療法（5.1 項を参照）。 乳癌 Lynparza は、以下の効能・効果において単独療法として使用する。 • 術前又は術後補助化学療法の治療歴のある、*BRCA* 遺伝子変異（生殖細胞系列又は体細胞）を有する HER2 陰性の高リスク早期乳癌の成人患者に対する術後薬物療法（4.2 項及び 5.1 項を参照）。 • 生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌の成人患者を対象とした治療。なお、術前／術後補助療法又は転移後の治療として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前治療歴がある場合に適応となるが、これらの治療が不適切な患者の場合はこの限りでない（5.1 項を参照）ホルモン受容体（HR）陽性乳癌の患者の場合、前治療の内分泌療法実施中又は実施後に病勢が進行したか、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。 膵臓腺癌 Lynparza は、初回化学療法レジメン内で少なくとも 16 週間の白金系抗悪性腫瘍剤の投与後に病勢進行を認めていない、生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の成人患者を対象とした維持療法として単独投与する。 前立腺癌 Lynparza は、新規ホルモン剤を含む前治療の実施後に病勢が進行した、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性（生殖細胞系列及び／又は体細胞）の転移性去勢抵抗性前立腺癌の成人患者を対象とした療法として単独投与する。

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
用法・用量	**4.2　用法・用量** Lynparza による治療は、抗悪性腫瘍剤療法の経験を有する医師のもとで行うこと。 患者の選択 *BRCA 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌の一次維持療法：* 高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の一次維持療法として Lynparza の投与を開始する前に、患者が乳癌感受性遺伝子（*BRCA*）1 又は 2 に病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列及び／又は体細胞の変異を有することを、バリデーション済みの検査法により確認しなければならない。 *白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣癌の維持療法：* 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に完全奏効又は部分奏効を示している再発上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の単独維持療法として Lynparza を 投与する場合、投与開始前に *BRCA1/2* 遺伝子変異の状態について検査する必要はない。 *一次療法後の HRD 陽性進行卵巣癌のベバシズマブとの併用による維持療法：* EOC、FTC 又は PPC の一次維持療法として Lynparza とベバシズマブの併用投与を開始する前に、患者が病的変異又は病的変異が疑われる *BRCA1/2* 遺伝子変異及び／又はゲノム不安定性のいずれかを有することを、バリデーション済みの検査法により確認しなければならない（5.1 項を参照）。 *BRCA 遺伝子変異陽性の高リスク早期乳癌における術後薬物療法* HER2 陰性の高リスク早期乳癌の術後薬物療法として使用する場合、Lynparza の投与を開始する前に、病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列及び／又は体細胞 *BRCA* 遺伝子変異を有することを、バリデーション済みの検査法により確認しなければならない。 *gBRCA1/2 変異陽性 HER2 陰性の転移性乳癌：* 生殖細胞系列乳癌感受性遺伝子（*gBRCA1/2*）変異陽性かつヒト上皮成長遺伝子受容体 2（HER2）陰性の局所進行又は転移性乳癌の場合、Lynparza の投与を開始する前に、患者が病的変異又は病的変異が疑われる *gBRCA1/2* 遺伝子変異を有することを確認しなければならない。*gBRCA1/2* 遺伝子変異の状態は、経験を有する検査室でバリデーション済みの検査法により判定する。現在のところ、乳癌における腫瘍の *BRCA1/2* 検査に関する臨床的バリデーションデータはない。

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	gBRCA 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の一次維持療法： 生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性転移性膵臓腺癌の一次維持療法の場合、Lynparza の 投与を開始する前に、患者が病的変異又は病的変異が疑われる *gBRCA1/2* 遺伝子変異を有することを確認しなければならない。*gBRCA1/2* 遺伝子変異の状態は、経験を有する検査室でバリデーション済みの検査法により判定する。現在のところ、膵腺癌における腫瘍の *BRCA1/2* 検査に関する臨床的バリデーションデータはない。 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌： *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の場合、Lynparza の投与を開始する前に、（腫瘍又は血液サンプルのいずれかを用いて）患者が病的変異又は病的変異が疑われる *BRCA1/2* 遺伝子変異を有することを確認しなければならない（5.1 項を参照）。*BRCA1/2* 遺伝子変異の状態は、経験を有する検査室でバリデーション済みの検査法により判定する。 *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性患者に対する遺伝カウンセリングを各国の法規制に従って実施する。 <u>用量</u> Lynparza は 100 mg 錠及び 150 mg 錠として提供される。 Lynparza の単独療法又はベバシズマブとの併用療法における推奨用量は 300 mg（150 mg 錠を 2 錠）1 日 2 回経口投与（1 日総投与量 600 mg）である。減量時には 100 mg が使用できる。 *Lynparza の単独療法* 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発高悪性度上皮卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の患者では、白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンの最終投与後 8 週間以内に Lynparza の投与を開始する。 *Lynparza とベバシズマブの併用療法* ベバシズマブとの併用療法とした白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法の終了後に高悪性度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の初回維持療法として Lynparza とベバシズマブを併用する場合、ベバシズマブの用量は 3 週間ごとに 15 mg/kg とする。ベバシズマブの詳細な製品情報を参照すること（5.1 項を参照）。 <u>投与期間</u>

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	BRCA 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌の一次維持療法： 画像診断での病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、あるいは 2 年間にわたり治療を継続する。投与開始 2 年後の画像診断で病変が認められない場合は投与を中止し、投与開始 2 年後の時点で病変が確認され、担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は 2 年後以降も投与継続可能とする。 *白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣癌の維持療法：* 白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発高悪性度上皮卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の患者では、原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することが推奨される。 *ベバシズマブとの併用療法とした HRD 陽性進行卵巣癌の一次維持療法：* 投与開始 2 年後の画像診断で病変が認められない場合、画像診断での病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、あるいは最長 2 年間にわたり Lynparza の投与を継続する。投与開始 2 年後の時点で病変が確認され、担当医師が Lynparza の投与継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は 2 年後以降も投与継続可能とする。化学療法との併用療法及び維持療法としての期間を含む推奨される最長 15 カ月の全投与期間ついては、ベバシズマブの製品情報を参照すること（5.1 項を参照）。 *BRCA 遺伝子変異陽性の高リスク早期乳癌における術後薬物療法* 合計 1 年間、あるいは画像検査による再発又は許容できない毒性が認められるまでのいずれか早い時点まで治療を継続することができる。ホルモン受容体陽性乳癌に対して Lynparza を投与する場合、各国の診療ガイドラインに従って、内分泌療法の併用療法を継続すること。 *gBRCA1/2 変異陽性 HER2 陰性の転移性乳癌：* 原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することが推奨される。 *gBRCA 遺伝子変異陽性の転移性膵腺癌の一次維持療法：* 原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することが推奨される。 *BRCA1/2 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌：*

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することが推奨される。外科的去勢を受けていない患者では、投与中に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アナログによる内科的去勢を継続する。 卵巣癌患者における最初の再発又はその後の再発後における Lynparza の維持療法としての再投与、あるいは乳癌患者における Lynparza の再投与の有効性又は安全性に関するデータはない（5.1 項を参照）。 Lynparza の錠剤とカプセル剤の重要な相違点 錠剤とカプセル剤では用法・用量及びバイオアベイラビリティが異なるため、Lynparza の錠剤（100 mg 及び 150 mg）を mg 単位で換算して Lynparza のカプセル剤（50 mg）の代わりに用いてはならない。各剤形の製剤に関する推奨用法・用量に従うこと。 服用漏れ Lynparza の服用漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用する。 副作用が認められた場合の用量調節 悪心、嘔吐、下痢、貧血等の副作用が認められた場合は休薬してもよく、また用量の減量を検討できる（4.8 項を参照）。 減量後の推奨用量は 250 mg（150 mg 錠を 1 錠と 100 mg 錠を 1 錠）1 日 2 回（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 錠を 2 錠）1 日 2 回（1 日総投与量 400 mg）に減量することが推奨される。 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、代替薬剤との併用を検討する。強力な CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、Lynparza を 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）1 日 2 回（1 日総投与量 200 mg）に減量することが推奨される。中程度の CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、Lynparza を 150 mg（150 mg 錠を 1 錠）1 日 2 回（1 日総投与量 300 mg）に減量することが推奨される（4.4 項及び 4.5 項を参照）。 **特別な集団** *高齢者* 高齢の患者で開始用量を調節する必要はない。

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	腎機能障害 中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 31～50 mL/min）に対する Lynparza の推奨用量は 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）1 日 2 回（1 日総投与量 400 mg）である（5.2 項を参照）。 軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 51～80 mL/min）に対する Lynparza の用量調節は不要である。 重度腎機能障害又は末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランス≤30 mL/min）では Lynparza の安全性及び薬物動態についてまだ検討されていないため、これらの患者に対する投与は避けること。重度腎機能障害患者では、ベネフィットがリスクを上回る場合に限り Lynparza を投与し、腎機能及び有害事象について患者を注意深く観察すること。 *肝機能障害* Lynparza は、軽度又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）に対し、用量の調節なしに投与することができる（5.2 項を参照）。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では Lynparza の安全性及び薬物動態についてまだ検討されていないため、これらの患者に対する投与は避けること。 *白人以外の患者* 白人以外の患者での臨床データは限られているが、民族性に基づく用量調節の必要はない（5.2 項を参照）。 *小児患者* 小児及び青年期の患者に対する Lynparza の安全性及び有効性は確立していない。 使用経験がない。 **投与方法** Lynparza は経口投与する。 Lynparza 錠は、噛んだり、粉砕したり、溶かしたり、割ったりせず、そのまま飲み込むこと。Lynparza 錠は食事の有無に関係なく服用可能である。
剤形及び含量	**2　成分及び含量** Lynparza 100 mg フィルムコート錠 1 錠中にオラパリブ 100 mg を含有 Lynparza 150 mg フィルムコート錠

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	1 錠中にオラパリブ 150 mg を含有 作用が既知の添加剤： 100 mg 錠 1 錠中にナトリウム 0.24 mg、150 mg 錠 1 錠中にナトリウム 0.35 mg を含有 添加剤については 6.1 項を参照 **3. 剤形** フィルムコート錠 Lynparza 100 mg フィルムコート錠 黄色～暗黄色、楕円形、両凸、片面に「OP100」の刻印、裏面は刻印なし Lynparza 150 mg フィルムコート錠 緑色～灰緑色、楕円形、両凸、片面に「OP150」の刻印、裏面は刻印なし
禁忌	**4.3 禁忌** Lynparza の有効成分又は 6.1 項に記載された添加剤のいずれかに対し過敏症を有する患者。 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間に授乳を行う患者（4.6 項を参照）。
警告及び使用上の注意	**4.4 警告及び使用上の注意** 血液毒性 Lynparza を投与した患者で、一般に軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）の貧血、好中球減少症、血小板減少症及びリンパ球減少症の臨床診断及び／又は臨床検査所見等の血液毒性が発現している。前治療の抗悪性腫瘍療法による血液毒性が回復していない患者では、Lynparza の投与を開始してはならない（ヘモグロビン値、血小板数、好中球数が CTCAE グレード 1 以下でなければならない）。投与開始前に全血球数を測定し、投与開始後 12 カ月間は月に 1 回、その後も定期的に測定して、投与期間中に血液学的検査項目の臨床的に重大な変動がないか注意する（4.8 項を参照）。 重度の血液毒性又は輸血依存が認められた場合、Lynparza を休薬し、適切な血液学的検査を実施する。Lynparza を 4 週間休薬後も依然として血液学的検査項目の臨床的な異常が継続している場合は、骨髄検査及び／又は血液細胞遺伝学的検査の実施が推奨される。 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 臨床試験で Lynparza の単独投与を受け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）の全体での発現率は、生存状況の長期追跡調査期間を含めて、約 1.5%であり、2 レジメン以上の前治療歴を有し、最大 5 年間の追跡調査を行っ

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	た白金製剤感受性再発卵巣癌患者での発現率が他より高かった（4.8 項を参照）。これらの事象の過半数が致死的であった。 MDS/AML を発現した患者における Lynparza 投与期間の中央値は 6 カ月未満～4 年超と幅があった。 MDS/AML が疑われる場合は、骨髄分析又は血液サンプルによる細胞遺伝学試験等のさらなる検査のため、患者を血液専門医に紹介すること。持続する血液毒性の検査を行った結果、MDS/AML が確認された場合は、Lynparza の投与を中止し、適切な治療を行うこと。 肺臓炎 臨床試験で Lynparza を投与した患者の 1.0%未満で、致死例を含む肺臓炎が発現した。肺臓炎の発現例に一貫した臨床パターンは認められず、素因となる多数の交絡因子があった（肺の癌及び／又は転移、肺の基礎疾患、喫煙歴、及び／又は化学療法及び放射線療法による前治療歴）。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。 胚・胎児毒性 Lynparza は、作用機序（PARP 阻害）に基づくと、妊婦に投与したとき胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。ラットを用いた非臨床試験で、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を下回る曝露量で、胚・胎児の生存に悪影響が認められ、胎児の大奇形が誘発された。 妊娠／避妊 Lynparza は妊婦に対し投与しないこと。妊娠可能な女性は、Lynparza の投与開始前、投与期間中及び最終投与後 1 カ月間にわたり、信頼性の高い避妊法 2 種類を使用しなければならない。極めて有効かつ相互に補完的な 2 種類の避妊法の使用が推奨される。男性患者及びそのパートナーである妊娠可能な女性は、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 3 カ月間は、信頼性の高い避妊法を使用すること（4.6 項を参照）。 相互作用 強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること（4.5 項を参照）。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、Lynparza の用量を減量すること（4.2 項及び 4.5 項を参照）。

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けること。既に Lynparza の投与を受けている患者で強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤の投与が必要になった場合、Lynparza の効果が大きく低下する可能性がある点に留意すること（4.5 項を参照）。 ナトリウム 本剤 100 mg 錠又は 150 mg 錠のナトリウム含有量は 1 錠あたり 1 mmol（23 mg）未満であり、基本的に「ナトリウムを含まない」といえる。
副作用	**4.8 副作用** 安全性プロファイルのまとめ Lynparza の投与により生じる副作用は概ね軽度又は中等度（CTCAE グレード 1 又は 2）であり、概して投与中止が必要になることはない。Lynparza を単独投与した臨床試験で高頻度（10%以上）に認められた副作用は、悪心、疲労、貧血、嘔吐、下痢、食欲減退、頭痛、好中球減少症、味覚異常、白血球減少症、浮動性めまい、呼吸困難、及び消化不良であった。 患者の 2%超に認められたグレード 3 以上の副作用は、貧血（15%）、好中球減少症（5%）、疲労／無力症（4.2%）、白血球減少症（2.6%）、好中球減少症（2.1%）であった。 単独療法における休薬及び／又は用量の減量に至った主な副作用は、貧血（16%）、悪心（7%）、嘔吐（6%）、疲労／無力症（6%）、好中球減少症（6%）であった。投与中止に至った主な副作用は、貧血（1.8%）、悪心（1.0%）、疲労／無力症（0.9%）、血小板減少症（0.7%）であった。 Lynparza とベバシズマブを併用した場合、概して各療法と一致した安全性プロファイルが認められる。 ベバシズマブと併用した場合、有害事象により患者の 57%がオラパリブの休薬及び／又は用量減量に至り、患者の 20%及び 6%がそれぞれオラパリブ／ベバシズマブ及びプラセボ／ベバシズマブの投与中止に至った。休薬及び／又は用量減量に至った副作用として発現頻度が高かったのは、貧血（22%）、悪心（10%）、疲労／無力症（5%）であった。投与中止に至った副作用として発現頻度が高かったのは、貧血（3.6%）、悪心（3.4%）、疲労／無力症（1.5%）であった。 副作用リスト この安全性プロファイルは、固形腫瘍のために臨床試験で Lynparza の推奨用量による単独投与を受けた患者 3988 例の併合データに基づいている。 以下に示すのは、臨床試験でオラパリブの単独投与を受け、曝露量がわかっている患者で認められた副作用である。表 1 に、MedDRA の器官別大分類別、次いで基本語別に副作用をまとめた。各器官別大分類内では、最も発現率が高い基本語か

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	ら順に並べ、発現率が同じ場合には重篤度が高い基本語から順に並べた。各副作用の発現率は次のように分類した：very common（≥1/10）、common（>1/100 to <1/10）、uncommon（≥1/1,000 to <1/100）、rare（≥1/10,000 to <1/1000）、very rare（<1/10,000）、not known（現在入手可能なデータからは推定できない）。 表 1　副作用リスト

	副作用	
MedDRA 器官別大分類	**全 CTCAE グレードの副作用**	**CTCAE グレード 3 以上の副作用**
良性,悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**Uncommon** 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病 [a]	**Uncommon** 骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病
血液およびリンパ系障害	**Very common** 貧血 [a]、好中球減少症 [a]、白血球減少症 [a] **Common** リンパ球減少症 [a]、血小板減少症 [a]	**Very common** 貧血 [a] **Common** 好中球減少症 [a] 、血小板減少症 [a]、白血球減少症 [a]、リンパ球減少症 [a]
免疫系障害	**Uncommon** 過敏症 [a] **Rare** 血管性浮腫*	**Rare** 過敏症 [a]
代謝および栄養障害	**Very common** 食欲減退	**Uncommon** 食欲減退
神経系障害	**Very common** 浮動性めまい、頭痛、味覚異常 [a]	**Uncommon** 浮動性めまい、頭痛

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州		
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Very common** 咳嗽 [a]、呼吸困難 [a]	**Common** 呼吸困難 [a] **Uncommon** 咳嗽 [a]
	胃腸障害	**Very common** 嘔吐、下痢、悪心、消化不良、上腹部痛 **Common** 口内炎 [a]、上腹部痛	**Common** 嘔吐、下痢、悪心 **Uncommon** 口内炎 [a]、上腹部痛 **Rare** 消化不良
	皮膚および皮下組織障害	**Common** 皮疹 [a] **Uncommon** 皮膚炎 [a] **Rare** 結節性紅斑	**Uncommon** 皮疹 [a] **Rare** 皮膚炎 [a]
	一般・全身障害および投与部位の状態	**Very common** 疲労（無力症を含む）	**Common** 疲労（無力症を含む）
	臨床検査	**Common** 血中クレアチニン増加 **Uncommon** 平均赤血球容積増加	**Rare** 血中クレアチニン増加

[a] MDS/AML には、基本語の急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び骨髄性白血病が含まれる。「貧血」は、基本語の貧血、大球性貧血、赤血球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、正球性貧血、赤血球数減少である。「好中球減少症」は基本語の発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少である。「血小板減少症」は、基本語の血小板数減少、血小板減少症である。「白血球減少症」は基本語の白血球減少症及び白血球数減少である。「リンパ球減少症」は、基本語のリンパ球数減少、リンパ球減少症である。「過敏症」は、基本語の薬物過敏症及び過敏症である。「咳嗽」は、基本語の咳嗽及び湿性咳嗽である。「呼吸困難」は、基本語の呼吸困難及び労作性呼吸困難である。「口内炎」は、基本語のア

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	フタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口内炎である。「発疹」は、基本語の紅斑、剝脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹である。「皮膚炎」は、基本語の皮膚炎、アレルギー性皮膚炎である。 * 市販後に認められた。 選択された副作用に関する詳細 *血液毒性* 貧血をはじめとする血液毒性は、概して重症度のグレードが低かったが（CTCAE グレード 1 又は 2）、CTCAE グレード 3 以上の発現例もあった。貧血は、臨床試験で最も高頻度に認められた CTCAE グレード 3 以上の副作用であった。貧血初発までの期間の中央値は約 4 週間（CTCAE グレード 3 以上の事象については約 7 週間）であった。貧血には休薬及び用量減量（4.2 項を参照）により対処し、適宜、輸血を実施した。錠剤を用いた臨床試験における貧血の発現頻度は 34%（CTCAE グレード 3 以上は 15%）、貧血のために休薬、用量減量、投与中止をした患者の割合はそれぞれ 18%、11%及び 2.2%であった。オラパリブ投与患者の 17%が輸血を 1 回以上必要とした。オラパリブとヘモグロビン減少の間に曝露量-反応関係が認められている。Lynparza の臨床試験で、ベースラインから CTCAE グレード 2 段階以上の変化（減少）が認められた患者の割合は、ヘモグロビンで 20%、絶対好中球数で 15%、血小板で 5%、リンパ球で 25%、白血球で 20%であった（いずれも概算値）。 ベースラインで低値又は正常値であった平均赤血球容積が基準値上限を超えた患者の割合は約 51%であった。投与中止後は正常に戻ったようであり、臨床的な影響はないと考えられた。 Lynparza の投与開始前、また投与開始後 12 カ月間は全血球数を月に 1 回測定し、その後も定期的に測定して、休薬又は用量減量及び／又はさらなる治療が必要になりうる血液学的検査項目の臨床的に有意な変動が投与期間中に生じていないか観察することが望ましい（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病

MDS/AML は、治療用量での単独療法試験において、いずれの適応症でも稀に報告されている（0.9%）重篤な副作用である。長期安全性追跡調査期間中に報告された事象を含めると、発現率は 0.5%（臨床試験で少なくとも 1 回の経口投与を受けた患者 17923 例から成る全安全性解析対象集団に基づいて算出した発現率）であった。全症例が、MDS/AML の潜在的な寄与因子を有し、白金製剤による化学療法歴を有していた。多くの症例は、他の DNA 傷害剤及び放射線療法の治療歴も有していた。報告された症例の過半数は、生殖細胞系列の乳癌感受性遺伝子 1 又は 2（g*BRCA*1/2）変異を有していた。MDS/AML の発生率は、g*BRCA1* 遺伝子変異陽性患者及び g*BRCA2* 遺伝子変異陽性患者で同程度であった（それぞれ 1.6%及び 1.2%）。一部の患者では、癌又は骨髄異形成の既往を有していた。

2 レジメン以上の白金製剤による化学療法歴を有する *BRCA* 遺伝子変異陽性の白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象に、病勢進行が認められるまで治験治療を行った試験（SOLO2 試験、患者の 45%が 2 年以上にわたりオラパリブの治療を受けた）においては、追跡期間 5 年の時点での MDS/AML の発生率は、オラパリブ群で 8%、プラセボ群で 4%であった。オラパリブ群の MDS/AML 発現例 16 例のうち 9 例では、生存状況確認のための追跡期間中、オラパリブ中止後に当該事象が発生していた。MDS/AML が認められる背景には、オラパリブ群で全生存期間が延長していること、並びに MDS/AML が遅発性であるという事実がある。白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を 2 年間継続した後にオラパリブによる維持療法を受けた場合の MDS/AML のリスクは、一次治療での 5 年間の追跡調査でも 1.5%未満に留まっており、SOLO1 試験では 1.2%、PAOLA-1 試験では 0.7%であった。リスク軽減法及び管理法については 4.4 項を参照のこと。

その他の臨床検査所見

Lynparza の臨床試験で、血中クレアチニンにベースラインから CTCAE グレード 2 段階以上の変化（増加）が認められた患者の割合は約 11%であった。二重盲検プラセボ対照試験のデータでは、中央値で最大 23%までのベースラインからの増加が投与期間中に一貫して認められたが、投与中止後には回復し、臨床的に明らかな後遺症は認められなかった。ベースラインで、患者の 90%はクレアチニン値が CTCAE グレード 0 であり、10%が CTCAE グレード 1 であった。

消化器毒性

悪心は一般に極めて早期に発現し、大多数の患者で Lynparza の投与開始後 1 カ月以内に初発していた。嘔吐も早期に発現し、大多数の患者で Lynparza の投与開始後 2 カ月以内に初発していた。悪心及び嘔吐のいずれも、大多数の患者で間欠的に発現していたが、休薬、用量減量及び／又は制吐剤療法により管理可能であった。制吐剤を予防的に投与する必要はない。

卵巣癌の一次維持療法では、悪心（オラパリブ群 77%、プラセボ群 38%）、嘔吐（オラパリブ群 40%、プラセボ群 15%）、下痢（オラパリブ群 34%、プラセボ群 25%）、消化不良（オラパリブ群 17%、プラセボ群 12%）が発現した。悪心により投与中止に至った患者の割合は、オラパリブ群で 2.3%（CTCAE グレード 2）、プラセボ群で 0.8%（CTCAE グレード 1）であり、またオラパリブ群の患者の 0.8%及び 0.4%が、それぞれ低グレード（CTCAE グレード 2）の嘔吐及び消化不良により投

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	与中止に至った。オラパリブ群及びプラセボ群のいずれでも、下痢により投与中止に至った例はなかった。プラセボ群で、嘔吐又は消化不良により投与中止に至った例はなかった。オラパリブ群では、悪心により 14%の患者が休薬に至り、4%の患者が用量を減量した。オラパリブ群では 10%の患者が嘔吐により休薬に至ったが、嘔吐により用量を減量した例はなかった。 小児患者 小児患者を対象とした試験は実施していない。 その他の特別な集団 白人以外の患者に関するデータは限られている。 副作用と疑われる事象の報告 医薬品の市販後における副作用と疑われる事象の報告は重要であり、この報告により医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、全国副作用報告システム（添付資料 V）により副作用と疑われる事象を報告する必要がある。
薬物相互作用	**4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用** 薬力学的相互作用 DNA 傷害剤をはじめとする他の抗悪性腫瘍剤と Lynparza を併用した臨床試験で、骨髄抑制毒性の増強及び遷延が示唆されている。Lynparza の単独投与時の推奨用量は、骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤と併用時には適していない。 Lynparza とワクチン又は免疫抑制剤との併用に関する試験は実施していない。したがって、Lynparza をこれらの薬剤と併用する際は慎重に投与し、患者を注意深く観察すること。 薬物動態学的相互作用 *オラパリブに対する他剤の影響* オラパリブは主に CYP3A4/5 によって代謝される。

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールの影響について検討した臨床試験では、併用投与したときに平均してオラパリブの Cmax が 42%（90% CI：33～52%）、AUC が 170%（90% CI：144～197%）増加した。したがって、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、リトナビル又はコビシスタットでブーストしたプロテアーゼ阻害薬、ボセプレビル、テラプレビル等）又は中程度の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ベラパミル等）と Lynparza の併用は避けること（4.4 項を参照）。強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、Lynparza の用量を減量する。減量後の Lynparza の推奨用量は、強力な CYP3A 阻害剤と併用時は 100 mg 1 日 2 回（1 日総投与量 200 mg）、中程度の CYP3A 阻害剤と併用時は 150 mg 1 日 2 回（1 日総投与量 300 mg）である（4.2 項及び 4.4 項を参照）。グレープフルーツジュースは CYP3A 阻害作用を有するため、Lynparza 投与中は摂取を避けること。 CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの影響について検討した臨床試験では、併用投与したときに平均してオラパリブの Cmax が 71%（90% CI：76～67%）、AUC が 87%（90% CI：89～84%）減少した。したがって、Lynparza の効果が大きく低下する可能性があるため、強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、リファペンチン、カルバマゼピン、ネビラピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ［St. John’s Wort］等）と Lynparza の併用は避けること。中程度から強力な CYP3A 誘導剤（エファビレンツ、リファブチン等）がオラパリブの曝露量に及ぼす影響の程度は確認されていないため、この種の薬剤と Lynparza の併用も避けること（4.4 項を参照）。 *オラパリブが他剤に及ぼす影響* オラパリブは in vitro で CYP3A4 を阻害し、in vivo で軽度の CYP3A 阻害剤になると予想される。したがって、感受性の高い又は治療域の狭い CYP3A 基質（シンバスタチン、シサプリド、シクロスポリン、麦角アルカロイド類、フェンタニル、ピモジド、シロリムス、タクロリムス、クエチアピン等）と Lynparza を併用するときは慎重に投与すること。治療域の狭い CYP3A 基質とオラパリブを併用する患者では、適切な臨床モニタリングの実施が推奨される。 CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導が in vitro で認められており、なかでも CYP2B6 については臨床的に重要な程度の誘導が生じる可能性が最も高い。オラパリブが CYP2C9、CYP2C19 及び P-gp を誘導する可能性も否定できない。したがって、オラパリブを併用投与したときに、これらの代謝酵素及び輸送蛋白質の基質の曝露量が減少する可能性がある。オラパリブを併用投与すると、一部のホルモン避妊薬の効果が低下するおそれがある（4.4 項及び 4.6 項を参照）。 オラパリブは in vitro で排出トランスポーターP-gp を阻害するため（IC50=76 μM）、オラパリブが P-gp の基質（シンバスタチン、プラバスタチン、ダビガトラン、ジゴキシン、コルチシン等）と臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性を否定できない。この種の薬剤を併用する患者では、適切な臨床モニタリングの実施が推奨される。

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	オラパリブは in vitro で BCRP、OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2K を阻害することが示されている。オラパリブが BCRP 基質（メトトレキサート、ロスバスタチン等）、OATP1B1 基質（ボセンタン、グリベンクラミド、レパグリニド、スタチン系薬、バルサルタン等）、OCT1 基質（メトホルミン等）、OCT2 基質（血清クレアチニン等）、OAT3 基質（フロセミド、メトトレキサート等）、MATE1 基質（メトホルミン等）、MATE2K 基質（メトホルミン等）を阻害する可能性を否定できない。特に、オラパリブをスタチン系薬と併用するときは慎重に投与すること。 *アナストロゾール、レトロゾール及びタモキシフェンとの併用* オラパリブとアナストロゾール、レトロゾール又はタモキシフェンとの併用投与について検討した臨床試験において、有意な相互作用は認められなかった。
	4.6　生殖能への影響、妊婦及び授乳婦への投与 妊娠可能な女性及び女性の避妊 妊娠可能な女性は Lynparza 投与中に妊娠してはならず、妊娠していた場合は Lynparza の投与を開始してはならない。妊娠可能な女性では、Lynparza の投与を開始する前に必ず妊娠検査を実施し、投与期間を通じて定期的に妊娠検査を実施する。 妊娠可能な女性は、禁欲をしない限り、Lynparza の投与開始前、投与期間中及び最終投与後 1 カ月間にわたり、信頼性の高い避妊法 2 種類を使用しなければならない（4.4 項を参照）。極めて有効かつ相互に補完的な 2 種類の避妊法の使用が推奨される。 オラパリブは CYP2C9 を誘導することにより CYP2C9 基質の曝露量を減少させる可能性があるため、一部のホルモン避妊薬はオラパリブの併用投与により効果が低下するおそれがある。したがって、Lynparza の投与期間中はホルモン避妊薬以外の避妊法の追加及び定期的な妊娠検査の実施を検討する（4.5 項を参照）。ホルモン依存性腫瘍の女性では、ホルモン避妊薬以外の 2 種類の避妊法の使用を検討する。 男性の避妊 オラパリブ又はその代謝物が精液中へ移行するかは不明である。パートナーの女性が妊娠中又は妊娠可能である男性患者は、本剤投与期間中及び最終投与後 3 カ月間はコンドームを使用しなければならない。男性患者の女性パートナーも、妊娠可能な場合は極めて有効な避妊法を使用しなければならない（4.4 項を参照）。男性患者は、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こと。 妊婦への投与

表 3　　欧州の添付文書（案）の概要

	欧州
	動物を用いた試験で重篤な催奇性を含む生殖毒性が認められており、ラットではヒトに治療量で投与したときの曝露量より低い母体全身曝露量で胚・胎児の生存に悪影響が認められた（5.3 項を参照）。妊婦での使用経験はないが、作用機序を考慮して、Lynparza は妊婦に投与してはならず、また妊娠可能な女性に対しても投与期間及び最終投与後 1 カ月間にわたり信頼性の高い避妊法を用いない限り投与しないこと。（避妊及び妊娠検査については前項「妊娠可能な女性及び女性の避妊」を参照。） 授乳婦への投与 オラパリブの乳汁中への移行について検討した動物試験はない。オラパリブ又はその代謝物がヒト乳汁中に移行するかは不明である。Lynparza の薬理学的特性を考慮し、Lynparza 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は授乳をしないこと（4.3 項を参照）。 生殖能への影響 生殖能に関する臨床データはない。動物試験では、生殖能への影響は認められなかったが、胚・胎児の生存に悪影響が認められた（5.3 項を参照）。 **4.7　車の運転及び機械の操作に対する影響** 車の運転及び機械の操作に対する Lynparza の影響はわずかである。Lynparza を服用すると疲労、無力感又はめまいが生じることがある。このような症状があるときに車を運転又は機械を操作する際は注意すること。 **4.9　過量投与** オラパリブの過量投与の経験は限られている。1 日最大 900 mg のオラパリブ錠を 2 日間服用した少数の患者において、予期しない副作用は報告されていない。 Lynparza 過量投与時の症状は明確になっておらず、Lynparza の過量投与が発生した場合の特定の治療法はない。過量投与が発生した場合には、一般的な支持療法を実施し、対症療法を行うこと。
備考	2021 年 10 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 (1.5)	3/2022
Dosage and Administration (2)	3/2022

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

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

Ovarian cancer

- for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic *BRCA*-mutated advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. (1.1, 2.1)
- in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD)-positive status defined by either:
  - a deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation, and/or
  - genomic instability.

  Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza (1.2, 2.1).
- for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who are in complete or partial response to platinum-based chemotherapy. (1.3)
- for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated (g*BRCA*m) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. (1.4, 2.1)

Breast cancer

- for the adjuvant treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative high risk early breast cancer who have been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. (1.5, 2.1).
- for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m, 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. (1.6, 2.1)

Pancreatic cancer

- for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m metastatic pancreatic adenocarcinoma whose disease has not progressed on at least 16 weeks of a first-line platinum-based chemotherapy regimen. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. (1.7, 2.1)

Prostate cancer

- for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. (1.8, 2.1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- Recommended dosage is 300 mg taken orally twice daily with or without food. See Full Prescribing Information for the recommended duration. (2.2)
- Patients receiving Lynparza for mCRPC should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy. (2.2)
- For moderate renal impairment (CLcr 31-50 mL/min), reduce Lynparza dosage to 200 mg orally twice daily. (2.5)

---------- 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 approximately 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 0.8% 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: Can cause fetal harm. Advise of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)
- Venous thromboembolic events including pulmonary embolism occurred in 7% of patients with mCRPC. Monitor patients for signs and symptoms of venous thrombosis and pulmonary embolism and treat as medically appropriate. (5.4)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions (≥10%) in clinical trials:

- as a single agent were nausea, fatigue (including asthenia), anemia, vomiting, diarrhea, decreased appetite, headache, dysgeusia, cough, neutropenia, dyspnea, dizziness, dyspepsia, leukopenia, and thrombocytopenia. (6.1)
- in combination with bevacizumab were nausea, fatigue (including asthenia), anemia, lymphopenia, vomiting, diarrhea, neutropenia, leukopenia, urinary tract infection, and headache. (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 ----------

- Strong or moderate CYP3A inhibitors: Avoid concomitant use. If concomitant use cannot be avoided, reduce Lynparza dosage. (2.4, 7.2, 12.3)
- Strong or moderate CYP3A inducers: Avoid concomitant use. (7.2, 12.3)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 3/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 First-Line Maintenance Treatment of *BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer
1.2 First-line Maintenance Treatment of HRD-positive Advanced Ovarian Cancer in Combination with Bevacizumab
1.3 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
1.4 Advanced Germline *BRCA*-mutated Ovarian Cancer After 3 or More Lines of Chemotherapy
1.5 Adjuvant Treatment of germline *BRCA*-mutated HER2-negative High Risk Early Breast Cancer
1.6 Germline *BRCA*-mutated HER2-negative Metastatic Breast Cancer
1.7 First-Line Maintenance Treatment of Germline *BRCA*-mutated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

1.8 HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors
2.5 Dosage Modifications for 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
5.4 Venous Thromboembolic Events
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Use with Anticancer Agents
7.2 Effect of Other Drugs on Lynparza
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 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
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 First-Line Maintenance Treatment of *BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer
14.2 First-line Maintenance Treatment of HRD-positive Advanced Ovarian Cancer in Combination with Bevacizumab
14.3 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer
14.4 Advanced Germline *BRCA*-mutated Ovarian Cancer Treated with 3 or More Prior Lines of Chemotherapy
14.5 Adjuvant Treatment of germline *BRCA*-mutated HER2-negative High Risk Early Breast Cancer
14.6 Treatment of Germline *BRCA*-mutated HER2-negative Metastatic Breast Cancer
14.7 First-Line Maintenance Treatment of Germline *BRCA*-mutated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma
14.8 HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
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 First-Line Maintenance Treatment of *BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer

Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic *BRCA*-mutated advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.2 First-line Maintenance Treatment of HRD-positive Advanced Ovarian Cancer in Combination with Bevacizumab

Lynparza is indicated in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD)-positive status defined by either:

- a deleterious or suspected deleterious *BRCA* mutation, and/or
- genomic instability.

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.3 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 complete or partial response to platinum-based chemotherapy.

1.4 Advanced Germline *BRCA*-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 (g*BRCA*m) advanced ovarian cancer who have been treated with three or more prior lines of chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.5 Adjuvant Treatment of Germline *BRCA*-mutated HER2-negative High Risk Early Breast Cancer

Lynparza is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative high risk early breast cancer who have been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

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

Lynparza is indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m, 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 (2.1)]*.

1.7 First-Line Maintenance Treatment of Germline *BRCA*-mutated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

Lynparza is indicated for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m metastatic pancreatic adenocarcinoma whose disease has not progressed on at least 16 weeks of a first-line platinum-based chemotherapy regimen. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.8 HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Lynparza is indicated for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Information on FDA-approved tests for the detection of genetic mutations is available at http://www.fda.gov/companiondiagnostics.

Select patients for treatment with Lynparza based on the presence of deleterious or suspected deleterious HRR gene mutations, including *BRCA* mutations, or genomic instability based on the indication, biomarker, and sample type (Table 1).

Table 1 Biomarker Testing for Patient Selection*

Indication	Biomarker	Sample type		
		Tumor	Blood	Plasma (ctDNA)
First-line maintenance treatment of germline or somatic *BRCA*m advanced ovarian cancer	*BRCA1*m, *BRCA2*m	X	X	

First-line maintenance treatment of HRD-positive advanced ovarian cancer in combination with bevacizumab	*BRCA1*m, *BRCA2*m and/or genomic instability	X		
Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer	No requirement for biomarker testing			
Advanced g*BRCA*m ovarian cancer	*gBRCA1*m, *gBRCA2*m		X	
Adjuvant treatment of g*BRCA*m HER2-negative high risk early breast cancer	g*BRCA1*m, g*BRCA2*m		X	
g*BRCA*m HER2-negative metastatic breast cancer	*gBRCA1*m, *gBRCA2*m		X	
First-line maintenance treatment of germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic adenocarcinoma	*gBRCA1*m, *gBRCA2*m		X	
Germline or somatic HRR gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer	*ATM*m, *BRCA1*m, *BRCA2*m, *BARD1*m, *BRIP1*m, *CDK12*m, *CHEK1*m, *CHEK2*m, *FANCL*m, *PALB2*m, *RAD51B*m, *RAD51C*m, *RAD51D*m, *RAD54L*m	X		
	g*BRCA1*m, g*BRCA2*m		X	
	*ATM*m, *BRCA1*m, *BRCA2*m			X

* Where testing fails or tissue sample is unavailable/insufficient, or when germline testing is negative, consider using an alternative test, if available.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of Lynparza is 300 mg taken orally twice daily, with or without food.

If a patient misses a dose of Lynparza, instruct patient to take their next dose at its scheduled time. Instruct patients to swallow tablets whole. Do not chew, crush, dissolve, or divide tablet.

First-Line Maintenance Treatment of *BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer

Continue treatment until disease progression, unacceptable toxicity, or completion of 2 years of treatment. Patients with a complete response (no radiological evidence of disease) at 2 years should stop treatment. Patients with evidence of disease at 2 years, who in the opinion of the treating healthcare provider can derive further benefit from continuous treatment, can be treated beyond 2 years.

First-Line Maintenance Treatment of HRD-positive Advanced Ovarian Cancer in Combination with Bevacizumab

Continue Lynparza treatment until disease progression, unacceptable toxicity, or completion of 2 years of treatment. Patients with a complete response (no radiological evidence of disease) at 2 years should stop treatment. Patients with evidence of disease at 2 years, who in the opinion of the treating healthcare provider can derive further benefit from continuous Lynparza treatment, can be treated beyond 2 years.

When used with Lynparza, the recommended dose of bevacizumab is 15 mg/kg every three weeks. Bevacizumab should be given for a total of 15 months including the period given with chemotherapy and given as maintenance. Refer to the Prescribing Information for bevacizumab when used in combination with Lynparza for more information.

Adjuvant Treatment of Germline *BRCA*-mutated HER2-negative High Risk Early Breast Cancer

Continue treatment for a total of 1 year, or until disease recurrence, or unacceptable toxicity, whichever occurs first. Patients receiving Lynparza for hormone receptor positive HER2-negative breast cancer should continue concurrent treatment with endocrine therapy as per current clinical practice guidelines.

Recurrent Ovarian Cancer, Germline *BRCA*m Advanced Ovarian Cancer, HER2-negative Metastatic Breast Cancer, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, and HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity for:

- Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer
- Advanced germline *BRCA*-mutated ovarian cancer
- Germline *BRCA*-mutated HER-2 negative metastatic breast cancer
- First-line maintenance treatment of germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic adenocarcinoma.
- HRR gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer

Patients receiving Lynparza for mCRPC should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

To manage adverse reactions, consider interruption of treatment or dose reduction. The recommended dose reduction is 250 mg taken twice daily.

If a further dose reduction is required, then reduce to 200 mg taken twice daily.

2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong or Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A inhibitors with Lynparza.

If concomitant use cannot be avoided, reduce Lynparza dosage to:

- 100 mg twice daily when used concomitantly with a strong CYP3A inhibitor.
- 150 mg twice daily when used concomitantly with a moderate CYP3A inhibitor.

After the inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the Lynparza dose taken prior to initiating the CYP3A inhibitor *[see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.5 Dosage Modifications for Renal Impairment

Moderate Renal Impairment

In patients with moderate renal impairment (CLcr 31-50 mL/min), reduce the Lynparza dosage to 200 mg orally twice daily *[see Use in Specific Populations (8.6) 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

Myelodysplastic syndrome (MDS)/Acute Myeloid Leukemia (AML) has occurred in patients treated with Lynparza and some cases were fatal.

In clinical studies enrolling 2901 patients with various cancers who received Lynparza as a single agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, the cumulative incidence of MDS/AML was approximately 1.5% (43/2901). Of these, 51% (22/43) had a fatal outcome. The median duration of therapy with Lynparza in patients who developed MDS/AML was 2 years (range: < 6 months to > 10 years). All of these patients

had received previous chemotherapy with platinum agents and/or other DNA damaging agents including radiotherapy.

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

In clinical studies enrolling 2901 patients with various cancers who received Lynparza as a single agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, the incidence of pneumonitis, including fatal cases, was 0.8% (24/2901). 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 and the potential risk for loss of the pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months following the last dose of Lynparza. 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)]*.

5.4 Venous Thromboembolic Events

Venous thromboembolic events, including pulmonary embolism, occurred in 7% of patients with metastatic castration resistant prostate cancer who received Lynparza plus androgen deprivation therapy (ADT) compared to 3.1% of patients receiving enzalutamide or abiraterone plus ADT in the PROfound study. Patients receiving Lynparza and ADT had a 6% incidence of pulmonary embolism compared to 0.8% of patients treated with ADT plus either enzalutamide or abiraterone. Monitor patients for signs and symptoms of venous thrombosis and pulmonary embolism and treat as medically appropriate, which may include long-term anticoagulation as clinically indicated.

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)]*

! Venous Thromboembolic Events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

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.

The data described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to Lynparza as a single agent in 2901 patients; 2135 patients with exposure to 300 mg twice daily tablet dose including five controlled, randomized, trials (SOLO-1, SOLO-2, OlympiAD, POLO, and PROfound) and to 400 mg twice daily capsule dose in 766 patients in other trials that were pooled to conduct safety analyses. In these trials, 56% of patients were exposed for 6 months or longer and 28% were exposed for greater than one year in the Lynparza group.

In this pooled safety population, the most common adverse reactions in ≥10% of patients were nausea (60%), fatigue (55%), anemia (36%), vomiting (32%), diarrhea (24%), decreased appetite (22%), headache (16%), dysgeusia (15%), cough (15%), neutropenia (14%), dyspnea (14%), dizziness (12%), dyspepsia (12%), leukopenia (11%), and thrombocytopenia (10%).

First-Line Maintenance Treatment of *BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer

SOLO-1

The safety of Lynparza for the maintenance treatment of patients with *BRCA*-mutated advanced ovarian cancer following first-line treatment with platinum-based chemotherapy was investigated in SOLO-1 *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received Lynparza tablets 300 mg orally twice daily (n=260) or placebo (n=130) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of study treatment was 25 months for patients who received Lynparza and 14 months for patients who received placebo.
Among patients who received Lynparza, dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 52% and dose reductions due to an adverse reaction occurred in 28%. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption or reduction of Lynparza were anemia (23%), nausea (14%), and vomiting (10%). Discontinuation due to adverse reactions occurred in 12% of patients receiving Lynparza. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation of Lynparza were fatigue (3.1%), anemia (2.3%), and nausea (2.3%).

Tables 2 and 3 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities in SOLO-1.

Table 2 Adverse Reactions* in SOLO-1 (≥10% of Patients Who Received Lynparza)

Adverse Reaction	Lynparza tablets n=260		Placebo n=130	
	All Grades (%)	Grades 3 – 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 – 4 (%)
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	77	1	38	0
Abdominal pain†	45	2	35	1
Vomiting	40	0	15	1
Diarrhea‡	37	3	26	0
Constipation	28	0	19	0
Dyspepsia	17	0	12	0
Stomatitis§	11	0	2	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue¶	67	4	42	2
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	38	21	9	2
Neutropenia#	17	6	7	3
Leukopenia Þ	13	3	8	0
Thrombocytopenia ß	11	1	4	2
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection/ influenza/nasopharyngitis/bronchitis	28	0	23	0
UTIà	13	1	7	0
Nervous System Disorders				
Dysgeusia	26	0	4	0
Dizziness	20	0	15	1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	20	0	10	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspneaè	15	0	6	0

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

† Includes abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal distension, abdominal discomfort, and abdominal tenderness.

‡ Includes colitis, diarrhea, and gastroenteritis.

§ Includes stomatitis, aphthous ulcer; and mouth ulceration.

¶ Includes asthenia, fatigue, lethargy, and malaise.

Includes neutropenia, and febrile neutropenia.

Þ Includes leukopenia, and white blood cell count decreased.

ß Includes platelet count decreased, and thrombocytopenia.

à Includes urosepsis, urinary tract infection, urinary tract pain, and pyuria.

è Includes dyspnea, and dyspnea exertional.

In addition, the adverse reactions observed in SOLO-1 that occurred in <10% of patients receiving Lynparza were increased blood creatinine (8%), lymphopenia (6%), hypersensitivity (2%), MDS/AML (1%), dermatitis (1%), and increased mean cell volume (0.4%).

Table 3 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in SOLO-1

Laboratory Parameter*	Lynparza tablets n†=260		Placebo n†=130	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Decrease in hemoglobin	87	19	63	2
Increase in mean corpuscular volume	87	-	43	-
Decrease in leukocytes	70	7	52	1
Decrease in lymphocytes	67	14	29	5
Decrease in absolute neutrophil count	51	9	38	6
Decrease in platelets	35	1	20	2
Increase in serum creatinine	34	0	18	0

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

† 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.

First-line Maintenance Treatment of HRD-positive Advanced Ovarian Cancer in Combination with Bevacizumab

PAOLA-1

The safety of Lynparza in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of patients with advanced ovarian cancer following first-line treatment containing platinum-based chemotherapy and bevacizumab was investigated in PAOLA-1 *[see Clinical Studies (14.2)]*. This study was a placebo-controlled, double-blind study in which 802 patients received either Lynparza 300 mg BID in combination with bevacizumab (n=535) or placebo in combination with bevacizumab (n=267) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment with Lynparza was 17.3 months and 11 months for bevacizumab post-randomization on the Lynparza/bevacizumab arm.

Fatal adverse reactions occurred in 1 patient due to concurrent pneumonia and aplastic anemia. Serious adverse reactions occurred in 31% of patients who received Lynparza/bevacizumab. Serious adverse reactions in >5% of patients included hypertension (19%) and anemia (17%).

Dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 54% of patients receiving Lynparza/bevacizumab and dose reductions due to an adverse reaction occurred in 41% of patients who received Lynparza/bevacizumab.

The most frequent adverse reactions leading to dose interruption in the Lynparza/bevacizumab arm were anemia (21%), nausea (7%), vomiting (3%), and fatigue (3%), and the most frequent adverse reactions

leading to reduction in the Lynparza/bevacizumab arm were anemia (19%), nausea (7%), and fatigue (4%).

Discontinuation due to adverse reactions occurred in 20% of patients receiving Lynparza/bevacizumab. Specific adverse reactions that most frequently led to discontinuation in patients treated with Lynparza/bevacizumab were anemia (4%) and nausea (3%).

Tables 4 and 5 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities in PAOLA-1, respectively.

Table 4 Adverse Reactions* Occurring in ≥10% of Patients Treated with Lynparza/bevacizumab in PAOLA-1 and at ≥5% Frequency Compared to the Placebo/bevacizumab Arm

Adverse Reactions	Lynparza/bevacizumab n=535		Placebo/bevacizumab n=267	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue (including asthenia)†	53	5	32	1.5
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	53	2.4	22	0.7
Vomiting	22	1.7	11	1.9
Blood and Lymphatic Disorders				
Anemia‡	41	17	10	0.4
Lymphopenia§	24	7	9	1.1
Leukopenia¶	18	1.9	10	1.5

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

† Includes asthenia, and fatigue.

‡ Includes anemia, anemia macrocytic, erythropenia, haematocrit decreased, haemoglobin decreased, normochromic anemia, normochromic normocytic anemia, normocytic anemia, and red blood cell count decreased.

§ Includes B-lymphocyte count decreased, lymphocyte count decreased, lymphopenia, and T-lymphocyte count decreased.

¶ Includes leukopenia, and white blood cell count decreased.

The most common adverse reactions (≥ 10%) for patients receiving Lynparza/bevacizumab irrespective of the frequency compared with the placebo/bevacizumab arm were nausea (53%), fatigue (including asthenia) (53%), anemia (41%), lymphopenia (24%), vomiting (22%), diarrhea (18%), neutropenia (18%), leukopenia (18%), urinary tract infection (15%), and headache (14%).

The adverse reactions that occurred in <10% of patients receiving Lynparza/bevacizumab were dysgeusia (8%), dyspnea (8%), stomatitis (5%), dyspepsia (4.3%), erythema (3%), dizziness (2.6%), hypersensitivity (1.7%) and MDS/AML (0.7%).

In addition, venous thromboembolic events occurred more commonly in patients receiving Lynparza/bevacizumab (5%) than in those receiving placebo/bevacizumab (1.9%).

Table 5 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in PAOLA-1[*]

Laboratory Parameter[†]	Lynparza/bevacizumab n[‡]=535		Placebo/bevacizumab n[‡]=267	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Decrease in hemoglobin	79	13	55	0.4
Decrease in lymphocytes	63	10	42	3.0
Increase in serum creatinine	61	0.4	36	0.4
Decrease in leukocytes	59	3.4	45	2.2
Decrease in absolute neutrophil count	35	7	30	3.7
Decrease in platelets	35	2.4	28	0.4

* Reported within 30 days of the last dose.

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

‡ 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.

Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

SOLO-2

The safety of Lynparza for the maintenance treatment of patients with platinum sensitive g*BRCA*m ovarian cancer was investigated in SOLO-2 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received Lynparza tablets 300 mg orally twice daily (n=195) or placebo (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.

Among patients who received Lynparza, dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 45% and dose reductions due to an adverse reaction occurred in 27%. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption or reduction of Lynparza were anemia (22%), neutropenia (9%), and fatigue/asthenia (8%). Discontinuation due to an adverse reaction occurred in 11% of patients receiving Lynparza.

Tables 6 and 7 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities in SOLO-2.

Table 6 Adverse Reactions* in SOLO-2 (≥20% of Patients Who Received Lynparza)

Adverse Reaction	Lynparza tablets n=195		Placebo n=99	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	76	3	33	0
Vomiting	37	3	19	1
Diarrhea	33	2	22	0
Stomatitis†	20	1	16	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue including asthenia	66	4	39	2
Blood and Lymphatic Disorders				
Anemia‡	44	20	9	2
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis/URI/sinusitis/ rhinitis/influenza	36	0	29	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia/myalgia	30	0	28	0
Nervous System Disorders				
Dysgeusia	27	0	7	0
Headache	26	1	14	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	22	0	11	0

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

† 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.

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

In addition, the adverse reactions observed in SOLO-2 that occurred in <20% of patients receiving Lynparza were neutropenia (19%), cough (18%), leukopenia (16%), hypomagnesemia (14%), thrombocytopenia (14%), dizziness (13%), dyspepsia (11%), increased creatinine (11%), MDS/AML (8%), edema (8%), rash (6%), and lymphopenia (1%).

Table 7 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in SOLO-2

Laboratory Parameter*	Lynparza tablets n†=195		Placebo n†=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

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

† 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.

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

Study 19

The safety of Lynparza as maintenance monotherapy was evaluated in patients with platinum sensitive ovarian cancer who had received 2 or more previous platinum containing regimens in Study 19 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received Lynparza capsules 400 mg orally 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 patients receiving Lynparza; dose reductions in 26% and discontinuation in 6% of patients receiving Lynparza.

Tables 8 and 9 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities in Study 19.

