2020年12月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

リムパーザ®錠 100mg 150mg

（オラパリブ錠）

Lynparza® Tablets 100mg・150mg

劇薬 処方箋医薬品（医師等の処方箋により使用すること）

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	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）		
規格・含量	リムパーザ錠 100 mg ：1 錠中 オラパリブ 100 mg を含有 リムパーザ錠 150 mg ：1 錠中 オラパリブ 150 mg を含有		
一般名	和名：オラパリブ（JAN） 洋名：Olaparib（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	2018 年 1 月 19 日	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 18 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社 プロモーション提携：MSD 株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	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 Tel：0120-189-115 医療関係者向けホームページ（MediChannel） https://med.astrazeneca.co.jp/		

本IFは2020年12月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―
（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第3小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」，「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい.IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する,医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない.販売情報提供活動ガイドラインでは,未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について,製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない.製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き,医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり,IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目次

略語表

略語	用語の説明
AML	急性骨髄性白血病
ARAT	アンドロゲン受容体軸標的薬
ATM	毛細血管拡張性失調症変異遺伝子
BARD1	BRCA1 associated ring domain protein
BICR	盲検下での独立中央評価
BRACAnalysis CDx	Myriad Genetics社が同社の品質システム規制（QSR）準拠施設で実施する*BRCA1* 及び*BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析からなるコンパニオン診断検査
BRAC*Analysis*	Myriad Genetics社のCLIA認証検査施設で実施する、*BRCA1* 及び*BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析からなる診断検査
BRCA	乳癌感受性遺伝子（科学的表記規則に従い、遺伝子は斜体で記載するが、タンパク質を指す場合は斜体を用いない。）
BRCAm	生殖細胞系列又は体細胞の*BRCA* 遺伝子変異陽性
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1
CA-125	腫瘍抗原125（腫瘍マーカー）
CDK12	Cyclin-dependent kinase 12
CDx	コンパニオン診断薬
CHEK1	Checkpoint kinase 1
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CI	信頼区間
CR	完全奏効
CrCL	クレアチニンクリアランス
CTCAE	有害事象共通用語規準
DDR	DNA損傷応答
DLT	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	エストロゲン受容体
FANCL	FA complementation group L
FAS	最大解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
FIGO	国際産婦人科連合
FMI CLIA HRR CTA	Foundation Medicine社（FMI）のCLIA認証検査施設で実施する、HRR（Homologous Recombination Repair：相同組換え修復）関連遺伝子変異を検出する臨床試験測定法（Clinical Trial. Assay：CTA）の検査。この検査は、ホルマリン固定・パラフィン包埋腫瘍検体から抽出したDNAと次世代シーケンサーを用いて、*BRCA1* 、*BRCA2* 、*ATM* 、*BARD1* 、*BRIP1* 、*CDK12* 、*CHEK1* 、*CHEK2* 、*FANCL* 、*PALB2* 、*PPP2R2A* 、*RAD51B* 、*RAD51C* 、*RAD51D* 及び*RAD54L* を含む合計324遺伝子の変異を検出する。
FoundationOne CDx	米国食品医薬品局（FDA）の承認したコンパニオン診断検査であり、品質システム規制（QSR）に準拠した施設で実施される。この検査は、ホルマリン固定・パラフィン包埋腫瘍検体から抽出したDNAと次世代シーケンサーを用いて、*BRCA1* 、*BRCA2* 、*ATM* 、*BARD1* 、*BRIP1* 、*CDK12* 、*CHEK1* 、*CHEK2* 、*FANCL* 、*PALB2* 、*PPP2R2A* 、*RAD51B* 、*RAD51C* 、*RAD51D* 及び*RAD54L* を含む合計324遺伝子の変異を検出する。
FoundationOne Liquid	CLIA認証検査施設で実施する、全血・血漿検体から抽出した循環血中遊離DNAと次世代シーケンサーを用いて、*BRCA1* 、*BRCA2* 及び*ATM* を含む合計324遺伝子の変異を検出する。
g*BRCA*	生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子
g*BRCAm*	生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異陽性
HBOC	遺伝性乳癌卵巣癌
HER2	ヒト上皮成長因子受容体2
HR	ハザード比

略語	用語の説明
HRD	相同組換え修復機能不全（又は欠損）
HRR	相同組換え修復
IDS	初回化学療法中に行う腫瘍減量術
INCa	Institut National du Cancer
Integrated BRAC*Analysis*	Myriad Genetics社が同社のCLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）認証施設で実施する*BRCA1* 及び*BRCA2* 遺伝子の塩基配列解析及び大規模再構成解析から成る検査（別名 CLIA BRAC*Analysis*）
IVRS	電話を使った音声応答による登録システム
IWRS	Webを使った登録システム
MATE1	Multi-drug and toxin extrusion protein-1
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺癌
MCV	平均赤血球容積
MDS	骨髄異形成症候群
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MTD	最大耐用量
NED	無病状態
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
OCT	Organic cation-transporter
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PALB2	Partner and localizer of *BRCA2*
PARP	ポリアデノシン 5'ニリン酸リボースポリメラーゼ
PCWG-3	Prostate Cancer Working Groups 3
PD	薬力学
PDS	初回腫瘍減量術
PFI	platinum free interval
PFS	無増悪生存期間
PFS2	無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間
P-gp	P-糖蛋白質
PgR	プロゲステロン受容体
PK	薬物動態
PPP2R2A	Protein phosphatase 2 regulatory subunit Balpha
PR	部分奏効
QT	QRS群の発生からT波終了まで測定した心電図間隔
RAD51	ヒトRAD51（大腸菌）ホモログ遺伝子
RAD51B	RAD51 paralog B
RAD51C	RAD51 paralog C
RAD51D	RAD51 paralog D
RAD54L	RAD54 Like
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
rPFS	画像診断に基づく無増悪生存期間
s*BRCA*	体細胞の*BRCA* 遺伝子（腫瘍細胞のみで検出され、生殖細胞系列では検出されない *BRCA* 遺伝子バリアント）
s*BRCAm*	体細胞の*BRCA* 遺伝子変異陽性
SmPC	Summary of Product Characteristics
t*BRCA*	腫瘍細胞の*BRCA* 遺伝子（腫瘍細胞で検出される*BRCA* 遺伝子）
TNBC	トリプルネガティブ乳癌
UGT	ウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リムパーザ錠（一般名：オラパリブ）は、DNA一本鎖切断修復の主要酵素であるポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）を選択的に阻害する経口の分子標的薬である。DNAの二本鎖切断修復機構である相同組換え修復が機能していない癌細胞に選択的に作用し、細胞死に導く。相同組換え修復機能不全（HRD）にはBRCA等の関与が知られており、乳癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌等の一部に*BRCA* 遺伝子変異が認められている。