Table 8 Adverse Reactions* in Study 19 (≥20% of Patients Who Received Lynparza)

Adverse Reaction	Lynparza capsules n=136		Placebo n=128	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	71	2	36	0
Vomiting	35	2	14	1
Diarrhea	28	2	25	2
Constipation	22	1	12	0
Dyspepsia	20	0	9	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue (including asthenia)	63	9	46	3
Blood and Lymphatic Disorders				
Anemia†	23	7	7	1
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

* Graded according to NCI CTCAE v4.0.
† 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 dysgeusia (16%), dizziness (15%), dyspnea (13%), pyrexia (10%), stomatitis (9%), edema (9%), increase in creatinine (7%), neutropenia (5%), thrombocytopenia (4%), leukopenia (2%), MDS/AML (1%) and lymphopenia (1%).

Table 9 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in Study 19

Laboratory Parameter*	**Lynparza capsules n†=136**		**Placebo n†=129**	
	Grades 1-4 (%)	**Grades 3-4 (%)**	**Grades 1-4 (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Decrease in hemoglobin	82	8	58	1
Increase in mean corpuscular volume‡	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

* Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of CTCAE Grade 1.
† 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.
‡ Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > ULN.

Advanced Germline *BRCA*-mutated Ovarian Cancer After 3 or More Lines of Chemotherapy

Pooled Data

The safety of Lynparza was investigated in 223 patients (pooled from 6 studies) with g*BRCA*m advanced ovarian cancer who had received 3 or more prior lines of chemotherapy *[see Clinical Studies (14.4)]*. Patients received Lynparza capsules 400 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable tolerability. The median exposure to Lynparza in these patients was 5.2 months.

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. Adverse reactions led to dose interruption in 40% of patients, dose reduction in 4%, and discontinuation in 7%.

Tables 10 and 11 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities from the pooled studies.

Table 10 Adverse Reactions Reported in Pooled Data (≥20% of Patients Who Received Lynparza)

Adverse Reaction	Lynparza capsules n=223	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
General Disorders		
Fatigue/asthenia	66	8
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	64	3
Vomiting	43	4
Diarrhea	31	1
Dyspepsia	25	0
Decreased appetite	22	1
Blood and Lymphatic Disorders		
Anemia	34	18
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis/URI	26	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia/musculoskeletal pain	21	0
Myalgia	22	0

Table 11 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in Pooled Data

Laboratory Parameter*	Lynparza capsules n†=223	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Decrease in hemoglobin	90	15
Mean corpuscular volume elevation	57	-
Decrease in lymphocytes	56	17
Decrease in platelets	30	3
Increase in creatinine	30	2
Decrease in absolute neutrophil count	25	7

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

† 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 (16%), constipation (16%), dysgeusia (16%), headache (15%), peripheral edema (14%), back pain (14%), urinary tract infection (14%), dyspnea (13%), and dizziness (11%).

The following adverse reactions and laboratory abnormalities have been identified in <10% of the 223 patients receiving Lynparza and not included in the table: leukopenia (9%), pyrexia (8%), peripheral neuropathy (5%), hypomagnesemia (5%), rash (5%), stomatitis (4%), MDS/AML (1.8%), and venous thrombosis (including pulmonary embolism) (1%).

Adjuvant Treatment of germline *BRCA*-mutated HER2-negative High Risk Early Breast Cancer

OlympiA

The safety of Lynparza as monotherapy for the adjuvant treatment of patients with g*BRCA*-mutated HER2-negative high risk early breast cancer was investigated in OlympiA *[see Clinical Studies (14.5)]*. This study was a randomized, double-blind, multi-center study in which patients received either Lynparza tablets 300 mg orally twice daily (n=911) or placebo (n=904) for a total of 1 year, or until disease recurrence, or unacceptable toxicity. The median duration of treatment was 1 year in both arms.

Dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 31% of patients receiving Lynparza; dose reductions due to an adverse reaction occurred in 23% of patients receiving Lynparza. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption of Lynparza were anemia (11%), neutropenia (6%), nausea (5%), leukopenia (3.5%), fatigue (3%), and vomiting (2.9%) and the most frequent adverse reactions leading to dose reduction of Lynparza were anemia (8%), nausea (4.7%), neutropenia (4.2%), fatigue (3.3%), leukopenia (1.8%), and vomiting (1.5%). Discontinuation due to adverse reactions occurred in 10% of patients receiving Lynparza. The adverse reactions that most frequently led to discontinuation of Lynparza were nausea (2%), anemia (1.8%), and fatigue (1.3%).

Tables 12 and 13 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in patients in OlympiA.

Table 12 Adverse Reactions[*] in OlympiA (≥ 10% of Patients Who Received Lynparza)

Adverse Reactions	Lynparza tablets n=911		Placebo n=904	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	57	0.8	23	0
Vomiting	23	0.7	8	0
Diarrhea	18	0.3	14	0.3
Stomatitis[†]	10	0.1	4.5	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue (including asthenia)	42	1.8	28	0.7
Blood and Lymphatic Disorders				
Anemia[‡]	24	9	3.9	0.3
Leukopenia[§]	17	3	6	0.3
Neutropenia[¶]	16	5	7	0.8
Nervous System Disorders				
Headache	20	0.2	17	0.1
Dysgeusia[#]	12	0	4.8	0
Dizziness	11	0.1	7	0.1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	13	0.2	6	0

[*] Graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03

† Includes aphthous ulcer, mouth ulceration, stomatitis.
‡ Includes anemia, anemia macrocytic, erythropenia, hematocrit decreased, hemoglobin decreased, normochromic anemia, normochromic normocytic anemia, normocytic anemia, red blood cell count decreased.
§ Includes leukopenia, white blood cell count decreased.
¶ Includes agranulocytosis, febrile neutropenia, granulocyte count decreased, granulocytopenia, idiopathic neutropenia, neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil count decreased.
# Includes dysgeusia, taste disorder.

In addition, adverse reactions in OlympiA that occurred in <10% of patients receiving Lynparza were cough (9.2%), lymphopenia (7%), dyspepsia (6%), upper abdominal pain (4.9%), rash (4.9%), dyspnea (4.2%), thrombocytopenia (4.2%), increase in creatinine (2%), hypersensitivity (0.9%), dermatitis (0.5%), increase in mean corpuscular volume (0.2%), and MDS/AML (0.1%).

Table 13 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in OlympiA

Laboratory Parameter*	Lynparza tablets n†= 911		Placebo n†=904	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Decrease in lymphocytes	77	13	59	3.7
Decrease in hemoglobin	65	8	31	0.9
Decrease in leukocytes	64	5	42	0.7
Increase in mean corpuscular volume‡	67	0	4.8	0
Decrease in absolute neutrophil count	39	7	27	1.1

* Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of CTCAE Grade 1.
† 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.
‡ Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > ULN.

Germline BRCA-mutated HER2-negative Metastatic Breast Cancer

OlympiAD

The safety of Lynparza was evaluated in g*BRCA*m 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 *[see Clinical Studies (14.6)]*. Patients received either Lynparza tablets 300 mg orally 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.

Among patients who received Lynparza, dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 35% and dose reductions due to an adverse reaction occurred in 25%. Discontinuation due to an adverse reaction occurred in 5% of patients receiving Lynparza.

Tables 14 and 15 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities in OlympiAD.

Table 14 Adverse Reactions* in OlympiAD (≥20% of Patients Who Received Lynparza)

Adverse Reaction	Lynparza tablets n=205		Chemotherapy n=91	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	58	0	35	1
Vomiting	30	0	15	1
Diarrhea	21	1	22	0
Blood and Lymphatic Disorders				
Anemia†	40	16	26	4
Neutropenia‡	27	9	50	26
Leukopenia§	25	5	31	13
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue (including asthenia)	37	4	36	1
Infections and Infestations				
Respiratory tract infection¶	27	1	22	0
Nervous System Disorders				
Headache	20	1	15	2

* Graded according to NCI CTCAE v4.0.
† Represents grouped terms consisting of anemia (anemia erythropenia, hematocrit decreased, hemoglobin decreased and red blood cell count decreased).
‡ Represents grouped terms consisting of neutropenia (febrile neutropenia, granulocyte count decreased, granulocytopenia, neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, and neutrophil count decreased).
§ Represents grouped terms consisting of leukopenia (leukopenia and white blood cell count decreased).
¶ Represents grouped terms consisting of bronchitis, influenza, lower respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, respiratory tract infection, rhinitis, sinusitis, upper respiratory tract infection, and upper respiratory tract infection bacterial.

In addition, adverse reactions in OlympiAD that occurred in <20% of patients receiving Lynparza were cough (18%), decreased appetite (16%), thrombocytopenia (11%), dysgeusia (9%), lymphopenia (8%), dyspepsia (8%), dizziness (7%), stomatitis (7%), upper abdominal pain (7%), rash (5%), increase in serum creatinine (3%), and dermatitis (1%).

Table 15 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in OlympiAD

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

* Patients were allowed to enter clinical studies with laboratory values of CTCAE Grade 1.
† 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.
‡ Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > ULN.

First-line Maintenance Treatment of Germline *BRCA*-mutated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

POLO

The safety of Lynparza as maintenance treatment of germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic adenocarcinoma following first-line treatment with platinum-based chemotherapy was evaluated in POLO *[see Clinical Studies (14.7)]*. Patients received Lynparza tablets 300 mg orally twice daily (n=90) or placebo (n=61) until disease progression or unacceptable toxicity. Among patients receiving Lynparza, 34% were exposed for 6 months or longer and 25% were exposed for greater than one year.

Among patients who received Lynparza, dosage interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 35% and dosage reductions due to an adverse reaction occurred in 17%. The most frequent adverse reactions leading to dosage interruption or reduction in patients who received Lynparza were anemia (11%), vomiting (5%), abdominal pain (4%), asthenia (3%), and fatigue (2%). Discontinuation due to adverse reactions occurred in 6% of patients receiving Lynparza. The most frequent adverse reaction that led to discontinuation of Lynparza was fatigue (2.2%).

Tables 16 and 17 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities in patients in POLO.

Table 16 Adverse Reactions[*] in POLO (Occurring in ≥10% of Patients who Received Lynparza)

Adverse Reaction	Lynparza tablets (n=91)[†]		Placebo (n=60)[†]	
	All Grades (%)	Grades 3 – 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 – 4 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[‡]	60	5	35	2
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	45	0	23	2
Abdominal pain[§]	34	2	37	5
Diarrhea	29	0	15	0
Constipation	23	0	10	0
Vomiting	20	1	15	2
Stomatitis[¶]	10	0	5	0
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	27	11	17	3
Thrombocytopenia[#]	14	3	7	0
Neutropenia[Þ]	12	4	8	3
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	25	3	7	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	19	0	17	2

Adverse Reaction	Lynparza tablets (n=91)†		Placebo (n=60)†	
	All Grades (%)	Grades 3 – 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 – 4 (%)
Arthralgia	15	1	10	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorder				
Rashß	15	0	5	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspneaà	13	0	5	2
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis	12	0	3	0
Nervous System Disorders				
Dysgeusia	11	0	5	0

* Graded according to NCI CTCAE, version 4.0
† 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.
‡ Includes asthenia and fatigue
§ Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower
¶ Includes stomatitis and mouth ulceration
# Includes platelets count decreased and thrombocytopenia
Þ Includes neutropenia, febrile neutropenia and neutrophil count decreased
ß Includes rash erythematous, rash macular and rash maculo-papular
à Includes dyspnea and dyspnea exertional

In addition, the adverse reactions observed in POLO that occurred in <10% of patients receiving Lynparza were cough (9%), abdominal pain upper (7%), blood creatinine increased (7%), dizziness (7%), headache (7%), dyspepsia (5%), leukopenia (5%), hypersensitivity (2%), and lymphopenia (2%).

Table 17 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in POLO

Laboratory Parameter*	Lynparza tablets n†=91		Placebo n†=60	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Increase in serum creatinine	99	2	85	0
Decrease in hemoglobin	86	11	65	0
Increase in mean corpuscular volume‡	71	-	30	-
Decrease in lymphocytes	61	9	27	0
Decrease in platelets	56	2	39	0
Decrease in leukocytes	50	3	23	0
Decrease in absolute neutrophil count	25	3	10	0

* Patients were allowed to enter POLO with hemoglobin ≥9 g/dL (CTCAE Grade 2) and other laboratory values of CTCAE Grade 1.
† 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.
‡ Represents the proportion of subjects whose mean corpuscular volume was > ULN.

HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

PROfound

The safety of Lynparza as monotherapy was evaluated in patients with mCRPC and HRR gene mutations who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone in PROfound *[see Clinical Studies (14.8)]*. This study was a randomized, open-label, multi-center study in which 386 patients received either Lynparza tablets 300 mg orally twice daily (n=256) or investigator's choice of enzalutamide or abiraterone acetate (n=130) until disease progression or unacceptable toxicity. Among patients receiving Lynparza, 62% were exposed for 6 months or longer and 20% were exposed for greater than one year.

Fatal adverse reactions occurred in 4% of patients treated with Lynparza. These included pneumonia (1.2%), cardiopulmonary failure (0.4%), aspiration pneumonia (0.4%), intestinal diverticulum (0.4%), septic shock (0.4%), Budd-Chiari Syndrome (0.4%), sudden death (0.4%), and acute cardiac failure (0.4%).

Serious adverse reactions occurred in 36% of patients receiving Lynparza. The most frequent serious adverse reactions (≥2%) were anemia (9%), pneumonia (4%), pulmonary embolism (2%), fatigue/asthenia (2%), and urinary tract infection (2%).

Dose interruptions due to an adverse reaction of any grade occurred in 45% of patients receiving Lynparza; dose reductions due to an adverse reaction occurred in 22% of Lynparza patients. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption of Lynparza were anemia (25%) and thrombocytopenia (6%) and the most frequent adverse reaction leading to reduction of Lynparza was anemia (16%). Discontinuation due to adverse reactions occurred in 18% of Lynparza. The adverse reaction that most frequently led to discontinuation of Lynparza was anemia (7%).

Tables 18 and 19 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in patients in PROfound.

Table 18 Adverse Reactions* Reported in ≥10% of Patients in PROfound

Adverse Reactions	Lynparza tablets n=256		Enzalutamide or abiraterone n=130	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Blood and lymphatic disorders				
Anemia†	46	21	15	5
Thrombocytopenia‡	12	4	3	0
Gastrointestinal disorders				
Nausea	41	1	19	0

Diarrhea	21	1	7	0
Vomiting	18	2	12	1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue (including asthenia)	41	3	32	5
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	30	1	18	1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough	11	0	2	0
Dyspnea	10	2	3	0

* Graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03

† Includes anemia and hemoglobin decreased

‡ Includes platelet count decreased and thrombocytopenia

In addition, adverse reactions of clinical relevance in PROfound that occurred in <10% of patients receiving Lynparza were neutropenia (9%), venous thromboembolic events (7%), dizziness (7%), dysgeusia (7%), dyspepsia (7%), headache (6%), pneumonia (5%), stomatitis (5%), rash (4%), blood creatinine increase (4%), pneumonitis (2%), upper abdominal pain (2%), and hypersensitivity (1%).

Table 19 Laboratory Abnormalities Reported in ≥25% of Patients in PROfound

Laboratory Parameter*	**Lynparza tablets n†= 256**		**Enzalutamide or abiraterone n†=130**	
	Grades 1-4 n= 247 (%)	**Grades 3-4 n=247 (%)**	**Grades 1-4 n=124 (%)**	**Grades 3-4 n=124 (%)**
Decrease in hemoglobin	242 (98)	33 (13)	91 (73)	5 (4)
Decrease in lymphocytes	154 (62)	57 (23)	42 (34)	16 (13)
Decrease in leukocytes	130 (53)	9 (4)	26 (21)	0
Decrease in absolute neutrophil count	83 (34)	8 (3)	11 (9)	0

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

† 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.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Lynparza. 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 including angioedema.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Erythema nodosum, rash, dermatitis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Use with Anticancer Agents

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

7.2 Effect of Other Drugs on Lynparza

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Coadministration of CYP3A inhibitors can increase olaparib concentrations, which may increase the risk for adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A inhibitors. If the strong or moderate inhibitor must be coadministered, reduce the dose of Lynparza *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Strong and Moderate CYP3A Inducers

Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inducer decreased olaparib exposure, which may reduce Lynparza efficacy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A inducers.

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_{0-24h}) 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

Recommend pregnancy testing 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

Safety and effectiveness of Lynparza have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 2901 patients with advanced solid tumors who received Lynparza as a single agent, 680 (23%) patients were aged ≥65 years, and this included 206 (7%) patients who were aged ≥75 years. Thirteen (0.4%) patients were aged ≥85 years.

Of the 535 patients with advanced solid tumors who received Lynparza tablets 300 mg orally twice daily in combination with bevacizumab, 204 (38%) patients were aged ≥65 years, and this included 31 (6%) patients who were aged ≥75 years.

No overall differences in the safety or effectiveness of Lynparza were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

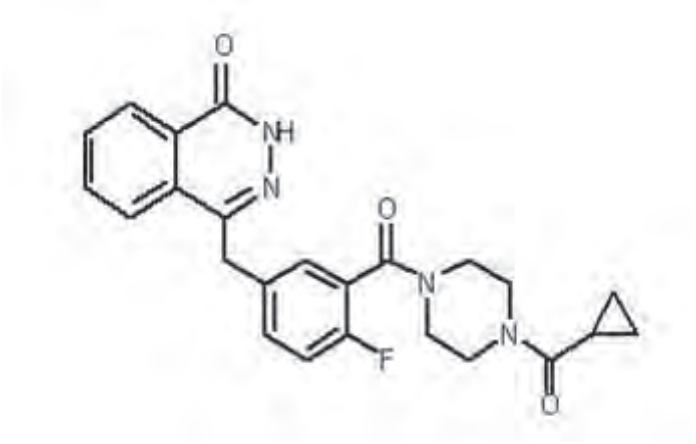
No dosage modification is recommended in patients with mild renal impairment (CLcr 51 to 80 mL/min estimated by Cockcroft-Gault). Reduce Lynparza dosage to 200 mg twice daily in patients with moderate renal impairment (CLcr 31 to 50 mL/min) *[see Dosage and Administration (2.5)]*. There are no data in patients with severe renal impairment or end-stage disease (CLcr ≤30 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classification A and B). There are no data in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh classification C) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Olaparib is a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor. The chemical name is 4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2*H*)-one. The empirical molecular formula for Lynparza is $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ and the relative molecular mass is 434.46. It has the following chemical structure:



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

Lynparza (olaparib) tablets for oral use 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

Olaparib 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 *BRCA1/2*, *ATM*, or other genes 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

The area under the curve (AUC) of olaparib increases approximately proportionally following administration of single doses of 25 mg to 450 mg (0.08 to 1.5 times the recommended dose) and maximal concentrations (C_{max}) increased slightly less than proportionally for the same dose range. Olaparib showed time-dependent pharmacokinetics and an AUC mean accumulation ratio of 1.8 is observed at steady state following a dose of 300 mg twice daily.

The mean (CV%) olaparib C_{max} is 5.4 μg/mL (32%) and AUC is 39.2 μg*h/mL (44%) following a single 300 mg dose. The mean steady state olaparib C_{max} and AUC is 7.6 μg/mL (35%) and 49.2 μg*h/mL (44%), following a dose of 300 mg twice daily.

Absorption

Following oral administration of olaparib, the median time to peak plasma concentration is 1.5 hours.

Effect of Food

Co-administration of a high fat and high calorie meal (800-1000 kcal, 50% of the calorie content made up

from fat) 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

The mean (# standard deviation) apparent volume of distribution of olaparib is 158 # 136 L following a single 300 mg dose of Lynparza. The protein binding of olaparib is approximately 82% in vitro.

Elimination

The mean (# standard deviation) terminal plasma half-life of olaparib is 14.9 # 8.2 hours and the apparent plasma clearance is 7.4 # 3.9 L/h following a single 300 mg dose of Lynparza.

Metabolism

Olaparib is metabolized by cytochrome P450 (CYP) 3A in vitro.

Following an oral dose of radiolabeled olaparib to female patients, unchanged olaparib accounted for 70% of the circulating radioactivity in plasma. 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

Following a single dose of radiolabeled 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.

Specific Populations

Patients with 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).

Patients with Hepatic Impairment

In a hepatic impairment trial, the mean AUC increased by 15% and the mean C_{max} increased by 13% when olaparib was dosed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A; n=10) and the mean AUC increased by 8% and the mean C_{max} decreased by 13% when olaparib was dosed in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh classification B; n=8), compared to patients with normal hepatic function (n=13). Hepatic impairment has 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 severe hepatic impairment (Child-Pugh classification C).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

CYP3A Inhibitors: Concomitant use of itraconazole (strong CYP3A inhibitor) increased olaparib C_{max} by 42% and AUC by 170%. Concomitant use of fluconazole (moderate CYP3A inhibitor) is predicted to increase olaparib C_{max} by 14% and AUC by 121%.

CYP3A Inducers: Concomitant use of rifampicin (strong CYP3A inducer) decreased olaparib C_{max} by 71% and AUC by 87%. Concomitant use of efavirenz (moderate CYP3A inducer) is predicted to decrease olaparib C_{max} by 31% and AUC by 60%.

In vitro Studies

CYP Enzymes: 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.

UGT Enzymes: Olaparib is an inhibitor of UGT1A1.

Transporters: Olaparib is an inhibitor of BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1, and MATE2K. Olaparib is a substrate and inhibitor of the efflux transporter P-gp. The potential for olaparib to induce P-gp has not been evaluated.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with olaparib.

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 First-Line Maintenance Treatment of *BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer

The efficacy of Lynparza was evaluated in SOLO-1 (NCT01844986), a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multi-center trial in patients with *BRCA*-mutated advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer following first-line platinum-based chemotherapy. Patients were randomized to receive Lynparza tablets 300 mg orally twice daily or placebo. Treatment was continued for up to 2 years or until disease progression or unacceptable toxicity; however, patients with evidence of disease at 2 years, who in the opinion of the treating healthcare provider could derive further benefit from continuous treatment, could be treated beyond 2 years. Randomization was stratified by response to first-line platinum-based chemotherapy (complete or partial response). The major efficacy outcome was investigator-assessed progression-free survival (PFS) evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1.

A total of 391 patients were randomized, 260 to Lynparza and 131 to placebo. The median age of patients treated with Lynparza was 53 years (range: 29 to 82) and 53 years (range: 31 to 84) among patients on placebo. The ECOG performance status (PS) was 0 in 77% of patients receiving Lynparza and 80% of patients receiving placebo. Of all patients, 82% were White, 36% were enrolled in the U.S. or Canada, and 82% were in complete response to their most recent platinum-based regimen. The majority of patients (n=389) had germline *BRCA* mutation (g*BRCA*m), and 2 patients had somatic *BRCA*m (s*BRCA*m).

Of the 391 patients randomized in SOLO-1, 386 were retrospectively or prospectively tested with a Myriad BRACAnalysis test and 383 patients were confirmed to have deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m status; 253 were randomized to the Lynparza arm and 130 to the placebo arm. Two out of 391 patients randomized in SOLO-1 were confirmed to have s*BRCA*m based on an investigational Foundation Medicine tissue test.

SOLO-1 demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS for Lynparza compared to placebo. Results from a blinded independent review were consistent. At the time of the analysis of PFS, overall survival (OS) data were not mature (21% of patients had died). Efficacy results are presented in Table 20 and Figure 1.

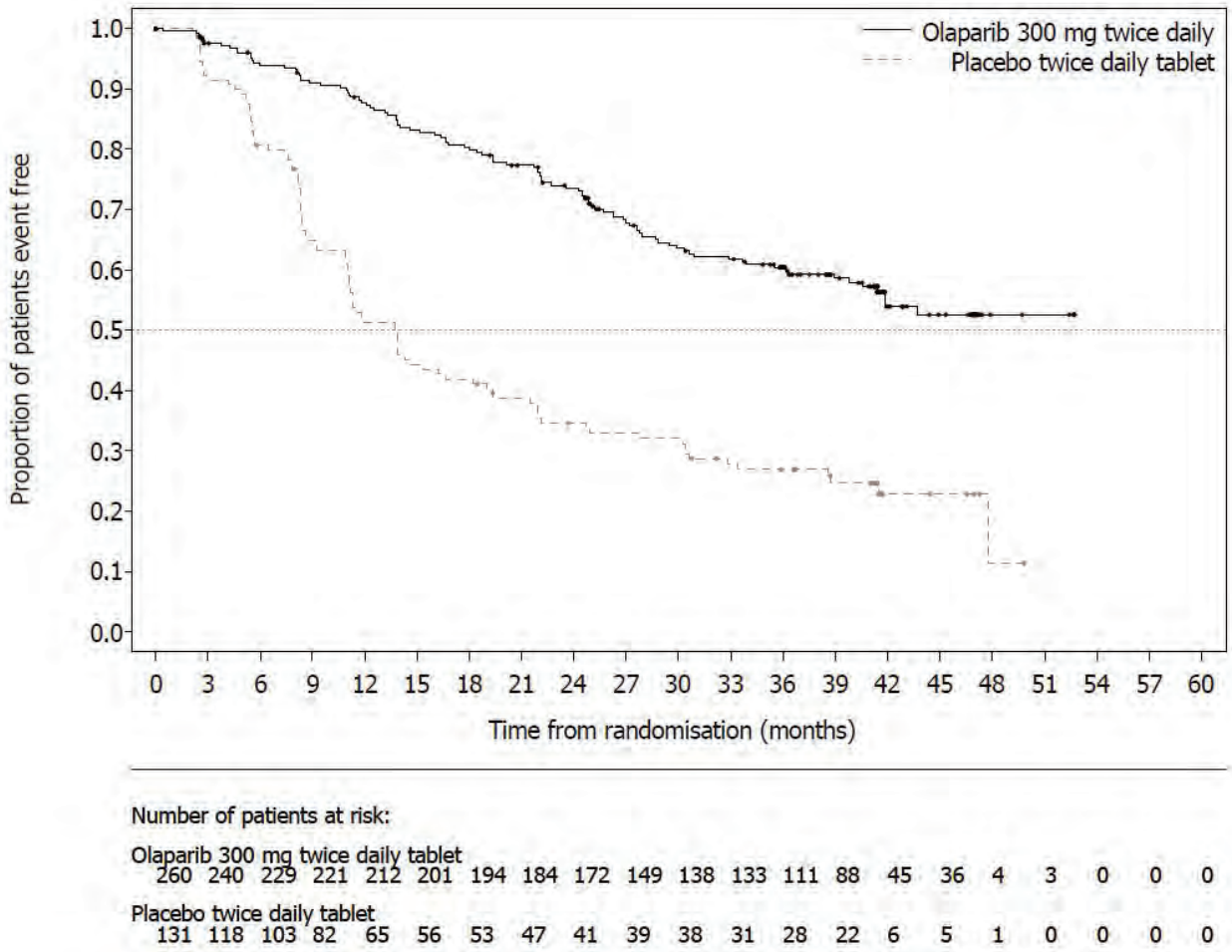
Table 20 Efficacy Results – SOLO-1 (Investigator Assessment)

	Lynparza tablets (n=260)	**Placebo (n=131)**
Progression-Free Survival*		
Number of events (%)	102 (39%)	96 (73%)
Median, months	NR	13.8
Hazard ratio† (95% CI)	0.30 (0.23, 0.41)	

	Lynparza tablets (n=260)	Placebo (n=131)
p-value‡	<0.0001	

* Median follow up of 41 months in both treatment arms.
† A value <1 favors Lynparza. Hazard ratio from a Cox proportional hazards model including response to previous platinum chemotherapy (complete response versus partial response) as a covariate.
‡ The p-value is derived from a stratified log-rank test.
NR not reached; CI Confidence Interval.

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



14.2 First-line Maintenance Treatment of HRD-positive Advanced Ovarian Cancer in Combination with Bevacizumab

PAOLA-1 (NCT02477644) was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial that compared the efficacy of Lynparza in combination with bevacizumab versus placebo/bevacizumab for the maintenance treatment of advanced high-grade epithelial ovarian cancer, fallopian tube or primary

peritoneal cancer following first-line platinum-based chemotherapy and bevacizumab. Randomization was stratified by first-line treatment outcome (timing and outcome of cytoreductive surgery and response to platinum-based chemotherapy) and t*BRCAm* status, determined by prospective local testing. All available clinical samples were retrospectively tested with Myriad myChoice® CDx. Patients were required to have no evidence of disease (NED) due to complete surgical resection, or who were in complete response (CR), or partial response (PR) following completion of first-line platinum-containing chemotherapy and bevacizumab. Patients were randomized (2:1) to receive Lynparza tablets 300 mg orally twice daily in combination with bevacizumab (n=537) 15 mg/kg every three weeks or placebo/bevacizumab (n=269). Patients continued bevacizumab in the maintenance setting and started treatment with Lynparza after a minimum of 3 weeks and up to a maximum of 9 weeks following completion of their last dose of chemotherapy. Lynparza treatment was continued for up to 2 years or until progression of the underlying disease or unacceptable toxicity. Patients who in the opinion of the treating physician could derive further benefit from continuous treatment could be treated beyond 2 years. Treatment with bevacizumab was for a total of up to 15 months, including the period given with chemotherapy and given as maintenance.

The major efficacy outcome measure was investigator-assessed PFS evaluated according to RECIST, version 1.1. An additional efficacy endpoint was overall survival (OS).

The median age of patients in both arms was 61 years overall (range 26 to 87). Ovarian cancer was the primary tumor type in 86% of patients in both arms. Ninety six percent (96%) were serous histological type. The ECOG performance score was 0 in 70% of patients and 1 in 28% of patients, overall. All patients had received first-line platinum-based therapy and bevacizumab. First-line treatment outcomes at screening indicated that patients had no evidence of disease with complete macroscopic resection at initial debulking surgery (32%, both arms), no evidence of disease/CR with complete macroscopic resection at interval debulking surgery (31%, both arms), no evidence of disease/CR in patients who had either incomplete resection (at initial or interval debulking surgery) or no debulking surgery (15%, both arms) and patients with a partial response (22%, both arms). Thirty percent (30%) of patients in both arms had a deleterious mutation. Patients were not restricted by the surgical outcome with 65% having complete cytoreduction at initial or interval debulking surgery and 35% having residual macroscopic disease. Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between the study and placebo arms in the Intention to Treat (ITT) population and also in the HRD-positive subgroup.

Efficacy results from a biomarker subgroup analysis of 387 patients with HRD-positive tumors, identified post-randomization using the Myriad myChoice® HRD Plus tumor test, who received Lynparza/bevacizumab (n=255) or placebo/bevacizumab (n=132), are summarized in Table 21 and Figure 2. Results from a blinded independent review of PFS were consistent. Overall survival data in this subpopulation were immature with 16% deaths.

Table 21 Efficacy Results – PAOLA-1 (HRD-positive status*, Investigator Assessment)

	Lynparza/bevacizumab (n=255)	**Placebo/bevacizumab (n=132)**
Progression-Free Survival		

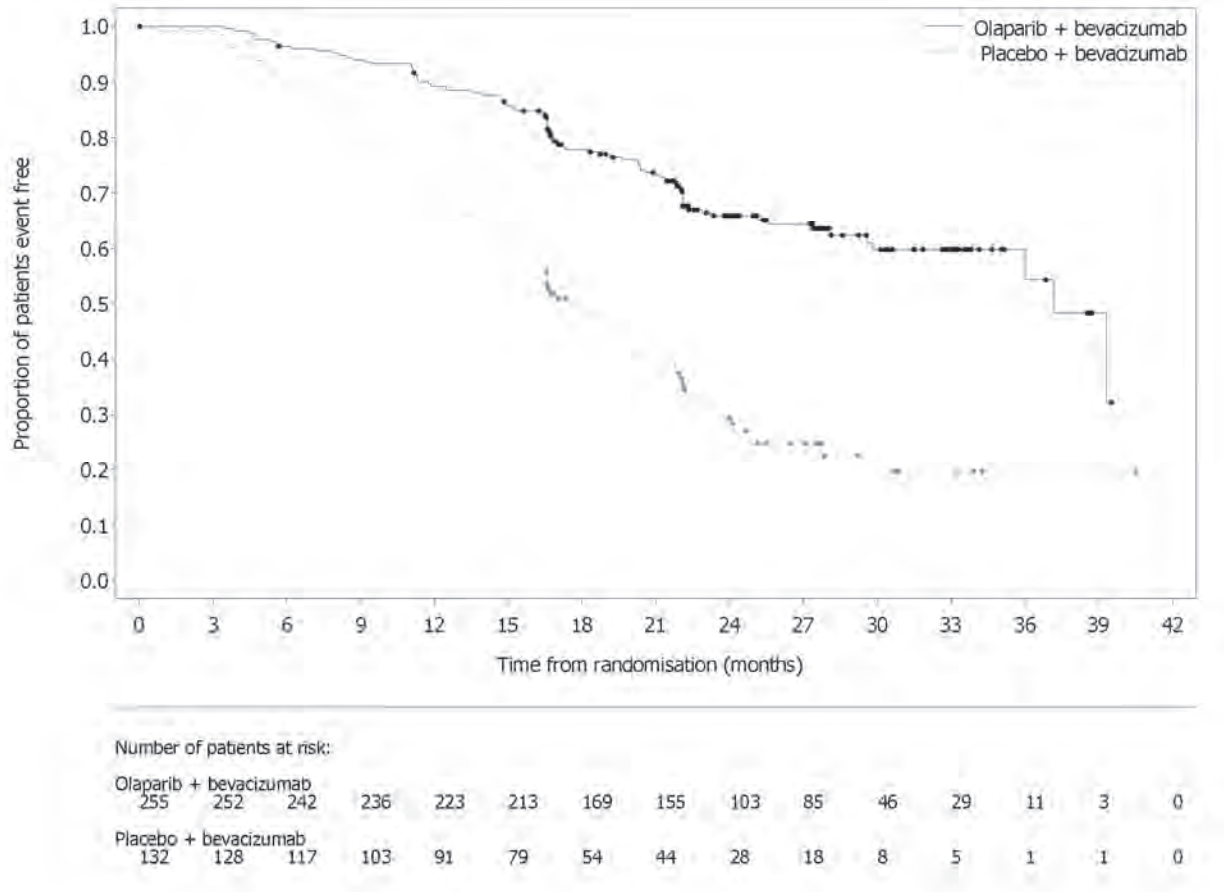
	Lynparza/bevacizumab (n=255)	Placebo/bevacizumab (n=132)
Number of events (%)	87 (34%)	92 (70%)
Median, months	37.2	17.7
Hazard ratio† (95% CI)	0.33 (0.25, 0.45)	

* Median follow-up of 27.4 months in Lynparza/bevacizumab arm and 27.5 months in placebo/bevacizumab arm.

† The analysis was performed using an unstratified Cox proportional hazards model.

CI Confidence interval

Figure 2 Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival – PAOLA-1 (HRD-positive status)



14.3 Maintenance Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

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

SOLO-2

The efficacy of Lynparza was evaluated in SOLO-2 (NCT01874353), a randomized (2:1) double-blind, placebo-controlled trial in patients with g*BRCA*m ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. Patients were randomized to 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. The major efficacy outcome measure was investigator-assessed PFS evaluated according to RECIST, version 1.1. An additional efficacy outcome measure was OS.

A total of 295 patients were randomized, 196 to Lynparza and 99 to placebo. 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 ECOG PS 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.

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).

SOLO-2 demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS in patients randomized to Lynparza as compared with placebo. Results from a blinded independent review were consistent. The final analysis of OS did not reach statistical significance. Efficacy results are presented in Table 22 and Figures 3 and 4.

Table 22 Efficacy Results – SOLO-2 (Investigator Assessment)

	Lynparza tablets (n=196)	**Placebo (n=99)**
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	107 (55%)	80 (81%)
Median, months	19.1	5.5
Hazard ratio* (95% CI)	0.30 (0.22, 0.41)	
p-value†	<0.0001	

	Lynparza tablets (n=196)	Placebo (n=99)
Overall Survival		
Number of events (%)	116 (59)	65 (66)
Median, months	51.7	38.8
Hazard ratio* (95% CI)	0.74 (0.54, 1.00)	
p-value†	0.0537	

* Hazard ratio from a Cox proportional hazards model including response to last platinum chemotherapy (complete response versus partial response) and time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy prior to enrollment (6-12 month versus >12 months) as covariates.

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

Figure 3 Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival – SOLO-2

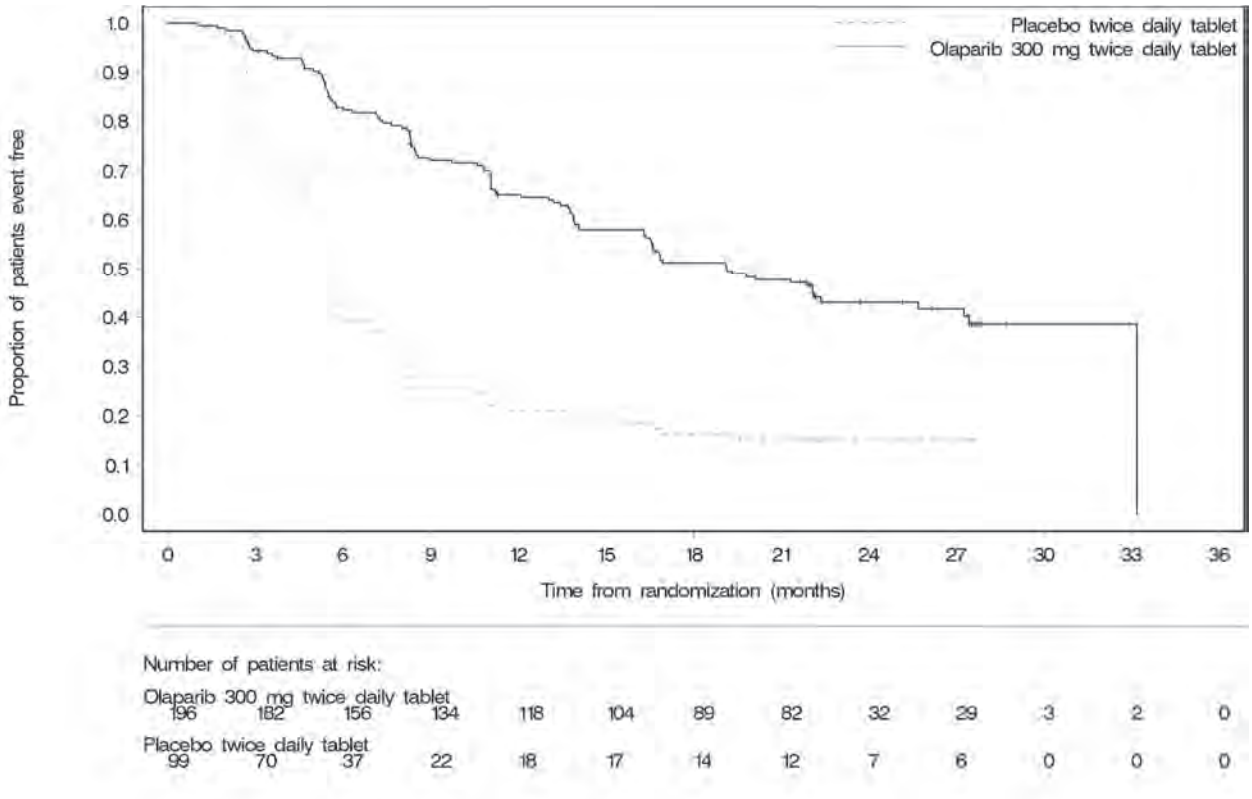
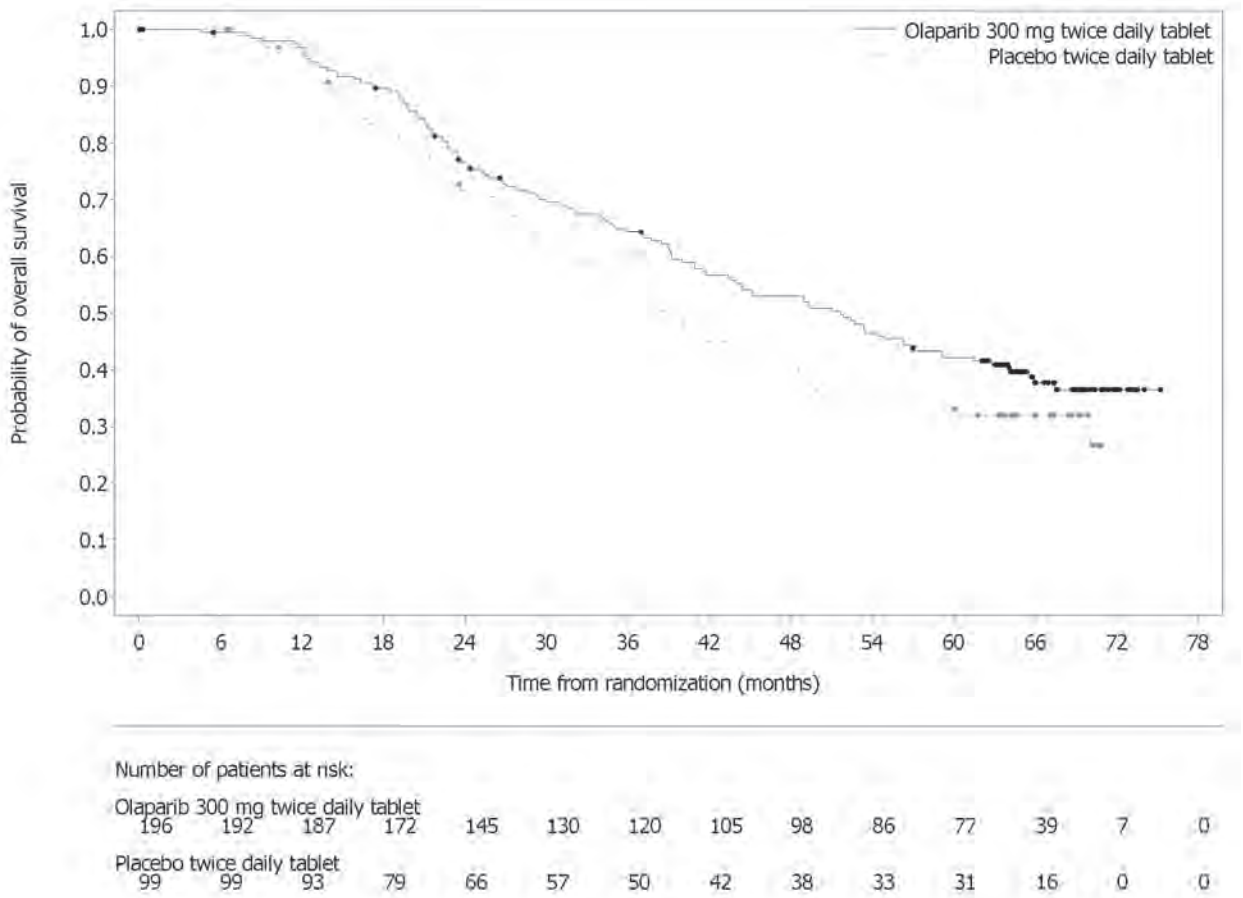


Figure 4 Kaplan-Meier Curves of Overall Survival – SOLO-2



Study 19

The efficacy of Lynparza was evaluated in Study 19 (NCT00753545), a randomized (1:1) double-blind, placebo-controlled trial in patients with platinum-sensitive ovarian cancer who had received 2 or more previous platinum-containing regimens. Patients were randomized to Lynparza capsules 400 mg orally twice daily or placebo until unacceptable toxicity or progressive disease. Randomization was stratified by response to last platinum chemotherapy (complete response versus partial response), 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 was investigator-assessed PFS according to RECIST, version 1.0.

A total of 265 patients were randomized, 136 to Lynparza and 129 to placebo. The median age of patients treated with Lynparza was 58 years (range: 21 to 89) and 59 years (range 33 to 84) among patients treated with placebo. ECOG PS 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 g*BRCA* mutation, including 39% (n=53) of patients on Lynparza and 33% (n=43) of patients on placebo.

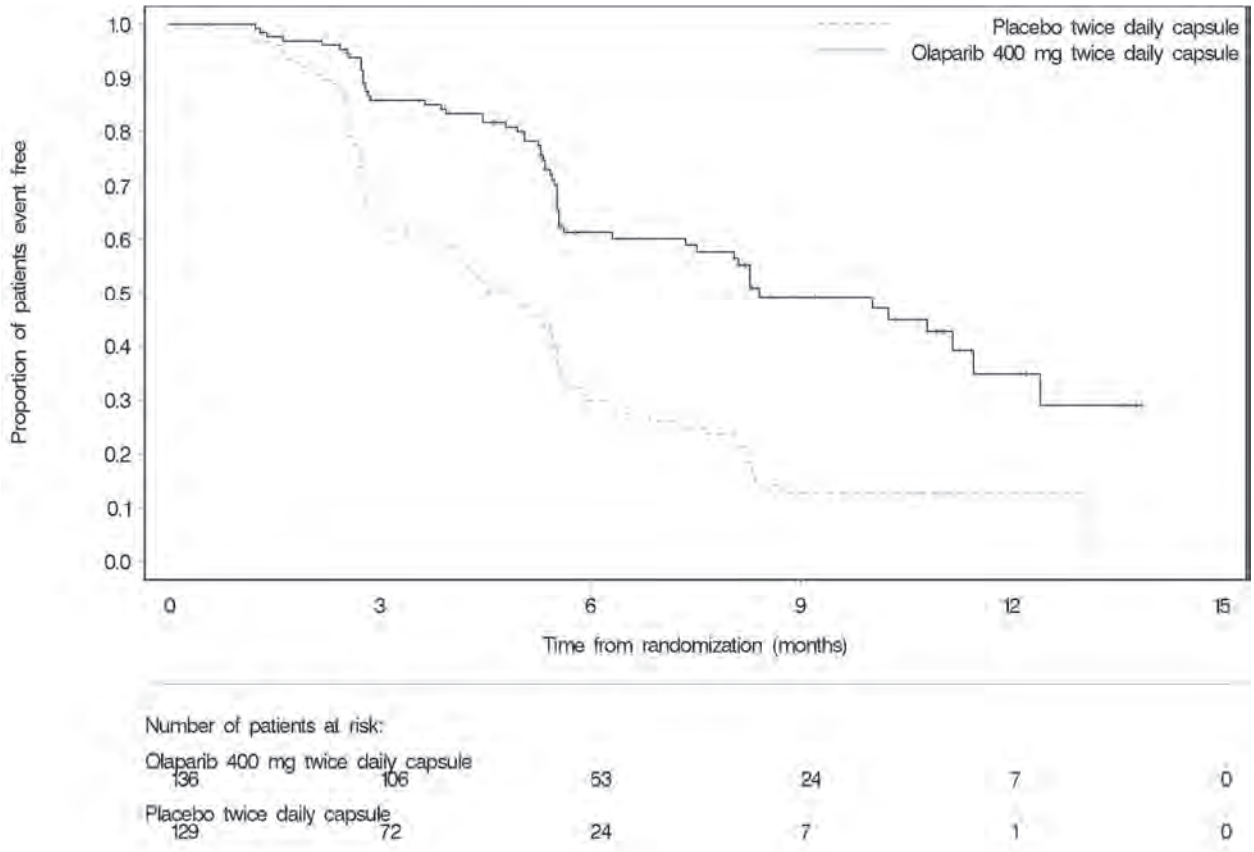
Efficacy results are presented in Table 23 and Figure 5. Study 19 demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS in patients treated with Lynparza versus placebo.

Table 23 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* (95% CI)	0.35 (0.25, 0.49)	
p-value†	<0.0001	
Overall Survival‡		
Number of events (%)	98 (72%)	112 (87%)
Median, months	29.8	27.8
Hazard ratio (95% CI)	0.73 (0.55, 0.95)	

* Hazard ratio from a Cox proportional hazards model including response to last platinum chemotherapy (complete response versus partial response), time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy (6-12 months versus >12 months) and Jewish descent (yes versus no) as covariates.
† The p-value is derived from a Cox proportional hazards model.
‡ Without adjusting for multiple analyses.

Figure 5 Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival – Study 19



14.4 Advanced Germline *BRCA*-mutated Ovarian Cancer Treated with 3 or More Prior Lines of Chemotherapy

The efficacy of Lynparza was investigated in a single-arm study of patients with deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m advanced cancers. A total of 137 patients with measurable, advanced g*BRCA*m ovarian cancer treated with three or more prior lines of chemotherapy were enrolled. All patients received Lynparza capsules 400 mg orally twice daily until disease progression or intolerable toxicity. The efficacy outcome measures were objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) as 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 g*BRCA*m 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 24.

Table 24 Overall Response and Duration of Response in Patients with g*BRCA*-mutated Advanced Ovarian Cancer Who Received 3 or More Lines of Chemotherapy

	Lynparza Capsules 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)

14.5 Adjuvant Treatment of Germline *BRCA*-mutated HER2-negative High Risk Early Breast Cancer

The efficacy of Lynparza was evaluated in OlympiA (NCT02032823), a randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled, international study in patients with g*BRCA*m HER2-negative high risk early breast cancer who had completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Patients were randomized to receive Lynparza tablets 300 mg orally twice daily or placebo. Treatment was continued for up to 1 year, or until disease recurrence, or unacceptable toxicity. Patients were required to have completed at least 6 cycles of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy containing anthracyclines, taxanes or both. Prior platinum for previous cancer (e.g. ovarian) or as adjuvant or neoadjuvant treatment for breast cancer was allowed. Patients with high risk early breast cancer were defined as follows:

- patients who received prior neoadjuvant chemotherapy: patients with either triple negative breast cancer (TNBC) or hormone receptor positive breast cancer must have had residual invasive cancer in the breast and/or the resected lymph nodes (non-pathologic complete response) at the time of surgery. Additionally, patients with hormone receptor positive breast cancer must have had a score of ≥3 based on pre-treatment clinical and post-treatment pathologic stage (CPS), estrogen receptor (ER) status, and histologic grade as shown in Table 25.

  Table 25 Early Breast Cancer Stage, Receptor Status, and Grade Scoring Requirements for Study Enrollment*

Stage/feature		**Points**
Clinical Stage (pre-treatment)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Pathologic Stage (post-treatment)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Receptor status	ER positive	0
	ER negative	1
Nuclear grade	Nuclear grade 1-2	0
	Nuclear grade 3	1

  * Total score of ≥3 required for patients with hormone receptor positive breast cancer.

- patients who received prior adjuvant chemotherapy: patients with TNBC must have had node positive disease or node negative disease with a ≥2cm primary tumor; patients with hormone receptor positive, HER2-negative breast cancer must have had ≥4 pathologically confirmed positive lymph nodes.

Randomization was stratified by hormone receptor status (hormone receptor positive versus triple negative), by prior neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, and by prior platinum use for breast cancer (yes versus no).

The major efficacy outcome measure was invasive disease free survival (IDFS), defined as the time from randomization to date of first recurrence, where recurrence is defined as invasive loco-regional, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, new cancer or death from any cause. An additional efficacy outcome measure was OS.

A total of 1836 patients were randomized, 921 to Lynparza and 915 to placebo. Demographic and baseline characteristics were well balanced between arms. The median age was 42 years. Sixty-seven percent (67%) of patients were White, 29% were Asian, and 3% were Black. Three percent (3%) of patients were Hispanic or Latino. Two patients (0.2%) in the Lynparza arm and four patients (0.4%) in the placebo arm were male. Sixty-one percent (61%) of patients were pre-menopausal. Eighty-nine percent (89%) of patients were ECOG performance status 0 and 11% ECOG PS 1. Eighty-two percent (82%) of patients had TNBC and 18% had hormone receptor-positive disease. Fifty percent (50%) of patients had received prior neoadjuvant and 50% received prior adjuvant chemotherapy. Ninety-four percent (94%) of patients received anthracycline and taxane chemotherapy. Twenty-six (26%) of patients overall had received prior platinum for breast cancer. Ninety percent (90%) of patients with hormone receptor positive breast cancer received concurrent endocrine therapy.

Patients enrolled based on local g*BRCA* test results provided a sample for retrospective confirmatory central testing with BRACAnalysis®. Out of 1836 patients enrolled into OlympiA, 1623 were confirmed as g*BRCAm* by Myriad BRACAnalysis®, either prospectively or retrospectively.

A statistically significant improvement in IDFS and OS was demonstrated in patients in the Lynparza arm compared with the placebo arm. Efficacy data for OlympiA (FAS) are presented in Table 26 and Figures 6 and 7.

Table 26 Efficacy Results – OlympiA

	Lynparza tablets (N=921)	**Placebo (N=915)**
Invasive Disease Free Survival (IDFS)*		
Number of events (%)	106 (12)	178 (20)
Hazard Ratio (95% CI)†	0.58 (0.46, 0.74)	
p-value (2-sided)‡	< 0.0001	
3-year event-free rate, % (95% CI)§	86 (82.8, 88.4)	77 (73.7, 80.1)
Overall Survival¶		
Number of events (%)	75 (8)	109 (12)
HR (95% CI)†	0.68 (0.50, 0.91)	
p-value (2-sided)‡	0.0091	
3-year event-free rate, % (95% CI)§	93 (90.8, 94.4)	89 (86.7, 91)

* Data from the pre-specified interim analysis (86% of the number of events for the planned final analysis).
† Based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model.
‡ p-value from a stratified log-rank test. Compared with the allocated alpha of 0.005 for IDFS and 0.015 for OS.
§ Percentage are calculated using Kaplan-Meier estimates.
¶ Data from the pre-specified second interim analysis of OS (at ~330 IDFS events).
CI = confidence interval.

Figure 6 **Kaplan-Meier Curves of IDFS – OlympiA**

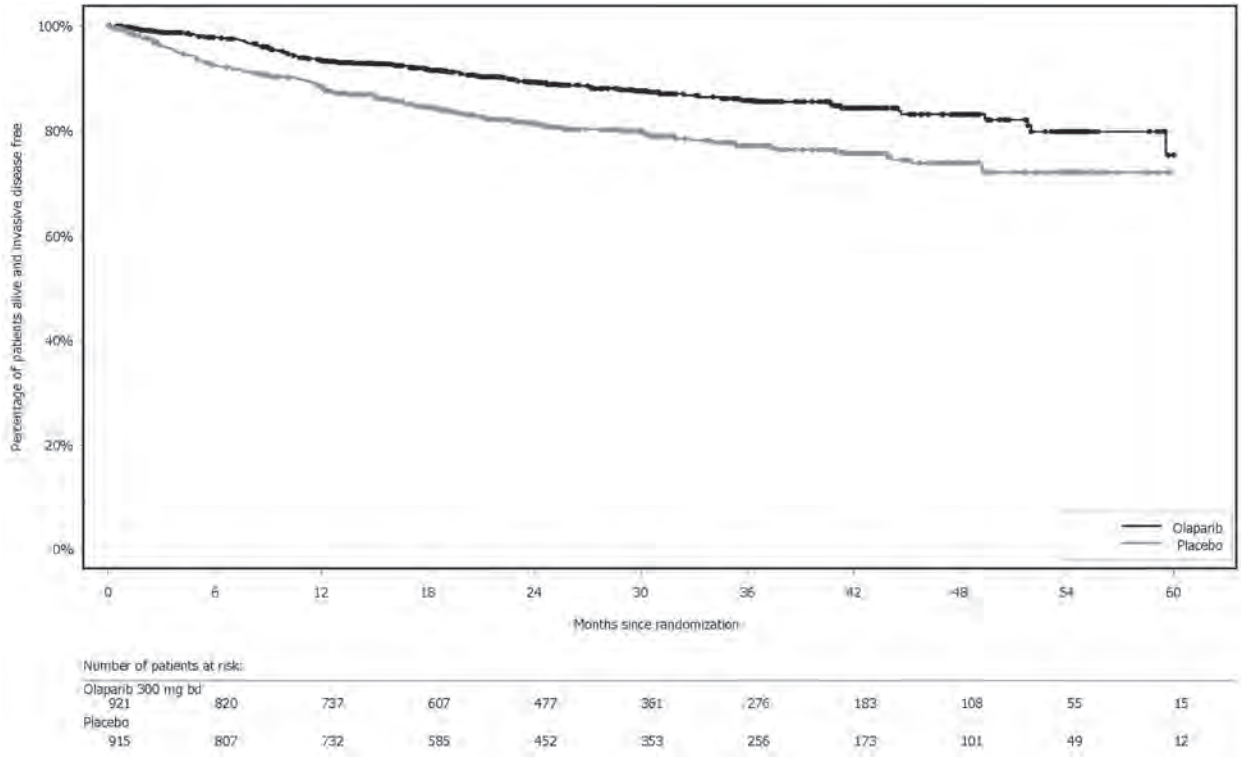
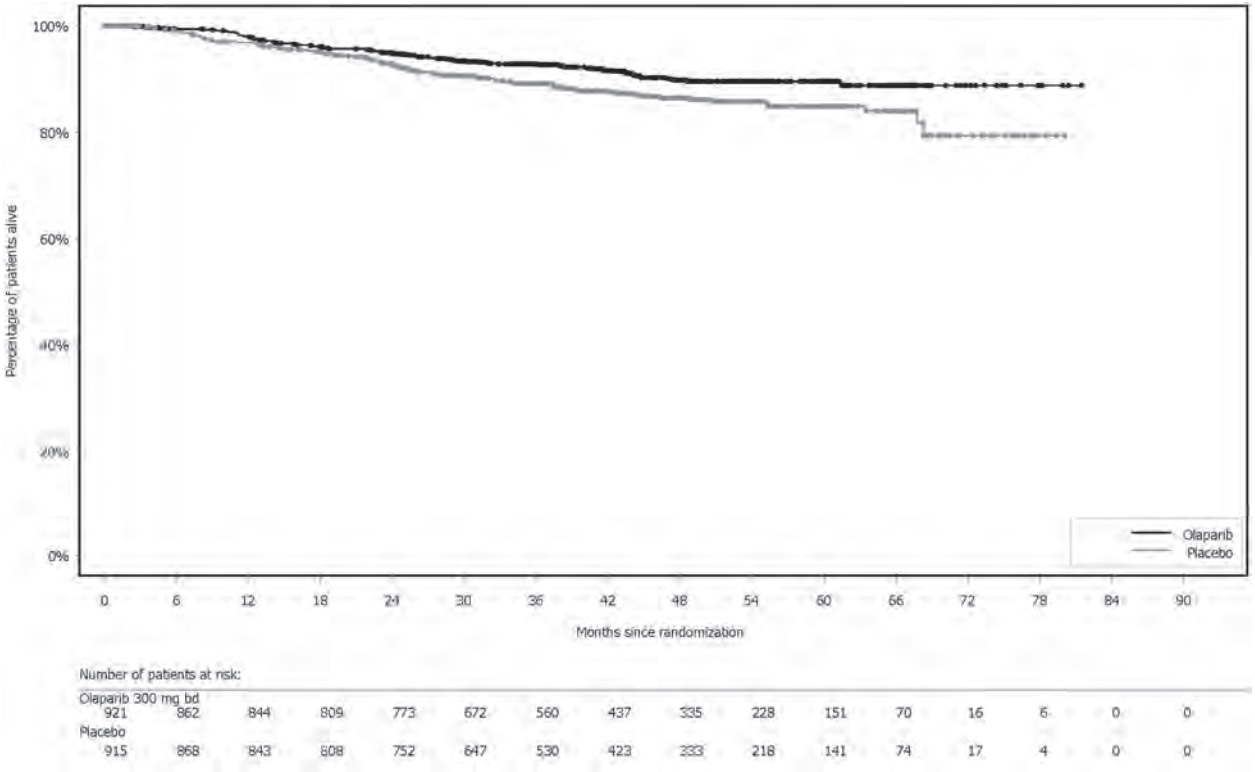


Figure 7 Kaplan-Meier Curves of OS – OlympiA



14.6 Treatment of Germline *BRCA*-mutated HER2-negative Metastatic Breast Cancer

The efficacy of Lynparza was evaluated in OlympiAD (NCT02000622), an open-label randomized (2:1) study in patients with g*BRCA*m HER2-negative metastatic breast cancer. 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. Patients were randomized to Lynparza tablets 300 mg orally twice daily 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). The major efficacy outcome measure was PFS assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST version 1.1.

A total of 302 patients were randomized, 205 to Lynparza and 97 to chemotherapy. 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.

Of the 302 patients randomized onto OlympiAD, 299 were tested with the BRACAnalysis CDx® and 297 were confirmed to have deleterious or suspected deleterious g*BRCA*m status; 202 were randomized to the Lynparza arm and 95 to the healthcare provider's choice of chemotherapy arm.

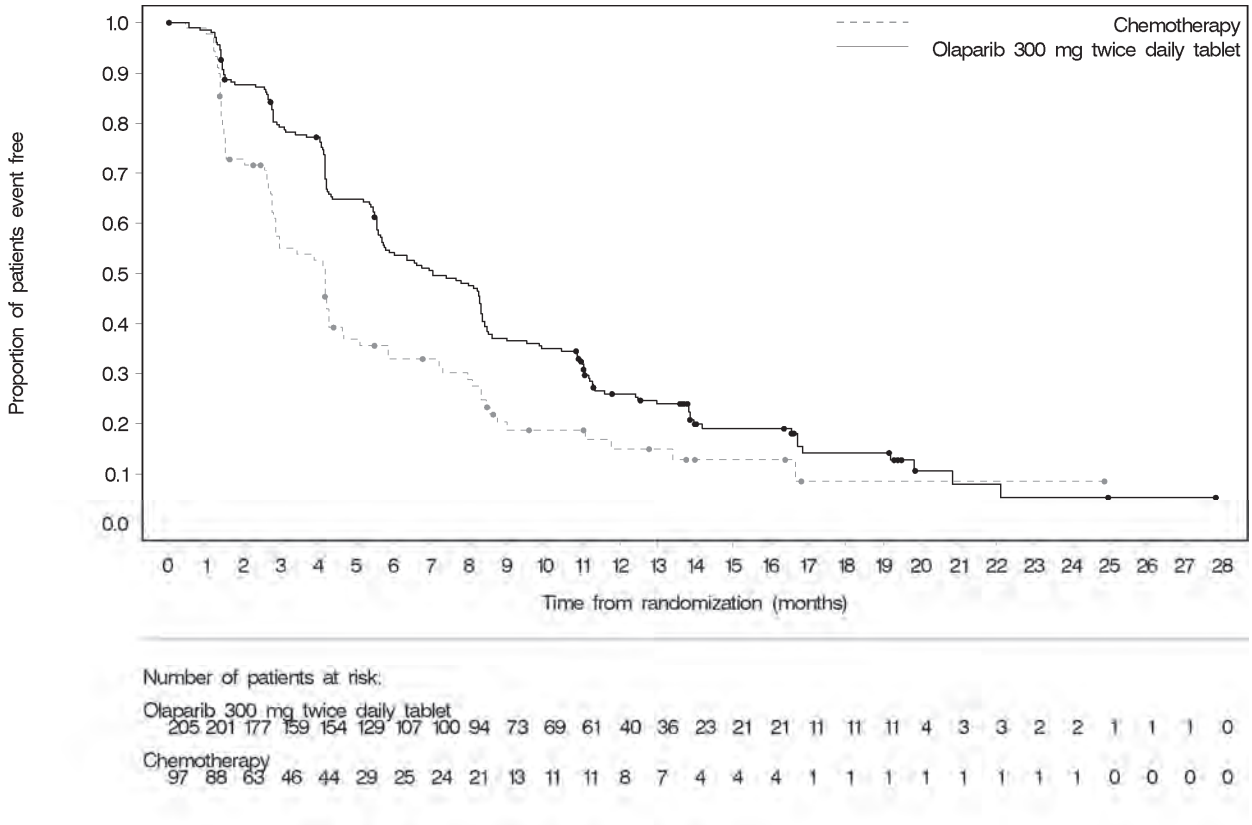
A statistically significant improvement in PFS was demonstrated for the Lynparza arm compared to the chemotherapy arm. Efficacy data for OlympiAD are displayed in Table 27 and Figure 6. Consistent results were observed across patient subgroups defined by study stratification factors. An exploratory analysis of investigator-assessed PFS was consistent with the BICR-assessed PFS results.

Table 27 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)*	0.58 (0.43, 0.80)	
p-value†	0.0009	
Patients with Measurable Disease	n=167	n=66
Objective Response Rate (95% CI)‡	52% (44, 60)	23% (13, 35)
Overall Survival		
Number of events (%)	130 (63%)	62 (64%)
Median, months	19.3	17.1
Hazard ratio (95% CI)*	0.90 (0.66, 1.23)	

* 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).
† For PFS, p-value (2-sided) was compared to 0.05.
‡ Response based on confirmed responses. The confirmed complete response rate was 7.8% for Lynparza compared to 1.5% for chemotherapy arm.

Figure 8 Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival – OlympiAD



14.7 First-Line Maintenance Treatment of Germline *BRCA*-mutated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma

The efficacy of Lynparza was evaluated in POLO (NCT02184195), a randomized (3:2), double-blind placebo-controlled, multi-center trial. Patients were required to have metastatic pancreatic adenocarcinoma with a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA* mutation (g*BRCA*m) and absence of disease progression after receipt of first-line platinum-based chemotherapy for at least 16 weeks. Patients were randomized to receive Lynparza tablets 300 mg orally twice daily or placebo until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was PFS by BICR using RECIST, version 1.1 modified to assess patients with clinical complete response at entry who were assessed as having no evidence of disease unless they had progressed based on the appearance of new lesions. Additional efficacy outcome measures were OS and ORR.

A total of 154 patients were randomized, 92 to Lynparza and 62 to placebo. The median age was 57 years (range 36 to 84); 54% were male; 92% were White, 4% were Asian, and 3% were Black; baseline ECOG PS was 0 (67%) or 1 (31%). The median time from initiation of first-line platinum-based chemotherapy to randomization was 5.8 months (range 3.4 to 33.4 months). Seventy-five percent (75%) of patients received FOLFIRINOX with a median of 9 cycles (range 4-61), 8% received FOLFOX or XELOX, 4% received GEMOX, and 3% received gemcitabine plus cisplatin; 49% achieved a complete or partial response to platinum-based chemotherapy.

All patients had a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutation as detected by the Myriad BRAC*Analysis*® or BRACAnalysis CDx® at a central laboratory only (n=106), local *BRCA* test only (n=4), or both local and central testing (n=44). Among the 150 patients with central test results, 30% had a mutation in *BRCA1;* 69% had a mutation in *BRCA2*; and 1 patient (1%) had mutations in both *BRCA1* and *BRCA2*.

POLO demonstrated a statistically significant improvement in BICR-assessed PFS in patients randomized to Lynparza as compared with placebo. The final analysis of OS did not reach statistical significance. Efficacy results of POLO are provided in Table 28 and Figure 10.

Table 28 Efficacy Results - POLO (BICR-assessed)

	Lynparza tablets (n=92)	**Placebo (n=62)**
Progression-Free Survival		
Number of events (%)*	60 (65)	44 (71)
Median, months (95% CI)	7.4 (4.1, 11.0)	3.8 (3.5, 4.9)
Hazard ratio† (95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p-value	0.0035	
Overall Survival		
Number of events (%)	61 (66)	47 (76)
Median, months (95% CI)	19.0 (15.3, 26.3)	19.2 (14.3, 26.1)
Hazard ratio† (95% CI)	0.83 (0.56, 1.22)	
p-value	0.3487	
Patients with Measurable Disease	n=78	n=52
Objective Response Rate (95% CI)	23% (14, 34)	12% (4, 23)
Complete response (%)	2 (2.6)	0
Partial response (%)	16 (21)	6 (12)
Duration of Response (DOR)		

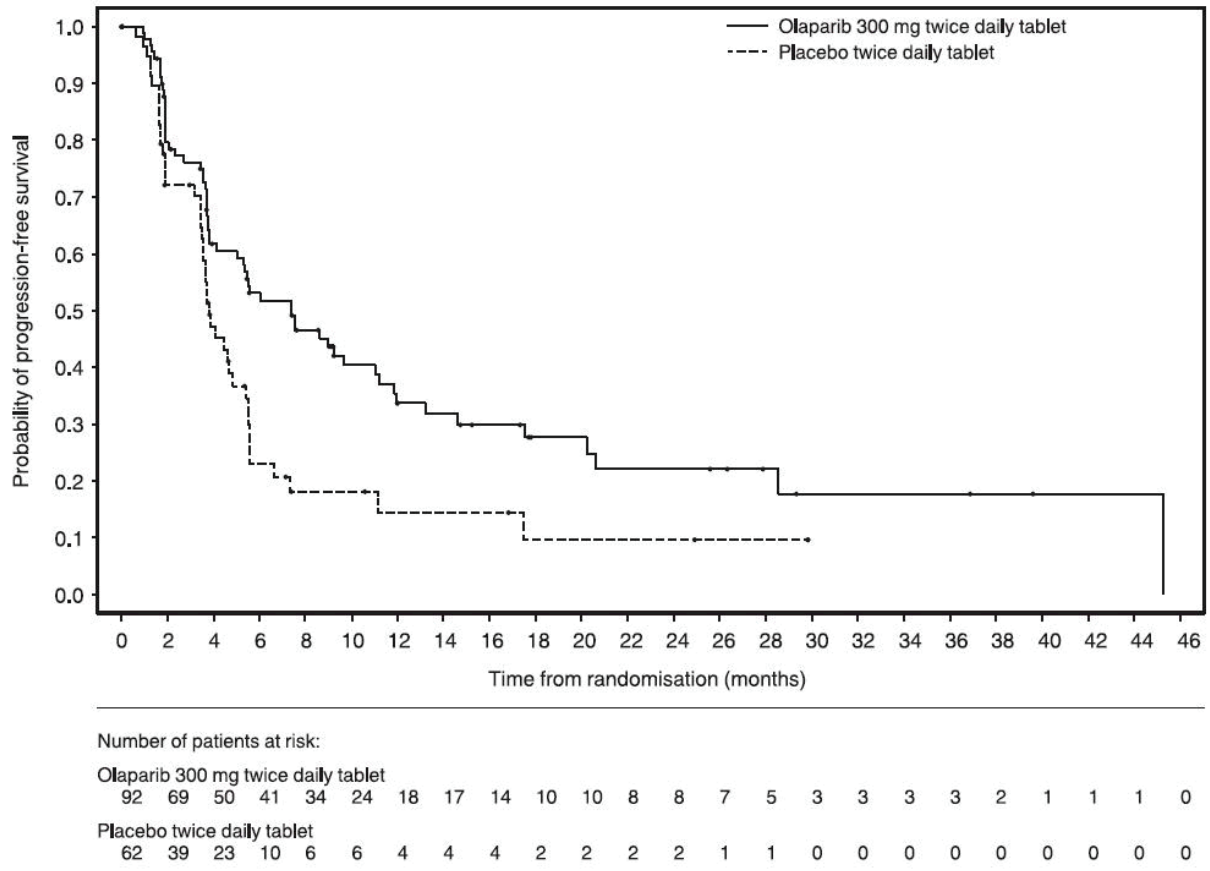
Median time in months (95% CI)	25 (15, NC)	4 (2, NC)

* Number of events: Progression – Lynparza 55, placebo 44; death before BICR-documented progression – Lynparza 5, placebo 0

† Hazard ratio, 95% CI, and p-value calculated from a log-rank test. A hazard ratio <1 favors Lynparza.

NC Not calculable

Figure 9 Kaplan-Meier Curves of BICR-Assessed Progression-Free Survival – POLO



14.8 HRR Gene-mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

The efficacy of Lynparza was evaluated in PROfound (NCT02987543), randomized, open-label, multi-center trial that evaluated the efficacy of Lynparza 300 mg twice daily versus a comparator arm of investigator's choice of enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). All patients received a GnRH analog or had prior bilateral orchiectomy. Patients needed to have progressed on prior enzalutamide or abiraterone for the treatment of metastatic prostate cancer and/or CRPC and have a tumor mutation in one of 15 genes involved in the homologous recombination repair (HRR) pathway.

Patients were divided into two cohorts based on HRR gene mutation status. Patients with mutations in either *BRCA1*, *BRCA2*, or *ATM* were randomized in Cohort A; patients with mutations among 12 other

genes involved in the HRR pathway (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, or *RAD54L*) were randomized in Cohort B; patients with co-mutations (*BRCA1*, *BRCA2*, or *ATM* plus a Cohort B gene) were assigned to Cohort A. Although patients with *PPP2R2A* gene mutations were enrolled in the trial, Lynparza is not indicated for the treatment of patients with this gene mutation due to unfavorable risk-benefit. Patients were randomized (2:1), 256 to Lynparza arm and 131 to enzalutamide or abiraterone acetate arm; in Cohort A there were 245 (162 Lynparza arm and 83 in enzalutamide or abiraterone acetate arm) and in Cohort B there were 142 patients (94 in Lynparza arm and 48 in enzalutamide or abiraterone acetate arm). Randomization was stratified by prior receipt of taxane chemotherapy and presence of measurable disease by RECIST 1.1. Treatment was continued until objective radiological disease progression determined by BICR. Upon radiological progression confirmed by BICR, patients randomized to enzalutamide or abiraterone acetate were given the option to switch to Lynparza. Patients with HRR gene mutations were identified by tissue-based testing using the Foundation Medicine FoundationOne® clinical trial HRR assay performed at a central laboratory.

Determination of deleterious or suspected deleterious somatic or germline HRR mutation status in line with the FDA approved mutation classification and testing criteria for the Foundation Medicine F1CDx tissue-based assay and assessment of the germline-*BRCA* status using the Myriad BRACAnalysis CDx blood-based assay was performed retrospectively. Representation of individual gene mutations by cohort is provided in Table 29. No patients were enrolled who had mutations in two of the 15 pre-specified HRR genes: *FANCL* and *RAD51C*.

Table 29 Frequency of Patients with HRR Mutations Enrolled in PROfound

HRR Mutation	Cohort A N=245 n (%)	Cohort B* N=142 n (%)
Single mutation	224 (91)	135 (95)
BRCA2	127 (52)	1 (<1)
ATM	84 (34)	2 (1)
BRCA1	13 (5)	0
CDK12	0	89 (63)
CHEK2	0	12 (8)
PPP2R2A†	0	10 (7)
RAD51B	0	5 (4)
RAD54L	0	5 (4)
PALB2	0	4 (3)
BRIP1	0	3 (2)
CHEK1	0	2 (1)
BARD1	0	1 (<1)
RAD51D	0	1 (<1)
Co-occurring mutation‡	21 (9)	7 (5)

* Three patients with single *BRCA2* or *ATM* gene mutations and 1 patient with co-occurring *BRCA2*+*CDK12* gene mutations were incorrectly assigned to Cohort B.

† Lynparza is not indicated for patients with *PPP2R2A* mutations.

‡ Patients with co-occurring mutations (*BRCA1*, *BRCA2*, or *ATM* plus a Cohort B gene) were assigned to Cohort A.

In Cohort A+B, the median age was 69 years (range: 47 to 91 years) in both arms; 69% were White, 29% were Asian, and 1% were Black. The ECOG performance score was 0 or 1 in most patients (95%) in both arms. In patients treated with Lynparza, the proportion of patients with RECIST 1.1 measurable disease at baseline was 58%, including 17% with lung and 10% with liver metastases, respectively. At randomization, 66% of patients had received prior taxane chemotherapy, 40% had received enzalutamide, 38% had received abiraterone acetate, and 20% had received both enzalutamide and abiraterone acetate. Patient characteristics were well-balanced between arms.

The major efficacy outcome of the study was radiological progression free survival (rPFS) (Cohort A) as determined by BICR using RECIST version 1.1 and Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) (bone) criteria. Additional efficacy outcomes included confirmed objective response rate (ORR) (Cohort A), rPFS (combined Cohorts A+B) as assessed by BICR, and overall survival (OS) (Cohort A).

PROfound demonstrated a statistically significant improvement in BICR-assessed rPFS for Lynparza compared to investigator's choice of enzalutamide or abiraterone acetate in Cohort A and Cohort A+B. In an exploratory analysis for patients in Cohort B, the median rPFS was 4.8 months for Lynparza vs 3.3 months for comparator with a HR of 0.88 (95% CI 0.58, 1.36). The major efficacy outcome was supported by a statistically significant improvement in ORR by BICR for patients with measurable disease at baseline in Cohort A. In Cohort B, ORR by BICR was 3.7% (95% CI 0.5, 12.7) in Lynparza treated patients and 8.3% (95% CI 1.0, 27.0) in patients treated with enzalutamide or abiraterone acetate.

The final analysis of overall survival (OS) demonstrated a statistically significant improvement in OS in patients randomized to Lynparza compared to patients in the enzalutamide or abiraterone acetate arm in Cohort A.

Efficacy results of PROfound are provided in Tables 30 and 31 and Figures 10 and 11.

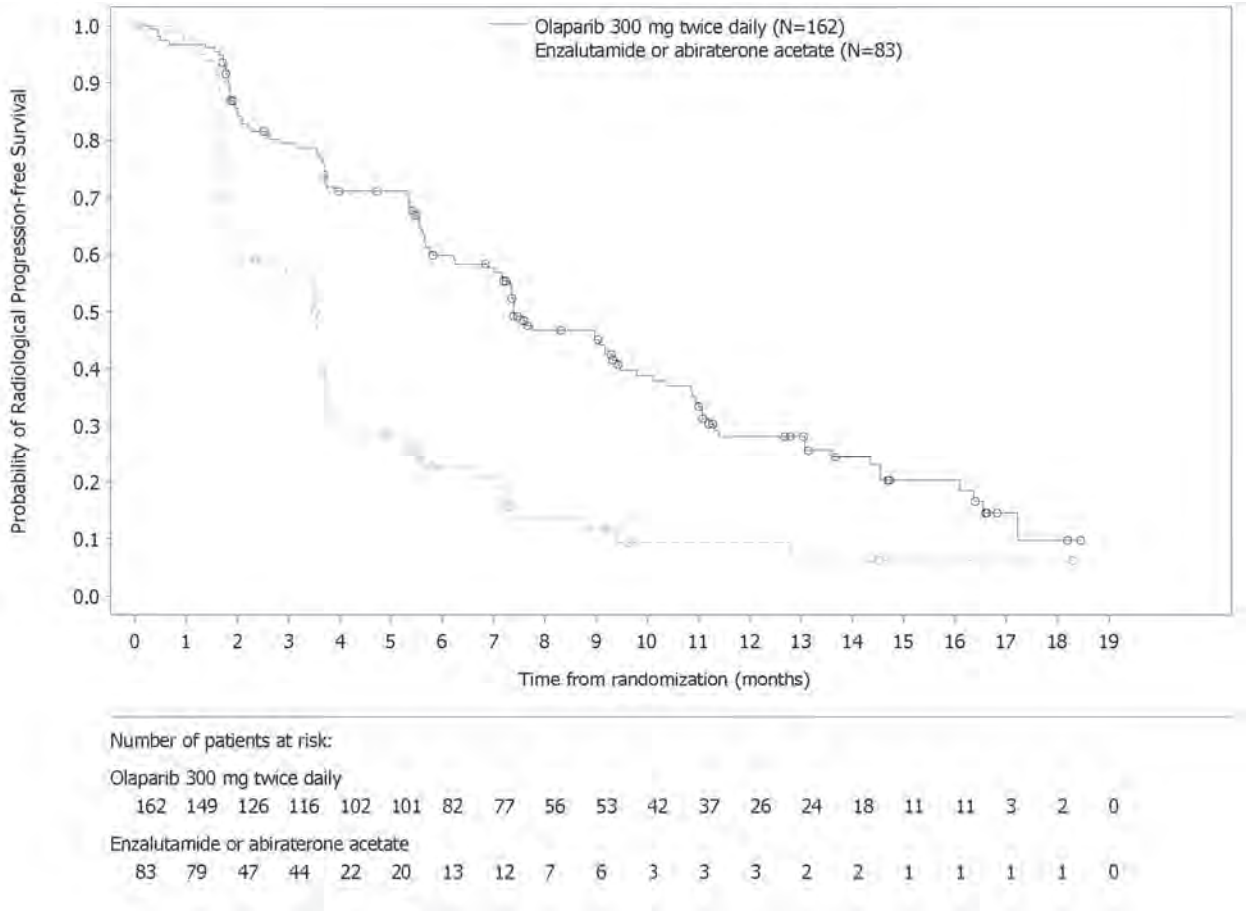
Table 30 Efficacy Results - PROfound (BICR-assessed)

	Cohort A		**Cohort A+B***	
	Lynparza tablets (n=162)	**Enzalutamide or Abiraterone acetate (n=83)**	**Lynparza tablets (n=256)**	**Enzalutamide or Abiraterone acetate (n=131)**
Radiological Progression-Free Survival (rPFS)				
Number of events (%)	106 (65)	68 (82)	180 (70)	99 (76)
Median (95% CI), in months	7.4 (6.2, 9.3)	3.6 (1.9, 3.7)	5.8 (5.5, 7.4)	3.5 (2.2, 3.7)
Hazard ratio (95% CI)†	0.34 (0.25, 0.47)		0.49 (0.38, 0.63)	

p-value‡	<0.0001		<0.0001	
Confirmed ORR				
Patients with measurable disease at baseline	n=84	n=43	-	-
ORR, n (%)	28 (33)	1 (2)	-	-
(95% CI)	(23, 45)	(0, 12)	-	-
p-value	<0.0001		-	
Overall Survival	n=162	n=83	-	-
Number of events (%)	91 (56)	57 (69)	-	-
Median (95% CI), in months	19.1 (17.4, 23.4)	14.7 (11.9, 18.8)	-	-
Hazard ratio (95% CI)†	0.69 (0.50, 0.97)		-	
p-value‡	0.0175		-	

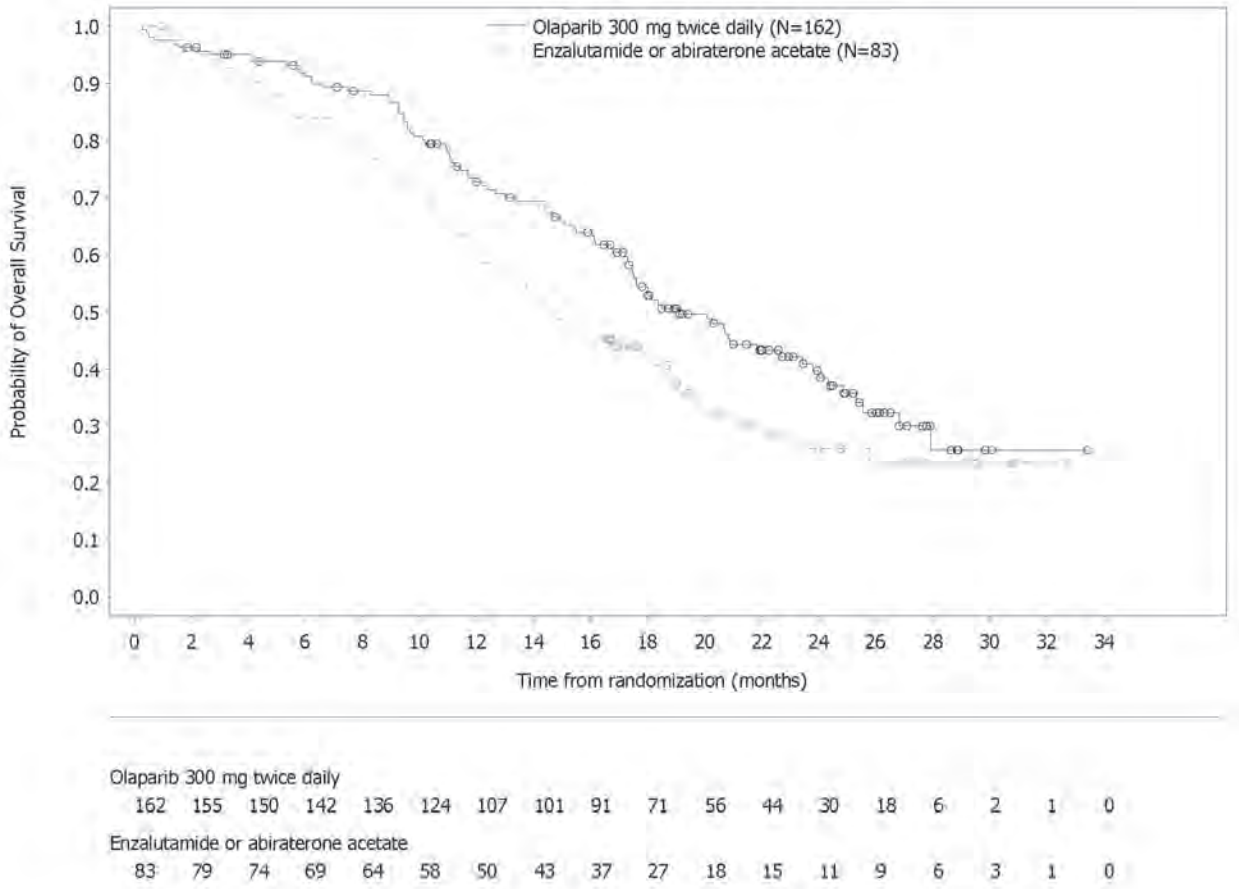
* Although 10 patients with *PPP2R2A* mutation were included in all analyses of Cohort A+B, Lynparza is not indicated for this population due to unfavorable risk-benefit.
† The HR and CI were calculated using a Cox proportional hazards model adjusted for prior taxane use and measurable disease. An HR <1 favors Lynparza 300 mg bd.
‡ The analysis was performed using the log-rank test stratified by prior taxane use and measurable disease.
CI Confidence interval

Figure 10 Kaplan-Meier Curves of BICR-Assessed Radiological Progression-Free Survival – PROfound – Cohort A



Consistent results were observed in exploratory analyses of rPFS for patients who received or did not receive prior taxane therapy and for those with germline-*BRCA* mutations identified using the Myriad BRACAnalysis CDx assay compared with those with *BRCA* mutations identified using the Foundation Medicine F1CDx assay.

Figure 11 Kaplan-Meier Curves of Overall Survival – PROfound – Cohort A



Response data by HRR mutations for patients in the Lynparza arm are presented in Table 30. In the comparator arm of Cohorts A and B, a total of three patients achieved a partial response, including one patient with an *ATM* mutation alone and 2 patients with co-occurring mutations (one with *PALB2+PPP2R2A* and one with *CDK12+PALB2*).

Table 31 Response Rate and Duration of Response by HRR Mutation in Patients with Measurable Disease at Baseline on the Lynparza Arm – PROfound (BICR-assessed)

HRR mutation*	**Patients (N=138)**	**Confirmed ORR†**	
		n (%)	**95% CI**
Single mutation			
BRCA2	43	24 (56)	(40, 71)
ATM	30	3 (10)	(2, 27)
CDK12	34	2 (6)	(1, 20)
BRCA1	6	SD, PD (4), NE	NA
CHEK2	4	SD (2), PD (2)	NA
BRIP1	2	SD, PD	NA
PALB2	2	SD, PD	NA
CHEK1	1	PD	NA
RAD51B	1	SD	NA
RAD51D	1	PD	NA

RAD54L	1	SD	NA
Co-occurring mutations			
BRCA2/CDK12	2	PR, SD	NA
BRCA2/ATM	2	SD, SD	NA
BRCA2/BARD1	1	PD	NA
BRCA2/CHEK2	1	SD	NA
CDK12/CHEK1	1	SD	NA
CDK12/PALB2	1	PD	NA
BRCA2/CDK12/CHEK2	1	PD	NA
BRCA2/CHEK2/RAD51D	1	SD	NA

* No patients with *FANCL* or *RAD51C* enrolled. Three patients with *PPP2R2A* mutations had measurable disease, however, Lynparza is not indicated for patients with *PPP2R2A* mutation.
† In patients with a single *BRCA2* mutation the median duration of response in the Lynparza arm (n=24) was 5.6 months (95% C.I: 5.5, 9.2). In the 3 responders with a single *ATM* mutation in the Lynparza arm, the duration of response ranged from 5.8+ to 9.0 months. In the 2 responders with a single *CDK12* mutation in the Lynparza arm, the duration of response was 3.7 and 7.2 months. + denotes ongoing response.
PR Partial response; SD Stable disease; PD Progressive disease; NE Not evaluable; NA Not applicable due to small numbers or lack of response.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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).

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).

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

Inform pregnant women of the risk to a fetus and potential loss of the pregnancy. Advise females to inform their healthcare provider of known or suspected 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 *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

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 (8.3)]*.

Venous Thromboembolic Events

Advise patients with metastatic castration-resistant prostate cancer to immediately report any signs or symptoms of thromboembolism such as pain or swelling in an extremity, shortness of breath, chest pain, tachypnea, and tachycardia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

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)]*.

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid grapefruit, grapefruit juice, Seville oranges, and Seville orange juice while taking Lynparza *[see Drug Interactions (7.2)]*.

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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Distributed by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

© AstraZeneca 2022

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.

Blood clots (Venous Thromboembolic Events). Some people with prostate cancer who take Lynparza along with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog therapy may develop a blood clot in a deep vein, usually in the leg (venous thrombosis) or a clot in the lung (pulmonary embolism). Tell your healthcare provider if you have any symptoms such as pain or swelling in an extremity, shortness of breath, chest pain, breathing that is more rapid than normal (tachypnea), or heart beats faster than normal (tachycardia). Your healthcare provider will monitor you for these symptoms and may prescribe blood thinner medicine.

What is Lynparza?

Lynparza is a prescription medicine used to treat adults who have:

- advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer with a certain type of inherited (germline) or acquired (somatic) abnormal *BRCA* gene. Lynparza is used alone as maintenance treatment after the cancer has responded to your first treatment with platinum-based chemotherapy. Your healthcare provider will perform a test to make sure that Lynparza is right for you.
- advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer or primary peritoneal cancer with a certain type of abnormal *BRCA* gene or a positive laboratory tumor test for genomic instability called HRD. Lynparza is used in combination with another anti-cancer medicine, bevacizumab, as maintenance treatment after the cancer has responded to your first treatment with platinum-based chemotherapy. Your healthcare provider will perform a test to make sure that Lynparza is right for you.

- 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.
- 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.
- human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative early breast cancer with a certain type of inherited (germline) abnormal *BRCA* gene. Lynparza is given after surgery (treatment after surgery is called adjuvant therapy). You should have received chemotherapy medicines before or after surgery to remove the tumor. Your healthcare provider will perform a test to make sure that Lynparza is right for you.
- 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.
- metastatic pancreatic cancer with a certain type of abnormal inherited *BRCA* gene. Lynparza is used as maintenance treatment after your cancer has not progressed on at least 16 weeks of treatment with platinum-based chemotherapy. Your healthcare provider will perform a test to make sure that Lynparza is right for you.
- prostate cancer with certain inherited or acquired abnormal genes called homologous recombination repair (HRR genes). Lynparza is used when the cancer has spread to other parts of the body (metastatic), and no longer responds to a medical or surgical treatment that lowers testosterone, and has progressed after treatment with enzalutamide or abiraterone. Your healthcare provider will perform a test to make sure 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. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant following treatment with Lynparza.
  - **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 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.
- Do not change your dose or stop taking Lynparza unless your healthcare provider tells you to. Your healthcare provider may temporarily stop treatment with Lynparza or change your dose of Lynparza if you experience side effects.
- Your healthcare provider will decide how long you stay on treatment.
- **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 are taking Lynparza for early breast cancer and you have hormone receptor-positive disease, you should continue to take hormonal therapy during your treatment with Lynparza.
- If you are taking Lynparza for prostate cancer and you are receiving gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog therapy, you should continue with this treatment during your treatment with Lynparza unless you have had a surgery to lower the amount of testosterone in your body (surgical castration).
- 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.
- tiredness or weakness
- low red blood cell counts
- diarrhea
- loss of appetite
- headache
- low white blood cell counts
- changes in the way food tastes
- cough
- dizziness
- shortness of breath
- indigestion or heartburn

These are not all of 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 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 2022
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: 3/2022

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 100 mg film-coated tablets

Lynparza 150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lynparza 100 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 150 mg olaparib.

Excipient with known effect:
This medicinal product contains 0.24 mg sodium per 100 mg tablet and 0.35 mg sodium per 150 mg tablet.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Lynparza 100 mg film-coated tablets
Yellow to dark yellow, oval, bi-convex tablet, debossed with 'OP100' on one side and plain on the other side.

Lynparza 150 mg film-coated tablets
Green to green/grey, oval, bi-convex tablet, debossed with 'OP150' on one side and plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ovarian cancer
Lynparza is indicated as monotherapy for the:

- maintenance treatment of adult patients with advanced (FIGO stages III and IV) *BRCA1/2*-mutated (germline and/or somatic) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.
- maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.

Lynparza in combination with bevacizumab is indicated for the:

- maintenance treatment of adult patients with advanced (FIGO stages III and IV) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy in combination with bevacizumab and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD) positive status defined by either a *BRCA1/2* mutation and/or genomic instability (see section 5.1).

Breast cancer

Lynparza is indicated as monotherapy for the:

- adjuvant treatment of adult patients with *BRCA1/2*-mutations (germline and/or somatic) who have HER2 negative high risk early breast cancer who have previously been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy (see sections 4.2 and 5.1).
- treatment of adult patients with germline *BRCA1/2*-mutations, who have HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. Patients should have previously been treated with an anthracycline and a taxane in the (neo)adjuvant or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments (see section 5.1). Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should also have progressed on or after prior endocrine therapy, or be considered unsuitable for endocrine therapy.

Adenocarcinoma of the pancreas

Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with germline *BRCA1/2*-mutations who have metastatic adenocarcinoma of the pancreas and have not progressed after a minimum of 16 weeks of platinum treatment within a first-line chemotherapy regimen.

Prostate cancer

Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and *BRCA1/*2-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent.

4.2 Posology and method of administration

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

Patient selection

First-line maintenance treatment of BRCA-mutated advanced ovarian cancer:

Before Lynparza treatment is initiated for first-line maintenance treatment of high-grade epithelial ovarian cancer (EOC), fallopian tube cancer (FTC) or primary peritoneal cancer (PPC), patients must have confirmation of deleterious or suspected deleterious germline and/or somatic mutations in the breast cancer susceptibility genes (*BRCA*) 1 or 2 using a validated test.

Maintenance treatment of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer:

There is no requirement for *BRCA1/2* testing prior to using Lynparza for the monotherapy maintenance treatment of relapsed EOC, FTC or PPC who are in a complete or partial response to platinum-based therapy.

First-line maintenance treatment of HRD positive advanced ovarian cancer in combination with bevacizumab:

Before Lynparza with bevacizumab treatment is initiated for the first-line maintenance treatment of EOC, FTC or PPC, patients must have confirmation of either deleterious or suspected deleterious *BRCA1/2* mutation and/or genomic instability determined using a validated test (see section 5.1).

Adjuvant treatment of BRCA-mutated high risk early breast cancer

Before Lynparza treatment is initiated for adjuvant treatment of HER2 negative high risk early breast cancer, patients must have confirmation of deleterious or suspected deleterious germline and/or somatic BRCA1/2 mutation using a validated test.

g*BRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer:*

For germline breast cancer susceptibility genes (g*BRCA1/2*) mutated human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer, patients must have

confirmation of a deleterious or suspected deleterious g*BRCA1/2* mutation before Lynparza treatment is initiated. g*BRCA1/2* mutation status should be determined by an experienced laboratory using a validated test method. Data demonstrating clinical validation of tumour *BRCA1/2* tests in breast cancer are not currently available.

First-line maintenance treatment of g*BRCA-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas*:
For first-line maintenance treatment of germline *BRCA1/2*-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas, patients must have confirmation of a deleterious or suspected deleterious g*BRCA1/2* mutation before Lynparza treatment is initiated. g*BRCA1/2* mutation status should be determined by an experienced laboratory using a validated test method. Data demonstrating clinical validation of tumour *BRCA1/2* tests in adenocarcinoma of the pancreas are not currently available.

BRCA1/2-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer:
For *BRCA1/2*-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), patients must have confirmation of a deleterious or suspected deleterious *BRCA1/2* mutation (using either tumour or blood sample) before Lynparza treatment is initiated (see section 5.1). *BRCA1/2* mutation status should be determined by an experienced laboratory using a validated test method.

Genetic counselling for patients tested for mutations in *BRCA1/2* genes should be performed according to local regulations.

Posology

Lynparza is available as 100 mg and 150 mg tablets.

The recommended dose of Lynparza in monotherapy or in combination with bevacizumab is 300 mg (two 150 mg tablets) taken twice daily, equivalent to a total daily dose of 600 mg. The 100 mg tablet is available for dose reduction.

Lynparza monotherapy
Patients with platinum-sensitive relapsed (PSR) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy should start treatment with Lynparza no later than 8 weeks after completion of their final dose of the platinum-containing regimen.

Lynparza in combination with bevacizumab
When Lynparza is used in combination with bevacizumab for the first-line maintenance treatment of high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer following completion of first-line platinum-based therapy with bevacizumab, the dose of bevacizumab is 15 mg/kg once every 3 weeks. Please refer to the full product information for bevacizumab (see section 5.1).

Duration of treatment

First-line maintenance treatment of BRCA-mutated advanced ovarian cancer:
Patients can continue treatment until radiological disease progression, unacceptable toxicity or for up to 2 years if there is no radiological evidence of disease after 2 years of treatment. Patients with evidence of disease at 2 years, who in the opinion of the treating physician can derive further benefit from continuous treatment, can be treated beyond 2 years.

Maintenance treatment of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer:
For patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, it is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or unacceptable toxicity.

First-line maintenance treatment of HRD positive advanced ovarian cancer in combination with bevacizumab:
Patients can continue treatment with Lynparza until radiological disease progression, unacceptable toxicity or for up to 2 years if there is no radiological evidence of disease after 2 years of treatment. Patients with evidence of disease at 2 years, who in the opinion of the treating physician can derive further benefit from continuous Lynparza treatment, can be treated beyond 2 years. Please refer to the product information for bevacizumab for the recommended overall duration of treatment of a maximum of 15 months including the periods in combination with chemotherapy and as maintenance (see section 5.1).

Adjuvant treatment of BRCA-mutated high risk early breast cancer

Patients can continue treatment for a total of 1 year, or until radiological disease recurrence, or unacceptable toxicity, whichever occurs first. Patients with hormone receptor-positive breast cancer should continue concurrent treatment with endocrine therapy as per local guidelines.

g*BRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer:*
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or unacceptable toxicity.

First-line maintenance treatment of g*BRCA-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas*:
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or unacceptable toxicity.

BRCA1/2-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer:
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or unacceptable toxicity. Medical castration with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment in patients not surgically castrated.

There are no efficacy or safety data on maintenance retreatment with Lynparza following first or subsequent relapse in ovarian cancer patients or on retreatment of breast cancer patients (see section 5.1).

Important differences in posology between Lynparza tablets and capsules
Lynparza tablets (100 mg and 150 mg) should not be substituted for Lynparza capsules (50 mg) on a milligram-to-milligram basis due to differences in the dosing and bioavailability of each formulation. Therefore, the specific dose recommendations for each formulation should be followed.

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

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

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

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

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

Special populations

Elderly
No adjustment in starting dose is required for elderly patients.

Renal impairment
For patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 31 to 50 ml/min) the recommended dose of Lynparza is 200 mg (two 100 mg tablets) twice daily (equivalent to a total daily dose of 400 mg) (see section 5.2).

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

Lynparza is not recommended for use in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (creatinine clearance ≤ 30 ml/min), as safety and pharmacokinetics have not been studied in these patients. Lynparza may only be used in patients with severe renal impairment if the benefit outweighs the potential risk, and the patient should be carefully monitored for renal function and adverse events.

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

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

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

Method of administration

Lynparza is for oral use.

Lynparza tablets should be swallowed whole and not chewed, crushed, dissolved or divided. Lynparza tablets may be taken without regard to meals.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Haematological toxicity

Haematological toxicity has been reported in patients treated with Lynparza, including clinical diagnoses and/or laboratory findings of generally mild or moderate (CTCAE grade 1 or 2) anaemia, neutropenia, thrombocytopenia and lymphopenia. Patients should not start treatment with Lynparza until they have recovered from haematological toxicity caused by previous anticancer therapy (haemoglobin, platelet and neutrophil levels should be ≤CTCAE grade 1). Baseline testing, followed by monthly monitoring, of complete blood counts is recommended for the first 12 months of treatment and periodically after this time to monitor for clinically significant changes in any parameter during treatment (see section 4.8).

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

Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia

The overall incidence of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia (MDS/AML) in patients treated in clinical trials with Lynparza monotherapy, including long-term survival follow-up, was <1.5%, with higher incidence in patients with *BRCA*m platinum-sensitive relapsed ovarian cancer who had received at least two prior lines of platinum chemotherapy and were followed up for 5 years (see section 4.8). The majority of events had a fatal outcome. The duration of therapy with olaparib in patients who developed MDS/AML varied from <6 months to >4 years.

If MDS/AML is suspected, the patient should be referred to a haematologist for further investigations, including bone marrow analysis and blood sampling for cytogenetics. If, following investigation for prolonged haematological toxicity, MDS/AML is confirmed, Lynparza should be discontinued and the patient treated appropriately.

Pneumonitis

Pneumonitis, including events with a fatal outcome, has been reported in <1.0% of patients treated with Lynparza in clinical studies. Reports of pneumonitis had no consistent clinical pattern and were confounded by a number of pre-disposing factors (cancer and/or metastases in lungs, underlying pulmonary disease, smoking history, and/or previous chemotherapy and radiotherapy). If patients present with new or worsening respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, or an abnormal chest radiologic finding is observed, Lynparza treatment should be interrupted and prompt investigation initiated. If pneumonitis is confirmed, Lynparza treatment should be discontinued and the patient treated appropriately.

Embryofoetal toxicity

Based on its mechanism of action (PARP inhibition), Lynparza could cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Nonclinical studies in rats have shown that olaparib causes adverse effects on embryofoetal survival and induces major foetal malformations at exposures below those expected at the recommended human dose of 300 mg twice daily.

Pregnancy/contraception

Lynparza should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential must use two forms of reliable contraception before starting Lynparza treatment, during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza. Two highly effective and complementary forms of contraception are recommended. Male patients and their female partners of childbearing potential should use reliable contraception during therapy and for 3 months after receiving the last dose of Lynparza (see section 4.6).

Interactions

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

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

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg or 150 mg tablet, that is to say essentially “sodium-free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

Pharmacokinetic interactions
Effect of other medicinal products on olaparib
CYP3A4/5 are the isozymes predominantly responsible for the metabolic clearance of olaparib.

A clinical study to evaluate the impact of itraconazole, a known CYP3A inhibitor, has shown that co-administration with olaparib increased mean olaparib C_{max} by 42% (90% CI: 33-52%) and mean AUC by 170% (90% CI: 144-197%). Therefore, known strong (e.g. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, boceprevir, telaprevir) or moderate (e.g. erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil) inhibitors of this isozyme are not recommended with Lynparza (see section 4.4). If strong or moderate CYP3A inhibitors must be co-administered, the dose of Lynparza should be reduced. The recommended Lynparza dose reduction is to 100 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 200 mg) with a strong CYP3A inhibitor or 150 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 300 mg) with a moderate CYP3A inhibitor (see sections 4.2 and 4.4). It is also not recommended to consume grapefruit juice while on Lynparza therapy as it is a CYP3A inhibitor.

A clinical study to evaluate the impact of rifampicin, a known CYP3A inducer, has shown that co-administration with olaparib decreased olaparib mean C_{max} by 71% (90% CI: 76-67%) and mean AUC by 87% (90% CI: 89-84%). Therefore, known strong inducers of this isozyme (e.g. phenytoin, rifampicin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine, phenobarbital and St John’s Wort) are not recommended with Lynparza, as it is possible that the efficacy of Lynparza could be substantially reduced. The magnitude of the effect of moderate to strong inducers (e.g. efavirenz, rifabutin) on olaparib exposure is not established, therefore the co-administration of Lynparza with these medicinal products is also not recommended (see section 4.4).

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

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

In vitro, olaparib inhibits the efflux transporter P-gp (IC50 = 76 μM), therefore it cannot be excluded that olaparib may cause clinically relevant drug interactions with substrates of P-gp (e.g. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin and colchicine). Appropriate clinical monitoring is recommended for patients receiving this type of medicinal product concomitantly.

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

Combination with anastrozole, letrozole and tamoxifen
A clinical study has been performed to assess the combination of olaparib with anastrozole, letrozole or tamoxifen. No clinically relevant interactions were observed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in females
Women of childbearing potential should not become pregnant while on Lynparza and not be pregnant at the beginning of treatment. A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment and considered regularly throughout treatment.

Women of childbearing potential must use two forms of reliable contraception before starting Lynparza therapy, during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza, unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.4). Two highly effective and complementary forms of contraception are recommended.

Since it cannot be excluded that olaparib may reduce exposure to substrates of CYP2C9 through enzyme induction, the efficacy of some hormonal contraceptives may be reduced if co-administered with olaparib. Therefore, an additional non-hormonal contraceptive method should be considered during treatment (see section 4.5). For women with hormone dependent cancer, two non-hormonal contraceptive methods should be considered.

Contraception in males
It is not known whether olaparib or its metabolites are found in seminal fluid. Male patients must use a condom during therapy and for 3 months after receiving the last dose of Lynparza when having sexual intercourse with a pregnant woman or with a woman of childbearing potential. Female partners of male patients must also use highly effective contraception if they are of childbearing potential (see section 4.4). Male patients should not donate sperm during therapy and for 3 months after receiving the last dose of Lynparza.

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

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lynparza has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients who take Lynparza may experience fatigue, asthenia or dizziness. Patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Lynparza has been associated with adverse reactions generally of mild or moderate severity (CTCAE grade 1 or 2) and generally not requiring treatment discontinuation. The most frequently observed adverse reactions across clinical trials in patients receiving Lynparza monotherapy (≥ 10%) were nausea, fatigue, anaemia, vomiting, diarrhoea, decreased appetite, headache, neutropenia, dysgeusia, leukopenia, dizziness, dyspnoea and dyspepsia.

The Grade ≥ 3 adverse reactions occurring in > 2% of patients were anaemia (15%), neutropenia (5%), fatigue/asthenia (4.2%), leukopenia (2.6%) and thrombocytopenia (2.1%).

Adverse reactions that most commonly led to dose interruptions and/or reductions in monotherapy were anaemia (16%), nausea (7%), vomiting (6%), fatigue/asthenia (6%) and neutropenia (6%). Adverse reactions that most commonly led to permanent discontinuation were anaemia (1.8%), nausea (1.0%), fatigue/asthenia (0.9%) and thrombocytopenia (0.7%).

When Lynparza is used in combination with bevacizumab the safety profile is generally consistent with that of the individual therapies.

Adverse events led to dose interruption and/ or reduction of olaparib in 57% of patients when used in combination with bevacizumab and led to permanent discontinuation of treatment with olaparib/bevacizumab and placebo/bevacizumab in 20% and 6% of patients, respectively. The adverse reactions that most commonly led to dose interruption and/or reduction were anaemia (22%), nausea (10%) and fatigue/asthenia (5%). The adverse reactions that most commonly led to permanent discontinuation were anaemia (3.6%), nausea (3.4%) and fatigue/asthenia (1.5%).

Tabulated list of adverse reactions
The safety profile is based on pooled data from 3988 patients with solid tumours treated with Lynparza monotherapy in clinical trials at the recommended dose.