リムパーザは、再発卵巣癌における維持療法での有効性が期待され、経口剤という長期投与に適した剤形での開発が進められ、当初はカプセル剤[注] として2014年12月に欧州で最初の承認を取得した。その後、カプセル剤[注] よりも1回あたりの服用数が少ない錠剤が開発され、2017年に米国で承認されている。国内では、錠剤が「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を適応として、2018年1月に製造販売承認を取得し、同年4月より販売を開始した。現在、リムパーザ（カプセル剤[注] 又は錠剤）は、米国、EUを含む世界70ヵ国以上で承認されている。

〈卵巣癌〉

卵巣癌は、初回治療として腫瘍減量手術の実施後にプラチナ製剤を含むタキサン系化学療法剤による治療を少なくとも6サイクル行うことが標準療法とされており[1~3]、奏効率が高いにもかかわらず、3年以内に約70%の患者で再発が認められる[2、3]。再発に対して化学療法が実施されるが、再発を繰り返す[2、3] につれて、後治療によるベネフィットを享受できる期間は短くなる[4] ことからも、卵巣癌に対する新たな治療選択肢が求められていた。

2008年より、プラチナ製剤感受性の再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（Study 19）がカプセル剤[注] を用いて実施され、有効性が示された。その後、*BRCA* 遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2試験）が実施され、有効性及び安全性が検討された。本邦においてはSOLO2試験に参加した日本人患者（リムパーザ群8例、プラセボ群6例）の有効性及び安全性の結果が全体集団と一貫していると考えられたことから、SOLO2試験及びStudy 19の結果に基づき、2018年1月19日に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能又は効果として承認された。

2013年より、*BRCA* 遺伝子変異を有する進行卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO1試験）が実施され、初回化学療法後の維持療法としての有効性と安全性が検討された。SOLO1試験では、国内症例14例（リムパーザ群11例、プラセボ群3例）が含まれていたことから、本試験の結果に基づき、2019年6月に「*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」の効能又は効果が追加承認された。

2015年より、進行卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PAOLA-1試験）が実施され、ベバシズマブを含む初回化学療法後の維持療法としての有効性と安全性が検討された。PAOLA-1試験では、国内症例24例（リムパーザ＋ベバシズマブ群15例、プラセボ＋ベバシズマブ群9例）が含まれていたことから、本試験の結果に基づき、2020年12月に「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」の効能又は効果が追加承認された。

〈乳癌〉

BRCA 遺伝子変異陽性乳癌におけるリムパーザのPARP阻害による細胞死誘導は、ホルモン療法や化学療法、抗HER2療法等、従来の乳癌治療とは全く異なる作用メカニズムであり、これらの治療に抵抗性を示した*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌に対しても有効な治療として期待された。

2014年より、*BRCA* 遺伝子変異を有するHER2陰性（ER及び／又はPgR陽性、あるいは陰性：トリプルネガティブ）の転移性乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD試験）が実施され、有効性と安全性が検討された。OlympiAD試験では、国内症例24例（リムパーザ群15例、化学療法群9例）が含まれていたことから、本試験の結果に基づき、2018年7月に「がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果が追加承認された。

〈前立腺癌〉

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の治療選択肢は、アンドロゲン受容体軸標的薬（ARAT）等の開発により増加したが、治療薬の適応判断に有用なバイオマーカーが確立されておらず、適切な治療シークエンスの判断等の課題が残っている。また、CRPC診断後の全生存期間は約35ヵ月（中央値で3ラインの治療）との報告があるように、さらなる予後改善が求められており、新たな治療選択肢が必要とされている[5)]。

アンドロゲン受容体（AR）経路は、CRPCにおいても重要な治療標的の1つであるが、近年の癌ゲノム解析等から、遠隔転移を有するCRPC（mCRPC）にはAR経路以外にも多様な遺伝子変異が存在することが示された。中でも、DNAの二本鎖切断修復に関わる相同組み換え(HRR）修復関連遺伝子に多くの変異が見られ、*BRCA* 遺伝子では13～18%と報告されている[6-8)]。*BRCA* 遺伝子の変異により、HRRを介したDNA二本鎖切断の正確な修復が妨げられることから、細胞内でのDNAの安定性維持において一本鎖切断修復機構への依存度は高まると考えられる。このようなmCRPCでは、「DNA一本鎖切断修復機構の阻害によってDNAの修復を妨げ、細胞死（合成致死）を誘導する」という新しい治療戦略の有用性が期待され、薬剤開発が進められた[9)]。つまり、リムパーザによるPARP阻害によって一本鎖切断修復を妨げることで、「*BRCA* 遺伝子変異陽性の癌細胞のDNA修復を破綻に導き、選択的に細胞死を誘導する」との新たな治療が実現されたのである。

2017年より、転移性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）が実施され、有効性と安全性が検討された。PROfound試験では、国内症例57例（リムパーザ群34例、治験担当医師の選択したアンドロゲン受容体軸標的薬群23例）が含まれていたことから、本試験の結果に基づき、2020年12月「*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」の効能又は効果が追加承認された。

〈膵癌〉

膵癌は、主要ながん種の中でも予後が極めて不良であり、アンメットニーズの高いがんの1つである。特徴的な症状に乏しいため早期発見が難しく、多くの場合、すでに進行・転移した状態で診断される。膵癌患者の5年相対生存率は切除例を含めても10%未満にとどまっており[10)]、より効果的な治療法が求められてきた。

2014年より、生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異（g*BRCA* 遺伝子変異） 陽性の遠隔転移を有する膵腺癌患者を対象としたリムパーザの海外第Ⅲ相試験（POLO試験）が実施され、一次化学療法後の維持療法としての有効性と安全性が検討された。POLO試験には日本人患者が含まれていないものの、これまでに得られた臨床データから、日本人集団と全体集団におけるリムパーザの有効性及び安全性の結果は一貫しており、薬物動態についても人種間で顕著な差異はないと考えられたことから、2020年12月に「*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」の効能又は効果が追加承認された。