The following adverse reactions have been identified in clinical trials with patients receiving Lynparza monotherapy where patient exposure is known. Adverse drug reactions are listed by MedDRA System Organ Class (SOC) and then by MedDRA preferred term in Table 1. Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 Tabulated list of adverse reactions

	Adverse reactions	
MedDRA System Organ Class	**Frequency of All CTCAE grades**	**Frequency of CTCAE grade 3 and above**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	**Uncommon** Myelodysplastic syndrome/ Acute myeloid leukaemia[a]	**Uncommon** Myelodysplastic syndrome/ Acute myeloid leukaemia
Blood and lymphatic system disorders	**Very common** Anaemia[a], Neutropenia[a], , Leukopenia[a] **Common** Lymphopenia[a], Thrombocytopenia[a]	**Very common** Anaemia[a] **Common** Neutropenia[a], Thrombocytopenia[a], Leukopenia[a], Lymphopenia[a]
Immune system disorders	**Uncommon** Hypersensitivity[a] **Rare** Angioedema[*]	**Rare** Hypersensitivity[a]
Metabolism and nutrition disorders	**Very common** Decreased appetite	**Uncommon** Decreased appetite
Nervous system disorders	**Very common** Dizziness, Headache, Dysgeusia[a]	**Uncommon** Dizziness, Headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**Very common** Cough[a], Dyspnoea[a]	**Common** Dyspnoea[a] **Uncommon** Cough[a]
Gastrointestinal disorders	**Very common** Vomiting, Diarrhoea, Nausea, Dyspepsia **Common** Stomatitis[a], Upper abdominal pain	**Common** Vomiting, Diarrhoea, Nausea **Uncommon** Stomatitis[a], Upper abdominal pain **Rare** Dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders	**Common** Rash[a] **Uncommon** Dermatitis[a] **Rare** Erythema nodosum	**Uncommon** Rash[a] **Rare** Dermatitis[a]
General disorders and administration site conditions	**Very common** Fatigue (including asthenia)	**Common** Fatigue (including asthenia)

	Adverse reactions	
MedDRA System Organ Class	**Frequency of All CTCAE grades**	**Frequency of CTCAE grade 3 and above**
Investigations	**Common** Blood creatinine increased **Uncommon** Mean cell volume increased	**Rare** Blood creatinine increased

[a] MDS/AML includes preferred terms (PTs) of acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome and myeloid leukaemia.
Anaemia includes PTs of anaemia, anaemia macrocytic, erythropenia, haematocrit decreased, haemoglobin decreased, normocytic anaemia and red blood cell count decreased.
Neutropenia includes PTs of febrile neutropenia, neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis and neutrophil count decreased.
Thrombocytopenia includes PTs of platelet count decreased and thrombocytopenia.
Leukopenia includes PTs of leukopenia and white blood cell count decreased.
Lymphopenia includes PTs of lymphocyte count decreased and lymphopenia.
Hypersensitivity includes PTs of drug hypersensitivity and hypersensitivity.
Dysgeusia includes PTs of dysgeusia and taste disorder.
Cough includes PTs of cough and productive cough.
Dyspnoea includes PTs of dyspnoea and dyspnoea exertional.
Stomatitis includes PTs of aphthous ulcer, mouth ulceration and stomatitis.
Rash includes PTs of erythema, exfoliative rash, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic.
Dermatitis includes PTs of dermatitis and dermatitis allergic.

* As observed in the post-marketing setting.

Description of selected adverse reactions

Haematological toxicity

Anaemia and other haematological toxicities were generally low grade (CTCAE grade 1 or 2), however, there were reports of CTCAE grade 3 and higher events. Anaemia was the most common CTCAE grade ≥3 adverse reaction reported in clinical studies. Median time to first onset of anaemia was approximately 4 weeks (approximately 7 weeks for CTCAE grade ≥3 events). Anaemia was managed with dose interruptions and dose reductions (see section 4.2), and where appropriate with blood transfusions. In clinical studies with the tablet formulation, the incidence of anaemia adverse reactions was 34% (CTCAE grade ≥3 15%) and the incidences of dose interruptions, reductions and discontinuations for anaemia were 18%, 11% and 2.2%, respectively; 17% of patients treated with olaparib needed one or more blood transfusions. An exposure-response relationship between olaparib and decreases in haemoglobin has been demonstrated. In clinical studies with Lynparza the incidence of CTCAE grade ≥ 2 shifts (decreases) from baseline in haemoglobin was 20%, absolute neutrophils 15%, platelets 5%, lymphocytes 25% and leucocytes 20% (all % approximate).

The incidence of elevations in mean corpuscular volume from low or normal at baseline to above the ULN was approximately 51%. Levels appeared to return to normal after treatment discontinuation and did not appear to have any clinical consequences.

Baseline testing, followed by monthly monitoring of complete blood counts is recommended for the first 12 months of treatment and periodically after this time to monitor for clinically significant changes in any parameter during treatment which may require dose interruption or reduction and/or further treatment (see sections 4.2 and 4.4).

Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia
MDS/AML are serious adverse reactions that occurred uncommonly in monotherapy clinical studies at the therapeutic dose, across all indications (0.9%). The incidence was 0.5% including events reported during the long term safety follow up (rate calculated based on overall safety population of 17923 patients exposed to at least one dose of oral olaparib in clinical studies). All patients had potential contributing factors for the development of MDS/AML, having received previous chemotherapy with platinum agents. Many had also received other DNA damaging agents and radiotherapy. The majority of reports were in germline breast cancer susceptibility gene 1 or 2 (g*BRCA*1/2) mutation carriers. The incidence of MDS/AML cases was similar among g*BRCA1m* and g*BRCA2m* patients (1.6% and 1.2%, respectively). Some of the patients had a history of previous cancer or of bone marrow dysplasia.

In patients with *BRCA*m platinum-sensitive relapsed ovarian cancer who had received at least two prior lines of platinum chemotherapy and received study treatment until disease progression (SOLO2 study, with olaparib treatment ≥ 2 years in 45% of patients), the incidence of MDS/AML was 8% in patients receiving olaparib and 4% in patients receiving placebo at a follow-up of 5 years. In the olaparib arm, 9 out of 16 MDS/AML cases occurred after discontinuation of olaparib during the survival follow-up. The incidence of MDS/AML was observed in the context of extended overall survival in the olaparib arm and late onset of MDS/AML. The risk of MDS/AML remains < 1.5% at 5-year follow up in the first-line setting when olaparib maintenance treatment is given after one line of platinum chemotherapy for a duration of 2 years (1.2%) in SOLO1 study and 0.7% in PAOLA-1 study). For risk mitigation and management, see section 4.4.

Other laboratory findings
In clinical studies with Lynparza the incidence of CTCAE grade ≥ 2 shifts (elevations) from baseline in blood creatinine was approximately 11%. Data from a double-blind placebo-controlled study showed median increase up to 23% from baseline remaining consistent over time and returning to baseline after treatment discontinuation, with no apparent clinical sequelae. 90% of patients had creatinine values of CTCAE grade 0 at baseline and 10% were CTCAE grade 1 at baseline.

Gastrointestinal toxicities
Nausea was generally reported very early, with first onset within the first month of Lynparza treatment in the majority of patients. Vomiting was reported early, with first onset within the first two months of Lynparza treatment in the majority of patients. Both nausea and vomiting were reported to be intermittent for the majority of patients and can be managed by dose interruption, dose reduction and/or antiemetic therapy. Antiemetic prophylaxis is not required.

In first-line ovarian cancer maintenance treatment, patients experienced nausea events (77% on olaparib, 38% on placebo), vomiting (40% on olaparib, 15% on placebo), diarrhoea (34% on olaparib, 25% on placebo) and dyspepsia (17% on olaparib, 12% on placebo). Nausea events led to discontinuation in 2.3% of olaparib-treated patients (CTCAE Grade 2) and 0.8% of placebo-treated patients (CTCAE Grade 1); 0.8% and 0.4% of olaparib-treated patients discontinued treatment due to low grade (CTCAE Grade 2) vomiting and dyspepsia, respectively. No olaparib or placebo-treated patients discontinued due to diarrhoea. No placebo-treated patients discontinued due to vomiting or dyspepsia. Nausea events led to dose interruption and dose reductions in 14% and 4%, respectively, of olaparib-treated patients. Vomiting events led to interruption in 10% of olaparib-treated patients; no olaparib-treated patients experienced a vomiting event leading to dose reduction.

Paediatric population
No studies have been conducted in paediatric patients.

Other special populations
Limited safety data are available in non-Caucasian patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is limited experience of overdose with olaparib. No unexpected adverse reactions were reported in a small number of patients who took a daily dose of up to 900 mg of olaparib tablets over two days. Symptoms of overdose are not established and there is no specific treatment in the event of Lynparza overdose. In the event of an overdose, physicians should follow general supportive measures and should treat the patient symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX46

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

PARPs are required for the efficient repair of DNA single strand breaks and an important aspect of PARP-induced repair requires that after chromatin modification, PARP auto-modifies itself and dissociates from the DNA to facilitate access for base excision repair (BER) enzymes. When olaparib is bound to the active site of DNA-associated PARP it prevents the dissociation of PARP and traps it on the DNA, thus blocking repair. In replicating cells this also leads to the formation of DNA double-strand breaks (DSBs) when replication forks meet the PARP-DNA adducts. In normal cells, homologous recombination repair (HRR) pathway is effective at repairing these DNA DSBs. In cancer cells lacking critical functional components for efficient HRR such as BRCA1 or 2, DNA DSBs cannot be repaired accurately or effectively, leading to substantial homologous recombination deficiency (HRD). Instead, alternative and error-prone pathways are activated, such as the classical non-homologous end joining (NHEJ) pathway, leading to a high degree of genomic instability. After a number of rounds of replication, genomic instability can reach insupportable levels and result in cancer cell death, as cancer cells already have a high DNA damage load relative to normal cells. HRR pathway may be compromised by other mechanisms, although the causative aberrancy and penetrance are not fully elucidated. Absence of fully functional HRR pathway is one of the key determinants of platinum sensitivity in ovarian and possibly other cancers.

In *BRCA1/2*-deficient *in vivo* models, olaparib given after platinum treatment resulted in a delay in tumour progression and an increase in overall survival compared to platinum treatment alone that correlated with the period of olaparib maintenance treatment.

Detection of *BRCA1/2* mutations
Genetic testing should be conducted by an experienced laboratory using a validated test. Local or central testing of blood and/or tumour samples for germline and/or somatic *BRCA1/2* mutations have been used in different studies. DNA obtained from a tissue or blood sample has been tested in most of the studies, with testing of ctDNA being used for exploratory purposes. Depending on the test used and the international classification consensus, the *BRCA1/2* mutations have been classified as deleterious/suspected deleterious or pathogenic/likely pathogenic. Homologous recombination deficiency (HRD) positive status can be defined by detection of a BRCA1/2 mutation classified as

deleterious/suspected deleterious or pathogenic/likely pathogenic. Detection of these mutations could be combined with positive HRD score (below) to determine HRD positive status.

Detection of genomic instability
HR deficiency-associated genomic alterations that have been investigated in Paola-1 include genome-wide loss of heterozygosity, telomeric allelic imbalance and large scale transition, which are continuous measures with pre-defined criteria and score. Composite genomic instability score (GIS, also called HRD score) is determined when the combined measures and respective scores are used to assess the extent of specific genomic aberrations accumulated in tumour cells. Lower score defines lower likelihood of HR deficiency of tumour cells and higher score determines higher likelihood of HR deficiency of tumour cells at the time of the sample collection relative to exposure to DNA damaging agents. Validated cut-offs should be used to determine GIS positive status.

HRD positive status can be defined by a composite GIS score for HR deficiency-associated genomic alterations tested by an experienced laboratory using a validated test.

Clinical efficacy and safety

First-line maintenance treatment of BRCA-mutated advanced ovarian cancer
SOLO1 Study

The safety and efficacy of olaparib as maintenance therapy were studied in patients with newly diagnosed advanced (FIGO Stage III-IV) high-grade serous or endometrioid *BRCA1/2* mutated (*BRCA1/2m*) ovarian cancer following completion of first-line platinum-based chemotherapy in a Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. In this study 391 patients were randomised 2:1 to receive either Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablets] twice daily) or placebo. Patients were stratified by response to first-line platinum chemotherapy; complete response (CR) or partial response (PR). Treatment was continued until radiological progression of the underlying disease, unacceptable toxicity or for up to 2 years. For patients who remained in complete clinical response (i.e. no radiological evidence of disease), the maximum duration of treatment was 2 years; however, patients who had evidence of disease that remained stable (i.e. no evidence of disease progression) could continue to receive Lynparza beyond 2 years.

Patients with germline or somatic *BRCA1/2* mutations were identified prospectively either from germline testing in blood via a local test (n=208) or central test (n=181) or from testing a tumour sample using a local test (n=2). By central germline testing, deleterious or suspected deleterious mutations were identified in 95.3% (365/383) and 4.7% (18/383) of patients, respectively. Large rearrangements in the *BRCA1/2* genes were detected in 5.5% (21/383) of the randomised patients. The g*BRCAm* status of patients enrolled via local testing was confirmed retrospectively by central testing. Retrospective testing of patients with available tumour samples was performed using central testing and generated successful results in 341 patients, of which 95% had an eligible mutation (known [n=47] or likely pathogenic [n=277]) and 2 g*BRCAwt* patients were confirmed to have s*BRCAm* only. There were 389 patients who were germline *BRCA1/2m* and 2 who were somatic *BRCA1/2m* in SOLO1.

Demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and placebo treatment arms. Median age was 53 years in both arms. Ovarian cancer was the primary tumour in 85% of the patients. The most common histological type was serous (96%), endometrioid histology was reported in 2% of the patients. Most patients were ECOG performance status 0 (78%), there are no data in patients with performance status 2 to 4. Sixty-three percent (63%) of the patients had upfront debulking surgery and of these the majority (75%) had no macroscopic residual disease. Interval debulking surgery was performed in 35% of the patients and of these 82% had no macroscopic residual disease reported. Seven patients, all stage IV, had no cytoreductive surgery. All patients had received first-line platinum-based therapy. There was no evidence of disease at study entry (CR), defined by the investigator as no radiological evidence of disease and cancer antigen 125 (CA-125) within normal range, in 73% and 77% of patients in the olaparib and placebo arms,

respectively. PR, defined as the presence of any measurable or non-measurable lesions at baseline or elevated CA-125, was reported in 27% and 23% of patients in the olaparib and placebo arms, respectively. Ninety three percent (93%) of patients were randomised within 8 weeks of their last dose of platinum-based chemotherapy. Patients who had been treated with bevacizumab were excluded from the study, therefore there are no safety and efficacy data on olaparib patients who had previously received bevacizumab. There are very limited data in patients with a somatic *BRCA* mutation.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS) defined as time from randomisation to progression determined by investigator assessment using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, or death. Secondary efficacy endpoints included time from randomisation to second progression or death (PFS2), overall survival (OS), time from randomisation to discontinuation of treatment or death (TDT), time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death (TFST) and health related quality of life (HRQoL). Patients had tumour assessments at baseline and every 12 weeks for 3 years, and then every 24 weeks relative to date of randomisation, until objective radiological disease progression.

The study demonstrated a clinically relevant and statistically significant improvement in investigator assessed PFS for olaparib compared to placebo. The investigator assessment of PFS was supported with a blinded independent central radiological (BICR) review of PFS. At the time of PFS analysis, interim OS data were immature (21%), with HR 0.95 (95% CI 0.60, 1.53; p-value=0.9). Efficacy results are presented in Table 2 and Figures 1 and 2.

Table 2 Efficacy results for newly diagnosed patients with *BRCA1/2m* advanced ovarian cancer in SOLO1

	Olaparib 300 mg bd	**Placebo**[c]
PFS (51% maturity)[a]		
Number of events: Total number of patients (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Median time (months)	NR	13.8
HR (95% CI)[b]	0.30 (0.23-0.41)	
P value (2-sided)	p<0.0001	
PFS2 (31% maturity)		
Number of events: Total number of patients (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Median time (months)	NR	41.9
HR (95% CI) [c]	0.50 (0.35-0.72)	
P value (2-sided)	p=0.0002	
TFST (49% maturity)		
Number of events: Total number of patients (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Median time (months)	51.8	15.1
HR (95% CI) [c]	0.30 (0.22-0.40)	
P value* (2-sided)	p<0.0001	

[a] Based on Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients that were progression free at 24 and 36 months were 74% and 60% for olaparib versus 35% and 27% for placebo; the median follow-up time was 41 months for both the olaparib and placebo arms.

[b] A value <1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazards model including response to previous platinum chemotherapy (CR or PR) as a covariate.

[c] Of the 94 patients on the placebo arm who received subsequent therapy, 49 (52%) received a PARP inhibitor.

* Not controlled for multiplicity.

bd Twice daily; NR Not reached; CI Confidence interval; PFS Progression-free survival; PFS2 Time to second progression or death; OS Overall survival; TFST Time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death.

Figure 1 SOLO1: Kaplan-Meier plot of PFS in newly diagnosed patients with *BRCA1/2m* advanced ovarian cancer (51% maturity - investigator assessment)

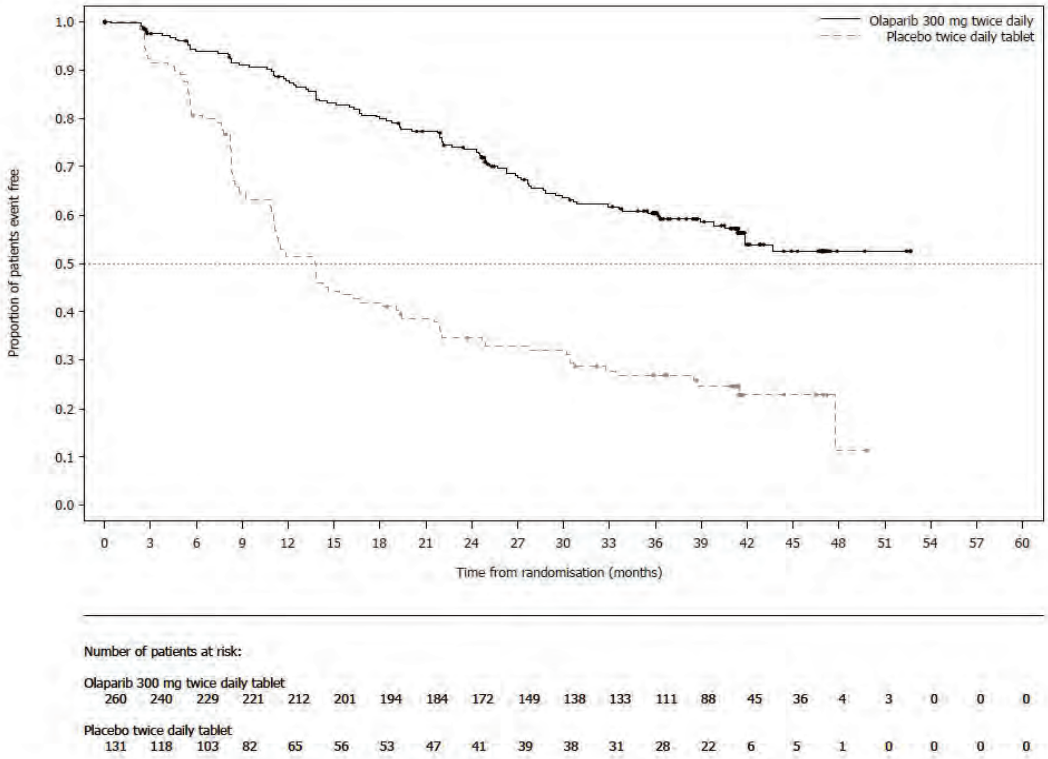
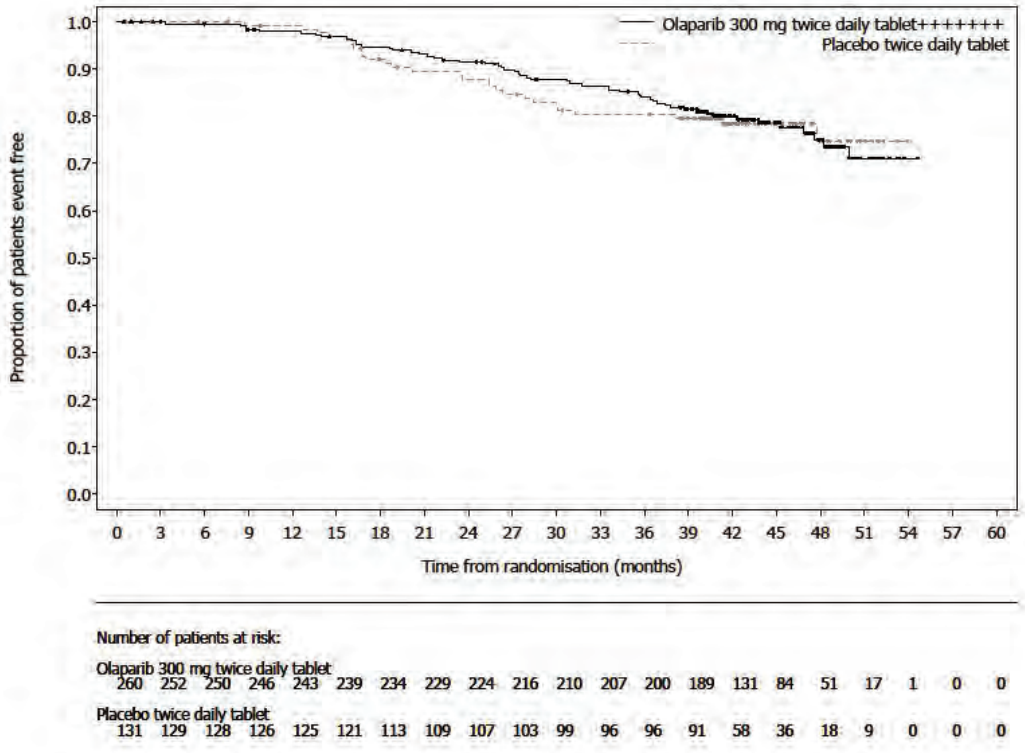


Figure 2 SOLO1: Kaplan-Meier plot of OS in newly diagnosed patients with *BRCA1/2m* advanced ovarian cancer (21% maturity)



Consistent results were observed in the subgroups of patients by evidence of the disease at study entry. Patients with CR defined by the investigator had HR 0.34 (95% CI 0.24–0.47); median PFS not reached on olaparib vs 15.3 months on placebo. At 24 and 36 months, respectively, 68% and 45% patients remained in CR in the olaparib arm, and 34% and 22% of patients in the placebo arm. Patients with PR at study entry had PFS HR 0.31 (95% CI 0.18, 0.52; median PFS 30.9 months on olaparib vs 8.4 months on placebo). Patients with PR at study entry either achieved CR (15% in olaparib arm and 4% in the placebo arm at 24 months, remained in CR at 36 months) or had further PR/stable disease (43% in olaparib arm and 15% in the placebo arm at 24 months; 17% in olaparib arm and 15% in placebo arm at 36 months). The proportion of patients who progressed within 6 months of the last dose of platinum-based chemotherapy was 3.5% for olaparib and 8.4% for placebo.

Maintenance treatment of platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer
SOLO2 Study

The safety and efficacy of olaparib as maintenance therapy were studied in a Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients with germline *BRCA1/2*-mutated PSR ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. The study compared the efficacy of Lynparza maintenance treatment (300 mg [2 x 150 mg tablets] twice daily) taken until progression with placebo treatment in 295 patients with high-grade serous or endometrioid PSR ovarian cancer (2:1 randomisation: 196 olaparib and 99 placebo) who were in response (CR or PR) following completion of platinum-containing chemotherapy.

Patients who have received two or more platinum-containing regimens and whose disease had recurred >6 months after completion of penultimate platinum-based chemotherapy were enrolled. Patients could not have received prior olaparib or other PARP inhibitor treatment. Patients could have received prior bevacizumab, except in the regimen immediately prior to randomisation.

All patients had evidence of g*BRCA1/2m* at baseline. Patients with *BRCA1/2* mutations were identified either from germline testing in blood via a local test or by central testing at Myriad or from testing a tumour sample using a local test. Large rearrangements in the *BRCA1/2* genes were detected in 4.7% (14/295) of the randomised patients.

Demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and placebo arms. Median age was 56 years in both arms. Ovarian cancer was the primary tumour in >80% of the patients. The most common histological type was serous (> 90%), endometrioid histology was reported in 6% of the patients. In the olaparib arm 55% of the patients had only 2 prior lines of treatment with 45% receiving 3 or more prior lines of treatment. In the placebo arm 61% of patients had received only 2 prior lines with 39% receiving 3 or more prior lines of treatment. Most patients were ECOG performance status 0 (81%), there are no data in patients with performance status 2 to 4. Platinum-free interval was >12 months in 60% and >6-12 months in 40% of the patients. Response to prior platinum chemotherapy was complete in 47% and partial in 53% of the patients. In the olaparib and placebo arms, 17% and 20% of patients had prior bevacizumab, respectively.

The primary endpoint was PFS determined by investigator assessment using RECIST 1.1. Secondary efficacy endpoints included PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; and HRQoL.

The study met its primary objective demonstrating a statistically significant improvement in investigator assessed PFS for olaparib compared with placebo with a HR of 0.30 (95% CI 0.22-0.41; p<0.0001; median 19.1 months olaparib vs 5.5 months placebo). The investigator assessment of PFS was supported with a blinded independent central radiological review of PFS (HR 0.25; 95% CI 0.18-0.35; p<0.0001; median 30.2 months for olaparib and 5.5 months placebo). At 2 years, 43% olaparib-treated patients remained progression free compared with only 15% placebo-treated patients.

A summary of the primary objective outcome for patients with g*BRCA1/2m* PSR ovarian cancer in SOLO2 is presented in Table 3 and Figure 3.

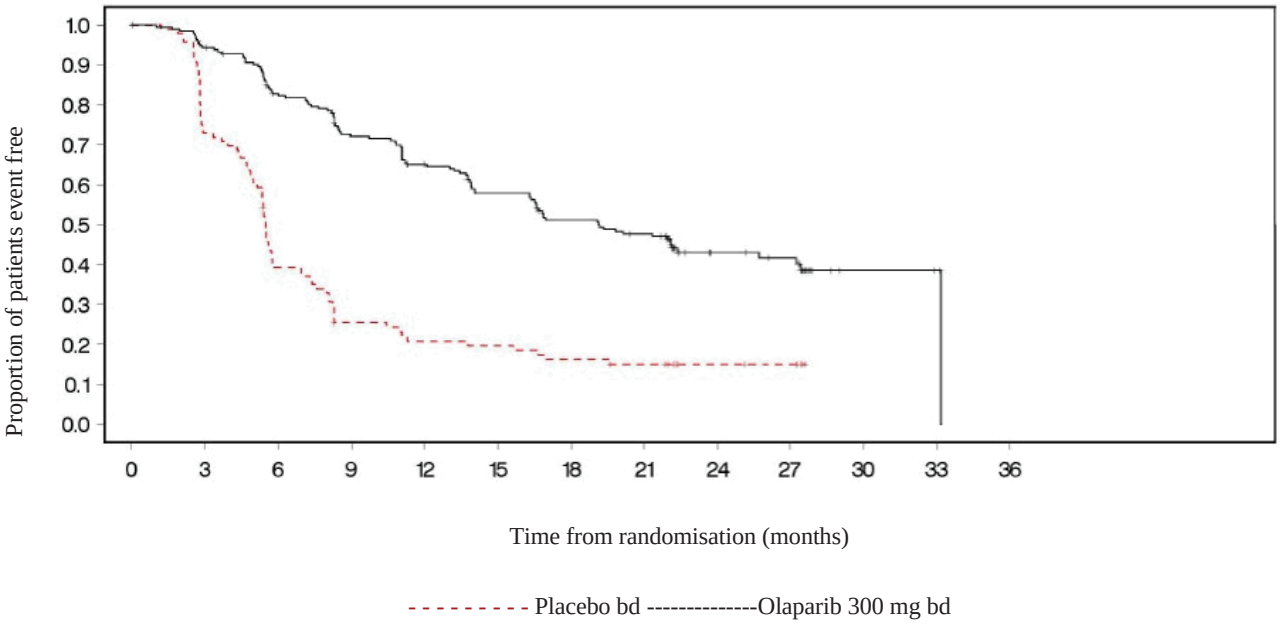
Table 3 Summary of primary objective outcome for patients with g*BRCA1/2m* PSR ovarian cancer in SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	**Placebo**
PFS (63% maturity)		
Number of events: Total number of patients (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Median time (months) (95% CI)	19.1 (16.3-25.7)	5.5 (5.2-5.8)
HR (95% CI) [a]	0.30 (0.22-0.41)	
P value (2-sided)	p<0.0001	

[a] HR= Hazard Ratio. A value <1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazard model including response to previous platinum chemotherapy (CR or PR), and time to disease progression (>6-12 months and >12 months) in the penultimate platinum-based chemotherapy as covariates.

bd Twice daily; PFS progression-free survival; CI confidence interval

Figure 3 SOLO2: Kaplan-Meier plot of PFS in patients with g*BRCA1/2m* PSR ovarian cancer (63% maturity - investigator assessment)



Number of patients at risk:

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

bd Twice daily; PFS Progression free survival

At the final analysis of OS (61% maturity) the HR was 0.74 (95% CI 0.54-1.00; p=0.0537; median 51.7 months for olaparib vs 38.8 months for placebo) which did not reach statistical significance. The secondary endpoints TFST and PFS2 demonstrated a persistent and statistically significant improvement for olaparib compared with placebo. Results for OS, TFST and PFS2 are presented in Table 4 and Figure 4.

Table 4 Summary of key secondary objective outcomes for patients with g*BRCA1/2m* PSR ovarian cancer in SOLO2

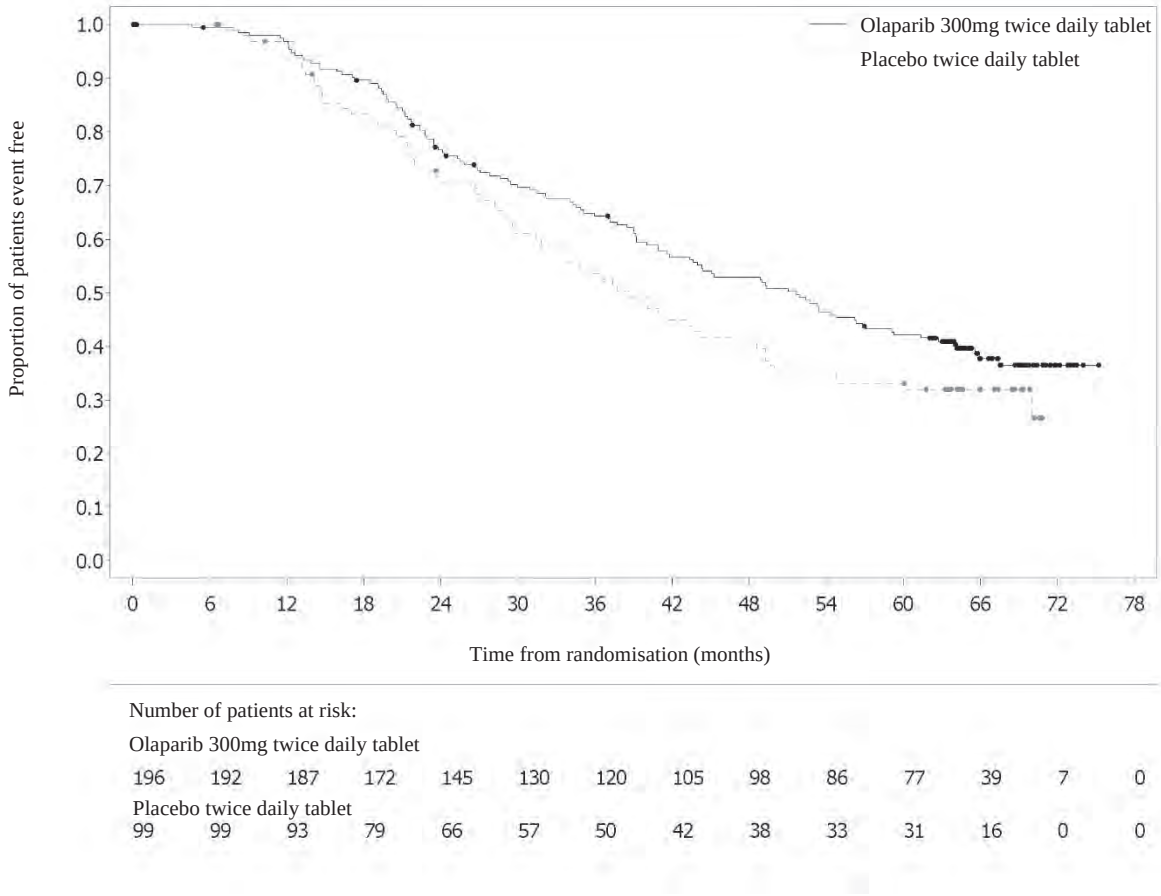
	Olaparib 300 mg tablet bd	**Placebo**
OS (61% maturity)		
Number of events: Total number of patients (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Median time (95% CI), months	51.7 (41.5, 59.1)	38.8 (31.4, 48.6)
HR (95% CI) [a]	0.74 (0.54-1.00)	
P value (2-sided)	p=0.0537	
TFST (71% maturity)		
Number of events: Total number of patients (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Median time (months) (95% CI)	27.4 (22.6-31.1)	7.2 (6.3-8.5)
HR (95% CI) [a]	0.37 (0.28-0.48)	
P value* (2-sided)	p<0.0001	
PFS2 (40% maturity)		
Number of events: Total number of patients (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Median time (months) (95% CI)	NR (24.1-NR)	18.4 (15.4-22.8)
HR (95% CI) [a]	0.50 (0.34-0.72)	
P value (2-sided)	p=0.0002	

* Not controlled for multiplicity.

[a] HR= Hazard Ratio. A value <1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazard model including response to previous platinum chemotherapy (CR or PR), and time to disease progression (>6-12 months and >12 months) in the penultimate platinum-based chemotherapy as covariates.

bd Twice daily; NR not reached; CI confidence interval; PFS2 time from randomisation to second progression or death; TFST Time from randomisation to start of first subsequent therapy or death.

Figure 4 SOLO2: Kaplan-Meier plot of OS in patients with g*BRCA1/2m* PSR ovarian cancer (61% maturity)



Among the patients entering the trial with measurable disease (target lesions at baseline), an objective response rate of 41% was achieved in the Lynparza arm versus 17% on placebo. Of patients treated with Lynparza, who entered the study with evidence of disease (target or non-target lesions at baseline), 15.0% experienced complete response compared with 9.1% of patients on placebo.

At the time of the analysis of PFS the median duration of treatment was 19.4 months for olaparib and 5.6 months for placebo. The majority of patients remained on the 300 mg bd starting dose of olaparib. The incidence of dose interruptions, reductions, discontinuations due to an adverse event was 45.1%, 25.1% and 10.8%, respectively. Dose interruptions occurred most frequently in the first 3 months and dose reductions in the first 3-6 months of treatment. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption or dose reduction were anaemia, nausea and vomiting.

Patient-reported outcome (PRO) data indicate no difference for the olaparib-treated patients as compared to placebo as assessed by the change from baseline in the TOI of the FACT-O.

Study 19 (D0810C00019)

The safety and efficacy of olaparib as a maintenance therapy in the treatment of PSR ovarian, including fallopian tube or primary peritoneal cancer patients, following treatment with two or more platinum-containing regimens, were studied in a large Phase II randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Study 19). The study compared the efficacy of Lynparza capsule maintenance treatment (400 mg [8 x 50 mg capsules] twice daily) taken until progression with placebo treatment in 265 (136 olaparib and 129 placebo) PSR high grade serous ovarian cancer patients who were in response (CR or PR) following completion of platinum-containing chemotherapy. The primary endpoint was PFS based on investigator assessment using RECIST 1.0. Secondary efficacy endpoints

included OS, disease control rate (DCR) defined as confirmed CR/PR + SD (stable disease), HRQoL and disease related symptoms. Exploratory analyses of TFST and TSST were also performed.

Patients whose disease had recurred >6 months after completion of penultimate platinum-based chemotherapy were enrolled. Enrolment did not require evidence of *BRCA1/2* mutation (*BRCA* mutation status for some patients was determined retrospectively). Patients could not have received prior olaparib or other PARP inhibitor treatment. Patients could have received prior bevacizumab, except in the regimen immediately prior to randomisation. Retreatment with olaparib was not permitted following progression on olaparib.

Patients with *BRCA1/2* mutations were identified either from germline testing in blood via a local test or by central testing at Myriad or from testing a tumour sample using a test performed by Foundation Medicine. Large rearrangements in the *BRCA1/2* genes were detected in 7.4% (10/136) of the randomised patients.

Demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and placebo arms. Median age was 59 years in both arms. Ovarian cancer was the primary tumour in 86% of the patients. In the olaparib arm 44% of the patients had only 2 prior lines of treatment with 56% receiving 3 or more prior lines of treatment. In the placebo arm 49% of patients had received only 2 prior lines with 51% receiving 3 or more prior lines of treatment. Most patients were ECOG performance status 0 (77%), there are no data in patients with performance status 2 to 4. Platinum-free interval was > 12 months in 60% and 6-12 months in 40% of the patients. Response to prior platinum chemotherapy was complete in 45% and partial in 55% of the patients. In the olaparib and placebo arms, 6% and 5% of patients had prior bevacizumab, respectively.

The study met its primary objective demonstrating a statistically significant improvement in PFS for olaparib compared with placebo in the overall population with a HR of 0.35 (95% CI 0.25-0.49; p<0.00001; median 8.4 months olaparib vs 4.8 months placebo). At the final OS analysis (data cut off [DCO] 9 May 2016) at 79% maturity, the hazard ratio comparing olaparib with placebo was 0.73 (95% CI 0.55-0.95; p=0.02138 [did not meet pre-specified significance level of <0.0095]; median 29.8 months olaparib versus 27.8 months placebo). In the olaparib-treated group, 23.5% (n=32/136) of patients remained on treatment for ≥2 years as compared with 3.9% (n=5/128) of the patients on placebo. Although patient numbers were limited, 13.2% (n=18/136) of the patients in the olaparib-treated group remained on treatment for ≥5 years as compared with 0.8% (n=1/128) in the placebo group.

Preplanned subgroup analysis identified patients with *BRCA1/2*-mutated ovarian cancer (n=136, 51.3%; including 20 patients identified with a somatic tumour *BRCA1/2* mutation) as the subgroup that derived the greatest clinical benefit from olaparib maintenance monotherapy. A benefit was also observed in patients with *BRCA1/2* wild-type/variants of uncertain significance (*BRCA1/2 wt*/VUS), although of a lesser magnitude. There was no strategy for multiple testing in place for the sub-group analyses.

A summary of the primary objective outcome for patients with *BRCA1/2*-mutated and *BRCA1/2 wt*/VUS PSR ovarian cancer in Study 19 is presented in Table 5 and for all patients in Study 19 in Table 5 and Figure 5.

Table 5 Summary of primary objective outcome for all patients and patients with *BRCA1/2*-mutated and *BRCA1/2 wt*/VUS PSR ovarian cancer in Study 19

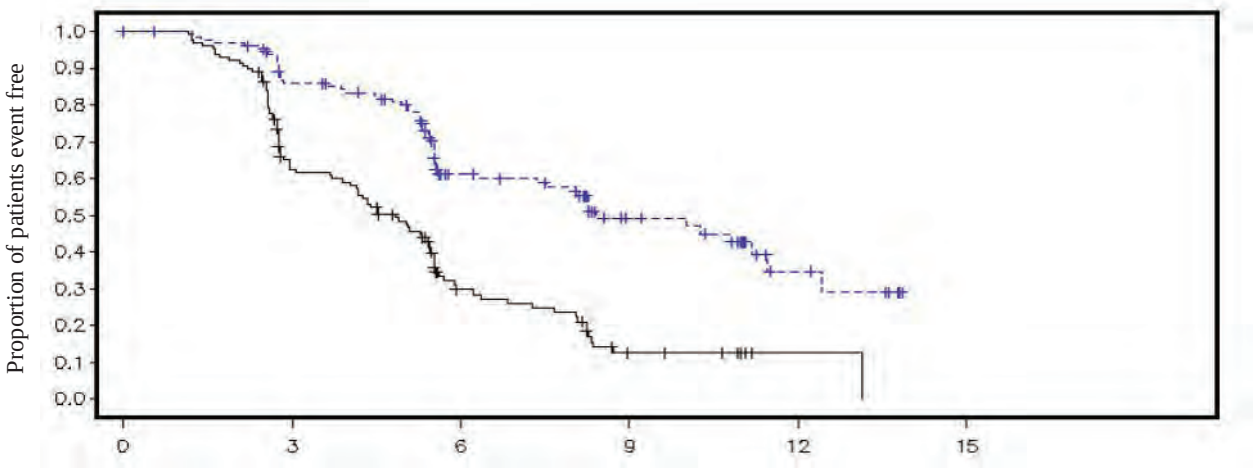
	All patients[a]		***BRCA1/2*-mutated**		***BRCA1/2 wt*/VUS**	
	Olaparib 400 mg capsule bd	**Placebo**	**Olaparib 400 mg capsule bd**	**Placebo**	**Olaparib 400 mg capsule bd**	**Placebo**
PFS – DCO 30 June 2010						
Number of events: Total number of patients (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Median time (months) (95% CI)	8.4 (7.4-11.5)	4.8 (4.0-5.5)	11.2 (8.3-NR)	4.3 (3.0-5.4)	7.4 (5.5-10.3)	5.5 (3.7-5.6)
HR (95% CI) [b]	0.35 (0.25-0.49)		0.18 (0.10–0.31)		0.54 (0.34-0.85)	
P value (2-sided)	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00745	

[a] All patients comprises of the following subgroups: *BRCA1/2*-mutated, *BRCA1/2 wt*/VUS and *BRCA1/2* status unknown (11 patients with status unknown, not shown as a separate subgroup in table).

[b] HR= Hazard Ratio. A value <1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.

bd Twice daily; PFS progression-free survival; DCO data cut off; CI confidence interval; NR not reached.

Figure 5 Study 19: Kaplan-Meier plot of PFS in the FAS (58% maturity - investigator assessment) DCO 30 June 2010



Number of patients at risk:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Placebo

bd Twice daily; DCO Data cut-off; FAS Full analysis set; PFS progression-free survival

A summary of key secondary objective outcomes for patients with *BRCA1/2*-mutated and *BRCA1/2 wt*/VUS PSR ovarian cancer in Study 19 is presented in Table 6 and for all patients in Study 19 in Table 6 and Figure 6.

Table 6 Summary of key secondary objective outcomes for all patients and patients with *BRCA1*/2-mutated and *BRCA1/2* wt/VUS PSR ovarian cancer in Study 19

	All patients[a]		***BRCA1/2*-mutated**		***BRCA1/2 wt*/VUS**	
	Olaparib 400 mg capsule bd	**Placebo**	**Olaparib 400 mg capsule bd**	**Placebo**	**Olaparib 400 mg capsule bd**	**Placebo**
OS - DCO 09 May 2016						
Number of events: Total number of patients (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) [c]	45:57 (79)	57:61 (93)
Median time (months) (95% CI)	29.8 (26.9-35.7)	27.8 (24.9-33.7)	34.9 (29.2-54.6)	30.2 (23.1-40.7)	24.5 (19.8-35.0)	26.6 (23.1-32.5)
HR (95% CI)[b]	0.73 (0.55–0.95)		0.62 (0.42–0.93)		0.84 (0.57-1.25)	
P value[*] (2-sided)	p=0.02138		p=0.02140		p=0.39749	
TFST – DCO 09 May 2016						
Number of events: Total number of patients (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Median time (months) (95% CI)	13.3 (11.3-15.7)	6.7 (5.7-8.2)	15.6 (11.9-28.2)	6.2 (5.3-9.2)	12.9 (7.8-15.3)	6.9 (5.7-9.3)
HR (95% CI)[b]	0.39 (0.30–0.52)		0.33 (0.22-0.49)		0.45 (0.30-0.66)	
P value[*] (2-sided)	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00006	

[*] There was no strategy for multiple testing in place for the sub-group analyses or for the all patients TFST.

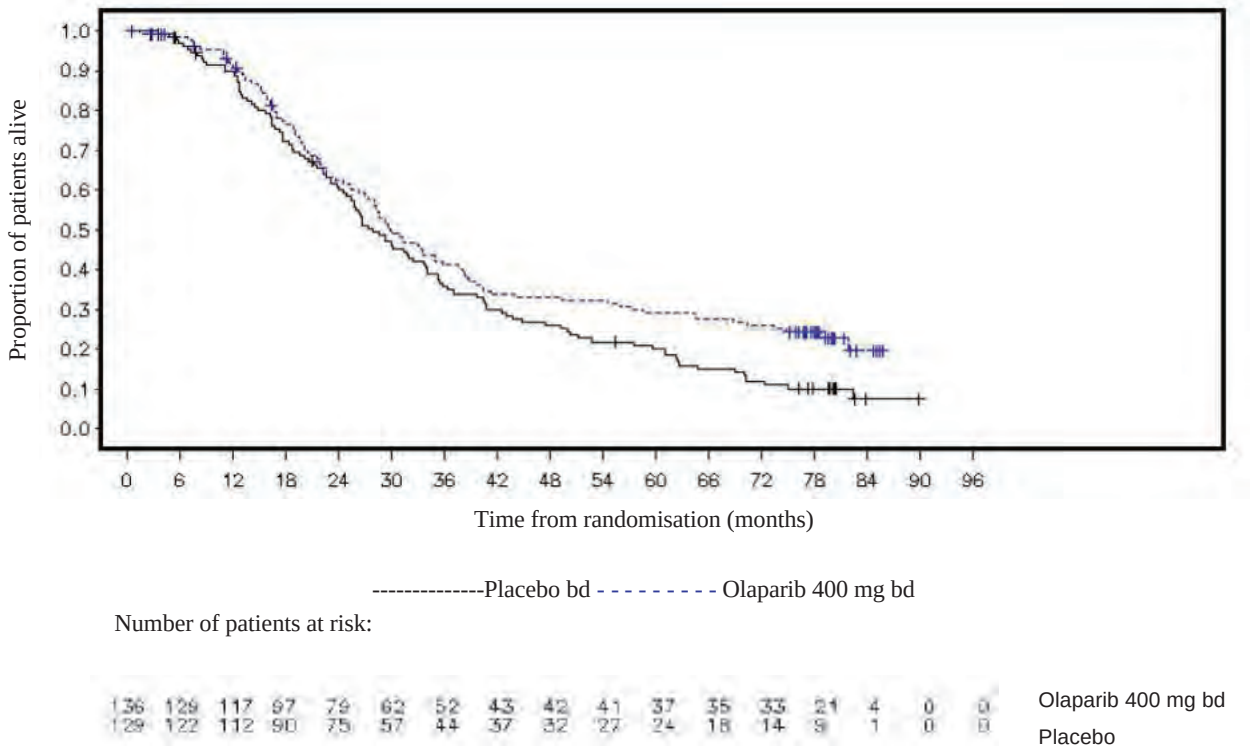
[a] All patients comprises of the following subgroups: *BRCA1/2*-mutated, *BRCA1/2 wt*/VUS and *BRCA1/2* status unknown (11 patients with status unknown, not shown as a separate subgroup in table).

[b] HR= Hazard Ratio. A value <1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.

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

bd Twice daily; OS Overall survival; DCO data cut off; CI confidence interval; TFST time from randomisation to start of first subsequent therapy or death.

Figure 6 Study 19: Kaplan Meier plot of OS in the FAS (79% maturity) DCO 09 May 2016



bd Twice daily; DCO Data cut off; FAS Full analysis set; OS Overall survival

At the time of the analysis of PFS the median duration of treatment was 8 months for olaparib and 4 months for placebo. The majority of patients remained on the 400 mg bd starting dose of olaparib. The incidence of dose interruptions, reductions and discontinuations due to an adverse event was 34.6%, 25.7% and 5.9%, respectively. Dose interruptions and reductions occurred most frequently in the first 3 months of treatment. The most frequent adverse reactions leading to dose interruption or dose reduction were nausea, anaemia, vomiting, neutropenia and fatigue. The incidence of anaemia adverse reactions was 22.8% (CTCAE grade ≥3 7.4%).

Patient-reported outcome (PRO) data indicate no difference for the olaparib-treated patients as compared to placebo as measured by improvement and worsening rates in the TOI and FACT-O total.

First-line maintenance treatment of HRD positive advanced ovarian cancer

PAOLA-1 Study

PAOLA-1 was a Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial that compared the efficacy and safety of Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablets] twice daily) in combination with bevacizumab (15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion) versus placebo plus bevacizumab for the maintenance treatment of advanced (FIGO Stage III-IV) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer following first-line platinum-based chemotherapy and bevacizumab. Treatment with bevacizumab was for a total of up to 15 months/22 cycles, including the period given with chemotherapy and given as maintenance.

The study randomised 806 patients (2:1 randomisation: 537 olaparib/bevacizumab: 269 placebo/bevacizumab) who had no evidence of disease (NED) due to complete surgical resection, or who were in complete response (CR), or partial response (PR) following completion of first-line platinum-containing chemotherapy and bevacizumab. Patients had completed a minimum of 4 and a maximum of 9 cycles, with the majority (63%) having received 6 cycles of first line platinum-taxane based chemotherapy, including a minimum of 2 cycles of bevacizumab in combination with the 3 last cycles of chemotherapy. The median number of bevacizumab cycles prior to randomisation was 5.

Patients were stratified by first-line treatment outcome (timing and outcome of cytoreductive surgery and response to platinum-based chemotherapy) and t*BRCAm* status, determined by prospective local testing. Patients continued bevacizumab in the maintenance setting and started treatment with Lynparza after a minimum of 3 weeks and up to a maximum of 9 weeks following completion of their last dose of chemotherapy. Treatment with Lynparza was continued until progression of the underlying disease, unacceptable toxicity or for up to 2 years. Patients who in the opinion of the treating physician could derive further benefit from continuous treatment could be treated beyond 2 years.

Demographic and baseline characteristics were balanced between both arms in the ITT population and in the biomarker-defined sub-groups by t*BRCA*m (prospectively and retrospectively defined), GIS and HRD status (defined in this study by a combination of both biomarkers). The median age of patients was 61 years overall. Most patients in both arms were ECOG performance status 0 (70%). Ovarian cancer was the primary tumour in 86% of the patients. The most common histological type was serous (96%) and endometrioid histology was reported in 2% of the patients. Most patients were diagnosed in FIGO stage IIIC (63%). All patients had received first-line platinum-based therapy and bevacizumab. Patients were not restricted by the surgical outcome with 63% having complete cytoreduction at initial or interval debulking surgery and 37% having residual macroscopic disease. Thirty percent (30%) of patients in both arms were t*BRCA*m at screening. Demographic and baseline characteristics in the biomarker sub-groups were consistent with those in the ITT population. In the HRD-positive subgroup, 65% of patients had complete cytoreduction and 35% of patients had residual macroscopic disease. In the overall patient population enrolled, 30% of patients in both arms were t*BRCA*m (deleterious/pathogenic mutation) at screening by local testing and for 4% of patients the *BRCA*m status was unknown. Retrospective analysis of available clinical samples was conducted in 97% of patients to confirm t*BRCA*m status and investigate genomic instability score as described above. Among non-t*BRCA*m patients, 29% (19% of the overall population) had positive GIS pre-defined in this study as composite score ≥42. When t*BRCA*m status and positive GIS were combined, patients with HRD-positive, HRD-negative and HRD unknown status in their tumours represented 48%, 34% and 18% of the overall patient population.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS), defined as time from randomisation to progression determined by investigator assessment using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, or death. Secondary efficacy endpoints included time from randomisation to second progression or death (PFS2), overall survival (OS), time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death (TFST) and health related quality of life (HRQoL). Patients had RECIST 1.1 tumour assessments at baseline and every 24 weeks (CT/MRI at 12 weeks if clinical or CA 125 progression) for up to 42 months or until objective radiological disease progression.

The study met its primary end-point in the ITT population demonstrating a statistically significant improvement in investigator assessed PFS for olaparib/bevacizumab compared to placebo/bevacizumab (HR 0.59, 95% CI 0.49-0.72, p<0.0001 with a median of 22.1 months for olaparib/bevacizumab vs 16.6 months for placebo/bevacizumab). This was consistent with a BICR analysis of PFS. However, patients defined as biomarker-positive (t*BRCA*m, GIS, HRD status positive defined as t*BRCA*m and/or GIS positive) derived most of the benefit.

Final analysis of PFS2 (DCO 22 March 2020, 53% maturity) in the overall population was statistically significant (HR 0.78, 95% CI 0.64-0.95, p=0.0125 with a median of 36.5 months for olaparib/ bevacizumab vs 32.6 months for placebo/bevacizumab). Overall survival data were immature in the overall population and biomarker subgroups. Sixty percent (60%) of patients in the olaparib/ bevacizumab arm and 74% in the placebo/bevacizumab arm received subsequent therapy and of these patients, 20% and 47% in the olaparib/bevacizumab and placebo/bevacizumab arms, respectively, received a PARP inhibitor.

In the t*BRCA*m as randomised subgroup (241/806 patients) median PFS for the olaparib/bevacizumab arm was 37.2 months vs 22.0 months for the placebo/bevacizumab arm (HR=0.34, 95% CI 0.23, 0.51) and for OS (DCO 22 March 2020) the HR was 0.68 (95% CI 0.40, 1.19).

Efficacy results in other biomarkers subgroup analyses based on retrospectively analysed tumour samples are presented in Table 7.