注）カプセル剤は本邦未承認である。

2. 製品の治療学的特性

(1) プラチナ製剤を含む化学療法が奏効した進行・再発卵巣癌

プラチナ製剤を含む化学療法が奏効した進行・再発卵巣癌に対する“維持療法”*1として使用する、PARP阻害剤である。

- リムパーザの投与対象は、相同組換え修復欠損（*BRCA* 遺伝子変異陽性を含む）の進行卵巣癌（FIGO進行期分類：Ⅲ又はⅣ期）においてプラチナ製剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者、又はプラチナ製剤感受性再発卵巣癌において、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者である。
- リムパーザは、DNAの一本鎖切断の修復において重要な働きをしているPARP*2を阻害することによって、一本鎖切断を二本鎖切断に至らせ、二本鎖切断修復機構が機能していない癌細胞を選択的に細胞死に導く。

＊1 4.効能又は効果（卵巣癌）

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

＊2 ポリアデノシン5’二リン酸（ADP）リボースポリメラーゼ

（「Ⅴ-1. 効能又は効果」及び「Ⅵ-2 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

＜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＞

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌において、*BRCA* 遺伝子変異の有無にかかわらず、PFSを改善した。

- *BRCA* 遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2試験）において、リムパーザ群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し（ハザード比＝0.30〔95％CI：0.22～0.41〕、p<0.0001、層別log-rank検定）、優越性が検証された。PFS中央値は、それぞれ19.1ヵ月、5.5ヵ月であり、13.6ヵ月延長した。
- プラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（Study 19）において、リムパーザ群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し（ハザード比＝0.35〔95％CI：0.25～0.49〕、p<0.00001、層別log-rank検定）、PFS中央値は、それぞれ8.4ヵ月、4.8ヵ月であり、3.6ヵ月延長した。
- Study 19のg*BRCA* 遺伝子変異陽性サブグループにおいて、リムパーザ群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し（ハザード比＝0.17〔95％CI：0.09～0.31〕、p<0.00001、層別log-rank検定）、PFS中央値は、それぞれ11.2ヵ月、4.1ヵ月であり、7.1ヵ月延長した。

・Study 19のg*BRCA* 遺伝子野生型/意義不明*3の変異サブグループにおいて、リムパーザ群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し（ハザード比＝0.50〔95%CI: 0.29〜0.82〕、p=0.00572、層別log-rank検定）、PFS中央値は、それぞれ8.3ヵ月、5.5ヵ月であり、2.8ヵ月延長した。

＊3 *BRCA1* 及び*BRCA2* 遺伝子変異が病的でないと考えられる患者

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験①②」の項参照）

＜*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＞

プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効した*BRCA* 遺伝子変異を有する進行卵巣癌において、PFSを改善した。

・プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効した*BRCA* 遺伝子変異を有する進行卵巣癌患者（FIGO進行期分類：Ⅲ又はⅣ期）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO1試験）において、リムパーザ群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し（ハザード比＝0.30〔95%CI: 0.23〜0.41〕、p<0.0001、層別log-rank検定）、優越性が検証された。PFSの中央値はそれぞれ未到達、13.8ヵ月であった。

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験③」の項参照）

＜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＞

プラチナ製剤を含む初回化学療法が奏効した相同組換え修復欠損（HRD）を有する進行卵巣癌において、PFSを改善した。

・プラチナ製剤／タキサン製剤初回化学療法とベバシズマブが奏効した進行卵巣癌患者（FIGO進行期分類：Ⅲ又はⅣ期）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PAOLA-1試験）において、リムパーザ／ベバシズマブ群はプラセボ／ベバシズマブ群に比べてPFSを有意に延長し（p<0.0001、層別log-rank検定）、優越性が検証された。PFS中央値はそれぞれ22.1ヵ月、16.6ヵ月であった。HRD陽性例におけるPFS中央値は、それぞれ37.2ヵ月、17.7ヵ月であった。

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験④」の項参照）

(2) *BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の転移乳癌*[4]

新たな乳癌サブタイプである*BRCA* 遺伝子変異陽性〈*BRCA*（＋）〉*[4]に対し、選択的に抗腫瘍効果を示す、世界初のPARP阻害薬である。

・PARP*[2]に作用し、DNA一本鎖切断の修復を阻害する分子標的治療薬である。

・DNA一本鎖切断から二本鎖切断への進展を促進する。

・DNA二本鎖切断修復メカニズムに障害のある*BRCA*（＋）乳癌細胞に対して、選択的に細胞死を誘導する。

＊2 ポリアデノシン5’ニリン酸（ADP）リボースポリメラーゼ

＊4 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

（「Ⅴ-1. 効能又は効果」及び「Ⅵ-2（1）作用部位・作用機序」の項参照）

BRCA（＋）HER2陰性の転移乳癌*[4]を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD試験）において、PFSを延長した。

・PFSにおいて、リムパーザ群と化学療法群との間に有意差が認められ（ハザード比＝0.58〔95%CI：0.43～0.80〕、p＝0.0009、層別log-rank検定）、優越性が検証された。

・PFSの中央値は、リムパーザ群で7.0ヵ月であった。

・奏効率は、リムパーザ群で59.9%であった。

・本試験の登録例のうち、ホルモン受容体（HR）陽性であったのは50.2%、HR陰性（トリプルネガティブ）は49.8%であった。

＊4 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

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験⑤」の項参照）

(3) *BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌

BRCA 遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に対し、抗腫瘍効果を示すPARP阻害剤である。

・PARP*[2]に作用し、DNA一本鎖切断の修復を阻害する分子標的薬である。

・*BRCA* 遺伝子が関与するDNA二本鎖切断修復機構が機能しない腫瘍細胞において、DNA修復を破綻させることで細胞死を誘導する。

＊2 ポリアデノシン5’ニリン酸（ADP）リボースポリメラーゼ

（「Ⅴ-1. 効能又は効果」及び「Ⅵ-2（1）作用部位・作用機序」の項参照）

前立腺癌領域初の個別化治療であり、コンパニオン診断により適応患者を選定する。

・FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル又はBRACAnalysis™診断システムにより*BRCA1* や*BRCA2* 遺伝子に変異のある適応患者を選定する。

（「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

アンドロゲン受容体軸標的薬（ARAT）による前治療が無効であった、*BRCA* 遺伝子を含む相同組換え修復関連遺伝子変異陽性 （HRRm+） のmCRPC患者[*5]を対象としたPROfound試験において、画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）を改善した。

・*BRCA1* 、*BRCA2* 、又は*ATM* 遺伝子に変異を有する患者（コホートA[*5]） において、ARAT群と比較してリムパーザ群で有意な延長が認められ（ハザード比＝0.34〔95%CI：0.25〜0.47〕、p<0.0001、層別log-rank検定）、ARATに対するリムパーザの優越性が検証された。

・*BRCA1* 、*BRCA2* 遺伝子に変異を認めた症例を対象とした解析では、ARAT群に対するリムパーザ群のrPFSのハザード比は0.22〔0.15〜0.32〕、OSのハザード比は0.63〔0.42〜0.95〕であった。

*5 【効能又は効果】（一部抜粋）
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

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験⑥」の項参照）

(4) *BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌

生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異（g*BRCA* 遺伝子変異）陽性の治癒切除不能な膵癌において、プラチナ製剤を含む化学療法後の単剤“維持療法”として使用する、PARP阻害剤である。

・リムパーザの投与対象は、g*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌で、プラチナ製剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者である。

・リムパーザは、DNAの一本鎖切断の修復において重要な働きをしているPARP[*2]を阻害することによって、一本鎖切断を二本鎖切断に至らせ、二本鎖切断修復機構が機能していない癌細胞を選択的に細胞死に導く。

＊2 ポリアデノシン5'二リン酸（ADP）リボースポリメラーゼ

（「Ⅴ-1. 効能又は効果」及び「Ⅵ-2（1）作用部位・作用機序」の項参照）

BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する膵癌において、PFSを改善した。

・g*BRCA* 遺伝子変異陽性で、プラチナ製剤を含む一次化学療法で16週間以上、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（POLO試験）において、リムパーザ群はプラセボ群に比べてPFSを有意に延長し（ハザード比＝0.53〔95%CI：0.35〜0.82〕、p=0.0038、log-rank検定）、優越性が検証された。PFS中央値はそれぞれ7.4ヵ月、3.8ヵ月であった。

（「Ⅴ-5（4）1）有効性検証試験⑦」の項参照）

(5) 1回300 mg（150mg錠×2錠）、1日2回投与の経口薬である。

（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）

(6) *BRCA* 遺伝子変異陽性でプラチナ製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）において、リムパーザ群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た。(2016年9月19日データカットオフ)

・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)

プラチナ製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（Study 19）において、リムパーザ群136例中132例（97.1%）に有害事象が認められた。(2016年5月9日データカットオフ)

・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)

プラチナ製剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SOLO１試験）において、リムパーザ群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た（2018年5月17日データカットオフ）。

・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）

プラチナ製剤／タキサン製剤併用化学療法とベバシズマブ（化学療法との併用及び維持療法）による治療を受けた進行卵巣癌患者（FIGO進行期分類：Ⅲ又はⅣ期）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PAOLA-1試験）において、リムパーザ／ベバシズマブ群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た。（2019年3月22日データカットオフ）

・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）

BRCA（＋）HER2陰性の転移乳癌*4患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD試験）において、リムパーザ群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た。（2017年9月25日データカットオフ）

・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）

ARATによる前治療が無効であった相同組換え修復関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PROfound試験）において、リムパーザ群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た。（2019年6月4日データカットオフ）

・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）

プラチナ製剤を含む一次化学療法で病勢進行がみられていないg*BRCA* 遺伝子変異陽性の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（POLO試験）において、リムパーザ群91例中87例（95.6%）に有害事象が認められた。（2019年1月15日データカットオフ）

・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）

重大な副作用として、骨髄抑制（貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等）、間質性肺疾患が認められており、注意喚起されている。

＊4 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

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

注）本剤の国内での承認内容

効能又は効果：〇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
〇*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
〇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
〇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
〇*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
〇*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。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「Ⅰ-6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （令和元年6月18日保医発0618第6号）

（2020年12月時点）

＜希少疾病用医薬品＞

・本剤は「*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌」*1 を予定効能又は効果として2017年3月24日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定［指定番号：(29薬)第400号］を受けている。

・本剤は「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」*2 を予定効能又は効果として2017年9月29日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定［指定番号：(29薬)第405号］を受けている。

・本剤は「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法」を予定効能又は効果として2020年3月17日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定［指定番号：(R2薬)第465号］を受けている。

＊1 承認された効能又は効果：*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

＊2 承認された効能又は効果：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. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。

〈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〉

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。

（「Ⅰ-6. RMPの概要」の項参照）

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

提出年月：令和2年9月

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・骨髄抑制 ・間質性肺疾患	・二次性悪性腫瘍 ・胚・胎児毒性 ・腎機能障害患者への投与	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・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使用成績調査 ・がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査 ・*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製造販売後臨床試験［試験D0816C00002、SOLO2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製造販売後臨床試験［試験D0818C00001、SOLO1試験］
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

リムパーザ®錠100 mg

リムパーザ®錠150 mg

（2）洋名

Lynparza® Tablets 100 mg

Lynparza® Tablets 150 mg

（3）名称の由来

特になし

2．一般名

（1）和名（命名法）

オラパリブ（JAN）

（2）洋名（命名法）

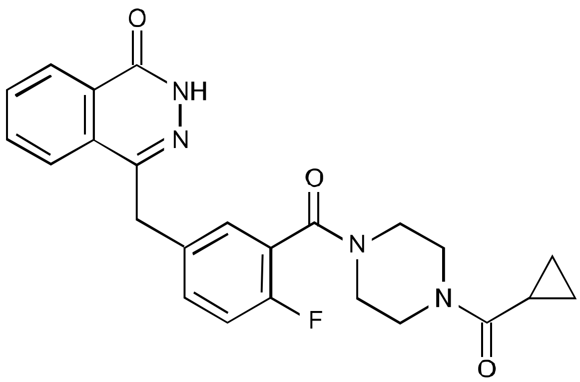
Olaparib（JAN）

olaparib（INN）

（3）ステム

poly-ADP-Ribose polymerase inhibitors ： -parib

3．構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{23}FN_4O_3$

分子量：434.46

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード、開発コード番号：AZD2281、KU-0059436

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1）外観・性状

白色～微黄色の粉末

（2）溶解性

溶媒	温度（℃）	溶解度（mg/mL）	溶解性
水	37	0.12	ほとんど溶けない
アセトニトリル	20	3.1	溶けにくい
エタノール（99.5）	20	5.5	溶けにくい
メタノール	20	10.6	やや溶けにくい
ジメチルホルムアミド	20	48.0	やや溶けやすい

（3）吸湿性

吸湿性を示さない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：199～206℃

（5）酸塩基解離定数

pKa：-1.16（塩基）及び+12.07（酸）

（6）分配係数

分配係数（Log P）：1.49（オクタノール／水、25℃）

（7）その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	―	二重の低密度ポリエチレン袋／高密度ポリエチレンドラム	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	―		6ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	成り行き湿度	―		6ヵ月	規格内
	―	―	曝光	二重の低密度ポリエチレン袋	総照度120万 lx·hr以上 及び 総近紫外放射エネルギー200 W·h/m^2以上	規格内