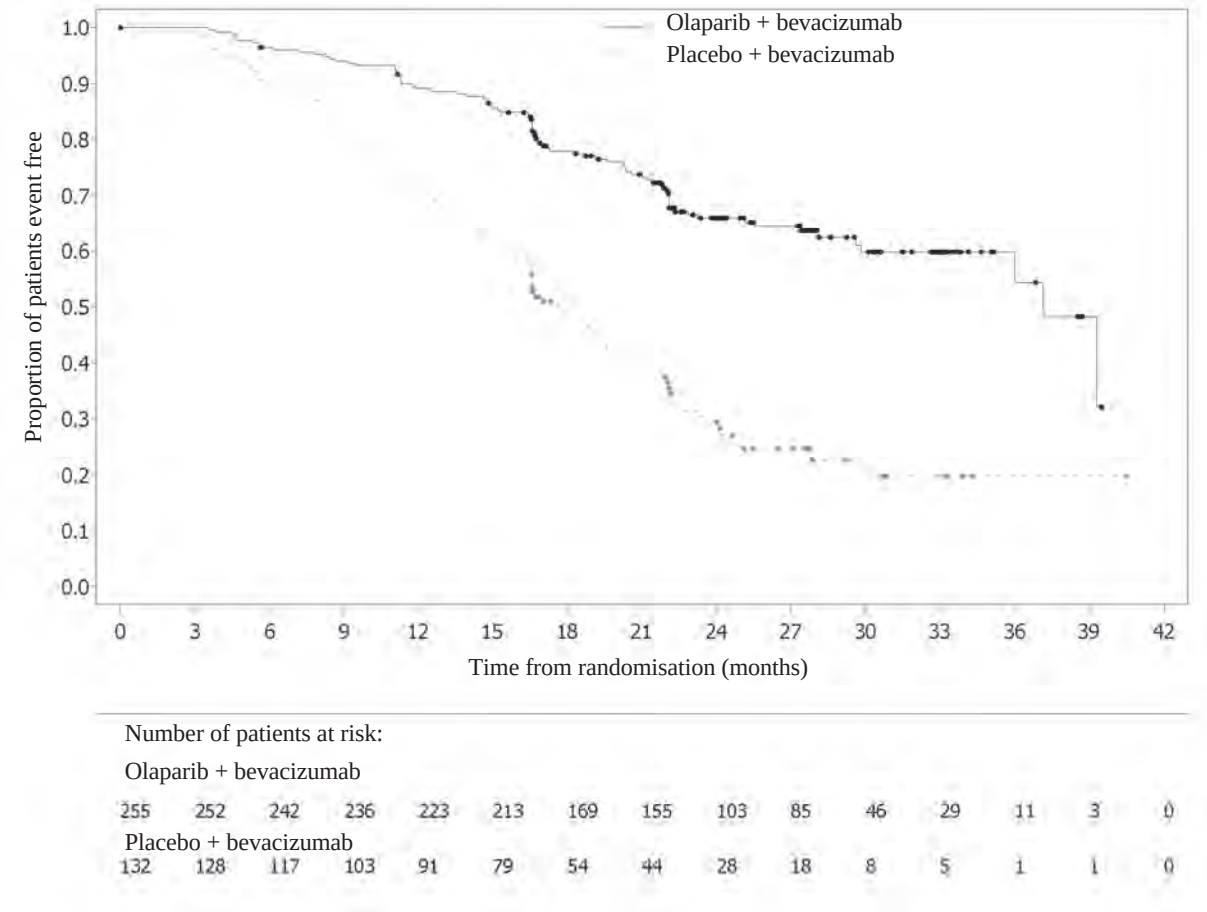
Table 7 Summary of key efficacy findings for patients with homologous recombination deficiency (HRD) positive status defined by either t*BRCA*m and/or GIS in advanced ovarian cancer patients in PAOLA-1

	t*BRCAm*[*, c] (n=235)		GIS positive[*, d] (n=152)		HRD positive[*] (n=387)	
	Olaparib/ bevacizumab	**Placebo/ bevacizumab**	**Olaparib/ bevacizumab**	**Placebo/ bevacizumab**	**Olaparib/ bevacizumab**	**Placebo/ bevacizumab**
PFS, investigator assessment (46% maturity) DCO 22 March 2019[a]						
Number of events: Total number of patients (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Median time (months)	37.2	18.8	28.1	16.6	37.2	17.7
HR (95%) CI[b]	0.28 (0.19, 0.42)		0.43 (0.28, 0.66)		0.33 (0.25, 0.45)	
PFS2, investigator assessment (40% maturity) DCO 22 March 2020						
Number of events: Total number of patients (%)	44/158 (28)	37/77 (48)	41/97 (42)	33/55 (60)	85/255 (33)	70/132 (53)
Median time (months)	NR	42.2	50.3	30.1	50.3	35.4
HR (95%) CI[b]	0.53 (0.34, 0.82)		0.60 (0.38, 0.96)		0.56 (0.41, 0.77)	
Interim OS (27% maturity) DCO 22 March 2020						
Number of events: Total number of patients (%)	31/158 (20)	23/77 (30)	30/97 (31)	19/55 (35)	61/255 (24)	42/132 (32)
Median time (months)	NR	NR	NR	45.8	NR	NR

HR (95%) CI[b]	0.61 (0.36, 1.06)	0.84(0.48, 1.52)	0.70 (0.47, 1.04)

* Pre-planned subgroup
[a] Based on Kaplan-Meier estimates, the proportion of patients that were progression free at 12 and 24 months were 89% and 66% for olaparib/bevacizumab versus 71% and 29% for placebo/bevacizumab.
[b] A value <1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazards model stratified by first line treatment outcome at screening and screening laboratory t*BRCA* status.
[c] t*BRCA*m status by Myriad
[d] Genomic instability score (GIS) by Myriad ≥42 (pre-specified cut-off)
CI Confidence interval; HR Hazard ratio; NR not reached

Figure 7 PAOLA-1: Kaplan-Meier plot of PFS for patients with advanced ovarian cancer defined as HRD positive in PAOLA-1 (46% maturity - investigator assessment)



Adjuvant treatment of BRCA-mutated high risk early breast cancer
OlympiA

The safety and efficacy of olaparib as adjuvant treatment in patients with germline BRCA1/2 mutations and HER2-negative high risk early breast cancer who had completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy was studied in a Phase III randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicentre study (OlympiA). Patients were required to have completed at least 6 cycles of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy containing anthracyclines, taxanes or both. Prior platinum for previous cancer (e.g. ovarian) or as adjuvant or neoadjuvant treatment for breast cancer was allowed. High risk early breast cancer patients were defined as follows:

- patients who have received prior neoadjuvant chemotherapy (both TNBC and hormone receptor positive patients, ER and/or PgR positive) must have had residual invasive cancer in

the breast and/or the resected lymph nodes (non-pCR) and additionally hormone receptor (HR) positive patients must have had a CPS&EG score of ≥3.

- patients who have received prior adjuvant chemotherapy: triple negative breast cancer (TNBC) patients must have had node positive disease or node negative disease with a ≥pT2 primary tumor; HR positive, HER2-negative patients must have had ≥4 pathologically confirmed positive lymph nodes.

Patients were randomised (1:1) to either olaparib 300 mg (2 x 150 mg tablets) twice daily (n=921) or placebo (n=915). Randomisation was stratified by hormone receptor status (HR positive/ HER2 negative versus TNBC), by prior neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, and by prior platinum use for breast cancer (yes versus no). Treatment was continued for up to 1 year, or until disease recurrence, or unacceptable toxicity. Patients with HR positive tumours also received endocrine therapy.

The primary end-point was invasive disease free survival (IDFS), defined as the time from randomisation to date of first recurrence, where recurrence is defined as loco-regional, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, new cancer or death from any cause. Secondary objectives included OS, distant disease free survival (DDFS, defined as the time from randomisation until evidence of first distant recurrence of breast cancer), the incidence of new primary contralateral breast cancers (invasive and non-invasive), new primary ovarian cancer, new primary fallopian tube cancer and new primary peritoneal cancer, and patient reported outcomes using the FACIT-Fatigue and EORTC QLQ-C30 questionnaires.

Central testing at Myriad or local g*BRCA* testing, if available, was used to establish study eligibility. Patients enrolled based on local g*BRCA* test results provided a sample for retrospective confirmatory testing (excluding patients enrolled in China). Out of 1836 patients enrolled into OlympiA, 1539 were confirmed as g*BRCA*m by central testing, either prospectively or retrospectively.

Demographic and baseline characteristics were well balanced between arms. The median age was 42 years. Sixty-seven percent (67%) of patients were White, 29% Asian and 2.6% Black. Two patients (0.2%) in the olaparib arm and four patients (0.4%) in the placebo arm were male. Sixty-one percent (61%) of patients were pre-menopausal. Eighty-nine percent (89%) of patients were ECOG performance status 0 and 11% ECOG PS 1. Eighty-two percent (82%) of patients had TNBC and 18% had HR positive disease. Fifty percent (50%) of patients had received prior neoadjuvant and 50% received prior adjuvant chemotherapy. Ninety-four percent (94%) of patients received anthracycline and taxane. Twenty-six (26%) of patients overall had received prior platinum for breast cancer.

The study met its primary end-point demonstrating a statistically significant and clinically meaningful improvement in IDFS in the olaparib arm compared with the placebo arm. Two hundred and eighty-four (284) patients had IDFS events, this represented 12% of patients in the olaparib arm (distant 8%, local/regional 1.4%, contralateral invasive breast cancer 0.9%, non-breast second primary malignancies 1.2%, death 0.2%) and 20% of patients in the placebo arm (distant 13%, local/regional 2.7%, contralateral invasive breast cancer 1.3%, non-breast second primary malignancies 2.3%, death 0%). A statistically significant and clinically meaningful improvement in DDFS in the olaparib arm compared with the placebo arm was also observed. Interim overall survival (8% maturity) did not meet statistical significance. Efficacy results in the FAS are presented in Table 8 and Figures 8, 9 and 10, and for the subgroups by stratification factors in Table 9.

Table 8 Efficacy results for adjuvant treatment of patients with *BRCA*-mutated early breast cancer in OlympiA

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS		
Number of events/total number of patients (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (99.5% CI) [a,]	0.58 (0.41, 0.82)	
p-value (2-sided) [b]	0.0000073	
Percentage of patients invasive disease free at 3 years [c]	86	77
DDFS		
Number of events/total number of patients (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (99.5% CI) [a]	0.57 (0.39, 0.83)	
p-value (2-sided) [b]	0.0000257	
Percentage (95% CI) of patients distant disease free at 3 years [c]	88	80
OS (8% maturity)		
Number of events/total number of patients (%)	59/921 (6)	86/915 (9)
HR (99% CI) [a]	0.68 (0.44, 1.05)	
p-value (2-sided) [b]	0.0236	
Percentage (95% CI) of patients alive at 3 years [c]	92	88

[a] Based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm.

b p-value from a stratified log-rank test.

c Percentages are calculated using KM estimates.

bd = twice daily; CI = confidence interval; DDFS = distant disease free survival; IDFS = invasive disease free survival; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival.

Figure 8 Kaplan-Meier plot of IDFS for adjuvant treatment of patients with *BRCA*-mutated high risk early breast cancer in OlympiA

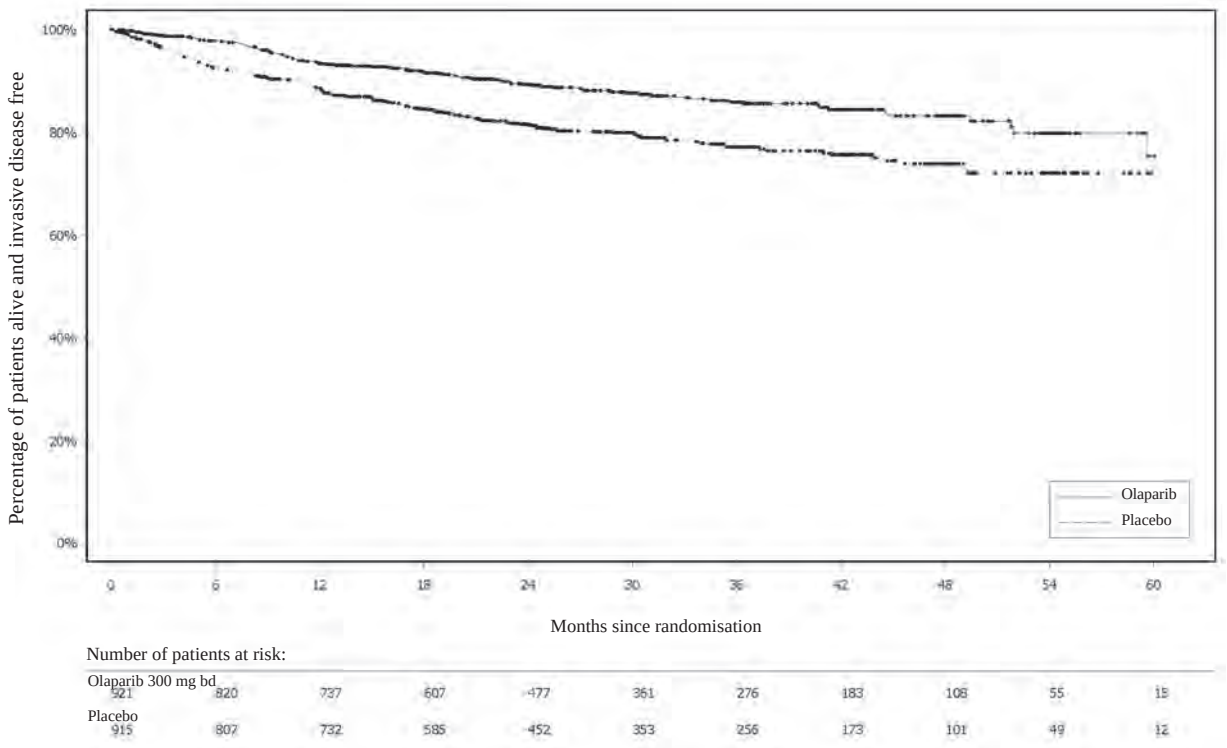
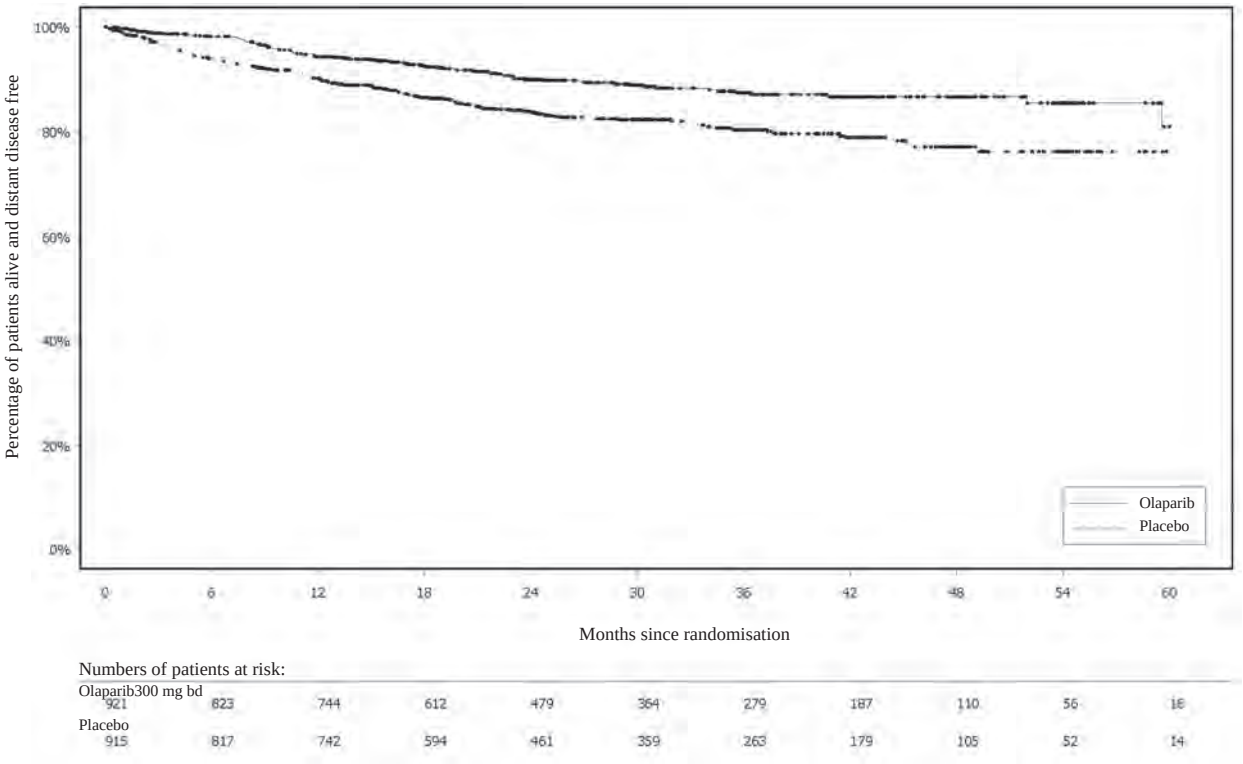


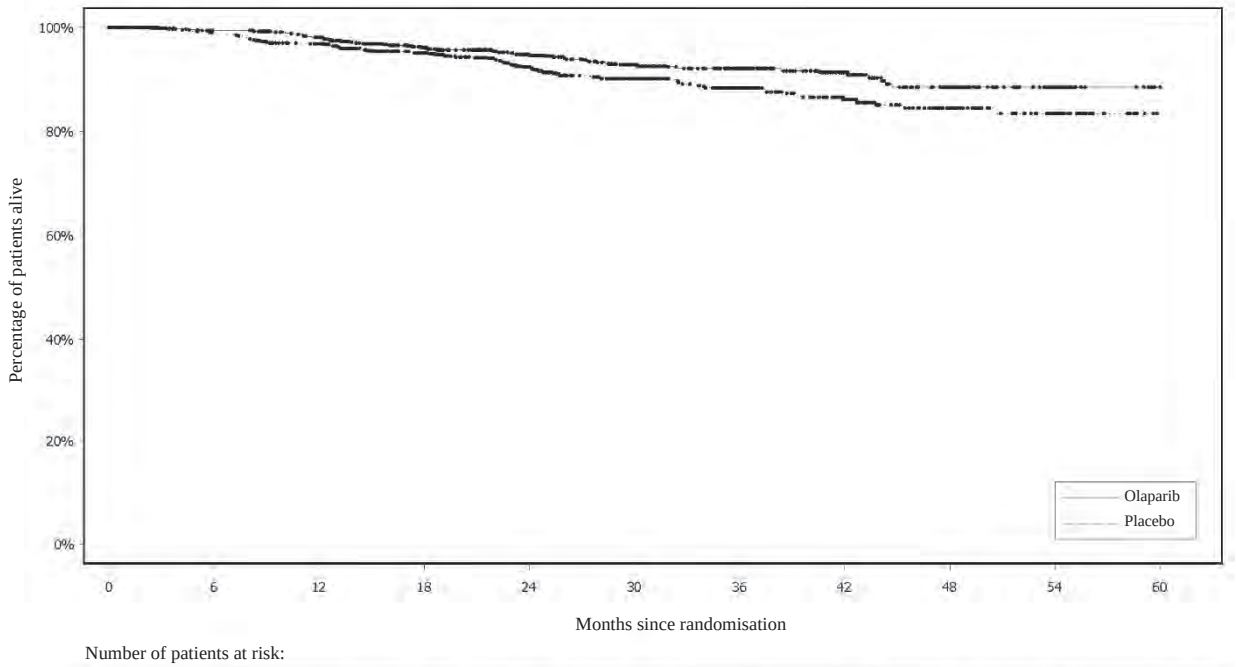
Figure 9 Kaplan-Meier plot of DDFS for adjuvant treatment of patients with *BRCA*-mutated high risk early breast cancer in OlympiA



Numbers of patients at risk:

Olaparib300 mg bd	921	823	744	612	479	364	279	187	110	56	18
Placebo	915	817	742	594	461	359	263	179	105	52	14

Figure 10 Kaplan-Meier plot of OS for adjuvant treatment of patients with *BRCA*-mutated high risk early breast cancer in OlympiA



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg bd	921	856	801	659	531	400	310	205	119	60	19
Placebo	915	864	801	659	516	397	292	199	116	57	15

Table 9 IDFS by subgroup in HER2-negative high risk early breast cancer patients with a *BRCA* mutation in OlympiA

	Number of IDFS events/total number of patients (%)		HR (95% CI) [a]	Percentage of patients invasive disease free at 3 years [b]	
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)		Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
Hormone receptor status					
HR+/HER2-	19/168 (11)	25/157 (16)	0.70 (0.38, 1.27)	84	77
TNBC	87/751 (12)	153/758 (20)	0.56 (0.43,0.73)	86	77
Prior neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy					
Adjuvant	36/461 (8)	61/455 (13)	0.60 (0.39, 0.90)	89	85
Neoadjuvant	70/460 (15)	117/460 (25)	0.56 (0.41, 0.75)	83	68
Prior platinum					
Yes	34/247 (14)	43/239 (18)	0.77 (0.49, 1.21)	82	77
No	72/674 (11)	135/676 (20)	0.52 (0.39, 0.69)	87	77

[a] Based on the stratified Cox's Proportional Hazards Model, <1 indicates a lower risk with olaparib compared with placebo arm.

[b] Percentages are calculated using KM estimates

bd = twice daily; CI = confidence interval; IDFS = invasive disease free survival; KM = Kaplan-Meier.

The patient reported outcome assessments included the FACIT-fatigue (to assess fatigue and its impact upon daily activities and function) and the EORTC QLQ-C30 (to assess global health status/QoL, functioning and GI symptoms) which were completed at baseline prior to randomisation and every 6 months after randomisation for a period of 2 years. A 3-point difference in FACIT-fatigue score and a 10-point difference in EORTC QLQ-C30 scores were considered clinically meaningful. Patient reported outcome data indicate no clinically meaningful differences among olaparib-treated patients as compared to placebo when measured using FACIT-Fatigue and EORTC QLQ-C30 global health status/QoL and functioning scales. Olaparib-treated patients had worse EORTC QLQ-C30 nausea/vomiting scores during the initial assessments (at 6 and 12 months) which returned to baseline levels and were comparable to placebo-treated patients at the later assessments (18 and 24 months).

VIOLETTE

VIOLETTE was a Phase II, open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of agents targeting DNA damage repair in combination with olaparib versus olaparib monotherapy in the treatment of second or third line metastatic TNBC patients stratified by alterations in HRR-related genes (including *BRCA1/2*). All patients must have received treatment with an anthracycline and/or taxane unless contraindicated, in either the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting. Prior therapy with platinum for metastatic breast cancer was allowed provided there was been no evidence of disease progression during platinum treatment.

All patients provided a tumour sample from either primary tumour or metastatic biopsy for tissue-based HRR gene panel testing. The tumour sample was prospectively tested for mutations in 15 pre-specified HRR genes. If the tumour test results indicated that the patient had a qualifying mutation in *BRCA1* or *BRCA2*, the patient was eligible for olaparib monotherapy (stratum A).

Thirty six patients with t*BRCAm* were enrolled to the olaparib monotherapy arm. Confirmed responses were reported in 11 of 33 patients receiving olaparib monotherapy (ORR, 33% CI 18-52%); median PFS was 6.1 months (95% CI, 5.1 to 8.9 months) . Four patients had somatic *BRCAm* tumours and 2 of 4 (50%) had confirmed responses on olaparib.

gBRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer
OlympiAD (Study D0819C00003)

The safety and efficacy of olaparib in patients with g*BRCA1/2*-mutations who had HER2-negative metastatic breast cancer were studied in a Phase III randomised, open-label, controlled trial (OlympiAD). In this study 302 patients with a documented deleterious or suspected deleterious g*BRCA* mutation were randomised 2:1 to receive either Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablets] twice daily) or physician's choice of chemotherapy (capecitabine 42%, eribulin 35%, or vinorelbine 17%) until progression or unacceptable toxicity. Patients with *BRCA1/2* mutations were identified from germline testing in blood via a local test or by central testing at Myriad. Patients were stratified based on: receipt of prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer (yes/no), hormone receptor (HR) positive vs triple negative (TNBC), prior platinum treatment for breast cancer (yes/no). The primary endpoint was PFS assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST 1.1. Secondary endpoints included PFS2, OS, objective response rate (ORR) and HRQoL.

Patients must have received treatment with an anthracycline unless contraindicated and a taxane in either a (neo)adjuvant or metastatic setting. Patients with HR+ (ER and/or PgR positive) tumours must have received and progressed on at least one endocrine therapy (adjuvant or metastatic) or had disease that the treating physician believed to be inappropriate for endocrine therapy. Prior therapy with platinum was allowed in the metastatic setting provided there had been no evidence of disease progression during platinum treatment and in the (neo)adjuvant setting provided the last dose was received at least 12 months prior to randomisation. No previous treatment with a PARP inhibitor, including olaparib, was permitted.

Demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and comparator arms (see Table 10).

Table 10 Patient demographic and baseline characteristics in OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	**Chemotherapy n=97**
Age - year (median)	44	45
Gender (%)		
Female	200 (98)	95 (98)
Male	5 (2)	2 (2)
Race (%)		
White	134 (65)	63 (65)
Asian	66 (32)	28 (29)
Other	5 (2)	6 (6)
ECOG performance status (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)

Overall disease classification		
Metastatic	205 (100)	97 (100)
Locally advanced	0	0
New metastatic breast cancer (%)	26 (13)	12 (12)
Hormone receptor status (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
g*BRCA* mutation type (%)		
g*BRCA1*	117 (57)	51 (53)
g*BRCA2*	84 (41)	46 (47)
g*BRCA1* and g*BRCA2*	4 (2)	0
≥2 Metastatic sites (%)	159 (78)	72 (74)
Location of the metastasis (%)		
Bone only	16 (8)	6 (6)
Other	189 (92)	91 (94)
Measurable disease by BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Progressive disease at time of randomization (%)	159 (78)	73 (75)
Tumour grade at diagnosis		
Well differentiated (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderately differentiated (G2)	52 (25)	23 (24)
Poorly differentiated (G3)	108 (53)	55 (57)
Undifferentiated (G4)	4 (2)	0
Unassessable (GX)	27 (13)	15 (16)
Missing	9 (4)	2 (2)
Number of prior lines of chemotherapy for metastatic breast cancer (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Previous platinum-based therapy (%)	55 (27)	21 (22)
in (neo)adjuvant setting only	12 (6)	6 (6)
metastatic setting only	40 (20)	14 (14)
in (neo)adjuvant and metastatic setting	3 (1)	1 (1)
Previous anthracycline treatment		
in (neo) adjuvant setting	169 (82)	76 (78)
metastatic setting	41 (20)	16 (17)
Previous taxane treatment		
in (neo)adjuvant setting	146 (71)	66 (68)
metastatic setting	107 (52)	41 (42)
Previous anthracycline and taxane treatment	204 (99.5)	96 (99)

As subsequent therapy, 0.5% and 8% of patients received a PARP inhibitor in the treatment and comparator arms, respectively; 29% and 42% of patients, respectively, received subsequent platinum therapy.

A statistically significant improvement in PFS, the primary efficacy outcome, was demonstrated for olaparib-treated patients compared with those in the comparator arm (see Table 11 and Figure 11).

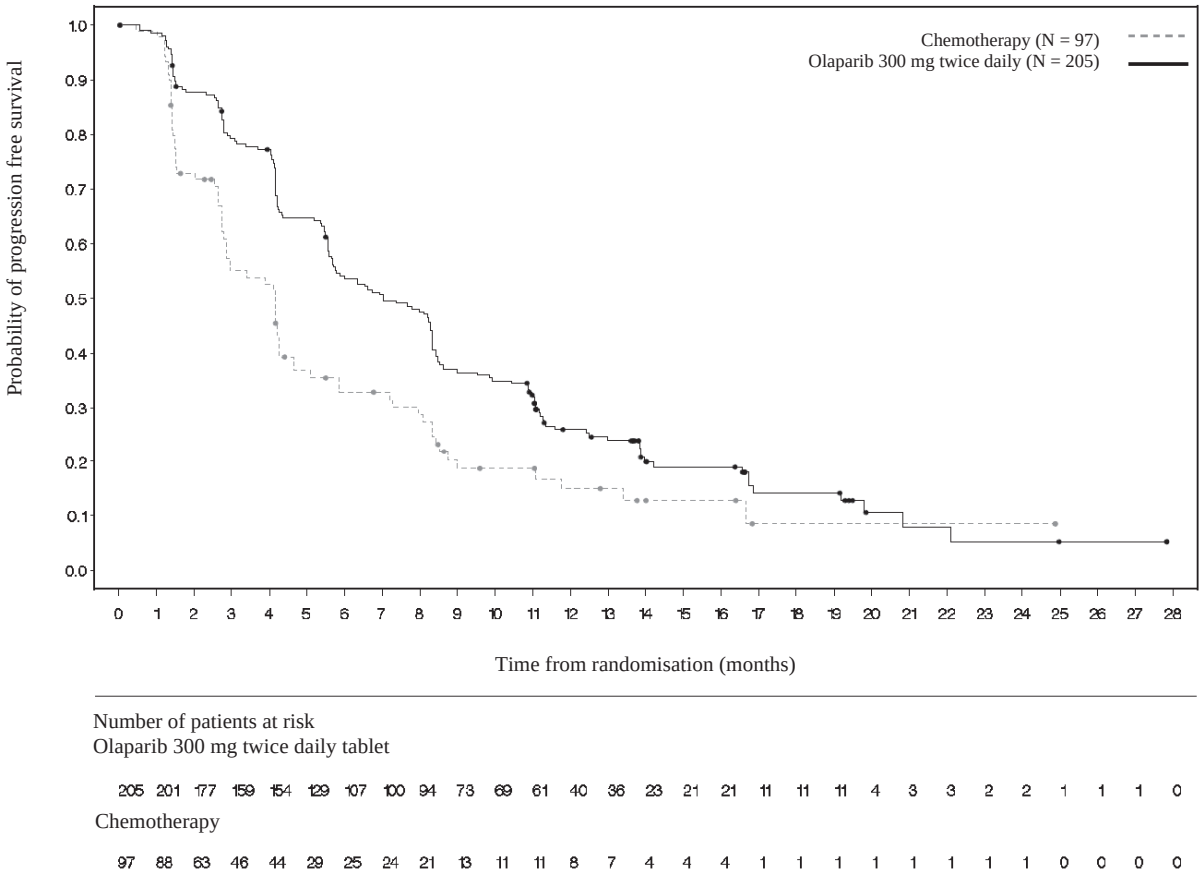
Table 11 Summary of key efficacy findings for patients with g*BRCA1/2*-mutated HER2-negative metastatic breast cancer in OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	**Chemotherapy**
PFS (77% maturity) – DCO 09 December 2016		
Number of events: Total number of patients (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Median time (months) (95% CI)	7.0 (5.7-8.3)	4.2 (2.8-4.3)
HR (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)	
P value (2-sided)[a]	p=0.0009	
PFS2 (65% maturity) - DCO 25 September 2017[b]		
Number of events: Total number of patients (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Median time (months) (95% CI)	12.8 (10.9-14.3)	9.4 (7.4-10.3)
HR (95% CI)	0.55 (0.39-0.77)	
P value (2-sided)[a]	p=0.0005	
OS (64% maturity) – DCO 25 September 2017		
Number of events: Total number of patients (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Median time (months) (95% CI)	19.3 (17.2-21.6)[c]	17.1 (13.9-21.9)
HR (95% CI)	0.90 (0.66-1.23)	
P value (2-sided)[a]	p=0.5131	
Confirmed ORR – DCO 09 December 2016		
Number of objective responders: Total number of patients with measurable disease (%)	87: 167 (52)[d]	15:66 (23)
95% CI	44.2-59.9	13.3-35.7
DOR – DCO 09 December 2016		
Median, months (95% CI)	6.9 (4.2, 10.2)	7.9 (4.5, 12.2)

[a] Based on stratified log-rank test.
[b] Post-hoc analysis.
[c] The median follow-up time in censored patients was 25.3 months for olaparib versus 26.3 months for comparator.
[d] Confirmed responses (by BICR) were defined as a recorded response of either CR/PR, confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed. In the olaparib arm 8% with measurable disease had a complete response versus 1.5% of patients in the comparator arm; 74/167 (44%) of patients in the olaparib arm had a partial response versus 14/66 (21%) of patients in the chemotherapy arm. In the TNBC patient subgroup the confirmed ORR was 48% (41/86) in the olaparib arm and 12% (4/33) in the comparator arm. In the HR+ patient subgroup the confirmed ORR was 57% (46/81) in the olaparib arm and 33% (11/33) in the comparator arm.

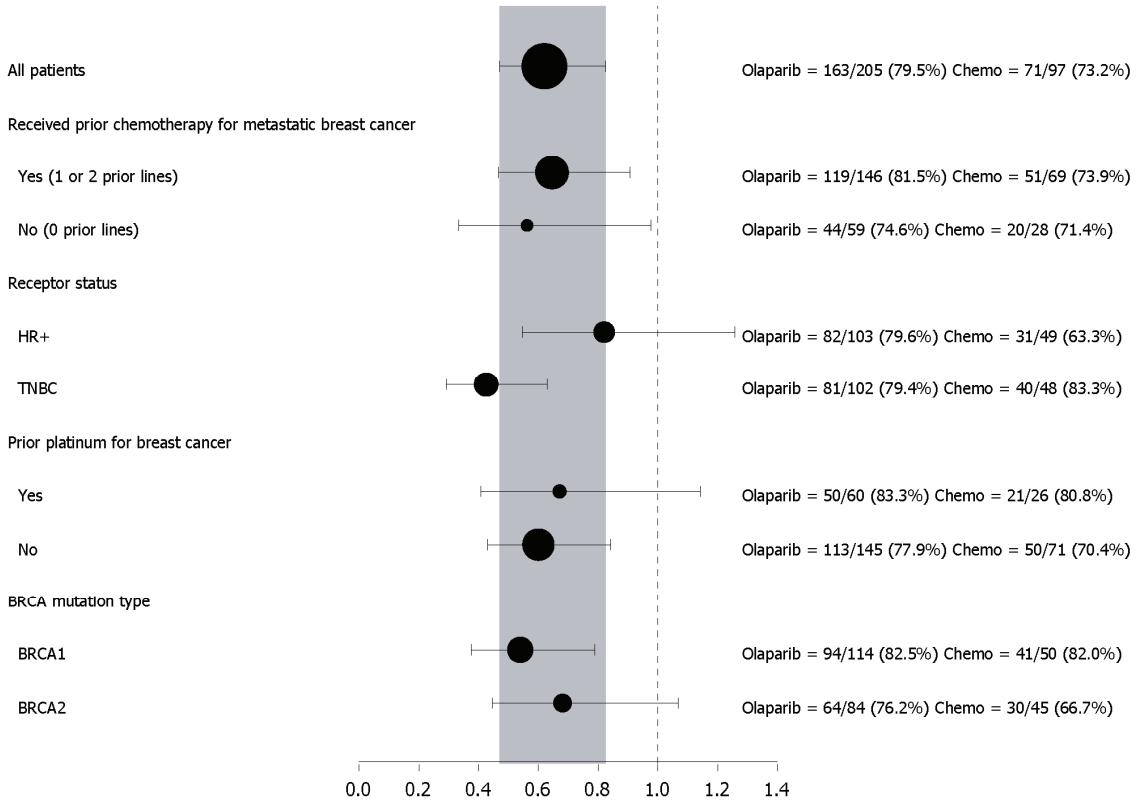
bd Twice daily; CI Confidence interval; DOR Duration of response; DCO Data cut off; HR Hazard ratio; HR+ Hormone receptor positive, ORR Objective response rate; OS overall survival; PFS progression-free survival; PFS2 Time to second progression or death, TNBC triple negative breast cancer.

Figure 11 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of BICR PFS in patients with g*BRCA1/2*-mutated HER2-negative metastatic breast cancer (77% maturity) DCO 09 December 2016



Consistent results were observed in all predefined patient subgroups (see Figure 11). Subgroup analysis indicated PFS benefit of olaparib versus comparator in TNBC (HR 0.43; 95% CI: 0.29-0.63, n=152) and HR+ (HR 0.82; 95% CI: 0.55-1.26, n=150) patient subgroups.

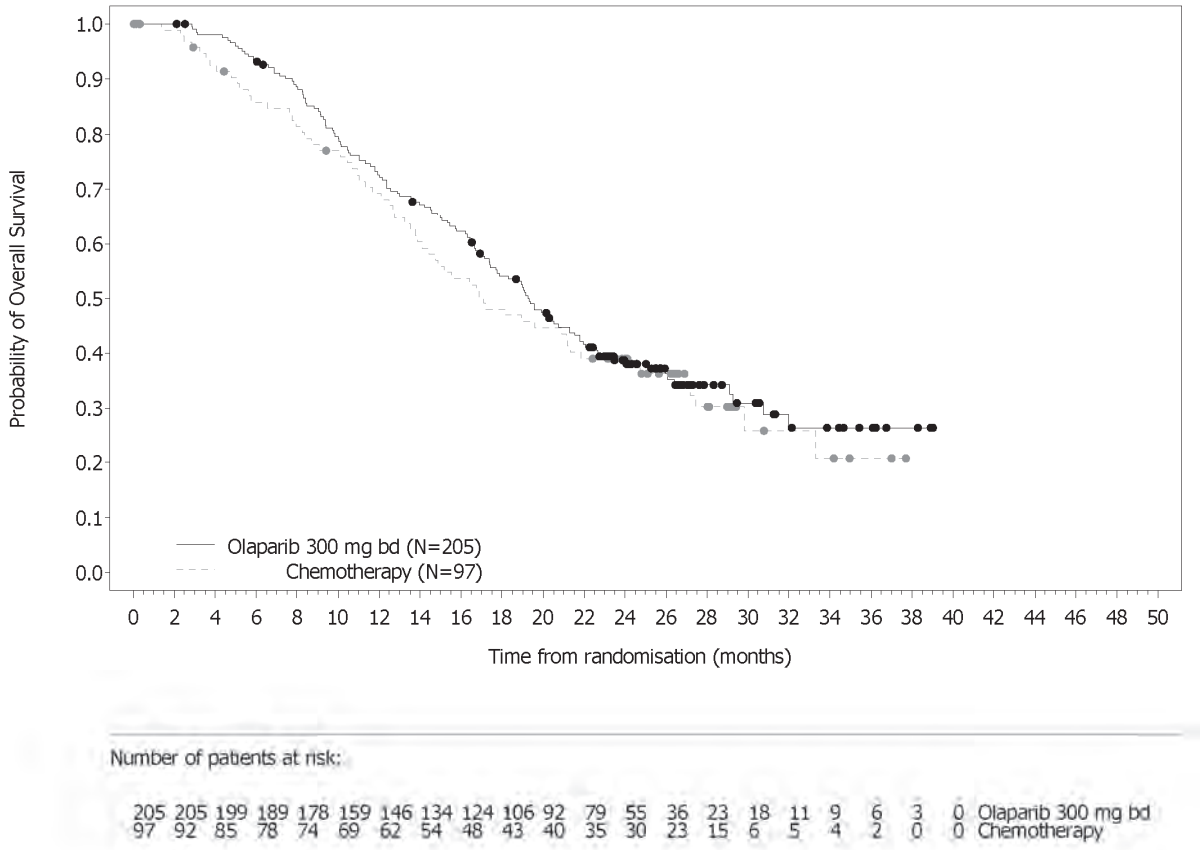
Figure 12 PFS (BICR), Forest plot, by prespecified subgroup



In a post-hoc analysis of the subgroup of patients that had not progressed on chemotherapy other than platinum, the median PFS in the olaparib arm (n=22) was 8.3 months (95% CI 3.1-16.7) and 2.8 months (95% CI 1.4-4.2) in the chemotherapy arm (n=16) with a HR of 0.54 (95% CI 0.24-1.23). However, the number of patients is too limited to make meaningful conclusions on the efficacy in this subgroup.

Seven male patients were randomised (5 olaparib and 2 comparator). At the time of the PFS analysis, 1 patient had a confirmed partial response with a duration of response of 9.7 months in the olaparib arm. There were no confirmed responses in the comparator arm.

Figure 13 OlympiAD: Kaplan-Meier plot of OS in patients with g*BRCA1/2*-mutated HER2-negative metastatic breast cancer (64% maturity) DCO 25 September 2017



OS analysis in patients with no prior chemotherapy for metastatic breast cancer indicated benefit in these patients with a HR of 0.45 (95% CI 0.27-0.77), while for further lines of therapy HR exceeded 1.

Maintenance following first-line treatment of germline BRCA-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas:
POLO Study

The safety and efficacy of olaparib as maintenance therapy were studied in a randomised (3:2), double-blind, placebo-controlled, multicentre trial in 154 patients with germline *BRCA1/2* mutations who had metastatic adenocarcinoma of the pancreas. Patients received either Lynparza 300 mg (2 x 150 mg tablets) twice daily (n=92) or placebo (n=62) until radiological disease progression or unacceptable toxicity. Patients should have not progressed during first-line platinum-based chemotherapy and should have received a minimum of 16 weeks of continuous platinum treatment, which could be discontinued at any time thereafter for unacceptable toxicity while the remaining agents continued according to the planned regimen or unacceptable toxicity for other component(s). Patients who could tolerate complete platinum-containing chemotherapy regimen until progression have not been considered for this study. The maintenance therapy was started 4 to 8 weeks after the last dose of first-line chemotherapy component(s) in the absence of progression and if all toxicities from previous anti-cancer therapy had been resolved to CTCAE grade 1, except for alopecia, grade 3 peripheral neuropathy and Hgb ≥ 9 g/dL.

Thirty-one percent (31%) of patients with germline *BRCA1/2* mutations were identified from prior local testing results and 69% of patients by central testing. In the olaparib arm, 32% of patients carried a germline *BRCA1* mutation, 64% a germline *BRCA2* mutation and 1% carried both germline *BRCA1* and germline *BRCA2* mutations. In the placebo arm, 26% of patients carried a germline *BRCA1* mutation, 73% a germline *BRCA2* mutation and no patients carried both germline *BRCA1* and

germline *BRCA2* mutations. The *BRCAm* status of all patients identified using prior local testing results was confirmed, where sent, by central testing. Ninety-eight percent (98%) of patients carried a deleterious mutation and 2% carried a suspected deleterious mutation. Large rearrangements in the *BRCA1/2* genes were detected in 5.2 % (8/154) of the randomised patients.

Demographic and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and placebo arms. Median age was 57 years in both arms; 30% of patients in the olaparib arm were ≥ 65 years compared to 20% in the placebo arm. Fifty-eight per-cent (58%) of patients in the olaparib arm and 50% of patients in the placebo arm were male. In the olaparib arm 89% of patients were White and 11% were non-White; in the placebo arm 95% of patients were White and 5% were non-White. Most patients were ECOG performance status 0 (71% in the olaparib arm and 61% in the placebo arm). Overall, the sites of metastasis prior to chemotherapy were liver 72%, lung 10% and other sites 50%. The median time from original diagnosis to randomisation across both arms was 6.9 months (range 3.6 to 38.4 months).

Overall, 75% of patients received FOLFIRINOX with a median of 9 cycles (range 4-61), 8% received FOLFOX or XELOX, 4% received GEMOX, and 3% received gemcitabine plus cisplatin; the remaining 10% of patients received other chemotherapy regimens. Duration of the first-line chemotherapy for metastatic disease was 4 to 6 months, >6 to <12 months and ≥12 months, respectively, in 77%, 19% and 4% of patients in the olaparib arm and in 80%, 17% and 3% in the placebo arm, with around 1 month from the last dose of the first-line chemotherapy component(s) to the start of study treatment in both arms. As best response on first-line chemotherapy, 7% of olaparib patients and 5% of placebo patients had a complete response, 44% of olaparib patients and 44% of placebo patients had a partial response and 49% of olaparib and 50% of placebo patients had stable disease. At randomisation, measurable disease was reported in 85% and 84% of patients in the olaparib or placebo arms, respectively. The median time from initiation of the first-line platinum-based chemotherapy to randomisation was 5.7 months (range 3.4 to 33.4 months).

At the time of PFS analysis, 33% of patients in the olaparib arm and 13% on the placebo arm remained on study treatment. Forty-nine percent of patients (49%) in the olaparib arm and 74% in the placebo arm received subsequent therapy. Forty-two percent (42%) of patients in the olaparib arm and 55% in the placebo arm received platinum as subsequent therapy. One percent (1%) of patients in the olaparib arm and 15% in the placebo arm received PARP inhibitor as subsequent therapy. Of the 33 (36%) and 28 (45%) of patients who received a first subsequent platinum-containing therapy, in the olaparib and placebo arms, stable disease was reported in 8 vs 6 patients, whereas 1 vs 2 patients had responses, respectively.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS), defined as time from randomisation to progression determined by BICR using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 modified to assess patients with no evidence of disease, or death. Secondary efficacy endpoints included overall survival (OS), time from randomisation to second progression or death (PFS2), time from randomisation to first subsequent anti-cancer therapy or death (TFST), objective response rate (ORR), duration of response (DoR), response rate, time to response and health related quality of life (HRQoL).

The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS for olaparib compared to placebo (Table 12). The BICR assessment of PFS was consistent with an investigator assessment.

At final analysis of OS, the percentage of patients that were alive and in follow-up was 28% in the olaparib arm and 18% in the placebo arm.

Table 12 Efficacy results for patients with g*BRCAm* metastatic adenocarcinoma of the pancreas in POLO

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68% maturity)[a,b] (BICR, DCO 15 January 2019)		
Number of events: Total number of patients (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Median time, months (95% CI)	7.4 (4.14-11.01)	3.8 (3.52-4.86)
HR (95% CI)[c,d]	0.53 (0.35-0.82)	
P value (2-sided)	p=0.0038	
OS (70% maturity)[e] (DCO 21 July 2020)		
Number of events/total number of patients (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Median time (months) (95% CI)	19.0 (15.28-26.32)	19.2 (14.32-26.12)
HR (95% CI)[d]	0.83 (0.56-1.22)	
P value (2-sided)	p=0.3487	

[a] Based on Kaplan–Meier estimates, the proportion of patients that were alive and progression-free at 12 and 24 months were 34% and 22% for olaparib vs 15% and 10% for placebo.

[b] For PFS, the median follow-up time for censored patients was 9.1 months in the olaparib arm and 3.8 months in the placebo arm.

[c] A value <1 favours olaparib.

[d] The analysis was performed using a log-rank test.

[e] For OS, the median follow-up time for censored patients was 31.3 months in the olaparib arm and 23.9 months in the placebo arm.

bd Twice daily; CI Confidence interval; HR Hazard Ratio; OS Overall Survival; PFS Progression-free survival.

Figure 14 POLO: Kaplan-Meier plot of PFS for patients with g*BRCAm* metastatic adenocarcinoma of the pancreas (68% maturity – BICR, DCO 15 January 2019)

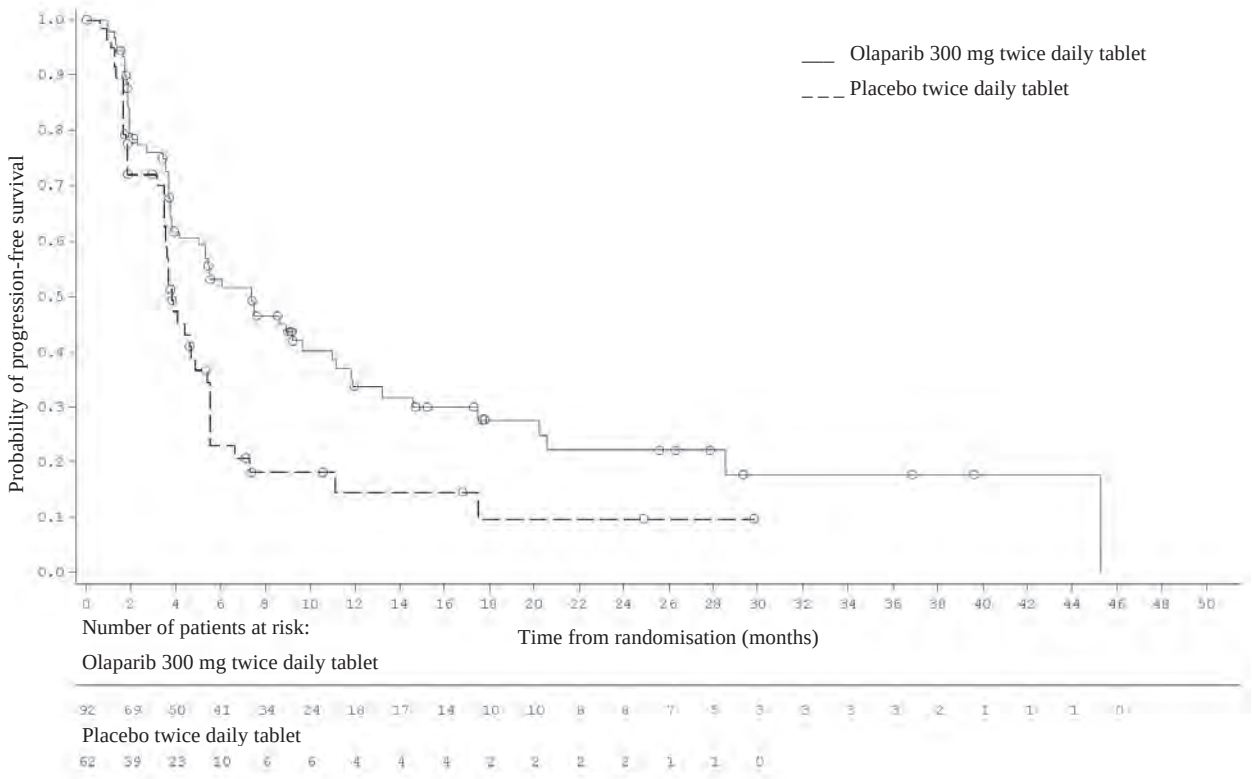
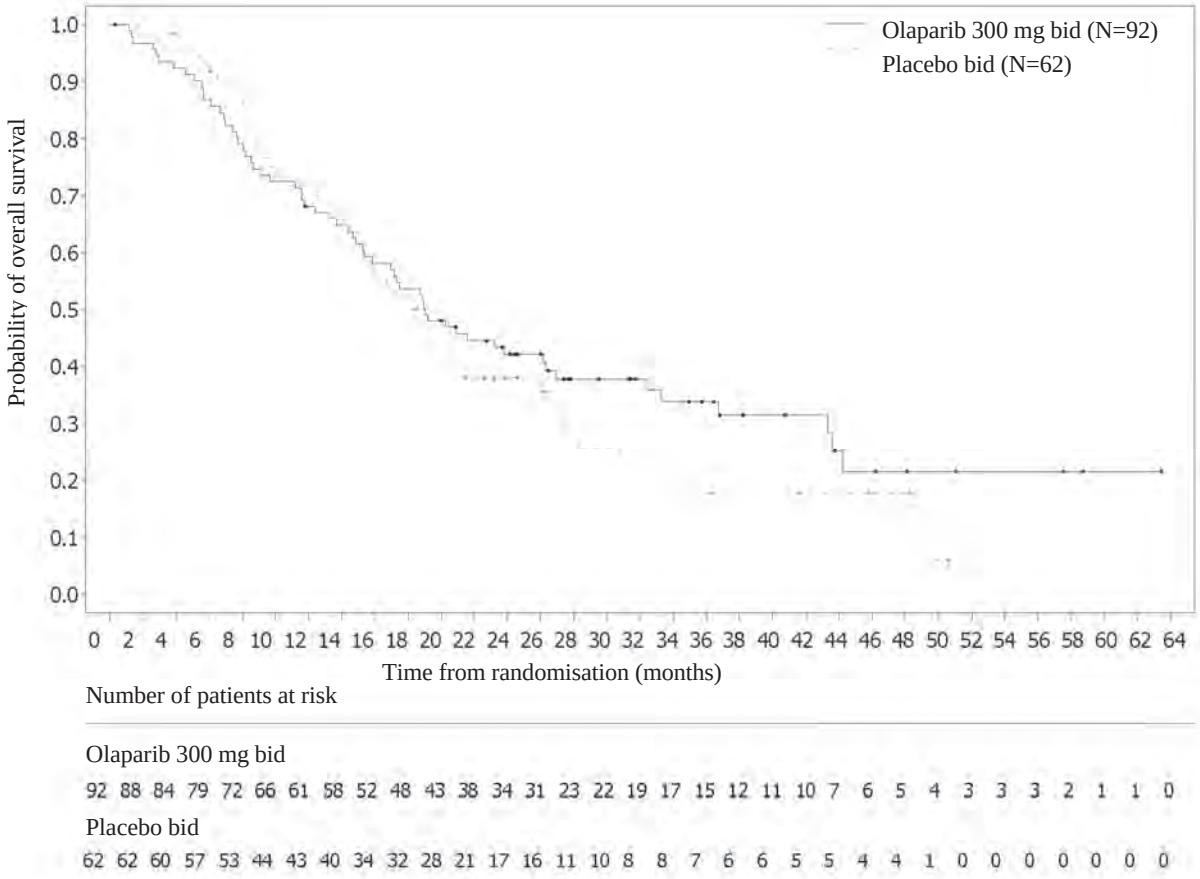


Figure 15 POLO: Kaplan-Meier plot of OS for patients with g*BRCAm* metastatic adenocarcinoma of the pancreas (70% maturity, DCO 21 July 2020)



BRCA1/2-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer:
PROfound Study

The safety and efficacy of olaparib were studied in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in a Phase III randomised, open-label, multicentre trial that evaluated the efficacy of Lynparza versus a comparator arm of investigator's choice of NHA ([new hormonal agent] enzalutamide or abiraterone acetate).

Patients needed to have progressed on prior NHA for the treatment of metastatic prostate cancer and/or CRPC. For inclusion in Cohort A, patients needed to have deleterious or suspected deleterious mutations in either *BRCA1* or *BRCA2* genes. Patients with *ATM* mutations were also randomised in Cohort A, but positive benefit-risk could not be demonstrated in this subpopulation of patients. Patients with mutations in other genes were randomised in Cohort B.