測定項目：性状、有機不純物、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

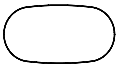
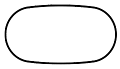
Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤 形

（1）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（2）製剤の外観及び性状

販売名	リムパーザ錠100 mg	リムパーザ錠150 mg
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14.7 mm	約14.7 mm
大きさ（短径）	約7.6 mm	約7.6 mm
大きさ（厚さ）	約4.7 mm	約6.8 mm
質量	約0.41 g	約0.62 g

（3）識別コード

販売名	リムパーザ錠100 mg	リムパーザ錠150 mg
識別コード	OP 100	OP 150
記載場所	錠剤表面	錠剤表面

（4）製剤の物性

該当資料なし

（5）その他

該当しない

2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リムパーザ錠100 mg	リムパーザ錠150 mg
有効成分	1錠中 オラパリブ 100 mg	1錠中 オラパリブ 150 mg
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

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP包装	48ヵ月	規格内
中間的試験	30℃	75%RH	—	PTP包装	48ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	成り行き湿度	—	PTP包装	3ヵ月	規格内
	25℃	60%RH	—	無包装	1ヵ月*	規格内。参考測定項目である水分の増加が認められた。
	30℃	75%RH	—	無包装	1ヵ月*	規格内。参考測定項目である水分の増加が認められた。
	—	—	曝光	無包装	総照度120万 lx·hr 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m^2	規格内

測定項目：性状、分解生成物、溶出性、含量
＊参考測定項目：水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

回転バスケット法

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

〈リムパーザ錠 100 mg〉

56錠［8錠（PTP）×7］

〈リムパーザ錠 150 mg〉

56錠［8錠（PTP）×7］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP包装：アルミニウムラミネートフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌〉

5.11 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。

5.12 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。

5.13 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〉

5.14 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。

5.15 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。

5.16 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。

5.17 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

（解説）

〈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　本剤により期待される効果が得られると考えられる患者［白金製剤感受性再発卵巣癌患者で、白金製剤を含む化学療法を最低2レジメン終了しており、直近の白金製剤を含む化学療法レジメンに対して奏効（完全奏効又は部分奏効）を示している患者］を適切に選択する必要がある。

5.2 適応患者の選択を行う上で、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することが重要である。

〈*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 本剤により期待される効果が得られると考えられる患者[FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の進行卵巣癌であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている患者]を適切に選択する必要がある。

5.4 本剤により期待される効果を得るためには、*BRCA* 遺伝子変異陽性を、本邦で承認された適切な検査により確認する必要がある。

5.5 SOLO1試験では、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対象から除外しており、ベバシズマブの投与歴がある患者に対する維持療法として、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、SOLO1試験の対象とされた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、注意喚起することとした。

〈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 本剤により期待される効果が得られると考えられる患者[FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の進行卵巣癌であると診断され、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（完全奏効又は部分奏効）が維持されている患者]を適切に選択する必要がある。

5.7 本剤により期待される効果を得るためには、相同組換え修復欠損の有無を、本邦で承認された適切な検査により確認する必要がある。

〈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〉

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ため、適正使用の観点から設定した。

5.9 OlympiAD試験の結果、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、化学療法歴［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］を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して臨床的有用性が示されたことから、OlympiAD試験の対象患者における化学療法歴の詳細を記載し、注意喚起することとした。

5.10 本剤により期待される効果を得るためには、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）を、本邦で承認された適切な検査により確認する必要がある。

〈*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〉

5.11 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していないため、注意喚起することとした。

5.12 本剤により期待される効果を得るためには、*BRCA*遺伝子変異を有することを本邦で承認された適切な検査により確認する必要がある。

5.13 PROfound試験では、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト／アンタゴニストの投与又は両側精巣摘除術が実施された、エンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステルによる前治療が無効であり、HRR経路に関与する15の遺伝子のいずれかに変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者[注)]を対象としているため、PROfound試験の対象とされた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、注意喚起することとした。

注）*BRCA1* 、*BRCA2* 、*ATM* 、*BARD1* 、*BRIP1* 、*CDK12* 、*CHEK1* 、*CHEK2* 、*FANCL* 、*PALB2* 、*PPP2R2A* 、*RAD51B* 、*RAD51C* 、*RAD51D* 及び／又は*RAD54L* 遺伝子変異を有する患者。

〈*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における維持療法〉

5.14 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していないため、注意喚起することとした。

5.15及び5.16

POLO試験では、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で16週間以上病勢進行がみられていない転移性膵腺癌患者を対象としているため、注意喚起することとした。

5.17 本剤により期待される効果を得るためには、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）を、本邦で承認された適切な検査により確認する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ-5. (2) 2) 海外第Ⅰ相試験［D0810C00024試験（Study 24）］」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

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、1回250 mgを1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、1回200 mg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。
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。

（解説）

〈効能共通〉

7.1 100 mg錠は150 mg錠に比べ、*in vitro* 溶出試験において速やかな溶出を示し、ヒトに投与したときの吸収速度も速い（用量補正したC_{max}が高い）ことが示されている。また、ヒト生物学的同等性試験を実施していないことから、150 mg錠と100 mg錠との間での互換使用は適切ではないと考える。したがって、300 mg 1日2回投与では150 mg錠2錠を1日2回服用し、100 mg錠は減量の際のみ用いるよう注意喚起する必要があると考え設定した。

7.2 副作用発現時の用量調節基準は、SOLO2試験における主な有害事象が、休薬や減量、又は治療介入により管理が可能であったことから、同試験における休薬・減量基準に準じて設定した。なお、癌腫により休薬・減量基準を変更する必要性は示唆されていない。

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

〈*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 SOLO1試験では、他の抗悪性腫瘍剤との併用は検討されていないため、注意喚起する必要があると考え設定した。

7.5 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌患者のうち、本剤投与開始から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、2年を超えて本剤を投与した際の有効性は確認されていないため設定した。

なお、SOLO1試験においては最長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。

〈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 PAOLA-1試験の結果に基づき、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が推奨されることから設定した。

なお、PAOLA-1試験においては2年間又は改変RECISTガイドラインに基づく病勢進行が判定されるまで投与を継続した。投与継続によりさらなるベネフィットが得られる可能性があると治験担当医師が判断する場合は、2年を超えて投与できることとした。

7.7 PAOLA-1試験ではベバシズマブを併用していることから､注意喚起する必要があると考え設定した。

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

7.9 PROfound試験では、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト／アンタゴニストの投与又は両側精巣摘除術が実施されていない転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としていないため、注意喚起する必要があると考え設定した。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

①白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法の承認時

評価資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験 デザイン	主要目的	割付け例数 又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D0816C00002 (SOLO2試験) 日本他 計16ヵ国	*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	295例 （日本人患者：14例）	錠剤 300 mg 1日2回
第Ⅱ相	D0810C00019 (Study 19) 英国他 計16ヵ国	白金製剤感受性の再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	265例	カプセル剤 400 mg 1日2回
第Ⅰ相	D0810C00024 (Study 24) 英国他 計4ヵ国	錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ試験	無作為化 2期クロスオーバー	薬物動態（錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ）	PKP/CSP：18例 CSEP G1：24例 G2：9例 G3：6例 G4：6例 G5：6例 G5.1：7例 G5.2：6例 G6：53例 G8：62例	カプセル剤 単回投与：50～400 mg 反復投与：400 mg 1日2回 錠剤 単回投与：25～250 mg 反復投与：200 mg 1日2回 ～ 450 mg 1日2回
第Ⅰ相	D081BC00001 日本	日本人進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（錠剤）	多施設共同 非盲検 用量漸増	安全性	23例	錠剤 200 mg 1日2回 300 mg 1日2回

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

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容

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。

参考資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験 デザイン	主要目的	割付け例数 又は投与例数	用法及び用量
第I～Ⅲ相	錠剤300 mg安全性併合データ （SOLO2試験を含む8試験）[a]			―	482例 （日本人患者：27例）	錠剤 300 mg 1日2回
第I～Ⅱ相	カプセル剤400 mg安全性併合データ （Study 19を含む12試験）[b]			―	766例 （日本人患者：6例）	カプセル剤 400 mg 1日2回
第Ⅰ相	D0810C00001 日本	日本人進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（カプセル剤）	非盲検 用量漸増	安全性	12例	カプセル剤 100 mg 1日2回 200 mg 1日2回 400 mg 1日2回
第Ⅱ相	D0810C00041 日本他 計12ヵ国	再発漿液性卵巣癌患者を対象としたカルボプラチン及びパクリタキセルの併用における国際共同第Ⅱ相試験	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	162例 （日本人患者：13例）	カプセル剤 併用投与期： オラパリブ200 mg 1日2回＋カルボプラチンAUC4＋パクリタキセル175 mg/m^2 維持投与期： オラパリブ400 mg 1日2回

a) 錠剤300 mg安全性併合データ：SOLO2試験、Study 24、D0816C00004試験、D0816C00006試験、D0816C00007試験、D0816C00008試験、D081CC00001試験、D081BC00001試験
b) カプセル剤400 mg安全性併合データ：Study 19、Study 24、D081AC00001試験、D0810C00001試験、D0810C00002試験、D0810C00007試験、D0810C00008試験、D0810C00009試験、D0810C00012試験、D0810C00020試験、D0810C00042試験、D9010C00008試験

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容

効能又は効果：〇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
〇*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
〇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
〇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
〇*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
〇*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。

②*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の承認時

評価資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D0818C00001 (SOL01試験) 日本他 計15ヵ国	*BRCA* 遺伝子変異陽性進行卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	391例 (日本人患者：14例)	錠剤 300 mg 1日2回

参考資料

SOL01試験の安全性データを裏付けるため、3つの安全性併合解析（300 mg 1日2回併合データ、治療量の併合データ、及び全用量段階の併合データ）を行い、これらを参考資料とした。なお、臨床データパッケージには、臨床薬理試験は含まれていない。

注）カプセル剤は本邦未承認である。

注）本剤の国内での承認内容

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。

③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承認時

評価資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D0817C00003 (PAOLA-1試験) 日本他 計11ヵ国	進行卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	806例 （日本人患者：24例）	錠剤 オラパリブ300 mg 1日2回＋ベバシズマブ15 mg/kg 3週間ごと

参考資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅰ相	D0810C00022 英国	進行固形癌患者を対象としたベバシズマブの併用における海外第Ⅰ相試験	多施設共同 非盲検 用量漸増	安全性、忍容性	12例 （各投与群：4例）	カプセル剤 オラパリブ100 mg、200 mg又は400 mg 1日2回＋ベバシズマブ10 mg/kg 14日ごと
第Ⅲ相	D081DC00007 （PROfound試験） 日本他 計20ヵ国	ARATによる前治療が無効であったHRR関連遺伝子変異陽性の転移性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	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	387例 （日本人患者：57例） コホートA：245例（32例） コホートB：142例（25例）	錠剤 300 mg 1日2回
第Ⅲ相	D081FC00001 （POLO試験） 米国他 計12ヵ国	g*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性の転移性膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	154例	錠剤 300 mg 1日2回
第Ⅲ相	D0816C00010 （SOLO3試験） イタリア他 計13ヵ国	g*BRCA1/2* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	266例	錠剤 300 mg 1日2回

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容
　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。

④がん化学療法歴のある*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の承認時

評価資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D0819C00003 (OlympiAD試験) 日本他 計19ヵ国	g*BRCA* 遺伝子変異陽性HER2陰性転移性乳癌患者を対象とした非盲検国際共同第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	302例 （日本人患者：24例）	錠剤 300 mg 1日2回

参考資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
有効性						
第Ⅰ相	D0810C00002 英国他 計4ヵ国	海外第Ⅰ相試験（初めてヒトに投与した試験。拡大期ではg*BRCA* 遺伝子変異を有する患者を対象）	漸増期： 多施設共同 非盲検 用量漸増 非無作為化	安全性、忍容性、DLT、PARP阻害用量、MTD	割付け例数：合計98例（漸増期46例及び拡大期52例） *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者数7例	漸増期：カプセル剤 10 mg 1日1回～600 mg 1日2回 拡大期：カプセル剤 200 mg 1日2回
第Ⅰ相	D0810C00024 (Study 24) 英国他 計4ヵ国	錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ試験	無作為化 2期クロスオーバー	薬物動態（錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ）	進行固形癌患者 PKP/CSP：18例 CSEP G1：24例 G2：9例 G3：6例 G4：6例 G5：6例 G5.1：7例 G5.2：6例 G6：53例 G8：62例 *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者数14例	カプセル剤 単回投与：50～400 mg 反復投与：400 mg 1日2回 錠剤 単回投与：25～250 mg 反復投与：200 mg 1日2回～450 mg 1日2回
第Ⅱ相	D0810C00008 英国他 計6ヵ国	*BRCA* 遺伝子変異を有する進行乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験	多施設共同 非盲検 非比較	有効性	*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌患者54例（400 mg 1日2回群27例、100 mg 1日2回群27例）	カプセル剤 100 mg 1日2回 400 mg 1日2回