In this study 387 patients were randomised 2:1 to receive either olaparib (300 mg [2 x 150 mg tablets] twice daily) or comparator. In Cohort A there were 245 patients (162 olaparib and 83 comparator) and in Cohort B there were 142 patients (94 olaparib and 48 comparator). Patients were stratified by prior taxane use and evidence of measurable disease. Treatment was continued until disease progression. Patients randomised to comparator were given the option to switch to olaparib upon confirmed radiological BICR progression. Patients with *BRCA1*m, *BRCA2*m detected in their tumours were enrolled on the basis of prospective central testing, with the exception of 3 patients enrolled using a local test result. Of the 160 patients with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation in PROfound, 114 patients were retrospectively tested to determine if the identified *BRCA1/2* mutation was germline or somatic in origin. Within these patients, 63 *BRCA1/2* mutations were identified in the germline blood sample and hence were determined to be germline in origin. The remaining 51 patients did not have a tumour

detected *BRCA1/2* mutation identified in the germline blood sample and hence the *BRCA1/2* mutations are determined to be somatic in origin. For the remaining 46 patients, somatic or germline origin is unknown.

Demographics and baseline characteristics were generally well balanced between the olaparib and comparator arms in patients with *BRCA1/2* mutations. Median age was 68 years and 67 years in the olaparib and comparator arms, respectively. Prior therapy in the olaparib arm was 71% taxane, 41% enzalutamide, 37% abiraterone acetate and 20% both enzalutamide and abiraterone acetate. Prior therapy in the comparator arm was 60% taxane, 50% enzalutamide, 36% abiraterone acetate and 14% both enzalutamide and abiraterone acetate. Fifty-eight percent (58%) of patients in the olaparib arm and 55% in the comparator arm had measurable disease at study entry. The proportion of patients with bone, lymph node, respiratory and liver metastases was 89%, 62%, 23% and 12%, respectively in the olaparib arm and 86%, 71%, 16% and 17%, respectively in the comparator arm. Most patients in both treatment arms had an ECOG of 0 or 1 (93%). Baseline pain scores (BPI-SF worst pain) were 0-<2 (52%), 2-3 (10%) or >3 (34%) in the olaparib arm and 0-<2 (45%), 2-3 (7%) or >3 (45%) in the comparator arm. Median baseline PSA was 57.48 µg/L in the olaparib arm and 103.95 µg/L in the comparator.

The primary endpoint of the study was radiological progression free survival (rPFS) in Cohort A determined by BICR using RECIST 1.1 (soft tissue) and Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (bone). Key secondary endpoints included confirmed objective response rate (ORR) by BICR, rPFS by BICR, time to pain progression (TTPP) and overall survival (OS).

The study demonstrated a statistically significant improvement in BICR assessed rPFS and final OS for olaparib vs comparator in Cohort A.

Results for patients with *BRCA1/2* mutations are presented in Table 13. There was a statistically significant improvement in BICR assessed rPFS for olaparib vs the investigators choice of NHA arm in *BRCA1/2*m patients. The final analysis of OS showed a nominally statistically significant improvement in OS in *BRCA1/2*m patients randomised to Lynparza vs comparator.

Table 13 Summary of key efficacy findings in patients with *BRCA1/2*-mutated mCRPC in PROfound

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	**Investigators choice of NHA (N=58)**
rPFS by BICR[a,b,c] DCO 4 June 2019		
Number of events/total number of patients (%)	62/102 (61)[c]	51/58 (88) [c]
Median rPFS (95% CI) [months]	9.8 (7.6, 11.3)	3.0 (1.8, 3.6)
HR (95% CI)[c]	0.22 (0.15, 0.32)	
Confirmed ORR by BICR[a]		
Number of objective responders/total number of patients with measurable disease at baseline (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds ratio (95% CI)	NC (NC, NC)	
OS[a] DCO 20 March 2020 [c]		
Number of events/total number of patients (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Median OS (95% CI) [months]	20.1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)
HR (95% CI)	0.63 (0.42, 0.95)	

[a] Not controlled for multiplicity

[b] rPFS 71% maturity

[c] The HR and CI were calculated using a Cox proportional hazards model that contains terms for treatment, factor and treatment by factor interaction.

bd Twice daily; BICR Blinded independent central review; CI Confidence interval; HR Hazard ratio; NC Not calculable; NHA New hormonal agent; ORR Objective response rate; OS Overall survival; rPFS Radiological progression-free survival

Figure 15 *BRCA1/2*m patients: Kaplan-Meier plot of rPFS (by BICR)

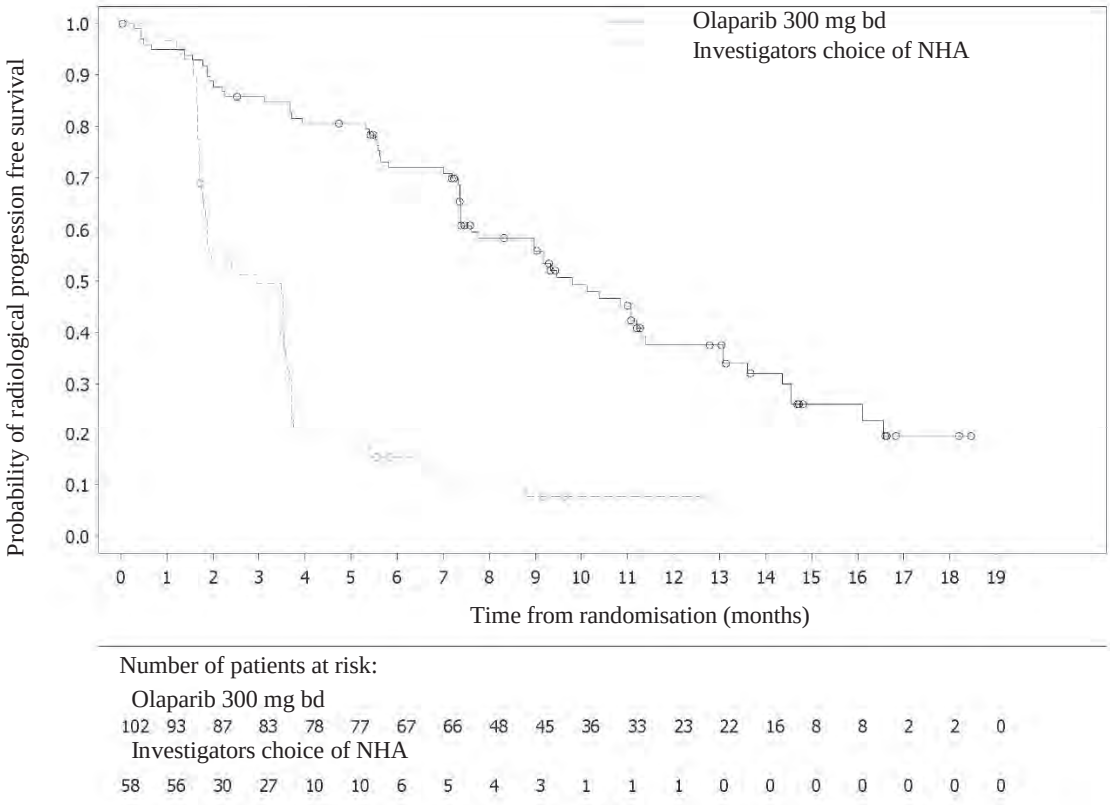
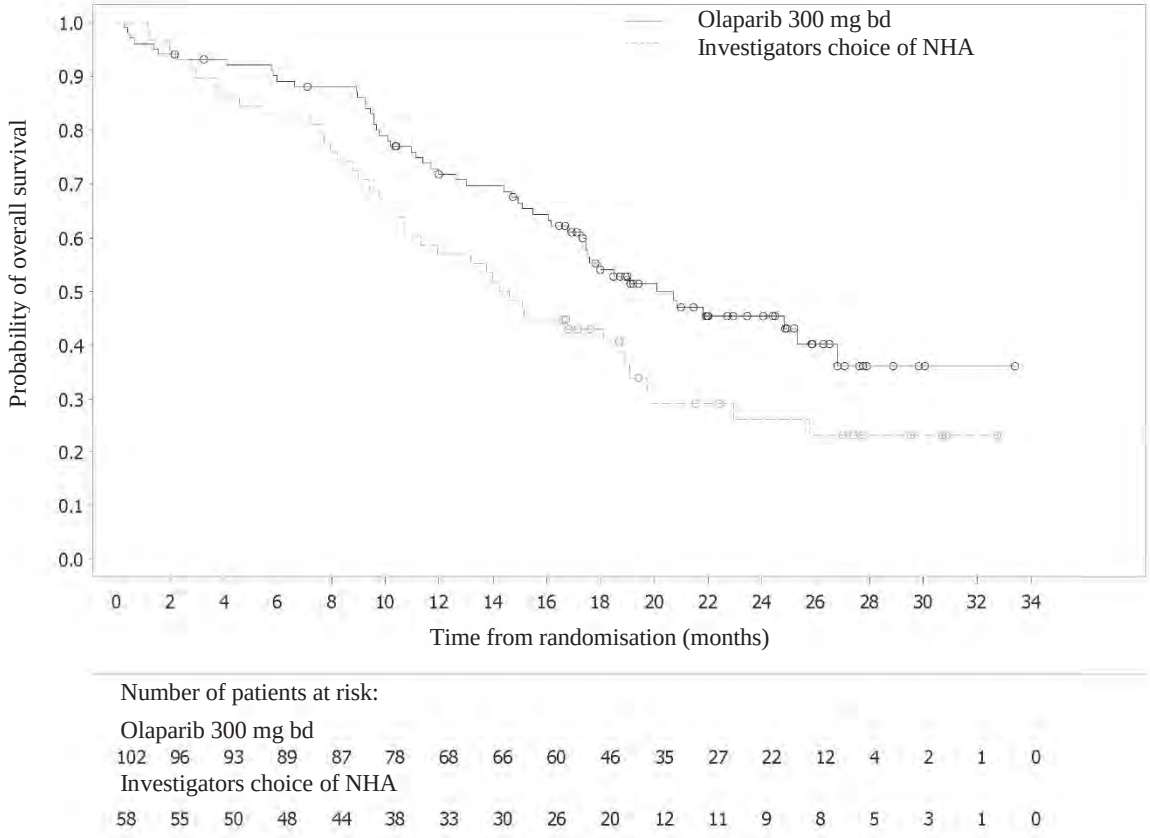


Figure 16 *BRCA1/2*m patients: Kaplan-Meier plot of OS



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

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of olaparib at the 300 mg tablet dose are characterised by an apparent plasma clearance of ~7 L/h, an apparent volume of distribution of ~158 L and a terminal half-life of 15 hours. On multiple dosing, an AUC accumulation ratio of 1.8 was observed and PK appeared to be time-dependent to a small extent.

Absorption
Following oral administration of olaparib via the tablet formulation (2 x 150 mg), absorption is rapid with median peak plasma concentrations typically achieved 1.5 hours after dosing.

Co-administration with food slowed the rate (t_{max} delayed by 2.5 hours and C_{max} reduced by approximately 21%) but did not significantly affect the extent of absorption of olaparib (AUC increased 8%). Consequently, Lynparza may be taken without regard to food (see section 4.2).

Distribution
The *in vitro* plasma protein binding is approximately 82% at 10 µg/mL which is approximately C_{max}.

In vitro, human plasma protein binding of olaparib was dose-dependent; the fraction bound was approximately 91% at 1 µg/mL, reducing to 82% at 10 µg/mL and to 70% at 40 µg/mL. In solutions of

purified proteins, the olaparib fraction bound to albumin was approximately 56%, which was independent of olaparib concentrations. Using the same assay, the fraction bound to alpha-1 acid glycoprotein was 29% at 10 µg/mL with a trend of decreased binding at higher concentrations.

Biotransformation
In vitro, CYP3A4/5 were shown to be the enzymes primarily responsible for the metabolism of olaparib (see section 4.5).

Following oral dosing of ^{14}C-olaparib to female patients, unchanged olaparib accounted for the majority of the circulating radioactivity in plasma (70%) and was the major component found in both urine and faeces (15% and 6% of the dose, respectively). The metabolism of olaparib is extensive. The majority of the metabolism was attributable to oxidation reactions with a number of the components produced undergoing subsequent glucuronide or sulfate conjugation. Up to 20, 37 and 20 metabolites were detected in plasma, urine and faeces, respectively, the majority of them representing < 1% of the dosed material. A ring-opened piperazin-3-ol moiety, and two mono-oxygenated metabolites (each ~10%) were the major circulating components, with one of the mono-oxygenated metabolites also being the major metabolite in the excreta (6% and 5% of the urinary and faecal radioactivity, respectively).

In vitro, olaparib produced little/no inhibition of UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, or CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 or 2E1 and is not expected to be a clinically significant time dependent inhibitor of any of these CYP enzymes. Olaparib inhibited UGT1A1 *in vitro*, however, PBPK simulations suggest this is not of clinical importance. *In vitro*, olaparib is a substrate of the efflux transporter P-gp, however, this is unlikely to be of clinical significance (see section 4.5).

In vitro, data also show that olaparib is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP or MRP2 and is not an inhibitor of OATP1B3, OAT1 or MRP2.

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

Special populations
In population based PK analyses, patient age, gender, bodyweight, tumour location or race (including White and Japanese patients) were not significant covariates.

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

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

There are no data in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (creatinine clearance <30 ml/min).

Hepatic impairment
In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A), AUC increased by 15% and C_{max} by 13% and in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh classification B), AUC increased by 8% and C_{max} decreased by 13% compared with patients with normal hepatic function. No Lynparza dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 4.2). There are no data in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh classification C).

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

Carcinogenicity
Carcinogenicity studies have not been conducted with olaparib.

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Copovidone
Silica, colloidal anhydrous
Mannitol
Sodium stearyl fumarate

Tablet coating
Hypromellose
Macrogol 400
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172) (150 mg tablets only)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu non-perforated blister containing 8 film-coated tablets.

Pack sizes:
56 film-coated tablets (7 blisters).
Multipack containing 112 (2 packs of 56) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/002 56 film-coated tablets (100 mg)
EU/1/14/959/003 112 film-coated tablets (2 packs of 56) (100 mg)
EU/1/14/959/004 56 film-coated tablets (150 mg)
EU/1/14/959/005 112 film-coated tablets (2 packs of 56) (150 mg)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 December 2014
Date of latest renewal: 1 October 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 50 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

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

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

4.2 Posology and method of administration

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

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

Genetic counselling for patients with *BRCA1/2* mutations should be performed according to local regulations.

Posology

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

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

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

Important differences in posology between Lynparza capsules and tablets
Lynparza capsules (50 mg) should not be substituted for Lynparza tablets (100 mg and 150 mg) on a milligram-to-milligram basis due to differences in the dosing and bioavailability of each formulation. Therefore, the specific dose recommendations for each formulation should be followed.

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

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

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

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

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

Special populations

Elderly
No adjustment in starting dose is required for elderly patients.

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

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

Lynparza is not recommended for use in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (creatinine clearance ≤ 30 ml/min) as safety and pharmacokinetics have not been studied in these patients. Lynparza may only be used in patients with severe renal impairment if the benefit outweighs the potential risk, and the patient should be carefully monitored for renal function and adverse events.

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

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

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

Method of administration

Lynparza is for oral use.

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

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Haematological toxicity
Haematological toxicity has been reported in patients treated with Lynparza, including clinical diagnoses and/or laboratory findings of generally mild or moderate (CTCAE grade 1 or 2) anaemia, neutropenia, thrombocytopenia and lymphopenia. Patients should not start treatment with Lynparza until they have recovered from haematological toxicity caused by previous anticancer therapy (haemoglobin, platelet and neutrophil levels should be ≤CTCAE grade 1). Baseline testing, followed by monthly monitoring, of complete blood counts is recommended for the first 12 months of treatment and periodically after this time to monitor for clinically significant changes in any parameter during treatment (see section 4.8).

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

Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia
The overall incidence of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia (MDS/AML) in patients treated in clinical trials with Lynparza monotherapy, including long-term survival follow-up, was <1.5%, with higher incidence in patients with *BRCA*m platinum-sensitive relapsed ovarian cancer who had received at least two prior lines of platinum chemotherapy and were followed up for 5 years (see section 4.8). The majority of events had a fatal outcome. The duration of therapy with olaparib in patients who developed MDS/AML varied from < 6 months to > 4 years.

If MDS/AML is suspected, the patient should be referred to a haematologist for further investigations, including bone marrow analysis and blood sampling for cytogenetics. If, following investigation for prolonged haematological toxicity, MDS/ AML is confirmed, Lynparza should be discontinued and the patient treated appropriately.

Pneumonitis
Pneumonitis, including events with a fatal outcome, has been reported in <1.0% of patients treated with Lynparza in clinical studies. Reports of pneumonitis had no consistent clinical pattern and were confounded by a number of pre-disposing factors (cancer and/or metastases in lungs, underlying pulmonary disease, smoking history, and/or previous chemotherapy and radiotherapy). If patients present with new or worsening respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, or an abnormal chest radiologic finding is observed, Lynparza treatment should be interrupted and prompt investigation initiated. If pneumonitis is confirmed, Lynparza treatment should be discontinued and the patient treated appropriately.

Embryofoetal toxicity
Based on its mechanism of action (PARP inhibition), Lynparza could cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Nonclinical studies in rats have shown that olaparib causes adverse

effects on embryofoetal survival and induces major foetal malformations at exposures below those expected at the recommended human dose of 400 mg twice daily.

Pregnancy/contraception
Lynparza should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential must use two forms of reliable contraception before starting Lynparza treatment, during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza (see section 4.6). Two highly effective and complementary forms of contraception are recommended.

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

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

Pharmacokinetic interactions
Effect of other medicinal products on olaparib
CYP3A4/5 are the isozymes predominantly responsible for the metabolic clearance of olaparib.

A clinical study to evaluate the impact of itraconazole, a known CYP3A inhibitor, has shown that co-administration with olaparib increased mean olaparib C_{max} by 42% (90% CI: 33-52%) and mean AUC by 170% (90% CI: 144-197%). Therefore, known strong (e.g. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, boceprevir, telaprevir) or moderate (e.g. erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil) inhibitors of this isozyme are not recommended with Lynparza (see section 4.4). If strong or moderate CYP3A inhibitors must be co-administered, the dose of Lynparza should be reduced. The recommended Lynparza dose reduction is to 150 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 300 mg) with a strong CYP3A inhibitor or 200 mg taken twice daily (equivalent to a total daily dose of 400 mg) with a moderate CYP3A inhibitor (see sections 4.2 and 4.4). It is also not recommended to consume grapefruit juice while on Lynparza therapy as it is a CYP3A inhibitor.

A clinical study to evaluate the impact of rifampicin, a known CYP3A inducer, has shown that co-administration with olaparib decreased olaparib mean C_{max} by 71% (90% CI: 76-67%) and mean AUC by 87% (90% CI: 89-84%). Therefore, known strong inducers of this isozyme (e.g. phenytoin, rifampicin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine, phenobarbital and St John's Wort) are not recommended with Lynparza, as it is possible that the efficacy of Lynparza could be substantially reduced. The magnitude of the effect of moderate to strong inducers (e.g. efavirenz, rifabutin) on olaparib exposure is not established, therefore the co-administration of Lynparza with these medicinal products is also not recommended (see section 4.4).

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

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

In vitro, olaparib inhibits the efflux transporter P-gp (IC50 = 76μM), therefore it cannot be excluded that olaparib may cause clinically relevant drug interactions with substrates of P-gp (e.g. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin and colchicine). Appropriate clinical monitoring is recommended for patients receiving this type of medicinal product concomitantly.

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

Combination with anastrozole, letrozole and tamoxifen
A clinical study has been performed to assess the combination of olaparib with anastrozole, letrozole or tamoxifen. No clinically relevant interactions were observed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in females
Women of childbearing potential should not become pregnant while on Lynparza and not be pregnant at the beginning of treatment. A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment and considered regularly throughout treatment.

Women of childbearing potential must use two forms of reliable contraception before starting Lynparza therapy, during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Lynparza, unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.4). Two highly effective and complementary forms of contraception are recommended.

Since it cannot be excluded that olaparib may reduce exposure to substrates of CYP2C9 through enzyme induction, the efficacy of some hormonal contraceptives may be reduced if co-administered with olaparib. Therefore, an additional non-hormonal contraceptive method should be considered during treatment (see section 4.5). For women with hormone dependent cancer, two non-hormonal contraceptive methods should be considered.

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

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lynparza has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients who take Lynparza may experience fatigue, asthenia or dizziness. Patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Lynparza monotherapy has been associated with adverse reactions generally of mild or moderate severity (CTCAE grade 1 or 2) and generally not requiring treatment discontinuation. The most frequently observed adverse reactions across clinical trials in patients receiving Lynparza monotherapy (≥ 10%) were nausea, fatigue, anaemia, vomiting, diarrhoea, decreased appetite, headache, neutropenia, dysgeusia, cough, leukopenia, dizziness, dyspnoea and dyspepsia.

The Grade ≥ 3 adverse reactions occurring in > 2% of patients were anaemia (16%), neutropenia (5%), fatigue/asthenia (4.2%), leukopenia (2.6%) and thrombocytopenia (2.1%).

Adverse reactions that most commonly led to dose interruptions and/or reductions were anaemia (16%), nausea (7%), fatigue/asthenia (6%), vomiting (6%) and neutropenia (6%). Adverse reactions that most commonly led to permanent discontinuation were anaemia (1.8%), nausea (1.0%), fatigue/asthenia (0.9%) and thrombocytopenia (0.7%).

Tabulated list of adverse reactions
The safety profile is based on pooled data from 3988 patients with solid tumours treated with Lynparza monotherapy in clinical trials at the recommended dose.

The following adverse reactions have been identified in clinical trials with patients receiving Lynparza monotherapy where patient exposure is known. Adverse drug reactions are listed by MedDRA System Organ Class (SOC) and then by MedDRA preferred term in Table 1. Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 Tabulated list of adverse reactions

	Adverse reactions	
MedDRA System Organ Class	**Frequency of All CTCAE grades**	**Frequency of CTCAE grade 3 and above**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	**Uncommon** Myelodysplastic syndrome/ Acute myeloid leukaemia[a]	**Uncommon** Myelodysplastic syndrome/ Acute myeloid leukaemia
Blood and lymphatic system disorders	**Very common** Anaemia[a], Neutropenia[a], Leukopenia[a] **Common** Lymphopenia[a] , Thrombocytopenia[a]	**Very common** Anaemia[a] **Common** Neutropenia[a], Thrombocytopenia[a], Leukopenia[a], Lymphopenia[a]
Immune system disorders	**Uncommon** Hypersensitivity[a], **Rare** Angioedema*	**Rare** Hypersensitivity[a]
Metabolism and nutrition disorders	**Very common** Decreased appetite	**Uncommon** Decreased appetite
Nervous system disorders	**Very common** Dizziness, Headache, Dysgeusia[a]	**Uncommon** Dizziness, Headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**Very common** Cough[a], Dyspnoea[a]	**Common** Dyspnoea[a] **Uncommon** Cough[a]
Gastrointestinal disorders	**Very common** Vomiting, Diarrhoea, Nausea, Dyspepsia **Common** Stomatitis[a], Upper abdominal pain	**Common** Vomiting, Diarrhoea, Nausea **Uncommon** Stomatitis[a], Upper abdominal pain **Rare** Dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders	**Common** Rash[a] **Uncommon** Dermatitis[a] **Rare** Erythema nodosum	**Uncommon** Rash[a] **Rare** Dermatitis[a]
General disorders and administration site conditions	**Very common** Fatigue (including asthenia)	**Common** Fatigue (including asthenia)

	Adverse reactions	
MedDRA System Organ Class	**Frequency of All CTCAE grades**	**Frequency of CTCAE grade 3 and above**
Investigations	**Common** Blood creatinine increased **Uncommon** Mean cell volume increased	**Rare** Blood creatinine increased

[a] MDS/AML includes preferred terms (PTs) of acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome and myeloid leukaemia.
Anaemia includes PTs of anaemia, anaemia macrocytic, erythropenia, haematocrit decreased, haemoglobin decreased, normocytic anaemia and red blood cell count decreased.
Neutropenia includes PTs of febrile neutropenia, neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis and neutrophil count decreased.
Thrombocytopenia includes PTs of platelet count decreased and thrombocytopenia.
Leukopenia includes PTs of leukopenia and white blood cell count decreased.
Lymphopenia includes PTs of lymphocyte count decreased and lymphopenia.
Hypersensitivity includes PTs of drug hypersensitivity and hypersensitivity.
Dysgeusia includes PTs of dysgeusia and taste disorder.
Cough includes PTs of cough and productive cough.
Dyspnoea includes PTs of dyspnoea and dyspnoea exertional.
Stomatitis includes PTs of aphthous ulcer, mouth ulceration and stomatitis.
Rash includes PTs of erythema, exfoliative rash, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular and rash pruritic
Dermatitis includes PTs of dermatitis and dermatitis allergic.

[*] As observed in post-marketing setting.

Description of selected adverse reactions

Haematological toxicity

Anaemia and other haematological toxicities were generally low grade (CTCAE grade 1 or 2), however, there were reports of CTCAE grade 3 and higher events. Anaemia was the most common CTCAE grade ≥3 adverse reaction reported in clinical studies. Median time to first onset of anaemia was approximately 4 weeks (approximately 7 weeks for CTCAE grade ≥ 3 events). Anaemia was managed with dose interruptions and dose reductions (see section 4.2), and where appropriate with blood transfusions. In Study 19, the incidence of anaemia was 22.8% (CTCAE grade ≥3 7.4%) and the incidences of dose interruptions, reductions and discontinuations for anaemia were 2.9%, 5.1% and 0%, respectively; 16.2% of patients treated with olaparib needed one or more blood transfusions during the treatment. An exposure-response relationship between olaparib and decreases in haemoglobin has been demonstrated. In clinical studies with Lynparza the incidence of CTCAE grade ≥2 shifts (decreases) from baseline in haemoglobin was 20%, absolute neutrophils 15%, platelets 5%, lymphocytes 25% and leucocytes 20% (all % approximate).

The incidence of elevations in mean corpuscular volume from low or normal at baseline to above the ULN was approximately 51%. Levels appeared to return to normal after treatment discontinuation and did not appear to have any clinical consequences.

Baseline testing, followed by monthly monitoring of complete blood counts is recommended for the first 12 months of treatment and periodically after this time to monitor for clinically significant changes in any parameter during treatment which may require dose interruption or reduction and/or further treatment (see sections 4.2 and 4.4).

Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia
MDS/AML are serious adverse reactions that occurred uncommonly in monotherapy clinical studies at the therapeutic dose, across all indications (0.9%). The incidence was 0.5% including events reported during the long term safety follow up (rate calculated based on overall safety population of 17923 patients exposed to at least one dose of oral olaparib in clinical studies). All patients had potential contributing factors for the development of MDS/AML; having received previous chemotherapy with platinum agents. Many had also received other DNA damaging agents and radiotherapy. The majority of reports were in germline breast cancer susceptibility gene 1 or 2 (g*BRCA1/2*) mutation carriers. The incidence of MDS/AML cases was similar among g*BRCA1*m and g*BRCA2*m patients (1.6% and 1.2%, respectively). Some of the patients had a history of previous cancer or of bone marrow dysplasia.

In patients with *BRCA*m platinum-sensitive relapsed ovarian cancer who had received at least two prior lines of platinum chemotherapy and received study treatment until disease progression (SOLO2 study, tablet formulation, with olaparib treatment ≥ 2 years in 45% of patients), the incidence of MDS/AML was 8% in patients receiving olaparib and 4% in patients receiving placebo at a follow-up of 5 years. In the olaparib arm, 9 out of 16 MDS/AML cases occurred after discontinuation of olaparib during the survival follow-up. The incidence of MDS/AML was observed in the context of extended overall survival in the olaparib arm and late onset of MDS/AML. The risk of MDS/AML remains < 1.5% at 5 year follow up in the first-line setting when olaparib maintenance treatment is given after one line of platinum chemotherapy for a duration of 2 years (1.2% in SOLO1 study and 0.7% in PAOLA-1 study, tablet formulation). For risk mitigation and management, see section 4.4.

Other laboratory findings
In clinical studies with Lynparza the incidence of CTCAE grade ≥2 shifts (elevations) from baseline in blood creatinine was approximately 11%. Data from a double-blind placebo-controlled study showed median increase up to 23% from baseline remaining consistent over time and returning to baseline after treatment discontinuation, with no apparent clinical sequelae. 90% of patients had creatinine values of CTCAE grade 0 at baseline and 10% were CTCAE grade 1 at baseline.

Gastrointestinal toxicities
Nausea was generally reported very early, with first onset within the first month of Lynparza treatment in the majority of patients. Vomiting was reported early, with first onset within the first two months of Lynparza treatment in the majority of patients. Both nausea and vomiting were reported to be intermittent for the majority of patients and can be managed by dose interruption, dose reduction and/or antiemetic therapy. Antiemetic prophylaxis is not required.

Paediatric population
No studies have been conducted in paediatric patients.

Other special populations
Limited safety data are available in non-Caucasian patients.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX46

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

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

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

Detection of *BRCA* mutation
Local or central testing of blood or tumour samples for *BRCA1/2* mutations has been used in different studies. Depending on the test used and the international classification consensus, the *BRCA1/2* mutations have been classified as deleterious/suspected deleterious or pathogenic/likely pathogenic. Genetic testing should be conducted by an experienced laboratory using a validated test.

Clinical efficacy

Study 19

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

Only PSR patients with partially platinum-sensitive disease (platinum-free interval of 6 to 12 months) and patients with platinum-sensitive disease (platinum-free interval of >12 months) who were in

response following completion of last platinum-based chemotherapy were enrolled. Patients could not have received prior olaparib or other PARP inhibitor treatment. Patients could have received prior bevacizumab, except in the regimen immediately prior to randomisation. Retreatment with olaparib was not permitted following progression on olaparib. Most patients were ECOG performance status 0 (77%), there are no data in patients with performance status 2 to 4.

Patients were randomised into the study a median of 40 days after completing their final platinum chemotherapy. They received an average of 3 previous chemotherapy regimens (range 2-11) and 2.6 previous platinum-containing chemotherapies (range 2-8). Platinum-free interval was > 12 months in 60% and 6-12 months in 40% of the patients. Response to prior platinum chemotherapy was complete in 45% and partial in 55% of the patients. In the olaparib and placebo arms, 6% and 5% of patients had prior bevacizumab, respectively.

Patients in the olaparib group continued to receive treatment longer than those in the placebo group. A total of 32 (23.5%) patients received treatment for ≥2 years in the olaparib group compared with 5 (3.9%) patients in the placebo group. A total of 18 (13.2%) patients received treatment for ≥5 years in the olaparib group compared with 1 (0.8%) patient in the placebo group.

The study met its primary objective demonstrating a statistically significant improvement in PFS for olaparib compared with placebo in the overall population with a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% CI 0.25-0.49; p<0.00001; median 8.4 months olaparib versus 4.8 months placebo). At the final OS analysis (data cut off [DCO] 9 May 2016) at 79% maturity, the HR comparing olaparib with placebo was 0.73 (95% CI 0.55-0.95; p=0.02138 [did not meet pre-specified significance level of <0.0095]; median 29.8 months olaparib versus 27.8 months placebo).

Pre-planned subgroup analysis by *BRCA*-mutation status identified patients with *BRCA*-mutated ovarian cancer (n=136, 51.3%) as the subgroup that derived the greatest clinical benefit from olaparib maintenance monotherapy. Enrolment did not require evidence of *BRCA*1/2 mutation (*BRCA* mutation status for some patients was determined retrospectively). There are limited data in patients with somatic *BRCA* mutated tumours; 10 patients in the olaparib arm and 10 patients in the placebo arm were defined as having somatic *BRCA*1/2 mutation. There was no strategy for multiple testing in place for the sub-group analyses.

In *BRCA*-mutated patients (n=136) there was a statistically significant improvement in PFS, TFST and TSST. The median PFS improvement was 6.9 months over placebo for olaparib-treated patients (HR 0.18; 95% CI 0.10-0.31; p<0.00001; median 11.2 months versus 4.3 months). The investigator assessment of PFS was consistent with a blinded independent central radiological review of PFS. At the final analysis (DCO 9 May 2016), the time from randomisation to start of first subsequent therapy or death (TFST) was 9.4 months longer for olaparib-treated patients (HR 0.33; 95% CI 0.22–0.49; p<0.00001; median 15.6 months versus 6.2 months). The time from randomisation to start of second subsequent therapy or death (TSST) was 6.1 months longer for olaparib-treated patients (HR 0.43; 95% CI 0.29-0.64; p=0.00003; median 21.4 months versus 15.3 months). For the secondary endpoint of OS, the HR for olaparib versus placebo was 0.62 (95% CI 0.42-0.93; p=0.02140; median 34.9 months versus 30.2 months) (Table 2). In the olaparib-treated group, 28.4% of patients remained on treatment for ≥2 years and 14.9% for ≥5 years. In the placebo-treated group, 8.1% of patients remained on treatment for ≥2 years and 1.6% for ≥5 years. Within the *BRCA*-mutated population the disease control rate at 24 weeks was 57% and 24% for patients in the olaparib and placebo groups, respectively.

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

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

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

PFS (DCO 30 June 2010)	**N (events/patients) (%)**	**Median PFS (months)**	**HR[a]**	**95% CI**	**p-value[*] (2-sided)**
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11.2	0.18	0.10-0.31	<0.00001
Placebo	46/62 (74)	4.3			
TSST- an approximation of PFS2 (DCO 09 May 2016)	**N**	**Median TSST (months)**	**HR[a]**	**95% CI**	**p-value[*] (2-sided)**
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21.4	0.43	0.29-0.64	0.00003
Placebo	56/62 (90)	15.3			
OS (73% maturity) (DCO 09 May 2016)	**N**	**Median OS (months)**	**HR[a]**	**95% CI**	**p-value[*] (2-sided)**
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34.9	0.62	0.42-0.93	0.02140
Placebo[b]	50/62 (81)	30.2			

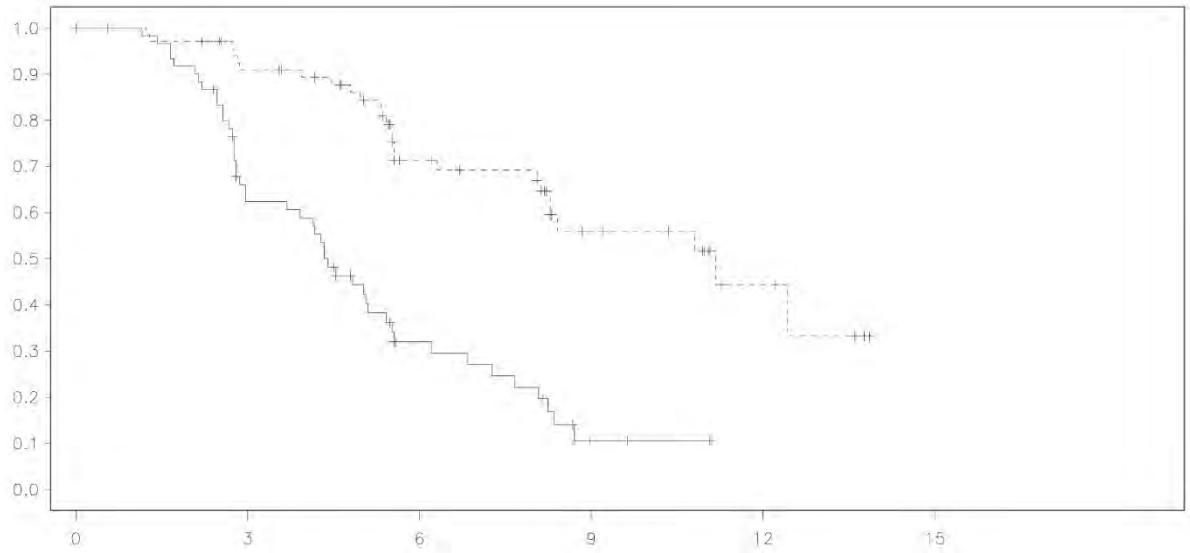
* There was no strategy for multiple testing in place for the sub-group analyses.

[a] HR= Hazard Ratio. A value < 1 favours olaparib. The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with factors for treatment, ethnic descent, platinum sensitivity and response to final platinum therapy.

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

N Number of events/number of randomised patients; bd Twice daily; OS Overall survival; PFS Progression-free survival; CI Confidence interval; DCO Data cut off; TSST Time from randomisation to start of second subsequent therapy or death.

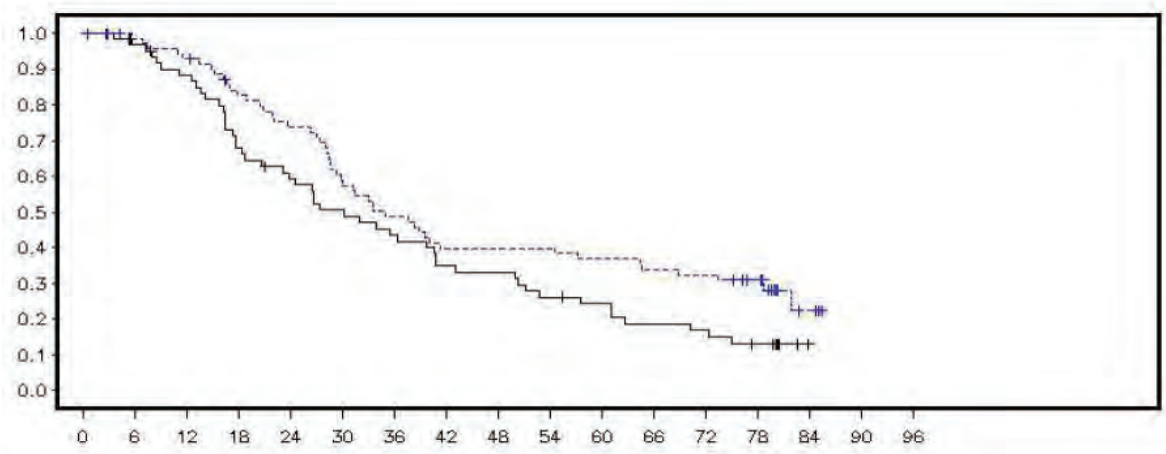
Figure 1 Study 19: Kaplan-Meier plot of PFS in *BRCA*-mutated patients (53% maturity-investigator assessment)



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

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

Figure 2 Study 19: Kaplan-Meier plot of OS in *BRCA*-mutated patients (73% maturity)



months	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparib	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0
n-placebo	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0

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

In Study 19, 20 patients were identified with a somatic tumour *BRCA* mutation (a mutation in the tumour but wildtype in the germline). The limited data for these somatic tumour *BRCA* (s*BRCA*) mutated patients show that fewer patients on olaparib reported progression events or death events compared with placebo (Table 3).

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

	N events/patients (%)
PFS	
Olaparib 400 mg bd	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
OS	
Olaparib 400 mg bd	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

ORZORA

The safety and efficacy of olaparib as a maintenance therapy in the treatment of patients with platinum-sensitive relapsed (PSR) high grade serous ovarian, including fallopian tube or primary peritoneal cancer, who carry germline or somatic *BRCA* mutations and who are in complete or partial response following treatment with at least 2 prior lines of platinum-based chemotherapy were studied in a Phase IV open-label, single arm, multicentre study (ORZORA).

The primary end-points were to assess the real-world clinical effectiveness of olaparib maintenance monotherapy by investigator-assessed progression-free survival (PFS) according to modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) v1.1 in patients with *BRCA*m and s*BRCA*m ovarian cancer. Secondary end-points included overall survival (OS) in patients with *BRCA*m and s*BRCA*m ovarian cancer. One hundred and forty-five patients were enrolled in the *BRCA*m cohort (87 g*BRCA*m patients, 55 s*BRCA*m patients and 3 patients with germline or somatic mutation status undetermined).

The study demonstrated that PFS in patients who were s*BRCA*m was consistent with that observed in *BRCA*m and g*BRCA*m patients. At the time of PFS analysis, the OS data were 30% mature. The summary of key efficacy findings in patients with *BRCA*-mutated PSR ovarian cancer in ORZORA is presented in Table 4.

Table 4 Summary of key efficacy findings in patients with *BRCA*-mutated PSR ovarian cancer in ORZORA

	Olaparib capsules 400 mg bd		
	***BRCAm* cohort n=145**	**s*BRCAm* patients n=55**	**g*BRCAm* patients n=87**
PFS			
Number of events/total number of patients (%)	88/145 (61)	35/55 (64)	52/87 (60)
Median PFS (95% CI), months	18.0 (14.3, 22.1)	16.6 (12.4, 22.2)	19.3 (14.3, 27.6)

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

5.2 Pharmacokinetic properties

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

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

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

Distribution
The *in vitro* protein binding is approximately 82% at clinically relevant concentrations of 10 µg/mL.

In vitro, human plasma protein binding of olaparib was dose-dependent; the fraction bound was approximately 91% at 1 µg/mL, reducing to 82% at 10 µg/mL and to 70% at 40 µg/mL. In solutions of purified proteins, the olaparib fraction bound to albumin was approximately 56%, which was independent of olaparib concentrations. Using the same assay, the fraction bound to alpha-1 acid glycoprotein was 29% at 10 µg/mL with a trend of decreased binding at higher concentrations.

Biotransformation
In vitro, CYP3A4/5 were shown to be the enzymes primarily responsible for the metabolism of olaparib (see section 4.5).

Following oral dosing of ^{14}C-olaparib to female patients, unchanged olaparib accounted for the majority of the circulating radioactivity in plasma (70%) and was the major component found in both urine and faeces (15% and 6% of the dose, respectively). The metabolism of olaparib is extensive. The majority of the metabolism was attributable to oxidation reactions with a number of the components produced undergoing subsequent glucuronide or sulfate conjugation. Up to 20, 37 and 20 metabolites were detected in plasma, urine and faeces respectively, the majority of them representing <1% of the dosed material. A ring-opened piperazin-3-ol moiety, and two mono-oxygenated metabolites (each ~10%) were the major circulating components, with one of the mono-oxygenated metabolites also being the major metabolite in the excreta (6% and 5% of the urinary and faecal radioactivity, respectively).

In vitro, olaparib produced little/no inhibition of UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, or CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 or 2E1 and is not expected to be a clinically significant time dependent inhibitor of any of these CYP enzymes. Olaparib inhibited UGT1A1 *in vitro*, however, PBPK simulations suggest this is not of clinical importance. *In vitro*, olaparib is a substrate of the efflux transporter P-gp, however this is unlikely to be of clinical significance (see section 4.5).

In vitro, data also show that olaparib is not a substrate for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP or MRP2, and is not an inhibitor of OATP1B3, OAT1 or MRP2.

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

Special populations
In population based PK analyses, patient age, bodyweight or race (including White and Japanese patients) were not significant covariates.

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

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

There are no data in patients with severe impairment or end-stage renal disease (creatinine clearance <30 ml/min).

Hepatic impairment
In patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh classification A), AUC increased by 15% and C_{max} by 13% and in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh classification B), AUC increased by 8% and C_{max} decreased by 13% compared with patients with normal hepatic function. No Lynparza dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 4.2). There are no data in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh classification C).

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

Carcinogenicity
Carcinogenicity studies have not been conducted with olaparib.

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content
Lauroyl macrogol-32 glycerides

Capsule shell
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Gellan gum (E418)
Potassium acetate

Printing ink
Shellac
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze. Any capsules that have been frozen must be discarded.

Lynparza capsules can be stored for up to 3 months below 30°C. The capsules must be discarded after this period.

6.5 Nature and contents of container

HDPE plastic bottle with a child-resistant closure containing 112 hard capsules.
Pack of 448 capsules (4 bottles of 112 capsules).

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 December 2014
Date of latest renewal: 1 October 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

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

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

! **Periodic safety update reports (PSURs)**

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

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

! **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

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

! **Obligation to conduct post-authorisation measures**

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

Description	**Due date**
Post-authorisation efficacy study PAES: In order to further define the efficacy of olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed (PSR) non-germline *BRCA* mutated high grade ovarian cancer in the maintenance setting and investigate predictive biomarkers within this patient group, the MAH should submit the results of study D0816C00020 (OPINION), a phase IIIb single-arm, open-label, multicentre study of maintenance therapy in PSR non-germline *BRCA* mutated ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum-based chemotherapy.	June 2021
Post-authorisation efficacy study PAES: In order to further confirm the efficacy of olaparib as maintenance treatment after the first-line platinum-containing chemotherapy in patients with *BRCA* mutated high grade serous ovarian cancer, the MAH should submit the updated PFS2, updated OS and final OS results of the study D0818C00001 (SOLO1), a phase III randomised double-blind placebo-controlled multicentre study.	December 2023

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 100 mg film-coated tablets
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
56 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza capsules unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lynparza 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 150 mg film-coated tablets
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 150 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
56 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza capsules unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lynparza 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON MULTIPACK -including the blue box

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 100 mg film-coated tablets
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
Multipack: 112 (2 packs of 56) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza capsules unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/959/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON MULTIPACK -including the blue box

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 150 mg film-coated tablets
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 150 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
Multipack: 112 (2 packs of 56) film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza capsules unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/959/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

INNER CARTON – with no blue box

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 100 mg film-coated tablets
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 100 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
56 film-coated tablets
Component of a multipack, not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza capsules unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/959/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

INNER CARTON – with no blue box

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 150 mg film-coated tablets
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 150 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets
56 film-coated tablets
Component of a multipack, not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza capsules unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/959/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 100 mg tablets
olaparib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 150 mg tablets
olaparib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 50 mg hard capsules
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule
448 capsules (4 bottles of 112 capsules)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza tablets unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lynparza 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE/LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lynparza 50 mg hard capsules
olaparib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 50 mg of olaparib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule
112 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not switch to Lynparza tablets unless your doctor tells you

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

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

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/959/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Package leaflet: Information for the patient

Lynparza 100 mg film-coated tablets
Lynparza 150 mg film-coated tablets
olaparib

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

What is in this leaflet

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

1. What Lynparza is and what it is used for

What Lynparza is and how it works

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

PARP inhibitors can destroy cancer cells that are not good at repairing DNA damage. These specific cancer cells can be identified by:
- response to platinum chemotherapy, or
- looking for faulty DNA repair genes, such as *BRCA* (BReast CAncer) genes.

What Lynparza is used for

Lynparza is used for the treatment of

- **a type of ovarian cancer (*BRCA*-mutated) that has responded to the first treatment with standard platinum-based chemotherapy.**
    - A test is used to find out whether you have *BRCA*-mutated ovarian cancer.

- **ovarian cancer that has come back (recurred)**. It can be used after the cancer has responded to previous treatment with standard platinum-based chemotherapy.

- **a type of ovarian cancer (HRD positive as defined by a *BRCA* mutation or genomic instability) that has responded to the first treatment with standard platinum-based chemotherapy and bevacizumab**. Lynparza is used together with bevacizumab.

- **a type of breast cancer (*BRCA*-mutated, HER2-negative) when the cancer has not spread to other parts of the body and treatment is going to be given after surgery (treatment after surgery is called adjuvant therapy)**. You should have received chemotherapy medicines before or after surgery.
    - A test is used to find out whether you have *BRCA*-mutated breast cancer.

- **a type of breast cancer (*BRCA*-mutated, HER2-negative) which has spread beyond the original tumour**. You should have received chemotherapy medicines either before or after your cancer has spread.
    - A test is used to find out whether you have *BRCA*-mutated breast cancer.

- **a type of pancreatic cancer (*BRCA*-mutated) that has responded to the first treatment with standard platinum-based chemotherapy.**
    - A test is used to find out whether you have *BRCA*-mutated pancreatic cancer.

- **a type of prostate cancer (*BRCA*-mutated) which has spread beyond the original tumour and no longer responds to medical or surgical treatment to lower testosterone.** You should have received certain hormonal treatments, such as enzalutamide or abiraterone acetate.
    - A test is used to find out whether you have *BRCA*-mutated prostate cancer.

When Lynparza is given in combination with other anti-cancer medicines it is important that you also read the package leaflets of these other medicines. If you have any questions about these medicines, ask your doctor.

2. What you need to know before you take Lynparza

Do not take Lynparza
- if you are allergic to olaparib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are breast-feeding (see section 2 below for more information).

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

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before or during treatment with Lynparza

- if you have low blood cell counts on testing. These may be low counts for red or white blood cells, or low platelet counts. See section 4 for more information about these side effects, including the signs and symptoms you need to look out for (for example, fever or infection, bruising or bleeding). Rarely, these may be a sign of more serious problems with the bone marrow such as ‘myelodysplastic syndrome’ (MDS) or ‘acute myeloid leukaemia’ (AML).

- if you experience any new or worsening symptoms of shortness of breath, coughing or wheezing. A small number of patients treated with Lynparza reported inflammation of the lungs (pneumonitis). Pneumonitis is a serious condition that can often require hospital treatment.

If you think any of these may apply to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before or during treatment with Lynparza.

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

You will have a blood test
- before treatment
- every month for the first year of treatment

! at regular intervals decided by your doctor after the first year of treatment.

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

Other medicines and Lynparza

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

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking or are planning to take any of the following medicines

- any other anticancer medicines
- a vaccine or a medicine that suppresses the immune system, as you may need to be closely monitored
- itraconazole, fluconazole - used for fungal infections
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin - used for bacterial infections
- protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapine, efavirenz - used for viral infections, including HIV
- rifampicin, rifapentine, rifabutin - used for bacterial infections, including tuberculosis (TB)
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital - used as a sedative or to treat fits (seizures) and epilepsy
- herbal remedies containing St John's Wort (*Hypericum perforatum*) -used mainly for depression
- digoxin, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan - used to treat heart conditions or high blood pressure
- bosentan - used to treat pulmonary artery hypertension
- statins, for example simvastatin, pravastatin, rosuvastatin - used to lower blood cholesterol levels
- dabigatran – used to thin the blood
- glibenclamide, metformin, repaglinide - used to treat diabetes
- ergot alkaloids - used to treat migraines and headaches
- fentanyl - used to treat cancer pain
- pimozide, quetiapine - used to treat mental health problems
- cisapride - used to treat stomach problems
- colchicine – used to treat gout
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus - used to suppress the immune system
- methotrexate - used to treat cancer, rheumatoid arthritis and psoriasis.

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking any of the above or any other medicines. The medicines listed here may not be the only ones that could affect Lynparza.

Lynparza with drink

Do not drink grapefruit juice while you are being treated with Lynparza. It can affect the way the medicine works.

Contraception, pregnancy and breast-feeding

<u>Female patients</u>

- You should not take Lynparza if you are pregnant or might become pregnant. This is because it may harm an unborn baby.
- You should not become pregnant while taking this medicine. If you are having sex, you should use two effective methods of contraception while taking this medicine and for 1 month after taking the last dose of Lynparza. It is not known whether Lynparza may affect the effectiveness of some hormonal contraceptives. Please tell your doctor if you are taking a hormonal contraceptive, as your doctor may recommend the addition of a non-hormonal contraceptive method.

- You should have a pregnancy test before starting Lynparza, at regular times during treatment and 1 month after taking the last dose of Lynparza. If you become pregnant during this time, you must talk to your doctor straight away.
- It is not known whether Lynparza passes into breast milk. Do not breast-feed if you are taking Lynparza and for 1 month after taking the last dose of Lynparza. If you are planning to breast-feed, tell your doctor.

Male patients
- You must use a condom when having sex with a female partner, even if she is pregnant, while taking Lynparza and for 3 months after taking the last dose. It is not known whether Lynparza passes into semen.
- Your female partner must also use a suitable method of contraception.
- You must not donate sperm while taking Lynparza and for 3 months after taking the last dose.

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

Information on other ingredients in this medicine
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg or 150 mg tablet, that is to say essentially “sodium-free”.

3. How to take Lynparza

Your doctor has prescribed Lynparza **film-coated tablets** for you. Please note Lynparza is also available as a 50 mg **capsule**.
- The doses of Lynparza tablets and capsules are not the same.
- Taking the wrong dose or a capsule instead of a tablet could lead to Lynparza not working properly or to more side effects.

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

How to take
- Swallow Lynparza tablets whole, with or without food.
- Take Lynparza once in the morning and once in the evening.
- Do not chew, crush, dissolve or divide the tablets as this may affect how quickly the medicine gets into your body.

How much to take
- Your doctor will tell you how many tablets of Lynparza to take. It is important that you take the total recommended dose each day. Keep doing so for as long as your doctor, pharmacist or nurse tells you to.
- The usual recommended dose is 300 mg (2 x 150 mg tablets) twice a day - a total of 4 tablets each day.

Your doctor may prescribe a different dose if
- you have problems with your kidneys. You will be asked to take 200 mg (2 x 100 mg tablets) twice a day – a total of 4 tablets each day.
- you are taking certain medicines that may affect Lynparza (see section 2).
- you have certain side effects while you are taking Lynparza (see section 4). Your doctor may lower your dose or stop treatment, either for a short time or permanently.

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

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

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- ! feeling short of breath, feeling very tired, pale skin or fast heart beat – these may be symptoms of a decrease in the number of red blood cells (anaemia).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- ! allergic reactions (e.g. swelling of the face, lips, tongue or throat, hives, difficulty breathing or swallowing, dizziness which are signs and symptoms of hypersensitivity reactions).
- ! serious problems with bone marrow (myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia). See section 2.

Other side effects include

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- ! feeling sick (nausea)
- ! being sick (vomiting)
- ! feeling tired or weak
- ! indigestion or heartburn (dyspepsia)
- ! loss of appetite
- ! headache
- ! changes in taste of foods (dysgeusia)
- ! feeling dizzy
- ! cough
- ! shortness of breath
- ! diarrhoea - if it gets severe, tell your doctor straight away.

Very common side effects that may show up in blood tests
- ! low white blood cell count (leukopenia or neutropenia) which may decrease your ability to fight infection and may be associated with fever.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- rash or itchy rash on swollen, reddened skin (dermatitis)
- sore mouth (stomatitis)
- pain in the stomach area under the ribs (upper abdominal pain).