参考資料（続き）

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数 又は投与例数	用法及び用量
第Ⅱ相	D0810C00020 カナダ	*BRCA* 遺伝子変異を有する再発卵巣癌又は漿液性・未分化卵巣癌及び*BRCA* 遺伝子変異を有する乳癌又はER、PgR、HER2陰性乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験	非盲検 非無作為化	有効性	卵巣癌患者 （*BRCA* 遺伝子変異陽性患者：17例、*BRCA* 遺伝子変異状態不明患者：48例） 乳癌患者 （*BRCA* 遺伝子変異陽性患者：10例、*BRCA* 遺伝子変異状態不明患者：16例）	カプセル剤 400 mg 1日2回
第Ⅱ相	D0810C00042 イスラエル他計6ヵ国	*BRCA* 遺伝子変異を有する進行癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験	多施設共同 非盲検 非無作為化 非比較	有効性	*BRCA* 遺伝子変異陽性腫瘍患者298例 （乳癌：62例、卵巣癌：193例、膵癌：23例、前立腺癌：8例、その他の癌：12例）	カプセル剤 400 mg 1日2回

参考資料（続き）

安全性						
第Ⅰ～Ⅲ相	錠剤300 mg安全性併合データ（OlympiAD試験を含む9試験）[a]			－	687例	錠剤 300 mg 1日2回
第Ⅰ相	D081BC00001 日本	日本人進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（錠剤）	多施設共同 非盲検 用量漸増	安全性	23例	錠剤 200 mg 1日2回 300 mg 1日2回
第Ⅲ相	D0816C00002 （SOLO2試験） 日本他 計16ヵ国	*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	295例（日本人患者：14例）	錠剤 300 mg 1日2回

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

a）錠剤300 mg 1日2回安全性併合データ：OlympiAD試験、SOLO2試験、Study 24、D0816C00004試験、D0816C00006試験、D0816C00007試験、D0816C00008試験、D081CC00001試験、D081BC00001試験

注）カプセル剤は本邦未承認である。

注）本剤の国内での承認内容

効能又は効果：〇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

〇*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

〇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

〇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

〇*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

〇*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。

⑤*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の承認時

評価資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D081DC00007 (PROfound 試験) 日本他 計20ヵ国	ARATによる前治療が無効であったHRR関連遺伝子変異陽性の転移性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	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	387例 (日本人患者：57例) コホートA： 245例 (32例) コホートB： 142例 (25例)	錠剤 300 mg 1日2回

参考資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験 デザイン	主要目的	割付け例数 又は投与例数	用法及び用量
第Ⅱ相	D081DC00008 ロシア他 計11ヵ国	ドキタキセルを含む化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	安全性、 有効性	Part A： コホート1 3例 コホート2 G1：7例 G2：6例 Part B：142例	錠剤 Part A： コホート1： オラパリブ200 mg 1日2回 コホート2 G1：オラパリブ300 mg 1日2回後、アビラテロン1000 mg 1日1回 G2：アビラテロン1000 mg 1日1回後、オラパリブ300 mg 1日2回 Part B： オラパリブ300 mg 1日2回＋アビラテロン1000 mg 1日1回
第Ⅲ相	D081FC00001 (POLO試験) 米国他 計12ヵ国	g*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性の転移性膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	154例	錠剤 300 mg 1日2回
第Ⅲ相	D0816C00010 (SOLO3試験) イタリア他 計13ヵ国	g*BRCA1/2* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	266例	錠剤 300 mg 1日2回

G：グループ
アビラテロン：アビラテロン酢酸エステル

注）本剤の国内での承認内容

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。

⑥ *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の承認時

評価資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D081FC00001 (POLO試験) 米国他 計12ヵ国	g*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性の転移性膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	有効性	154例	錠剤 300 mg 1日2回

参考資料

試験の相	試験番号 実施国	試験の標題	試験デザイン	主要目的	割付け例数又は投与例数	用法及び用量
第Ⅲ相	D0816C00010 (SOLO3試験) イタリア他 計13ヵ国	g*BRCA1/2* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照	有効性	266例	錠剤 300 mg 1日2回

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容

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。

（2）臨床薬理試験

1）国内第Ⅰ相試験（D081BC00001試験）[11、12)]

日本人進行固形癌患者23例［用量漸増期コホート1（4例）及びコホート2（7例）、拡大期コホート3（12例）］を対象に、本剤200 mg又は300 mg（コホート1：200 mg、コホート2及びコホート3：300 mg）を1日2回反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

因果関係が否定できない有害事象は合計18/23例（コホート1：1/4例、コホート2：7/7例、コホート3：10/12例）に認められ、コホート2及びコホート3に発現した主な事象は、食欲減退及び悪心であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、用量制限毒性（DLT）は認められず、日本人患者において本剤300 mg 1日2回投与の忍容性が認められた。本試験では300 mgを超える用量は検討されていないため、最大耐量（MTD）は特定できなかった。

注）本剤の国内での承認内容

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。

2）海外第Ⅰ相試験［D0810C00024試験（Study 24）］[13、14)]（外国人データ）

海外では、オラパリブは初めにカプセル剤の開発が行われ、第Ⅱ相試験において100 mg 1日2回又は200 mg 1日2回と比較して400 mg 1日2回が最も抗腫瘍活性が高かったことから、卵巣癌及び乳癌に対して400 mg 1日2回がカプセル剤の推奨用量として設定された。その後、投与がより簡便な製剤である錠剤の開発がなされ、錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティを検討するD0810C00024試験を実施した。本試験は2つのパート（相対バイオアベイラビリティ試験パート、継続投与拡大パート）から構成され、進行固形癌患者計197例（安全性解析対象集団196例）を組み入れた。継続投与拡大パートでは、錠剤200 mg 1日2回から用量を漸増し、錠剤におけるMTDの検討及びカプセル剤400 mg 1日2回との安全性と抗腫瘍効果の比較を行った。最終的に錠剤200～450 mg 1日1～3回の連日投与又は間欠投与のそれぞれの用法・用量が検討された。

継続投与拡大パートの用量漸増フェーズ（本剤250、300、350、400、450 mg 1日2回投与　各用量群6例）の結果から、本剤450 mg 1日2回投与は許容できない血液毒性及び頻回の用量変更により忍容性が低く、連続的長期投与に適さないと判断され、本剤400 mg 1日2回が最大耐量（MTD）と決定された。