Common side effects that may show up in blood tests
- decrease in the number of platelets in blood (thrombocytopenia) - you may notice the following symptoms
    - bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself
- low white blood cell count (lymphopenia) which may decrease your ability to fight infection and may be associated with fever
- increase in blood creatinine - this test is used to check how your kidneys are working.

Uncommon side effects that may show up in blood tests
- increase in the size of red blood cells (not associated with any symptoms).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Painful inflammation of the fatty tissue under the skin (erythema nodosum).
- Facial swelling (angioedema).

Your doctor will test your blood every month for the first year of treatment and at regular intervals after that. Your doctor will tell you if there are any changes in your blood test that might need treatment.

If you notice any side effects not listed in this leaflet, please contact your doctor straight away.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lynparza

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

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

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

6. Contents of the pack and other information

What Lynparza contains
The active substance is olaparib.
- Each Lynparza 100 mg film-coated tablet contains 100 mg olaparib.
- Each Lynparza 150 mg film-coated tablet contains 150 mg olaparib.

The other ingredients (excipients) are
- Tablet core: copovidone, silica colloidal anhydrous, mannitol, sodium stearyl fumarate.
- Tablet coating: hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide black (E172) (150 mg tablets only).

See section 2 “Information on other ingredients in this medicine”.

What Lynparza looks like and contents of the pack

Lynparza 100 mg tablets are yellow to dark yellow, oval, bi-convex, film-coated tablets, marked with “OP100” on one side and plain on the other.

Lynparza 150 mg tablets are green to green/grey, oval, bi-convex, film-coated tablets, marked with “OP150” on one side and plain on the other.

Lynparza is supplied in packs containing 56 film-coated tablets (7 blisters of 8 tablets each), or multipacks containing 112 (2 packs of 56) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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

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

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

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

Lynparza 50 mg hard capsules
olaparib

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

What is in this leaflet

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

1. What Lynparza is and what it is used for

What Lynparza is and how it works

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

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

What Lynparza is used for

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

2. What you need to know before you take Lynparza

Do not take Lynparza
- ! if you are allergic to olaparib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- ! if you are breast-feeding (see section 2 below for more information).

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

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before or during treatment with Lynparza

- ! if you have low blood cell counts on testing. These may be low counts for red or white blood cells or low platelet counts. See section 4 for more information about these side effects, including the signs and symptoms you need to look out for (for example, fever or infection,

bruising or bleeding). Rarely, these may be a sign of more serious problems with the bone marrow such as ‘myelodysplastic syndrome’ (MDS) or ‘acute myeloid leukaemia’ (AML).

! if you experience any new or worsening symptoms of shortness of breath, coughing, or wheezing. A small number of patients treated with Lynparza reported inflammation of the lungs (pneumonitis). Pneumonitis is a serious condition that can often require hospital treatment.

If you think any of these may apply to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before or during treatment with Lynparza.

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

You will have a blood test
! before treatment
! every month for the first year of treatment
! at regular intervals decided by your doctor after the first year of treatment.

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

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

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking or are planning to take any of the following medicines
! any other anticancer medicines
! a vaccine or a medicine that suppresses the immune system, as you may need to be closely monitored
! itraconazole, fluconazole - used for fungal infections
! telithromycin, clarithromycin, erythromycin - used for bacterial infections
! protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapine, efavirenz - used for viral infections, including HIV
! rifampicin, rifapentine, rifabutin - used for bacterial infections, including tuberculosis (TB)
! phenytoin, carbamazepine, phenobarbital - used as a sedative or to treat fits (seizures) and epilepsy
! herbal remedies containing St John’s Wort (*Hypericum perforatum*) - used mainly for depression
! digoxin, diltiazem, furosemide, verapamil, valsartan – used to treat heart conditions or high blood pressure
! bosentan – used to treat pulmonary artery hypertension
! statins, for example simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – used to lower blood cholesterol levels
! dabigatran – used to thin the blood
! glibenclamide, metformin, repaglinide – used to treat diabetes
! ergot alkaloids – used to treat migraines and headaches
! fentanyl – used to treat cancer pain
! pimozide, quetiapine – used to treat mental health problems
! cisapride – used to treat stomach problems
! colchicine – used to treat gout
! cyclosporine, sirolimus, tacrolimus – used to suppress the immune system
! methotrexate – used to treat cancer, rheumatoid arthritis and psoriasis.

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking any of the above or any other medicines. The medicines listed here may not be the only ones that could affect Lynparza.

Lynparza with drink
Do not drink grapefruit juice while you are being treated with Lynparza. It can affect the way the medicine works.

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

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

3. How to take Lynparza

Your doctor has prescribed Lynparza **capsules** for you. Please note Lynparza is also available as a 100 mg and 150 mg **tablet**.
- The doses of Lynparza capsules and tablets are not the same.
- Taking the wrong dose or a tablet instead of a capsule could lead to Lynparza not working properly or to more side effects.

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

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

How much to take
- Your doctor will tell you how many capsules of Lynparza to take. It is important that you take the total recommended dose each day. Keep doing so for as long as your doctor, pharmacist or nurse tells you to.
- The usual recommended dose is 8 capsules (400 mg) taken by mouth twice a day (a total of 16 capsules each day).

Your doctor may prescribe a different dose if
- you have problems with your kidneys. You will be asked to take 6 capsules (300 mg) twice a day - a total of 12 capsules each day.
- you are taking certain medicines that may affect Lynparza (see section 2).

! you have certain side effects while you are taking Lynparza (see section 4). Your doctor may lower your dose or stop treatment, either for a short time or permanently.

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

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

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
! feeling short of breath, feeling very tired, pale skin or fast heart beat - these may be symptoms of a decrease in the number of red blood cells (anaemia).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
! allergic reactions (e.g. swelling of the face, lips, tongue or throat, hives, difficulty breathing or swallowing, dizziness which are signs and symptoms of hypersensitivity reactions).
! serious problems with bone marrow (myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia). See section 2.

Other side effects include

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
! feeling sick (nausea)
! being sick (vomiting)
! feeling tired or weak
! indigestion or heartburn (dyspepsia)
! loss of appetite
! headache
! changes in taste of foods (dysgeusia)
! feeling dizzy
! cough
! shortness of breath
! diarrhoea – if it gets severe, tell your doctor straight away.

Very common side effects that may show up in blood tests

! low white blood cell count (leukopenia or neutropenia) which may decrease your ability to fight infection and may be associated with fever.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
! rash or itchy rash on swollen, reddened skin (dermatitis)
! sore mouth (stomatitis)
! pain in the stomach area under the ribs (upper abdominal pain).

Common side effects that may show up in blood tests

- decrease in the number of platelets in blood (thrombocytopenia) - you may notice the following symptoms
  - bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself
- low white blood cell count (lymphopenia) which may decrease your ability to fight infection and may be associated with fever
- increase in blood creatinine - this test is used to check how your kidneys are working.

Uncommon side effects that may show up in blood tests
- increase in the size of red blood cells (not associated with any symptoms).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Painful inflammation of the fatty tissue under the skin (erythema nodosum).
- Facial swelling (angioedema).

Your doctor will test your blood every month for the first year of treatment and at regular intervals after that. Your doctor will tell you if there are any changes in your blood test that might need treatment.

If you notice any side effects not listed in this leaflet, please contact your doctor straight away.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lynparza

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

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

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze. Throw away any Lynparza capsules that have been frozen.

If preferred, you can keep Lynparza capsules out of the refrigerator (below 30°C) for up to 3 months. After this period, throw away any capsules that have not been used. It is recommended that you record the date when the capsules are removed from refrigerator and the date after which they should be discarded.

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

6. Contents of the pack and other information

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

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

What Lynparza looks like and contents of the pack

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

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

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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

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

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

Other sources of information

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

CDS	
Drug Substance	Olaparib
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet
Lynparza™ 100 mg, 150 mg tablets

CONFIDENTIAL

[redacted]

P2～P54は非公表のため新薬承認情報提供時に削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
リムパーザ®錠

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

目次

標題ページ 1
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

本邦において「乳癌における術後薬物療法」の効能又は効果を有し、本申請品目と同様にHER2 陰性の乳癌患者に対する術後薬物療法としての使用が想定される薬剤の有無について検討した結果、ベージニオ錠及びキイトルーダ点滴静注を同種同効品として選定した。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	リムパーザ®錠 100mg、同錠 150mg	ベージニオ®錠 50mg、同錠 100mg、同錠 150mg	キイトルーダ®点滴静注 100mg
一般名	オラパリブ	アベマシクリブ	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本イーライリリー株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	○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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 ○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法 ○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 ○*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法 ○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 ○*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法	○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）注) ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ○がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 注）条件付き早期承認対象
添付文書改訂日	2021 年 11 月（承認申請時）	2021 年 12 月	2022 年 6 月

*2021年12月改訂（第2版、効能変更、用法変更）
2020年4月改訂（第1版）
貯　　法:室温保存
有効期間:36ヵ月

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　CDK[注2)] 4及び6阻害剤
アベマシクリブ錠

ベージニオ®錠50mg
ベージニオ®錠100mg
ベージニオ®錠150mg

Verzenio® Tablets

劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）CDK:Cyclin-Dependent Kinase（サイクリン依存性キナーゼ）

	50mg	100mg	150mg
承認番号	23000AMX00808	23000AMX00809	23000AMX00810
販売開始	2018年11月		

* 1. 警告

1.1 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、本剤の投与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。

1.2 本剤投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[8.2.1、9.1.1参照]

1.3 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、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、速やかに本剤を休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
有効成分	1錠中 アベマシクリブとして50mg	1錠中 アベマシクリブとして100mg	1錠中 アベマシクリブとして150mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄(50mg及び150mg錠のみ含有)、三二酸化鉄(50mg錠のみ含有)		

3.2 製剤の性状

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
性状・剤形	薄い帯赤黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
表面			
裏面			
側面			

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
寸法・重量	長径:約9.5mm 短径:約5.2mm 厚さ:約3.7mm 重量:約0.14g	長径:約12.0mm 短径:約6.6mm 厚さ:約4.6mm 重量:約0.29g	長径:約13.7mm 短径:約7.5mm 厚さ:約5.2mm 重量:約0.43g
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150

*4. 効能又は効果

〇ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
〇ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

***5.2** 再発高リスクの定義等について、「17. 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。[17.1.3参照]

*6. 用法及び用量

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして1回150mgを1日2回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は24ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

*7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 併用する内分泌療法剤等について、「17. 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、選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の基準

減量レベル	投与量
通常投与量	1回150mg　1日2回
1段階減量	1回100mg　1日2回
2段階減量	1回50mg　1日2回

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注1)]	処置
肝機能障害	持続する又は再発のグレード2のAST又はALT増加	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	グレード3のAST又はALT増加	
	グレード2以上のAST又はALT増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超[注2)]	投与を中止する。
	グレード4のAST又はALT増加	
下痢	グレード2で24時間以内に回復しない場合	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	入院を要する又はグレード3もしくは4	
血液毒性	グレード3(初回発現)	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3(2回目以降の発現)又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	G-CSF製剤を投与した場合	G-CSF製剤の最終投与後少なくとも48時間以上経過し、かつグレード2以下になるまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
間質性肺疾患[1.3、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症(術後薬物療法としての投与時)	グレード2~4	投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬する。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
上記以外の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード2で、7日以内にベースライン又はグレード1まで回復しない場合	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで必要に応じて休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3又は4	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。

注1）グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。
注2）明らかな胆汁うっ滞を認めない場合

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]

*__8.2__ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.2.1 投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、患者に副作用について説明するとともに、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[1.2、9.1.1参照]

8.2.2 投与中は、初期症状の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、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、呼吸器疾患の診断に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施すること。[1.3、7.2、9.1.1、11.1.4参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の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。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

*__9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者__

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、1.3、7.2、8.2.1、8.2.2、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、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。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤及び活性代謝物であるN-脱エチル体（M2）はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。

10.2 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
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等 [16.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果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。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加（8.1%）、AST増加（7.9%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 重度の下痢（7.5%注））

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（42.2%）、白血球減少（32.0%）、貧血（19.1%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（10.6%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）

異常が認められた場合には、休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.3、7.2、8.2.2、9.1.1参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（1.7%）

深部静脈血栓症（0.7%）、肺塞栓症（0.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注）NCI-CTCAE ver. 4.0のグレード3以上の副作用

11.2 その他の副作用

	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
*	消化器	下痢、腹痛、悪心	嘔吐、食欲減退、口内炎	消化不良、便秘、胃炎
	呼吸器			咳嗽、呼吸困難
*	循環器			高血圧
*	感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、上咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、咽頭炎、敗血症
*	皮膚		脱毛症、発疹	そう痒症、皮膚乾燥、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎
*	精神神経系			浮動性めまい、味覚異常、うつ病
*	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	低カリウム血症、γ-GTP増加、高カリウム血症、低カルシウム血症
*	その他	疲労	ほてり、頭痛	流涙増加、体重減少、倦怠感、発熱、四肢痛、末梢性浮腫、眼乾燥、脱水、筋力低下、インフルエンザ様疾患、悪寒

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、糸球体機能に影響を与えないものの、腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。[16.7.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

*15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量に相当する又は下回る用量から精巣間細胞の過形成及び良性腺腫が認められた。

15.2.2 マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響（精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等）が認められ、4週間の休薬で回復性は認められなかった。ラットを用いた試験において、雄授胎能への影響は認められなかった。

15.2.3 マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の約14倍及び7倍に相当する用量で網膜変性及び網膜萎縮が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行癌患者12例に本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したとき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[1]。

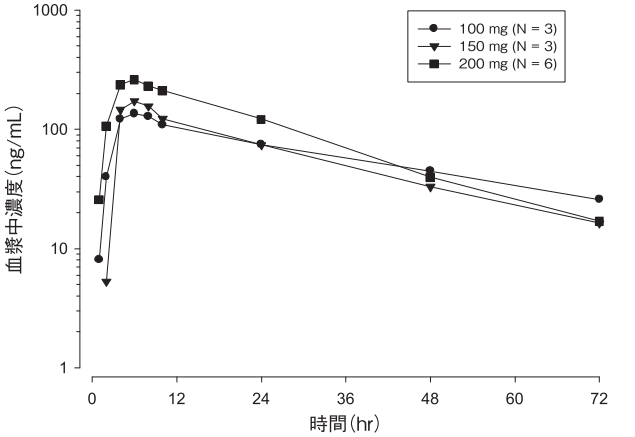


図1）本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値）

表1）本剤100、150及び200mg[注7)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	100mg[注7)]	150mg	200mg[注7)]
例数	3	3	6
C_{max} (ng/mL)	127 (51)	167 (40)	214 (87)
t_{max}[注1)] (hr)	5.93 (5.92-7.98)	5.95 (3.95-6.05)	4.97 (3.95-5.95)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	6970,6450[注2)]	4450 (39)	5480 (95)
CL/F (L/hr)	14.3,15.5[注2)]	33.7 (39)	36.5 (95)
V_{SS}/F (L)	637,577[注2)]	1120 (41)	947 (90)
$t_{1/2}$[注3)] (hr)	27.5,24.1[注2)]	21.9 (19.3-24.6)	16.3 (14.2-22.6)

注1）中央値（範囲）
注2）個別値（例数=2）
注3）幾何平均値（範囲）

16.1.2 反復投与

進行癌患者116例に本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与したとき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。血漿中濃度は反復投与後5日に定常状態に到達した[2)]（外国人データ）。

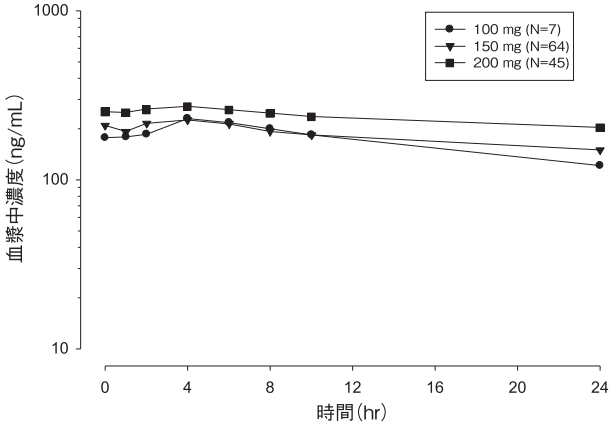


図2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の血漿中濃度推移（平均値）

表2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	100mg[注7)] 1日2回	150mg 1日2回	200mg[注7)]1日2回
例数	7	64	45
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	240 (52)	251 (89)	305 (77)
$t_{max,ss}$[注4)] (hr)	4.00 (2.00-6.03)	3.97 (0.00-10.15)	4.08 (0.00-10.00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL)	2400 (54)	2380[注5)] (95)	3120[注6)] (72)

注4）中央値（範囲）
注5）例数=63
注6）例数=43
τ:投与間隔（12時間）

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人8例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与後、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ0.4mgを単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは45%（90%信頼区間:40～51%）であった[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人24例に本剤150mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、アベマシクリブの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の最小二乗幾何平均値はそれぞれ13%及び30%増加し、t_{max}の中央値は同程度であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

アベマシクリブのヒト血漿蛋白結合率は高く（平均値:約96～98%）、152～5066ng/mLまでの濃度範囲では濃度依存性は見られなかった。アベマシクリブは、血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白質と結合する（*in vitro*）[5)]。

アベマシクリブと同程度の活性を有する主要代謝物であるM2、水酸化N-脱エチル体（M18）及び水酸化体（M20）のヒト血漿蛋白結合率も高く、約89～94%であった。

16.4 代謝

アベマシクリブは主としてCYP3Aにより代謝され、主な代謝経路は、代謝物M2を産生する経路である。その他の代謝物として、M20、M18及び酸化体（M1）が認められた（*in vitro*）。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後のAUCに基づくアベマシクリブ及び活性代謝物の血漿中での存在量は、アベマシクリブ（34%）、M2（13%）、M18（5%）及びM20（26%）であった[6),7)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.5 排泄

アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後336時間までに、投与量の約81%が糞便中に排泄され、約3.4%が尿中に排泄された。糞便中に検出された放射能のほとんどは代謝物であった[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

重度の肝機能障害を有する被験者6例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、正常な肝機能を有する被験者10例と比較して、総活性物質（アベマシクリブ、M2、M18及びM20の合算）の非結合型の曝露量（AUC）が2.69倍増加し、アベマシクリブの消失半減期は24時間から55時間へ延長した。一方、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者9例及び10例での曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった[8)]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クラリスロマイシン

進行又は転移性癌患者26例にクラリスロマイシン（500mg 1日2回反復）投与後、本剤50mg[注7)]を単回経口投与したとき、アベマシクリブの$AUC_{0-\infty}$は非併用例と比較して約3.4倍増加し、総活性物質の$AUC_{0-\infty}$は2.2倍増加した[9)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人24例にリファンピシン（600mg 1日1回反復）投与後、本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、総活性物質の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は非併用例と比較してそれぞれ約77%及び約45%減少した[10)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1)トランスポーター

アベマシクリブはP-gp及びBCRPを阻害する（*in vitro*）[6)]。

(2)メトホルミン

健康成人36例に本剤400mg[注7)]を単回経口投与後、メトホルミン（腎トランスポーターOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）1000mgを単回経口投与したとき、メトホルミンの$AUC_{0-\infty}$は非併用例と比較して37%増加した[11)]（外国人データ）。［12.参照］

注7）本剤の承認された用量は1回150mgである。

17. 臨床成績

*17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者669例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg[注1)]又はプラセボ（1日2回）とフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[12)]。［7.1参照］

注1）試験開始時には本剤の用量は200mgと設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び200mgで投与されている患者に対して、本剤を150mgで投与することに変更された。本剤の承認された用量は1回150mgである。

表1）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）における成績

	本剤+フルベストラント投与群	プラセボ+フルベストラント投与群
症例数（日本人症例数）	446(64)	223(31)
イベント発現例数	222	157
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (14.4-19.3)	9.3 (7.4-11.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.553 (0.449-0.681)	
層別ログランク検定(両側)	p<0.0000001	

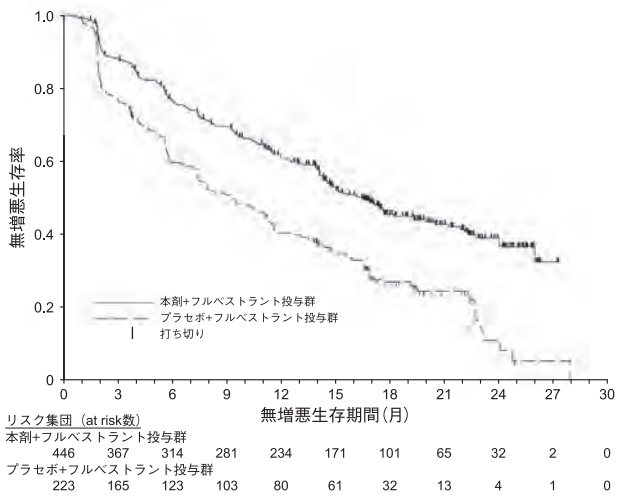


図1）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH2試験）

本剤が投与された441例（日本人63例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（80.0%）、好中球減少症（41.6%）、悪心（34.4%）、疲労（30.9%）、腹痛（27.5%）等であった。

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌治療歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者493例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor:NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール）とプラセボ+NSAIを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg又はプラセボ（1日2回）とレトロゾール2.5mg又はアナストロゾール1mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+NSAIの併用投与により、プラセボ+NSAIの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[13]。[7.1参照]

表2）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）における成績

	本剤+NSAI投与群	プラセボ+NSAI投与群
症例数（日本人症例数）	328(38)	165(15)
イベント発現例数	108	86
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	NE	14.73 (11.11-17.46)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.543 (0.409-0.723)	
層別ログランク検定(両側)	p=0.000021	

NE:推定不能

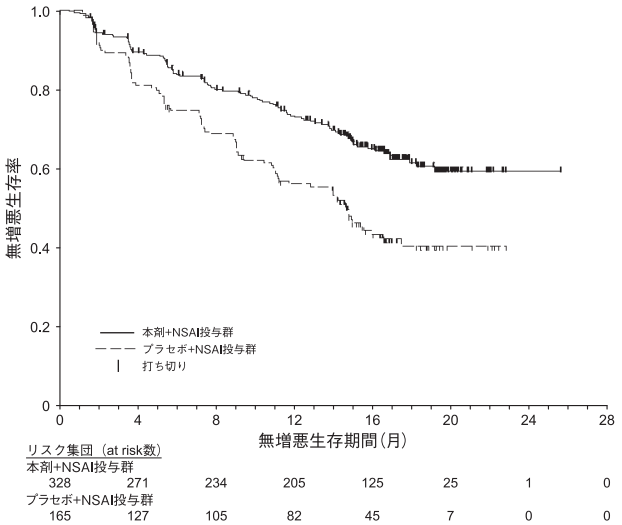


図2）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH3試験）

本剤が投与された327例（日本人38例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（78.9%）、好中球減少症（39.1%）、疲労（31.8%）、悪心（30.3%）、貧血（24.2%）等であった。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験（monarchE試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌の術後患者[注2)] 5637例を対象に、本剤+内分泌療法と内分泌療法を比較する無作為化非盲検第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg（1日2回）は病態の悪化等が認められるまで最長24ヵ月間投与し、医師選択の標準的な内分泌療法剤（タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又はLH-RHアゴニストとの併用投与）は5～10年間投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

主要評価項目である治験責任医師判定による浸潤性疾患のない生存期間について、本剤+内分泌療法の併用投与（2808例、うち日本人181例）により、内分泌療法（2829例、うち日本人196例）と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比（95%信頼区間）:0.747（0.598-0.932）、p=0.00957（層別ログランク検定）、有意水準（両側）0.0264）[14]。（2020年3月16日データカットオフ）

再発高リスク[注3)] の術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間は下表のとおりであった[15]。[5.2、7.1参照]

注2）登録された患者のうち、化学療法歴及び放射線療法歴のある患者はそれぞれ94.4%及び95.4%であった。

注3）再発高リスクの定義は、以下①又は②のいずれかの基準（monarchE試験コホート1の患者選択基準に相当）に該当することとする。
①病理検査で同側腋窩リンパ節の4個以上で転移陽性。
②病理検査で同側腋窩リンパ節の1～3個で転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ原発腫瘍径5cm以上（術前薬物療法前の画像検査も可）又はModified Bloom-Richardson grading systemによる組織学的グレード3[16]。

表3）国際共同第III相無作為化比較試験における再発高リスクの術後乳癌患者（monarchE試験コホート1）の成績

	本剤+内分泌療法群	内分泌療法群
症例数（日本人症例数）	2555(169)	2565(175)
イベント発現例数	127	182
2年無浸潤疾患生存率 (95%信頼区間)	92.1 (90.3-93.6)	88.4 (86.2-90.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.714 (0.569-0.896)	

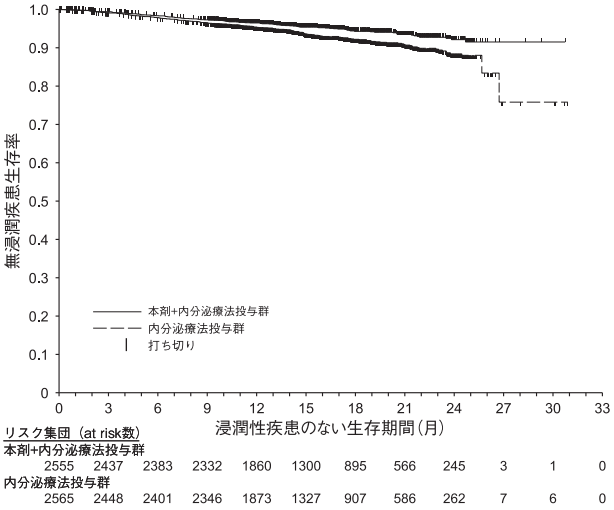


図3）再発高リスクの術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線（monarchE試験コホート1）

本剤が投与された2791例（日本人181例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（79.1%）、好中球減少症（42.6%）、白血球減少症（34.4%）、疲労（29.2%）、腹痛（27.6%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

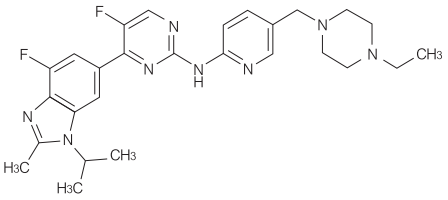
アベマシクリブはCDK4及び6に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、retinoblastoma（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[17),18)]。

18.2 抗腫瘍作用

ヒト乳癌由来ZR-75-1、MCF-7、T47-D及びMDA-MB-453細胞株並びにヒト乳癌患者由来ST941/HI腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブは腫瘍増殖抑制作用を示した。また、T47-D細胞株及びST941/HI腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブと内分泌療法剤（フルベストラント又は4-ヒドロキシタモキシフェン）との併用により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アベマシクリブ（Abemaciclib）[JAN]
化　学　名: *N*-{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine
分　子　式:$C_{27}H_{32}F_2N_8$
分　子　量:506.59
性　　状:白色～黄色の粉末である。
化学構造式:



融　　点:約176℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ベージニオ錠50mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠100mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠150mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］

23. 主要文献

1）Fujiwara Y, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 281-288
2）社内資料: 進行癌患者を対象としたアベマシクリブの外国第I相試験(JPBA試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.6)
3）社内資料: アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ(JPBS試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2)
4）社内資料: アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響(JPCC試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.3)
5）社内資料: アベマシクリブ及び代謝物のヒト血漿蛋白結合率(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
6）社内資料: *In vitro* における代謝及び薬物相互作用の検討(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
7）社内資料: アベマシクリブのマスバランス試験(JPBD試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.13)
8）社内資料: 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるアベマシクリブの薬物動態(JPBV試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.9)
9）社内資料: アベマシクリブとクラリスロマイシンの相互作用(JPBE試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.10)
10）社内資料: アベマシクリブとリファンピシンの相互作用(JPBF試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.11)
11）社内資料: アベマシクリブとメトホルミンの相互作用(JPCK試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.12)
12）Sledge GW, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(25): 2875-2884
13）Goetz MP, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(32): 3638-3646
*14）Johnston SRD, et al.: J. Clin. Oncol. 2020; 38(34): 3987-3998
*15）社内資料: 早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第III相国際共同試験(monarchE試験)(2021年12月24日承認、審査報告書)
*16）Elston CW, Ellis IO.: Histopathology. 1991; 19(5): 403-410
17）Gelbert LM, et al.: Invest. New Drugs. 2014; 32(5): 825-837
18）Torres-Guzman R, et al.: Oncotarget. 2017; 8(41): 69493-69507

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

**2022年 6 月改訂（第10版）
*2022年 2 月改訂（第 9 版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存、凍結を避けること
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目
（一部）条件付き早期承認品目

生物由来製品
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

MSD

1. 警告

1.1 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本剤の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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)
分量／容量注2)（1バイアル中）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）注)
○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌
○ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
○ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
*○ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

注）条件付き早期承認対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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。[17.1.4 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.7-17.1.9 参照]
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 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。[17.1.5、17.1.7-17.1.9 参照]

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.10 参照]

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.11 参照]
5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
*5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.10 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
5.11 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.12 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13 参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.15 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 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。[17.1.16 参照]
5.16 「17. 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。[17.1.16 参照]
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.17 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.18 参照]
5.18 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉
5.19 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.20 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
5.21 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。
5.22 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.20 参照]
〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉
5.23 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.24 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.25 「17. 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。[17.1.21 参照]
＊〈がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
＊5.26 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
＊5.27 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
＊5.28 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
＊5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.22 参照]

6. 用法及び用量
〈悪性黒色腫〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
＊〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
＊〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
＊他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。
〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉
レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.5、17.1.6 参照]
〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
7.2 本剤の用法及び用量は「17. 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、選択すること。[17.1.16 参照]
＊〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
＊7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.14、17.1.15 参照]
〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
7.4 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.20 参照]
＊〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
7.5 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。
〈効能共通〉
7.6 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
*肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]

8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10 参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.10 ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.20 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 **間質性肺疾患**（4.0%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

＊11.1.2 **大腸炎**（2.1%）、**小腸炎**（0.1%）、**重度の下痢**（2.4%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

＊11.1.3 **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（0.1%未満）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.1%未満）、**多形紅斑**（0.1%）

11.1.4 **類天疱瘡**（0.1%未満）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

＊11.1.5 **神経障害**
末梢性ニューロパチー（2.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）等の神経障害があらわれることがある。

＊11.1.6 **劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**
劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.1%）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（13.3%）、肝炎（1.1%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

＊11.1.7 **甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症（15.3%）、甲状腺機能亢進症（5.5%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.8 **下垂体機能障害**
下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

＊11.1.9 **副腎機能障害**
副腎機能不全（0.9%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.10 **1型糖尿病**
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.11 **腎障害**
腎不全（1.7%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 **膵炎**（0.4%）

＊11.1.13 **筋炎**（0.3%）、**横紋筋融解症**（頻度不明）
[8.7 参照]

11.1.14 **重症筋無力症**（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

＊11.1.15 **心筋炎**（0.2%）
[8.9 参照]

＊11.1.16 **脳炎**（0.1%）、**髄膜炎**（0.1%）

11.1.17 **重篤な血液障害**
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

＊＊11.1.18 **重度の胃炎**（0.1%）
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 **血球貪食症候群**（頻度不明）

11.1.20 **結核**（0.1%未満）
[9.1.4 参照]

11.1.21 Infusion reaction（1.5%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

＊11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少	血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症
耳及び迷路障害		耳鳴	
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎[注)]、虹彩毛様体炎[注)]、虹彩炎[注)]、フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛	口腔内痛、胃炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、粘膜の炎症、発熱、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、浮腫、疼痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	結膜炎、尿路感染、口腔カンジダ症、上気道感染
＊代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低リン酸血症	低カルシウム血症、高カリウム血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高尿酸血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙縮	筋力低下、関節炎、筋骨格痛、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、不眠症	嗜眠、感覚鈍麻
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、呼吸困難、咳嗽、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、鼻漏、肺塞栓症、胸水、労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑	湿疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、じん麻疹、皮膚病変、乾癬、斑状皮疹、寝汗、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、潮紅
＊その他		体重減少	血中LDH増加、血中CK増加、体重増加、サルコイドーシス

注）[8.10 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20. 参照]

14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10mg/kgを単回静脈内持続投与注）したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10mg/kg）で概して同様であった。

図1　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-011試験）

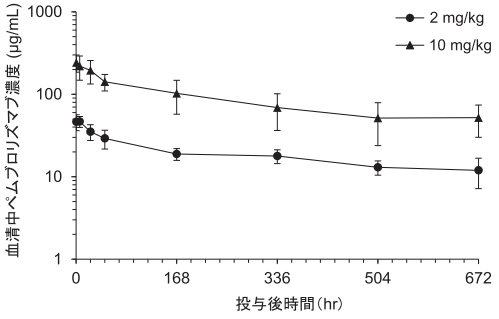


表1　本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤2mg/kg（3例）	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤10mg/kg（7例）	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：中央値（範囲）

‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与注）したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及び$AUC_{0\text{-}21day}$の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg・day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

図2　日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041試験）

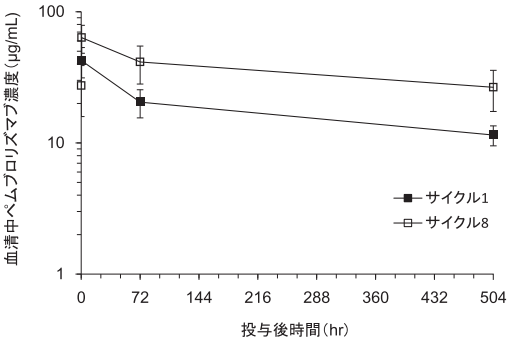


表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1（42例）	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8（28例）	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：41例

‡：サイクル2投与前の血清中濃度

§：25例

‖：サイクル9投与前の血清中濃度

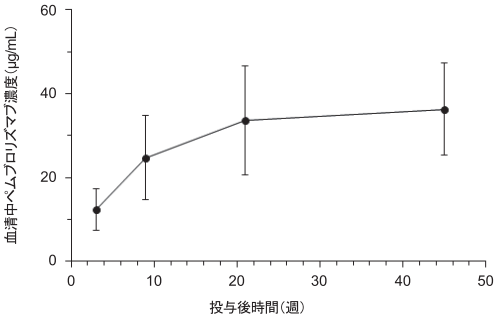
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は67.5μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6μg/mL（50%）であった。

†：サイクル8投与前の血清中濃度

図3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024試験）



16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）に組み入れられた患者2,993例のデータ（うち日本人は83例）を含む。

表3　本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

	用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{avg} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)
サイクル1	200mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1‡ (17.8, 18.3)
	400mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6‡ (10.4, 10.8)
	400mg Q6W（実測値）	136.0§ (135.6, 136.4)	NA	14.9‖ (14.4, 15.4)
定常状態	200mg Q3W†	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
	400mg Q6W†	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)

†：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）

C_{avg}：平均血清中濃度

‡：サイクル2投与前の血清中濃度

§：56例の幾何平均値（95%信頼区間）

‖：41例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

16.8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注）本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[1)]。

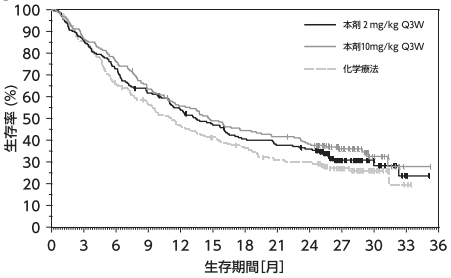
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

		本剤2mg/kg Q3W（180例）	本剤10mg/kg Q3W（181例）	化学療法（179例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.86（0.67, 1.10）0.1173	0.74（0.57, 0.96）0.0106	−
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.57（0.45, 0.73）<0.0001	0.50（0.39, 0.64）<0.0001	−

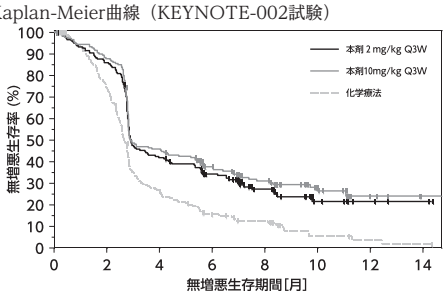
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図1　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数							
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

図2　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数								
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）[2)]。

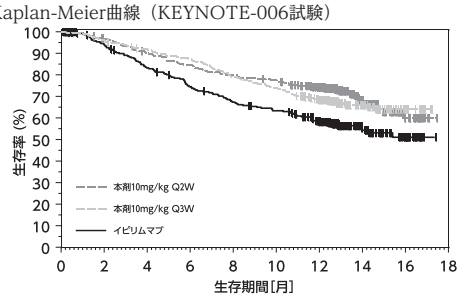
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）であった。

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10mg/kg Q3W（277例）	本剤10mg/kg Q2W（279例）	イピリムマブ（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.69（0.52, 0.90）0.00358	0.63（0.47, 0.83）0.00052	−
PFS‖¶	中央値［月］（95%信頼区間）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.58（0.47, 0.72）<0.00001	0.58（0.46, 0.72）<0.00001	−

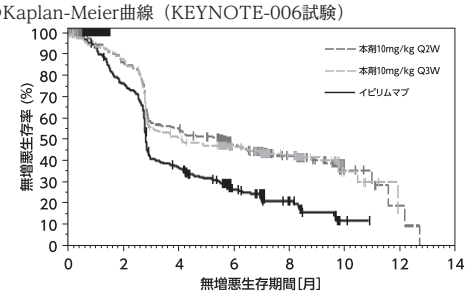
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数										
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。

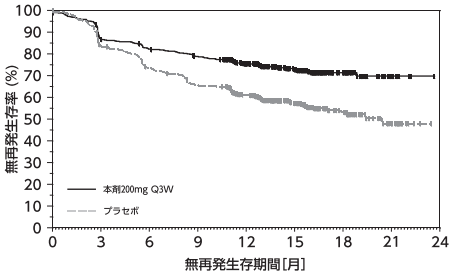
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。［5.1 参照］

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

		本剤200mg Q3W（514例）	プラセボ（505例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
	ハザード比‡（98%信頼区間）	0.57（0.43, 0.74）	−
	P値§	<0.0001	

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図5　RFSのKaplan-Meier曲線（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表4、図6及び図7）[3]。

安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。［5.4、7.1 参照］

表4　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

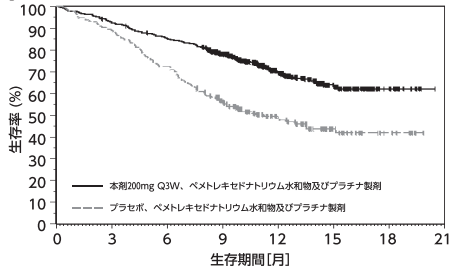
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤注2)（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤注3)（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.49（0.38, 0.64）	−
	P値§	<0.00001	
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.52（0.43, 0.64）	−
	P値§	<0.00001	

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

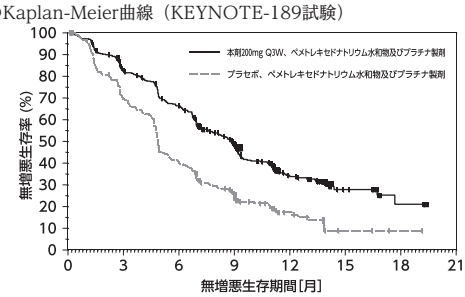
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図6　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図7　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表5、図8及び図9）[4]。

安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。［7.1 参照］

表5　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

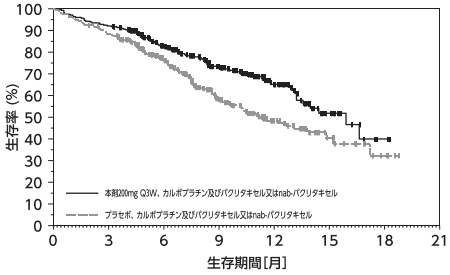
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注4]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	–

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注4）本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。

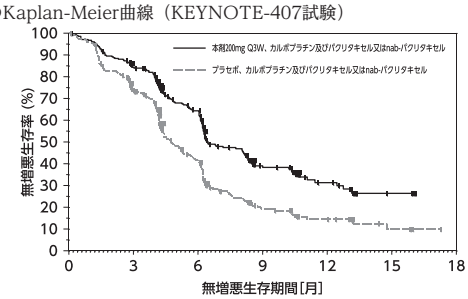
注5）プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図8　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図9　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

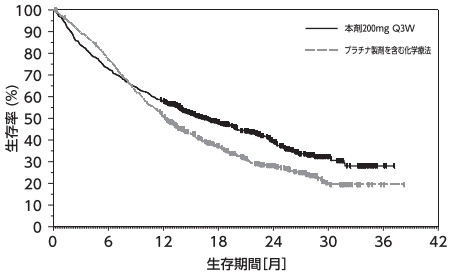
化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。
主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表6及び図10）[5]。
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。[5.3、5.4 参照]

表6　有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤200mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.81（0.71, 0.93）0.002	–

†：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図10　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

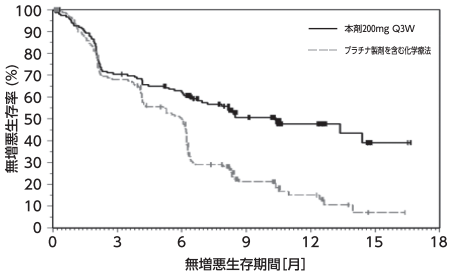
化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。
なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。
主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表7、図11及び図12）[6]。
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。[5.3、5.4 参照]

表7　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

		本剤200mg Q3W（154例）	プラチナ製剤を含む化学療法（151例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.50（0.37, 0.68）<0.001	–
OS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.60（0.41, 0.89）0.005	–

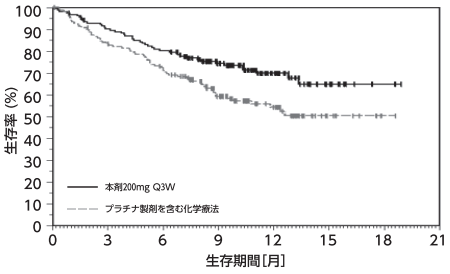
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図11　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図12　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数

本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.9 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴注6）を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与注7）及び10mg/kg 3週間間隔投与注7）の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表8及び図13）[7]。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与注7）の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与注7）の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与注7）で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与注7）で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。[5.3、5.4 参照]

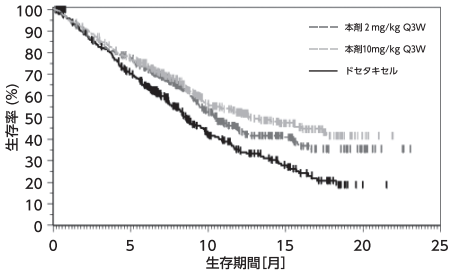
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表8　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤2mg/kg Q3W（344例）	本剤10mg/kg Q3W（346例）	ドセタキセル（343例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4（9.4, 11.9）	12.7（10.0, 17.3）	8.5（7.5, 9.8）
	ハザード比†（95%信頼区間）P値‡	0.71（0.58, 0.88）<0.001	0.61（0.49, 0.75）<0.001	−

†：層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図13　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数

本剤2mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.10 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
- 自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表9のとおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。[5.5 参照]

表9　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1（69例）	コホート2（81例）	コホート3（60例）
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
	評価不能	3（4.3）	2（2.5）	0
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		72.5（60.4, 82.5）	65.4（54.0, 75.7）	66.7（53.3, 78.3）

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴注8）を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）注9）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表10及び図14）[8]。

安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。[5.7 参照]

注8）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

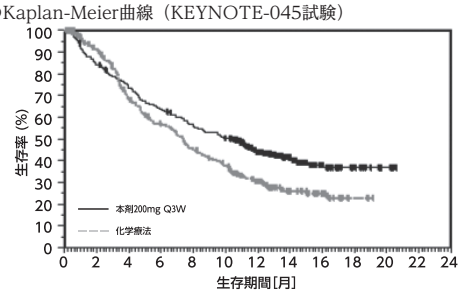
注9）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表10　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W（270例）	化学療法（272例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（8.0, 11.8）	7.4（6.1, 8.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.73（0.59, 0.91）0.002	−
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	2.1（2.0, 2.2）	3.3（2.3, 3.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.98（0.81, 1.19）0.416	−

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）



at risk数

本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験　コホートA）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表11のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、

悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。[5.12 参照]

表11　有効性成績（KEYNOTE-164試験　コホートA）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表12のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。

表12　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例におけるがん種別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。[5.12 参照]

表13　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

がん種	例数（%） 94例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例（日本人94例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表14、図15及び図16）。

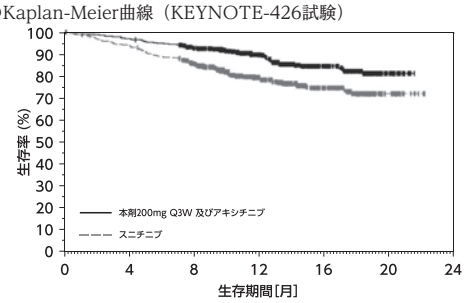
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。[7.3 参照]

表14　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ注10） （432例）	スニチニブ注11） （429例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.53（0.38, 0.74）	−
	P値§	0.00005	
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.69（0.56, 0.84）	−
	P値§	0.00012	

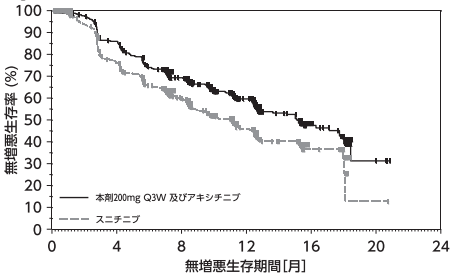
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注10）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注11）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図16　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

＊17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者注12）712例（日本人73例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してPFSを有意に延長した（表15及び図17）[9]。

安全性解析対象例352例中341例（96.9%）（日本人42例中42例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢192例（54.5%）、高血圧184例（52.3%）、甲状腺機能低下症150例（42.6%）、食欲減退123例（34.9%）、口内炎113例（32.1%）、疲労113例（32.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例（28.1%）、蛋白尿97例（27.6%）、悪心94例（26.7%）、発声障害87例（24.7%）、発疹77例（21.9%）及び無力症71例（20.2%）であった。[7.3 参照]

注12）腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

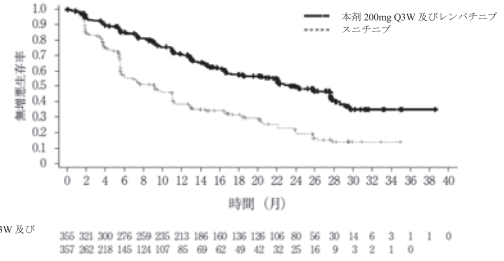
表15　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ注13） （355例）	スニチニブ注14） （357例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	23.9（20.8, 27.7）	9.2（6.0, 11.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.39（0.32, 0.49）	−
	P値§	<0.0001	

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定によるP値（両側）

注13）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注14）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図17　PFSのKaplan-Meier曲線
（E7080-307／KEYNOTE-581試験）



〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌注15）患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表16及び図18）。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した（表17及び図19）。

本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労43例（14.3%）及び甲状腺機能低下症39例（13.0%）であった。

表16　本剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU注16）（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU注17）（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	13.0（10.9, 14.7）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.77（0.63, 0.93）0.00335	−

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図18　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線
（KEYNOTE-048試験）

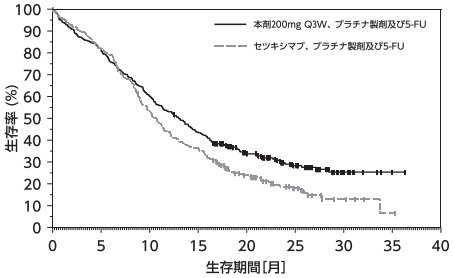
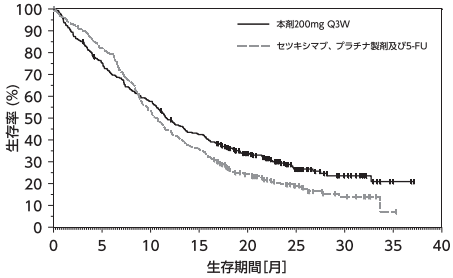


表17　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W（301例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU注17）（300例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	11.6（10.5, 13.6）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.85（0.71, 1.03）0.00014	−

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定（非劣性P値）
Q3W：3週間間隔投与

図19　本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線
（KEYNOTE-048試験）



CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。[5.15、5.16、7.2 参照]

表18　本剤単独療法のOS†の有効性成績（KEYNOTE-048試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9（4.7, 13.6）	1.37（0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU注17）	45	11.3（9.1, 15.9）	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8（9.0, 12.6）	0.90（0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU注17）	133	10.1（8.7, 12.1）	
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9（11.6, 21.5）	0.61（0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU注17）	122	10.7（8.8, 12.8）	

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較（探索的な解析）
§：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

注15）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注16）本剤200mg、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。
注17）セツキシマブ（初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²）、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部（Siewert分類type Ⅰ）の腺癌患者749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、5-FU及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチンの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤と5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表19、図20及び図21）[10]。

安全性解析対象例370例中364例（98.4%）（日本人74例中73例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心233例

（63.0%）、食欲減退145例（39.2%）、貧血143例（38.6%）、疲労135例（36.5%）、好中球数減少135例（36.5%）、嘔吐110例（29.7%）、下痢97例（26.2%）、好中球減少症96例（25.9%）、口内炎96例（25.9%）及び白血球数減少89例（24.1%）であった。

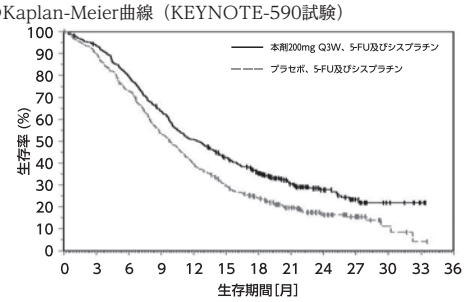
表19　有効性成績（KEYNOTE-590試験）

		本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン注18)（373例）	プラセボ、5-FU及びシスプラチン注19)（376例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	12.4（10.5, 14.0）	9.8（8.8, 10.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.73（0.62, 0.86）<0.0001	−
PFS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.3（6.2, 6.9）	5.8（5.0, 6.0）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.65（0.55, 0.76）<0.0001	−

†：中間解析時のデータ：2020年7月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：治験担当医師による評価
Q3W：3週間間隔投与

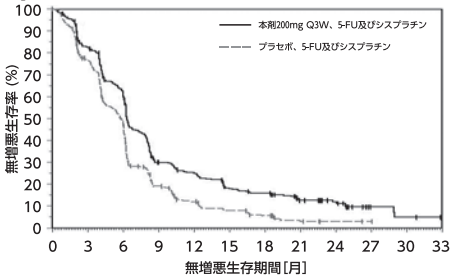
注18）本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mg及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。
注19）プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day（5日間持続点滴投与）を3週間間隔で投与した。

図20　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図21　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W、5-FU及びシスプラチン	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0	
プラセボ、5-FU及びシスプラチン	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0	

17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS注20) ≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者167例（日本人77例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表20及び図22）。

PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例（64.7%）（日本人40例中26例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労10例（11.8%）及び食欲減退10例（11.8%）であった。[5.17 参照]

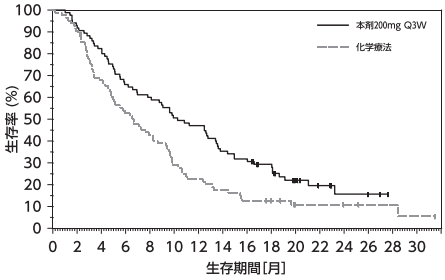
注20）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表20　有効性成績（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		本剤200mg Q3W（85例）	化学療法（82例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（7.0, 13.5）	6.7（4.8, 8.6）
	ハザード比†（95%信頼区間）	0.64（0.46, 0.90）	−

†：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

図22　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



at risk数													
本剤200mg Q3W	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0
化学療法	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1

〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

17.1.19 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177試験）

化学療法歴のない（術後補助療法を除く）治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法［5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又はFOLFIRIとベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法］を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤は化学療法と比較してPFSを有意に延長した（表21及び図23）[11]。

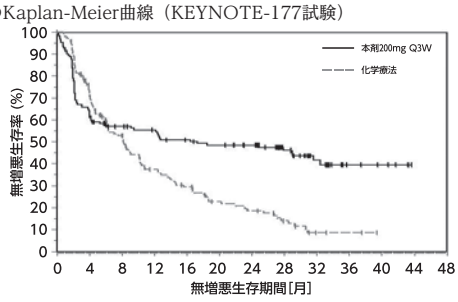
安全性解析対象例153例中122例（79.7%）（日本人12例中10例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢38例（24.8%）、疲労32例（20.9%）、そう痒症21例（13.7%）、悪心19例（12.4%）、AST増加17例（11.1%）、発疹17例（11.1%）、関節痛16例（10.5%）及び甲状腺機能低下症16例（10.5%）であった。

表21　有効性成績（KEYNOTE-177試験）

		本剤200mg Q3W（153例）	化学療法注21)（154例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.5（5.4, 32.4）	8.2（6.1. 10.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.60（0.45, 0.80）0.0002	−

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図23　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-177試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
化学療法	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

注21）化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。
mFOLFOX6：
オキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46～48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。
FOLFIRI：
イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、ホリナート400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²、5-FU 400mg/m²（急速静注）、5-FU 2400mg/m²（46～48時間持続静注）を2週間間隔で投与した。
ベバシズマブ：
5mg/kgを2週間間隔で投与した。

セツキシマブ：
初回は400mg/m²、2回目以降は250mg/m²を1週間間隔で投与した。

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.20 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例（日本人87例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性（CPS[注22] ≧10）の患者323例（日本人28例を含む）においてPFSを有意に延長した（表22及び図24）[12]。

PD-L1陽性（CPS≧10）の患者における安全性解析対象例219例中212例（96.8%）（日本人19例中19例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血107例（48.9%）、悪心90例（41.1%）、好中球減少症87例（39.7%）、脱毛症76例（34.7%）、疲労64例（29.2%）、好中球数減少52例（23.7%）、下痢48例（21.9%）、ALT増加47例（21.5%）及び嘔吐44例（20.1%）であった。[5.22、7.4 参照]

注22）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表22　有効性成績（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］

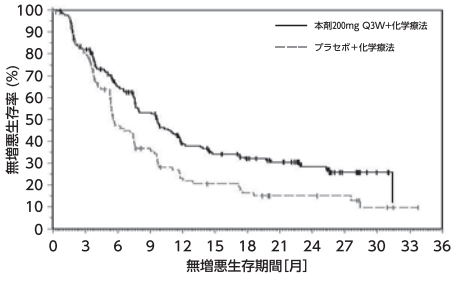
		本剤200mg Q3W +化学療法[注23] （220例）	プラセボ+化学療法[注24] （103例）
PFS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.65 （0.49, 0.86） 0.0012	−

†：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

注23）本剤200mg Q3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン1000mg/m² 及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

注24）プラセボQ3W（各コースの1日目に投与）と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した［ゲムシタビン1000mg/m²及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量（1コース21日間、各コースの1、8日目に投与）、パクリタキセル90mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）又はnab-パクリタキセル100mg/m²（1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与）］。

図24　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-355試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）の患者］



at risk数													
本剤200mg Q3W+化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ+化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

17.1.21 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者827例（日本人104例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンバチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。化学療法は担当医師が患者ごとに選択した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とレンバチニブの併用療法は、化学療法と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表23、図25及び図26）。また、無作為化前に選択された化学療法群の薬剤［①ドキソルビシン（605例）又は②パクリタキセル（222例）］別の部分集団解析を事後的に実施した結果、化学療法群に対する本剤とレンバチニブの併用療法群のPFSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.47（0.39, 0.58）及び②0.85（0.61, 1.20）であった。また、OSのハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ①0.49（0.39, 0.61）及び②1.40（0.93, 2.12）であった。

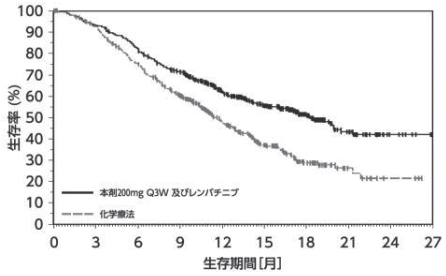
安全性解析対象例406例中395例（97.3%）（日本人52例中51例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、高血圧249例（61.3%）、甲状腺機能低下症222例（54.7%）、下痢171例（42.1%）、悪心158例（38.9%）、食欲減退151例（37.2%）、疲労113例（27.8%）、蛋白尿105例（25.9%）、嘔吐98例（24.1%）、体重減少91例（22.4%）、関節痛87例（21.4%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群84例（20.7%）であった（2021年2月8日データカットオフ）。[5.25 参照]

表23　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

		本剤200mg Q3W、レンバチニブ[注25] （411例）	化学療法[注26] （416例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	18.3 （15.2, 20.5）	11.4 （10.5, 12.9）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.62 （0.51, 0.75） <0.0001	−
PFS‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	7.2 （5.7, 7.6）	3.8 （3.6, 4.2）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P値§	0.56 （0.47, 0.66） <0.0001	−

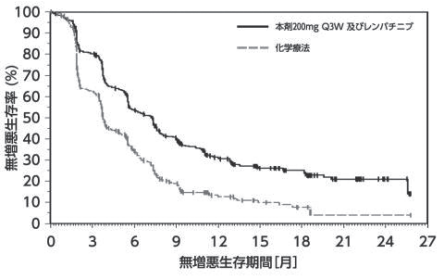
†：中間解析時のデータ：2020年10月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注25）本剤200mgをQ3W、レンバチニブ20mg（経口）をqdで投与した。
注26）ドキソルビシン塩酸塩60mg/m²をQ3W、又はパクリタキセル80mg/m²を各コース（1コース28日間）の1、8、15日目に投与した。
Q3W：3週間間隔投与、qd：1日1回

図25　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数										
本剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
化学療法	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

図26　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-775／E7080-309試験）



at risk数										
本剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
化学療法	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

＊〈がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

＊17.1.22 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験　グループA～J）

化学療法歴[注27]のある進行・再発の固形癌患者[注28]を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。本剤の有効性は、TMBスコア[注29]が10以上の場合をTMB-Highと事前に定義し、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表24のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

グループA～Jに登録されTMB-Highを有すると判定された安全性解析対象例105例中67例（63.8%）（日本人6例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労17例（16.2%）、甲状腺機能低下症13例（12.4%）、無力症13例（12.4%）、食欲減退11例（10.5%）及びそう痒症11例（10.5%）であった。

注27）一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。

注28）各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。
A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）

注29）5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mutations/megabase）。

表24　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		TMB-High 102例	Non TMB-High 689例
例数（%）	完全奏効（CR）	4（3.9）	11（1.6）
	部分奏効（PR）	26（25.5）	32（4.6）
	安定（SD）	14（13.7）	228（33.1）
	Non-CR/Non-PD†	0	3（0.4）
	疾患進行（PD）	48（47.1）	349（50.7）
	評価不能（NE）	10（9.8）	66（9.6）
奏効率（CR+PR）（%） （95%信頼区間）		29.4（20.8, 39.3）	6.2（4.6, 8.3）

†：中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後にNon-CR/Non-PDと評価された患者

TMB-Highを有する102例（日本人6例を含む）及びTMB-Highを有しない689例（日本人71例を含む）における、がん種別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表25のとおりであった（2019年6月27日データカットオフ）。［5.29 参照］

表25　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

	TMB-High		Non TMB-High	
がん種	例数 102例	奏効（CR+PR） ［奏効率（%）］	例数 689例	奏効（CR+PR） ［奏効率（%）］
小細胞肺癌	34	10（29.4）	42	4（9.5）
子宮頸癌	16	5（31.3）	59	7（11.9）
子宮内膜癌	15	7（46.7）	67	4（6.0）
肛門癌	14	1（7.1）	75	8（10.7）
外陰癌	12	2（16.7）	60	2（3.3）
神経内分泌腫瘍	5	2（40.0）	82	1（1.2）
唾液腺癌	3	1（33.3）	79	3（3.8）
甲状腺癌	2	2（100）	78	3（3.8）
中皮腫	1	0	84	9（10.7）
胆道癌	0	－	63	2（3.2）

－：推定不可

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（Pembrolizumab（Genetical Recombination））

分子量：約149,000

本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。［14.1.2 参照］

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

21.2 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。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、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十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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。

22. 包装

1バイアル（4mL）

23. 主要文献

1）Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015；16：908-18.
2）Robert C, et al. N Engl J Med. 2015；372：2521-32.
3）Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018；378：2078-92.
4）Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018；379：2040-51.
5）Mok TSK, et al. Lancet. 2019；393：1819-30.
6）Reck M, et al. N Engl J Med. 2016；375：1823-33.
7）Herbst R, et al. Lancet. 2016；387：1540-50.
8）Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.
＊9）Motzer R, et al. N Engl J Med. 2021；384：1289-1300.
10）Sun J, et al. Lancet. 2021；398：759-71.
11）André T, et al. N Engl J Med. 2020；383：2207-18.
12）Cortes J, et al. Lancet. 2020；396：1817-28.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1−13−12

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

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

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1　効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案） 3
1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 5
1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠..... 7
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1　用法及び用量（案）並びに用法及び用量（案） 8
1.8.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 10
1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠..... 11
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 12
1.8.4　添付文書（案） 17

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。本申請における追加修正箇所は下線、削除箇所は取消し線で示した。

4.効能又は効果

○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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法

○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

○*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法

○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

○*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

5.効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1 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。

5.2 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、「17.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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

5.3 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類 III 期又は IV 期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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。

5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*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。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.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。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

5.6 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類 III 期又は IV 期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回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。

5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

〈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〉

5.8 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。

5.9 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。

5.10 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)] 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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法〉

5.11 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.12 再発リスクが高い患者を対象とすること。[17.1.6 参照]

5.13 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又はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後化学療法歴のある患者を対象とすること。

5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

5.15~~1~~ 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.16~~2~~ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*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。

5.17~~3~~ 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17.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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

5.18~~4~~ 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.19~~5~~ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

5.20~~16~~ 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.21~~17~~ 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）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。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請は、評価資料として提出する国際共同第 III 試験（D081CC00006 試験：OlympiA 試験）で得られたデータに基づいている。OlympiA 試験では、局所治療並びに術前化学療法又は術後化学療法（アントラサイクリン系若しくはタキサン系薬剤のいずれか又は両方を含む）を完了した病的又は病的変異と疑われる g*BRCA* 遺伝子変異陽性（Myriad による検査で確認）HER2 陰性高リスク早期乳癌患者において、プラセボ群と比較してオラパリブ群で IDFS 及び DDFS の両方に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。オラパリブを最長で 1 年間投与した結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクが 41.9%低下し、3 年時点の IDFS は 8.8%延長した。統計学的に有意な IDFS の HR 低下の結果、プラセボ群と比較してオラパリブ群で浸潤性疾患のない生存患者の割合が、1 年時点でオラパリブ群 93.3%、プラセボ群 88.4%（以下同順）、2 年時点で 89.2%、

81.5%、3 年時点で 85.9%、77.1%と臨床的に意義のある増加を示した。追跡調査期間の中央値が 3.5 年である Mature cohort の結果は、FAS の結果と一貫しており、有効性がより長い追跡調査期間でも維持されることが確認された。

IDFS のサブグループ解析の結果は主要解析の結果と一貫しており、事前に規定した大半のサブグループでプラセボ投与と比較してオラパリブ投与での治療ベネフィットが確認された。事前に規定したサブグループによって治療効果が異なることを示す十分な統計学的エビデンスは認められなかった。包括的な交互作用の検定の結果、層別因子に基づくサブグループの間で治療効果が異なるというエビデンスは認められなかった（p=0.3314）。

DDFS の結果は、IDFS の結果と一貫していた。遠隔再発又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較してオラパリブ群で 42.6%低下し、これは統計学的に有意な低下であった。プラセボ群と比較して、オラパリブ群では遠隔再発のない生存患者の割合が高く、1 年時点でオラパリブ群 94.3%、プラセボ群 90.2%（以下同順）、2 年時点で 90.0%、83.9%、3 年時点で 87.5%、80.4%であった。OS の結果より、オラパリブ投与はプラセボ投与と比較して死亡リスクを数値上 31.7%低下させたが、追跡調査期間が短く、イベント数も限られていたため、主要解析時点では統計学的に有意な差異が認められなかった。しかし、今後の解析時点では追跡調査期間がより長くなることから、オラパリブによる浸潤性疾患の再発リスクの統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下は、OS の延長につながるとする予測は妥当である。

OlympiA 試験のデータから、アンメット・メディカル・ニーズが高く疾患再発を防ぐ術後補助療法の選択肢が限られる患者集団における頑健な有効性データのエビデンスが得られた。更なる臨床的エビデンス（臨床に関する概括評価 2.5.4.3.2 項参照）及び強力な生物学的エビデンス（臨床に関する概括評価 2.5.4.3.1 項及び 2.5.6.5.2 項参照）は、s*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍と表現型の上では区別不可能であることを示した。申請者は、血液検査又は腫瘍検査により特定した g*BRCA* 又は s*BRCA* 遺伝子変異陽性患者は、オラパリブにより同等のベネフィットを得られると考える。

また、OlympiA 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致していた。

OlympiA 試験では、オラパリブを術後薬物療法として 1 年間投与した結果、新たな安全性の所見は認められず、安全性の結果はオラパリブの確立された安全性プロファイルと概ね一致していた。オラパリブと関連性のある有害事象は、大半が軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

オラパリブの安全性及び忍容性のプロファイルは、大規模な安全性データベースにより、その特徴が十分に明らかにされている。オラパリブの安全性プロファイルは、申請効能・効果に関して許容できると考えられ、オラパリブの臨床プログラムにおける既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

OlympiA 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。OlympiA 試験では、新たな安全性の所見は認められなかった。

以上の臨床試験成績に基づき、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法としてのオラパリブの有効性及び安全性が確認され、ベネフィット・リスクバランスを総合的に評価した結果、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが確認された。また、OlympiA 試験の有効性及び安全性の結果について、日本人集団と全体集団で大きく異なることを示す根拠は認められず、OlympiA 試験の全体集団で *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性乳

癌における術後薬物療法として認められた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。

以上のことから、効能又は効果（案）を「*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法」と設定した。

なお、効能又は効果は、承認審査の過程において以下の記載となった。

○*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

本申請に関連する効能又は効果に関連する注意（案）（1.8.1.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

5.8 本承認申請により本剤の術後薬物療法としての有効性及び安全性が確立すると考えることから、術後薬物療法としての有効性及び安全性が確立していない旨の注意喚起は削除した。

5.11 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.12 本剤により期待する効果が得られると考えられる患者（再発リスクの高い患者）を適切に選択できるよう設定した。

5.13 本剤により期待する効果が得られると考えられる患者（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後化学療法歴のある患者）を適切に選択できるよう設定した。

5.14 本剤により期待される効果を得るためには、本邦で承認された適切な検査により *BRCA* 遺伝子変異の有無を確認することが必須であると考え設定した。

なお、効能又は効果に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

〈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〉

5.8 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。

5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)] 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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「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。

5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)] を用いた検査により、*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。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）並びに用法及び用量（案）

用法及び用量（案）並びに用法及び用量（案）に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。本申請における追加箇所は下線で示した。

6 用法及び用量

通常、成人にはオラパリブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。ただし、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法の場合、投与期間は 1 年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法の場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 100 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。

7.2 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。

〈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、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

7.3 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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

7.4 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。

7.5 本剤の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

7.6 本剤の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の

投与を中止すること。

7.7 ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、「17.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投与すること。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

7. 8 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。

7. 9 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

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

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

以上の成績及びオラパリブの体内動態及び安全性に癌種による影響が認められなかったことを考慮すると、単独療法としてのオラパリブ 300◦mg 1 日 2 回投与が *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対する術後薬物療法に適した用法及び用量であることが示された。このことから、300 mg 1 日 2 回投与は卵巣癌患者、前立腺癌患者及び乳癌患者のいずれにおいても忍容であり、長期投与に適した用量及び用法であることが示された。

OlympiA 試験の成績を含めた複数試験の成績を併合して実施した母集団薬物動態解析（Olaparib-MS-09）では、性別、人種、癌腫、年齢及び体重はいずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。また、1.8.1.1 項に記載のとおり、OlympiA 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致しており、同集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。上記のデータより、日本人の *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者に対する術後薬物療法としての用法及び用量は、他国と同様にオラパリブ 300 mg 1 日 2 回投与が適切であると結論付けた。

なお、OlympiA 試験において、試験治療は最大 1 年間までとされていたことから、オラパリブの投与期間が最大 1 年間である旨を用法及び用量において明確にする必要があると考えた。

以上のことから、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法に対する用法及び用量（案）を「通常、成人にはオラパリブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。ただし、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法の場合、投与期間は 1 年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

なお、用法及び用量は、承認審査の過程において以下の記載となった。

〈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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。

〈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、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

通常、成人にはオラパリブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は 1 年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

本申請に関連する用法及び用量に関連する注意（案）（1.8.2.1 項参照）の設定根拠は以下のとおりである。

7.3 *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌における術後薬物療法において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用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。

なお、用法及び用量に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

〈効能共通〉

7.2 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・中止すること。

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、1 回 250 mg 1 日 2 回で投与する。 • 3 回目の再開の場合、1 回 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。
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。
	Grade 3 又は 4 の場合	中止する。	再開しない。
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。	減量せずに投与する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

7.8 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。

7.9 内分泌療法剤との併用の必要性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. **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. **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。
2. **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	2. **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。
8. **重要な基本的注意** 8.1 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。[11.1.1 参照]	8. **重要な基本的注意** 8.1 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を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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意	9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者	9.2 腎機能障害患者
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。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）患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]	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。
9.3 肝機能障害患者	9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者	9.3.1 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）患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]	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。
9.4 生殖能を有する者	9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了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。[9.5 参照]	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。
9.4.2 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投与終了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。[15.2 参照]	
9.5 妊婦	9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[9.4.1 参照]	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。
9.6 授乳婦	9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。	本剤の乳汁中への移行は不明であり、乳児への影響は否定できないため、設定した。
9.7 小児等	9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	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

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。</td><td>医薬品の添付文書記載要領を参考とした。
9.8 高齢者
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。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A により代謝される。[16.4 参照]
10.2 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
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
[16.7.1 参照]</td><td>副作用の発現率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。</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>
<tr><td>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
[16.7.2 参照]</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>10. 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」（平成 30 年 7 月 23 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>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（29.2%）、好中球減少（14.7%）、白血球減少（13.1%）、血小板減少（7.0%）、リンパ球減少（6.9%）等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.6%）

11.2 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><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>過敏症、皮膚炎、結節性紅斑</td><td>血管性浮腫</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（52.8%）、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常</td><td>消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>全身</td><td>疲労・無力症（39.7%）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>クレアチニン増加</td><td>平均赤血球容積（MCV）増加</td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

11. 副作用

「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載の各事象の発現率は、SOLO2 試験、SOLO1 試験、PAOLA-1 試験、OlympiAD 試験、OlympiA 試験、PROfound 試験、POLO 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発現率の併合解析結果に基づき記載した。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 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症例報告があったことから設定した。

11.2 その他の副作用

CCDS に記載のある事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象及び申請時の併合解析結果において、5%以上の発現率で認められた事象を記載した。

</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

</td><td>

14. 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。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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。 15.2 非臨床試験に基づく情報 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。[9.4.2 参照]	15. 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

**2022年7月改訂（部会時、効能変更、用法変更）
*2022年5月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤
オラパリブ錠

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品注）

リムパーザ®錠100mg
リムパーザ®錠150mg
Lynparza® Tablets 100mg · 150mg

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
販売開始	2018年4月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

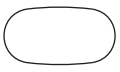
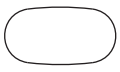
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
有効成分	1錠中 オラパリブ 100mg	1錠中 オラパリブ 150mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

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）		
大きさ（長径）	約14.7mm	約14.7mm
大きさ（短径）	約7.6mm	約7.6mm
大きさ（厚さ）	約4.7mm	約6.8mm
質量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP 100	OP 150

**4. 効能又は効果

○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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法
○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
○*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
○*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
○*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1 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。

5.2 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、「17. 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。[17.1.1、17.1.2参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

5.3 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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。

5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*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。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.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。[17.1.1参照]

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

5.6 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回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。

5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

〈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〉

5.8 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。

5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

**5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.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。[17.1.6参照]

**5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

5.13 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器注）を用いた検査により、*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。

5.15 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、

「17.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。[17.1.7参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

5.16 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.17 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

5.18 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「17.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。[17.1.8参照]

5.19 承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]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。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

**6. 用法及び用量

〈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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回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。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回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。

〈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、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 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・中止すること。

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≧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、1回250mgを1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、1回200mgを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。
** 間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。
	Grade 3又は4の場合	中止する。	再開しない。
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。	減量せずに投与する。

注：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

〈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、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

7.3 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。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

7.4 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。

7.5 本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉

7.6 本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

7.7 ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、「17.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投与すること。[17.1.4参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

7.8 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。

7.9 内分泌療法剤との併用の必要性について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。[17.1.6参照]

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

7.10 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。

7.11 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

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。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）患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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）患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了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。[9.5参照]

9.4.2 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投与終了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。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]

10.2 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 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 [16.7.1参照]	副作用の発現率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。	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 [16.7.2参照]	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。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 骨髄抑制

貧血(29.2%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(13.1%)、血小板減少(7.0%)、リンパ球減少(6.9%)等があらわれることがある。[8.1参照]

**11.1.2 間質性肺疾患(0.6%)

**11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎、結節性紅斑	血管性浮腫
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(52.8%)、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(39.7%)			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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]。[9.4.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人固形癌患者(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[2]。

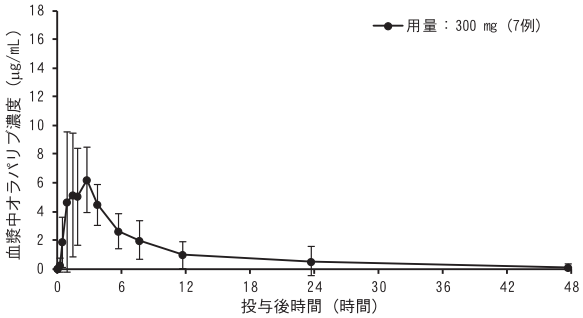


図　日本人固形癌患者に本剤300mgを単回経口投与したときの血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

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)

16.1.2 反復投与

日本人固形癌患者(9例)に本剤200mg[注1)]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[2]。

注1)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

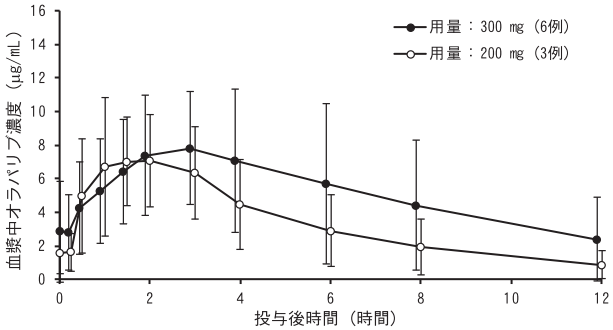


図　日本人固形癌患者に本剤200mg及び300mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目における血漿中オラパリブ濃度推移(算術平均値±標準偏差)

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)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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[3](外国人データ)。

16.3 分布

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](*in vitro* 試験成績)。

16.4 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2)]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](外国人データ)。[10.参照]
注2)カプセル剤は本邦未承認である。

16.5 排泄

固形癌患者に^{14}C標識オラパリブ100mgをカプセル剤[注3]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[6](外国人データ)。
注3)カプセル剤は本邦未承認である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害のある患者

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[7](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.6.2 腎機能障害のある患者

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[8](外国人データ)。[9.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

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4]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](外国人データ)。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$AUC_{(0-t)}$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$AUC_{(0-t)}$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]。[10.2参照]
注4)本剤の承認用法・用量は300mgの1日2回投与である。

16.7.2 リファンピシン

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[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 その他

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](*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](*in vitro* 試験成績)。
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[13](外国人データ)。
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](*in vitro* 試験成績)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第III相試験(SOLO2試験)[16]

BRCA 遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注1]かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている再発高異型度漿液性卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)又は再発高異型度類内膜卵巣癌患者295例(本剤群196例、プラセボ群99例、うち日本人は本剤群8例、プラセボ群6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。

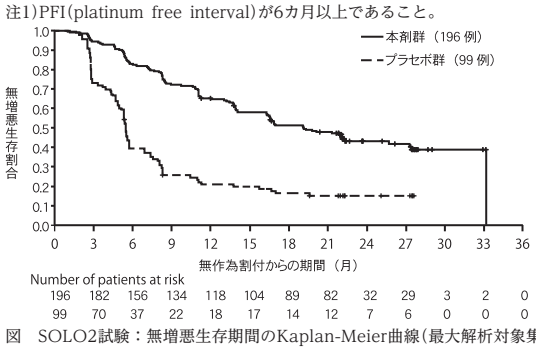


図　SOLO2試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中192例(98.5%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心148例(75.9%)、貧血84例(43.1%)、疲労74例(37.9%)、嘔吐73例(37.4%)、下痢64例(32.8%)、無力症61例(31.3%)であった。(2016年9月19日データカットオフ)

17.1.2 海外第II相試験(D0810C00019試験)[17]

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性[注2]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3]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2)PFI(platinum free interval)が6カ月以上であること。
注3)本剤の承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与である。

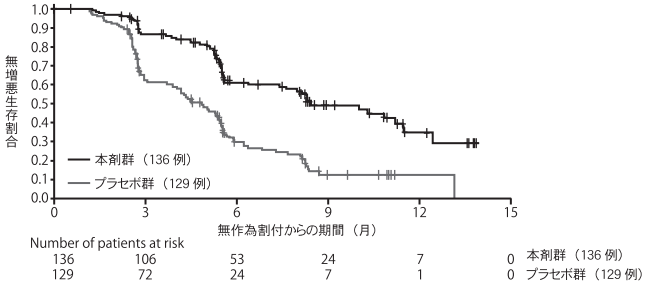


図　D0810C00019試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された136例中132例(97.1%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心96例(70.6%)、疲労73例(53.7%)、嘔吐48例(35.3%)であった。(2016年5月9日データカットオフ)

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法〉

17.1.3 国際共同第III相試験(SOLO1試験)[18]

BRCA 遺伝子変異陽性(病的変異又は病的変異疑い)で、新たに進行卵巣癌(FIGO進行期分類III期又はIV期)であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法[注4]で奏効(画像診断による完全奏効又は部分奏効)が維持されている高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者391例(本剤群260例、プラセボ群131例、うち日本人は本剤群11例、プラセボ群3例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与[注5]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0.23～0.41、p<0.0001)。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8カ月であった。(2018年5月17日データカットオフ)
注4)初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ(遺伝子組換え)の投与を受けた患者は除外した。
注5)最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。投与開始2年後の時点で完全奏効(画像診断で病変なし)が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。

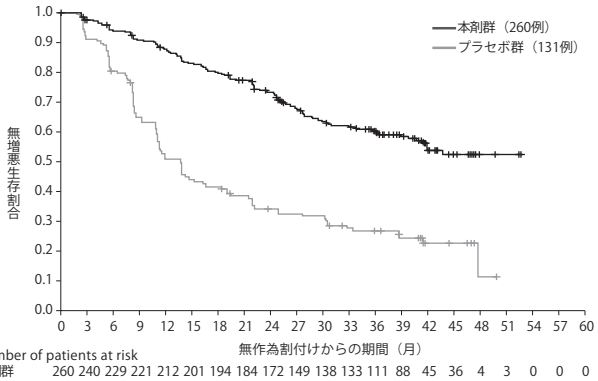


図　SOLO1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された260例(日本人11例を含む)中256例(98.5%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心201例(77.3%)、疲労106例(40.8%)、嘔吐104例(40.0%)、貧血99例(38.1%)、下痢89例(34.2%)であった。(2018年5月17日データカットオフ)

〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法〉

17.1.4 国際共同第III相試験(PAOLA-1試験)[19]

新たに進行卵巣癌(FIGO進行期分類III期又はIV期)であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブによる初回化学療法[注6]で奏効(画像診断による無病状態、完全奏効又は部分奏効)が維持されている高異型度漿液性又は類内膜卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者806例(本剤/ベバシズマブ群537例、プラセボ/ベバシズマブ群269例、うち日本人は本剤/ベバシズマブ群15例、プラセボ/ベバシズマブ群9例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回及びベバシズマブ併用投与[注7]の有効性及び安全性をプラセボ及びベバシズマブ併用投与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/ベバシズマブ群はプラセボ/ベバシズマブ群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.59、95%信頼区間0.49～0.72、p

<0.0001)。(2019年3月22日データカットオフ)
また、腫瘍検体が入手可能であった755例のうち664例において相同組換え修復欠損に関する検査結果が得られ、探索的に実施された陽性・陰性[注8)]別の解析結果は下表のとおりであった。

注6)白金系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与が6～9サイクル行われ、少なくとも最後の3サイクルはベバシズマブも併用投与された患者を対象とした。

注7)最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。ベバシズマブは、無作為化前と無作為化後の合計で15カ月間まで投与可能とした。

注8)Myriad社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査により、ゲノム不安定性スコア(GIS)が42以上、又は*BRCA*遺伝子変異陽性の場合に陽性と判定した。

表　PAOLA-1試験：相同組換え修復欠損陽性・陰性別の無増悪生存期間(相同組換え修復欠損に関する検査結果を有する患者集団、治験担当医師による評価)

相同組換え修復欠損	投与群	例数	中央値(カ月)[95%信頼区間]	ハザード比[95%信頼区間]※
陽性	本剤/ベバシズマブ群	255	37.2[36.0, －]	0.33[0.25, 0.45]
	プラセボ/ベバシズマブ群	132	17.7[15.8, 19.9]	
陰性	本剤/ベバシズマブ群	192	16.6[14.9, 18.0]	1.00[0.75, 1.35]
	プラセボ/ベバシズマブ群	85	16.2[13.8, 18.6]	

－：推定不可、※：投与群、相同組換え修復欠損(陽性・陰性)、投与群と相同組換え修復欠損の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

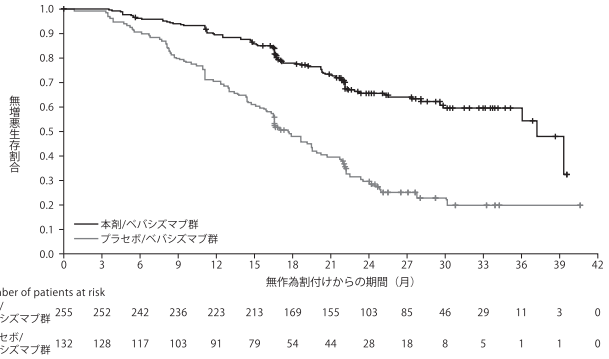


図　PAOLA-1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(相同組換え修復欠損陽性集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された535例(日本人15例を含む)中531例(99.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心285例(53.3%)、疲労283例(52.9%)、高血圧245例(45.8%)、貧血219例(40.9%)であった。(2019年3月22日データカットオフ)

〈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〉

17.1.5 国際共同第III相試験(OlympiAD試験)[20)]

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、うち日本人は本剤群15例、化学療法群9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。(2016年12月9日データカットオフ)

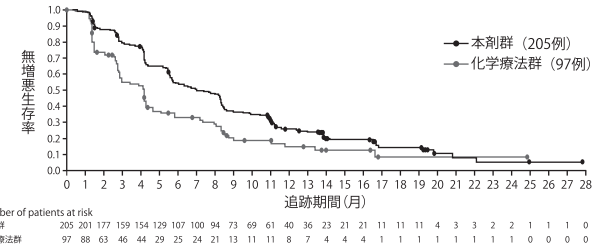


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiAD試験：最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された205例(日本人15例を含む)中200例(97.6%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心119例(58.0%)、貧血81例(39.5%)、嘔吐66例(32.2%)であった。(2017年9月25日データカットオフ)

〈*BRCA*遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

****17.1.6 国際共同第III相試験(OlympiA試験)[21)]**

術前又は術後化学療法[注9)]歴のある生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性かつHER2陰性で再発高リスク[注10)]の乳癌患者[注11)]1,836例(本剤群921例、プラセボ群915例、うち日本人は本剤群64例、プラセボ群76例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の術後薬物療法として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多施設共同第III相試験を実施した。本剤又はプラセボは最長1年間、又は疾患の再発若しくは許容できない毒性が認められるまで投与された。また、エストロゲン受容体(ER)及び／又はプロゲステロン受容体(PgR)陽性患者の場合、診療ガイドラインに従い、内分泌療法が併用された。主要評価項目である治験担当医師判定による浸潤性疾患のない生存期間(IDFS)において、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.581、95%信頼区間0.455～0.737、p=0.0000073)。2年IDFS率は本剤群で89.2%、プラセボ群で81.5%であった。(2020年3月27日データカットオフ)

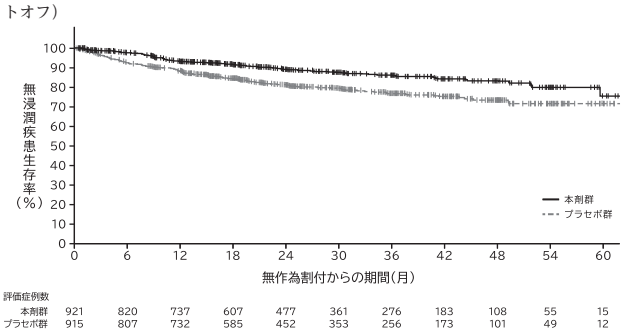


図　浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiA試験：最大解析対象集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された911例(日本人64例を含む)中836例(91.8%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心519例(57.0%)、疲労366例(40.2%)、貧血215例(23.6%)、嘔吐206例(22.6%)であった。(2021年7月12日データカットオフ)

注9)アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤若しくはタキサン系抗悪性腫瘍剤、又はその両剤を含む術前又は術後化学療法が少なくとも6サイクル実施された患者が対象とされた。

注10)以下の①又は②に該当する患者が再発高リスクの患者と定義された。

① 術前化学療法歴のある場合
- 乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があるER及びPgR陰性かつHER2陰性乳癌患者(トリプルネガティブ乳癌患者)。
- 乳房及び／又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり、CPS+EGスコア(臨床病期[CS]、ERの発現状態[E]、核グレード[G]及び治療後の病理学的病期[PS]－疾患スコア評価システム)が3以上であるER及び／又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。

② 術後化学療法歴のある場合
- 腋窩リンパ節転移陽性(≧pN1、腫瘍径は問わない)又は腋窩リンパ節転移陰性(pN0)であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが2cmを超える(≧pT2)トリプルネガティブ乳癌患者。
- 病理学的に確認した陽性リンパ節が4個以上あるER及び／又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。

注11)以下に該当する患者が対象とされた。
- 乳房温存手術が施行された場合には、乳房に対する放射線療法が実施された患者。
- 腋窩のセンチネルリンパ節転移陽性の場合には、腋窩リンパ節郭清術又は腋窩への放射線療法が実施された患者。
- 放射線療法が実施された場合には、放射線療法終了後の患者。

〈*BRCA*遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

17.1.7 国際共同第III相試験(PROfound試験)[22)]

アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性[注12)]の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者387例(本剤群256例、対照群131例、うち日本人は本剤群34例、対照群23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、治験担当医師が選択した治療(エンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステル)と比較する無作為化非盲検多施設共同第III相試験を実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目であるコホートAにおける盲検下での独立中央評価による画像診断に基づく無増悪生存期間において、本剤群は、対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.34、95%信頼区間0.25～0.47、p<0.0001(両側))。(2019年6月4日データカットオフ)
また、探索的に実施された*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*遺伝子変異別(該当する遺伝子変異のみが認められた患者集団)及び*BRCA*遺伝子変異陽性集団(少なくとも*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異が認められた患者集団)の解析結果はそれぞれ下表①及び②のとおりであった。

注12)コホートAでは*BRCA1*、*BRCA2*又は*ATM*遺伝子に変異を有する患者、コホートBでは*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、又は*RAD54L*)に変異を有する患者を対象とした。

表①　PROfound試験：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*遺伝子変異別の画像診断に基づく無増悪生存期間(単一の相同組換え修復関連遺伝子変異を有する患者集団、盲検下での独立中央評価)

遺伝子変異	本剤群		対照群		ハザード比[95%信頼区間]※
	例数	中央値(カ月)[95%信頼区間]	例数	中央値(カ月)[95%信頼区間]	
BRCA1	8	2.07 [1.38, 5.52]	5	1.84 [1.71, 3.71]	0.41 [0.13, 1.39]
BRCA2	81	10.84 [9.17, 13.08]	47	3.48 [1.74, 3.65]	0.21 [0.13, 0.32]
ATM	62	5.36 [3.61, 6.21]	24	4.70 [1.84, 7.26]	1.04 [0.61, 1.87]

※：投与群、各遺伝子変異(あり・なし)、投与群と各遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

表②　PROfound試験：*BRCA*遺伝子変異陽性集団における画像診断に基づく無増悪生存期間(最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

	本剤群	対照群
例数	102	58

	本剤群	対照群
イベント数(%)	62(60.8)	51(87.9)
中央値(カ月)[95%信頼区間]	9.79[7.62, 11.30]	2.96[1.81, 3.55]
ハザード比[95%信頼区間]※	0.22[0.15, 0.32]	

※：投与群、*BRCA* 遺伝子変異(陽性・陰性)、投与群と*BRCA* 遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

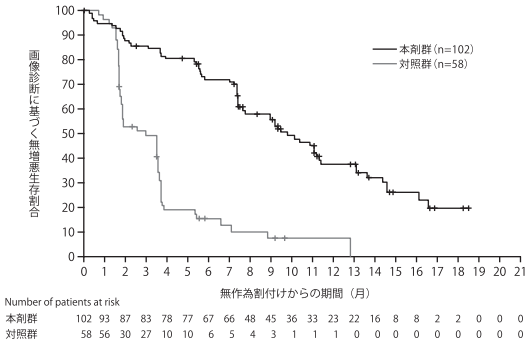


図　PROfound試験：画像診断に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(*BRCA* 遺伝子変異陽性集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された256例(日本人34例を含む)中244例(95.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血118例(46.1%)、悪心106例(41.4%)、食欲減退77例(30.1%)であった。(2019年6月4日データカットオフ)

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

17.1.8 海外第III相試験(POLO試験)[23)]

生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異陽性(病的変異又は病的変異疑い)で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が16週間以上継続された後、疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵腺癌患者154例(本剤群92例、プラセボ群62例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の維持療法における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盲検下での独立中央評価による無増悪生存期間において、本剤はプラセボと比較して統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.53、95%信頼区間0.35～0.82、p=0.0038、中央値：本剤群7.4カ月、プラセボ群3.8カ月)。(2019年1月15日データカットオフ)

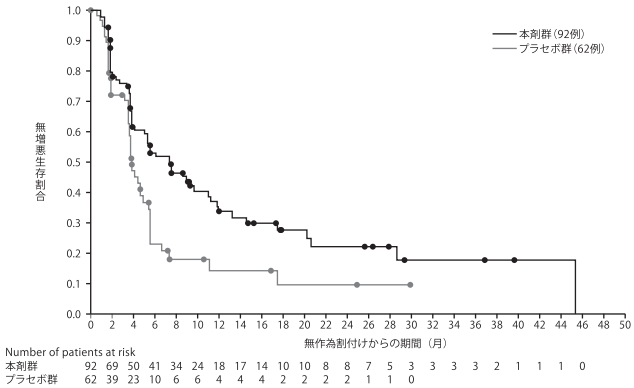


図　POLO試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された91例中87例(95.6%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、疲労41例(45.1%)、悪心41例(45.1%)であった。(2019年1月15日データカットオフ)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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)[24)]。

18.1.2 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[25)]、ヒト乳癌患者由来HBCx-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[26)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

分子式

$C_{24}H_{23}FN_4O_3$

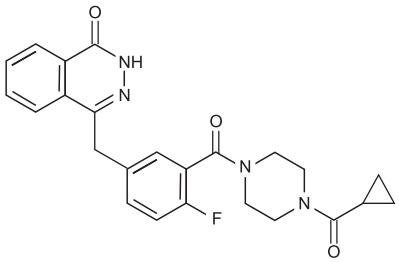
分子量

434.46

性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

防湿のためPTP包装のまま保存すること。

*21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22.包装

〈リムパーザ錠100mg〉

56錠[8錠(PTP)×7]

〈リムパーザ錠150mg〉

56錠[8錠(PTP)×7]

**23.主要文献

1)社内資料(遺伝毒性試験, 2017)(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.4)
2)社内資料(日本人固形癌患者における薬物動態, 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.2.4.2.4、2.7.2.3.1.6)
3)Ruth Plummer R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(4):723-729.
4)社内資料(血漿蛋白結合[*in vitro* 試験], 2017)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.1.2、2.7.2.4.2.1.1、2.7.2.4.2.1.2、2.7.2.4.2.1.3)
5)社内資料(代謝に関与する代謝酵素[*in vitro* 試験], 2010)(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.5.3)
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)(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3.1.3、2.7.2.3.1.4、2.6.4.5.4.2.4、2.6.5.9.3)
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)(2018年7月2日承認、CTD2.7.2.3.2.3)
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)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.2.4)
9)Dirix L, et al. Clin Ther. 2016;38(10):2286-2299.
10)社内資料(CYPに対する阻害作用[*in vitro* 試験], 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2、2.7.2.2.3.1)
11)社内資料(CYPに対する誘導作用[*in vitro* 試験], 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2、2.7.2.2.3.1)
12)社内資料(UGTに対する阻害作用[*in vitro* 試験], 2019)(2020年12月25日承認、CTD2.6.4.7.1、2.6.5.15.1)
13)社内資料(内分泌療法剤の相互作用, 2015)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2.2.10、2.7.6.2.6.2.3)
14)社内資料(P-糖蛋白質の関与, 2007)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.4.2.4.1)
15)社内資料(トランスポーターに対する阻害作用, 2014)(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3.3.2.2)
16)Pujade-Lauraine E, et al. Lancet Oncol. 2017;18:1274-1284.
17)Ledermann J, et al. N Engl J Med. 2012;366:1382-1392.
18)Moore K, et al. N Engl J Med. 2018;379:2495-2505.
19)Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med. 2019;381:2416-2428.
20)Robson M, et al. N Engl J Med. 2017;377:523-533.
21)Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021;384:2394-2405.
22)de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102.
23)Golan T, et al. N Engl J Med. 2019;381:317-327.
24)Menear KA, et al. J Med Chem. 2008;51:6581-6591.
25)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)(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2.3)
26)社内資料(HBCx-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)(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2.5)

24.文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26.製造販売業者等

26.1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

26.2プロモーション提携

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：オラパリブ

版番号：[redacted]

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。

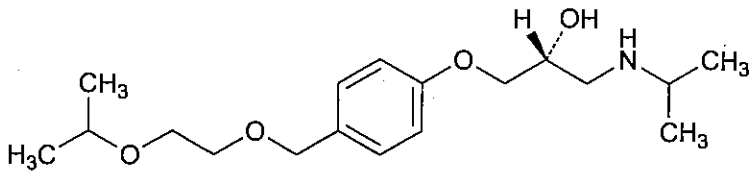
別添

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

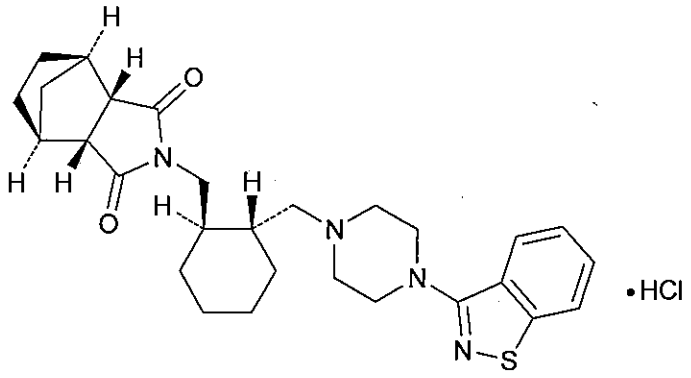


及び鏡像異性体

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

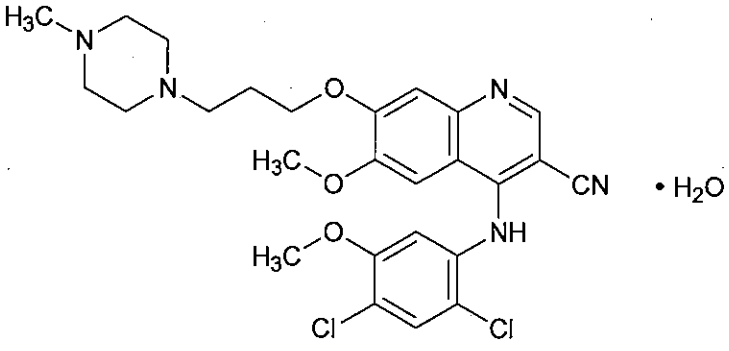
JAN（日本名）：インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）

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

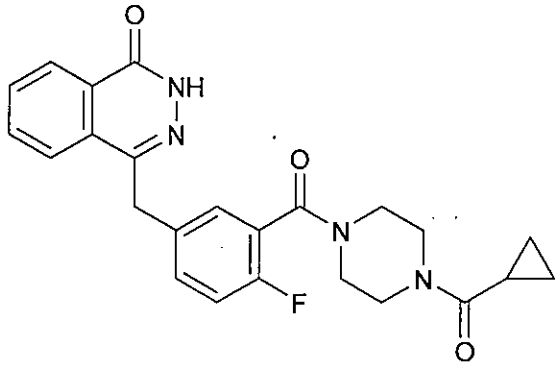


登録番号：　　22-1-B7

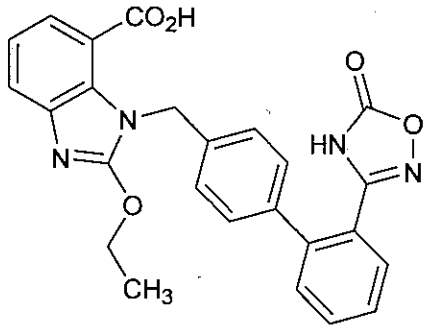
JAN（日本名）：カナキヌマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Canakinumab (Genetical Recombination)

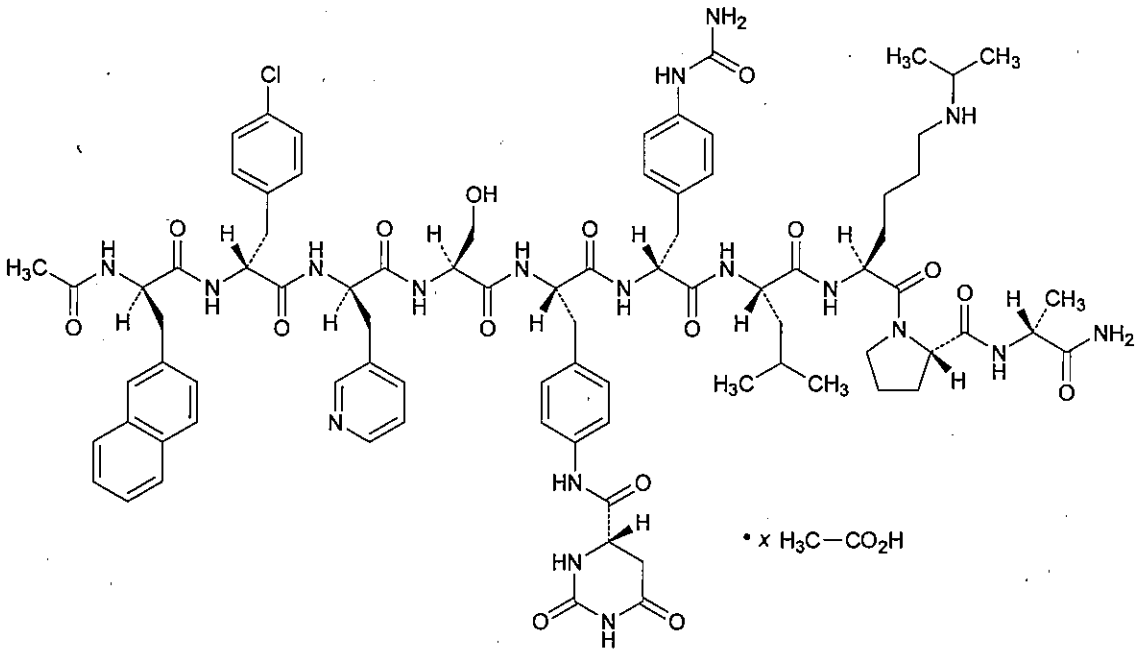
登録番号：　　22-1-B9
JAN（日本名）：オラパリブ
JAN（英　名）：Olaparib



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



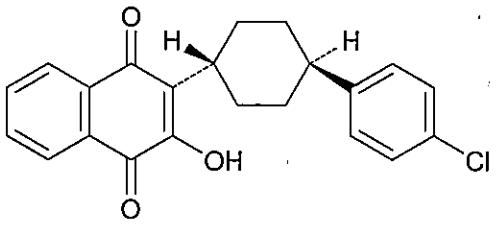
登録番号：　　22-2-B1
JAN（日本名）：デガレリクス酢酸塩
JAN（英　名）：Degarelix Acetate



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

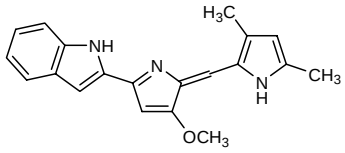
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)]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

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

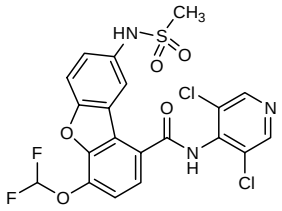
oglemilastum

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

$C_{20}H_{13}Cl_2F_2N_3O_5S$



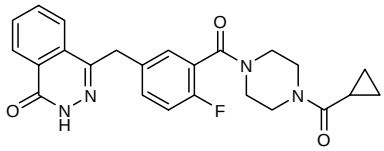
olaparibum

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

$C_{24}H_{23}FN_4O_3$



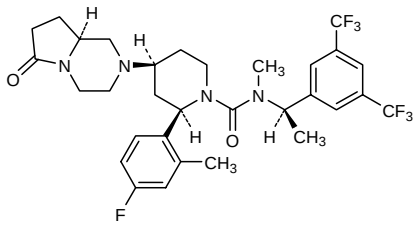
orvepitantum

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

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：オラパリブ

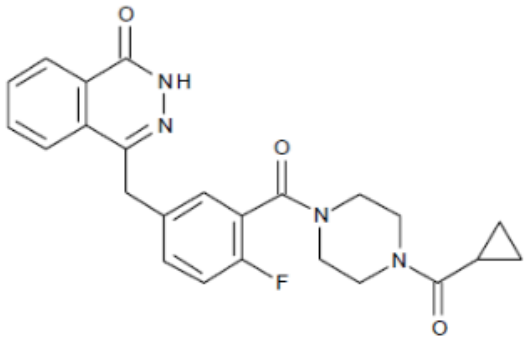
版番号：[redacted]

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

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（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	
効能又は効果	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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法 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 *BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 *BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
用法及び用量	通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法の場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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	原薬：劇薬 製剤：劇薬、処方箋医薬品
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（臨床検査異常含む）
「BRCA 遺伝子変異を有する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（SOLO2 試験）」、「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（19 試験）」、「BRCA 遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（SOLO1 試験）」、「新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブによる初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PAOLA-1 試験）」、「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）陽性かつ HER2 陰性であり、がん化学療法歴のある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（OlympiAD 試験）」、「アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PROfound 試験）」、及び「生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異陽性（病的変異又は病的変異疑い）で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵腺癌患者を対象とした海外第 III 相試験（以下、POLO 試験）」の併合解析、1678 例（日本人 83 例を含む）中 1475 例（87.9%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>892 例（53.2%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>584 例（34.8%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>561 例（33.4%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>319 例（19.0%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>228 例（13.6%）</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>222 例（13.2%）</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

表 2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・別名	
構造式	
効能又は効果 （下線部変更）	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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法 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 <u>*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</u> *BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 *BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

用法及び用量（下線部変更）	〈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* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉 通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。 〈相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法〉 ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして 1 回 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。 〈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、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉 通常、成人にはオラパリブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は 1 年間までとする。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	
毒性	

<table>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常含む）
「BRCA 遺伝子変異を有する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（SOLO2 試験）」、「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（19 試験）」、「BRCA 遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（SOLO1 試験）」、「新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブによる初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PAOLA-1 試験）」、「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）陽性かつ HER2 陰性であり、がん化学療法歴のある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（OlympiAD 試験）」、「術前又は術後化学療法歴のある生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（OlympiA 試験）」、「アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PROfound 試験）」、及び「生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異陽性（病的変異又は病的変異疑い）で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵腺癌患者を対象とした海外第 III 相試験（以下、POLO 試験）」の併合解析、2589 例（日本人 147 例を含む）中 2211 例（85.4%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>1366 例（52.8%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>874 例（33.8%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>749 例（28.9%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>472 例（18.2%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>337 例（13.0%）</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>315 例（12.2%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

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	電子データ提出の有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
[redacted]							

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	電子データ提出の 有無
[redacted]							

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	電子データ提出の 有無
[redacted]							
3.3 参考文献							
モジュール2.3で引用した文献を添付した。							
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
該当なし							
4.3 参考文献							
モジュール2.4及び2.6で引用した文献を添付した。							
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	―	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							
該当なし							
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							
5.3.2.3.1	AstraZeneca	Metabolite PK Analysis Report	―	海外	社内資料	参考	無
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							
該当なし							

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	電子データ提出の 有無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Report MS-09	ー	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学(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	D081CC00006 (OlympiA) 治験総括報告書	2014.4- 2020.3	国内／海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	AstraZeneca	D0818C00001 (SOLO1) 治験総括報告書補遺	ー	国内／海外	社内資料	ー	無

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	電子データ提出の有無
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AstraZeneca	D0816C00020 (OPINION) 治験総括報告書	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	OlympiA Japan Subset Tables and Figures	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	OlympiA Japan supplementary analysis plan	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.3	AstraZeneca	Integrated Summary of Efficacy	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.4	AstraZeneca	Integrated Summary of Safety	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.5	AstraZeneca	BRCA Diagnostic Testing in D081CC00006 (OlympiA)	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.6	AstraZeneca	Safety update	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.7	AstraZeneca	Safety update Japan Subset Tables and Figures	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	AstraZeneca	D5336C00001 (VIOLETTE) 治験総括報告書	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.2	AstraZeneca	D0816L00003 (LIGHT) 治験総括報告書	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.3	AstraZeneca	D081FC00001 (POLO) 治験総括報告書補遺	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.4	AstraZeneca	D0818C00001 (SOLO1) 治験総括報告書 (China cohort)	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.5	AstraZeneca	D0816C00002 (SOLO2) 治験総括報告書補遺	―	国内／海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.6	AstraZeneca	D0816C00002 (SOLO2) 治験総括報告書 (China cohort)	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.7	AstraZeneca	D0816C00010 (SOLO3) 治験総括報告書補遺	―	海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.8	AstraZeneca	D0817C00003 (PAOLA-1) 治験総括報告書補遺	―	国内／海外	社内資料	―	無
5.3.5.4.9	AstraZeneca	D0816C00010 (SOLO3) 治験総括報告書補遺2	―	海外	社内資料	―	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.6.2	AstraZeneca	安全性定期報告書	―	―	社内資料	―	無
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	―	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	―	社内資料	―	無

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	電子データ提出の有無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	ー	ー	社内資料	ー	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及び2.7で引用した文献を添付した。							