継続投与拡大パートのg*BRCA* 遺伝子変異を有する乳癌及び卵巣癌患者を対象とし、錠剤とカプセル剤で抗腫瘍効果及び安全性を比較したグループ（グループ6）において、卵巣癌患者集団における投与8週時点での腫瘍サイズを検討した結果、腫瘍サイズの変化率は、錠剤300 mg 1日2回群（13例）とカプセル剤400 mg 1日2回群（13例）で同程度であり、最小二乗平均値の差は1.8%（95%CI：-22.8～26.4、p=0.881）、片側80%のCI上限値が12.1%であり、事前に規定した15%未満であったことから、錠剤300 mg 1日2回投与は、カプセル剤400 mg 1日2回投与とほぼ同様な有効性を示すと結論づけた。

本試験では、ほぼすべての患者で有害事象が1件以上認められ、発現率の高い有害事象は、悪心、嘔吐、疲労及び貧血であった。これは、オラパリブの既知の安全性プロファイルと同様であった。有害事象の発現率及び重症度は、全般的に錠剤400 mg 1日2回で高かった。因果関係が否定できない死亡例が1例（ニューモシスティスカリニ肺炎、本剤350 mg 1日2回投与の卵巣癌患者）認められた。

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

注）本剤の国内での承認内容

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。

（3）用量反応探索試験

「Ⅴ-5.（2）2）海外第Ⅰ相試験［D0810C00024試験（Study 24）］」の項参照

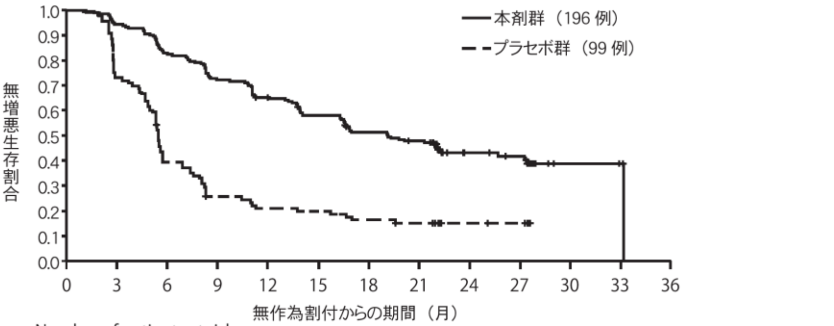
（4）検証的試験

1）有効性検証試験

①*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[15、16)]

［D0816C00002（SOLO2）試験］（外国人データ含む）

目的	2レジメン以上の白金製剤による化学療法後に完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示している*BRCA* 遺伝子変異を有する再発卵巣癌患者に、本剤を維持療法として単独投与したときの無増悪生存期間（PFS）を、RECISTガイドライン（第1.1版）に従って治験担当医師が画像評価し、その有効性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験 （16ヵ国：オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、韓国、英国、米国）
対象	白金製剤による化学療法後に奏効を示している*BRCA* 遺伝子変異を有する*［病的変異又は病的変異疑いの（有害／機能の喪失につながることが既知又は予測される）*BRCA1* 又は*BRCA2* 遺伝子の変異が記録されている］再発高異型度漿液性卵巣癌患者（原発性腹膜癌及び／又は卵管癌患者を含む）又は高異型度類内膜卵巣癌患者 最大解析対象集団：295例（日本人14例） ［本剤群196例（8例）、プラセボ群99例（6例）］ 安全性解析対象集団：294例（日本人14例） ［本剤群195例（8例）、プラセボ群99例（6例）］ ＊*BRCA* 遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*[a)] が使用された。
主要選択基準	・白金製剤による治療を少なくとも2レジメン受けている患者 組入れ前の最後から2番目の化学療法についての要件： -白金製剤を含まなければならない -治療後、白金製剤感受性が確認されている［白金製剤による化学療法最終投与終了後病勢進行が認められない期間（PFI）が少なくとも6ヵ月間と定義］ -ベバシズマブを含めた維持療法を受けていた場合も組入れ可能である 無作為割付け直前の化学療法についての要件： -治療後に、治験担当医師により奏効（画像診断によるCR又はPR）と判定された、又は腫瘍が認められず（化学療法前に最適な腫瘍縮小手術が行われている場合）、かつ、CA-125の初回測定の値が基準値上限を超える場合、2回目（初回から7日以降）の測定値が初回から15%以上上昇が認められないこと -白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）による化学療法を、最低4サイクル受けた -ベバシズマブの投与を併用療法又は維持療法として受けていてはならない -化学療法の最終投与から8週間以内に、患者を無作為割り付けしなければならない ・18歳以上でECOG PSが0～1の患者 ・無作為割付け前28日以内に輸血を受けず、ヘモグロビンが10.0 g/dL以上、絶対好中球数が1.5×10^9/L以上、血小板数が100×10^9/L以上の患者
主要除外基準	・試験に登録する直前の化学療法最終2サイクル中に腹水ドレナージを受けた患者 ・オラパリブを含むPARP阻害剤による治療を過去に受けたことがある患者 ・安静時心電図において、24時間以内の2時点以上でQTcが470 msecを超える、又はQT延長症候群の家族歴がある患者 ・既知の強力なCYP3A4阻害剤を服薬している患者 ・骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）の患者 ・症状を伴い、対症療法でコントロールできない脳転移を有する患者
試験方法	本剤群又はプラセボ群に割付けし、本剤300 mg又はプラセボを1日2回経口投与した。 投与期間：病勢進行と判定されるまで、又は治療ベネフィットがあると判断され、その他の中止基準に抵触しない限り、投与を継続した。

評　価　項　目	有効性： 主要評価項目：治験担当医師の評価に基づくPFS［無作為割付け日から改変したRECISTガイドライン（第1.1版）に基づく病勢進行又は死亡までの期間］ 副次的評価項目：全生存期間（OS）、無作為割付けから二次進行までの期間（PFS2）　等 安全性：有害事象、臨床検査　等
解　析　方　法	・PFSは、層別log-rank検定により解析した。ハザード比は、Cox比例ハザードモデル（tie=Efron及び層別化変数を共変量とする）から推定した。CIは、プロファイル尤度法を用いて計算した。 ・PFS2及びOSは、PFSの主要解析と同時に行い、同じ方法とモデルを使用した。
結　　　　果	有効性： 最大解析対象集団；FAS 主要評価項目：PFS（データカットオフ時点：2016年9月19日） データカットオフ時点で、187/295例（63.4%）に病勢進行が認められ、その内訳は本剤群が107/196例、プラセボ群が80/99例であった。本剤群においてプラセボ群と比較し、治験担当医師の評価に基づくPFSの統計学的に有意な延長が認められ（ハザード比0.30、95%CI：0.22～0.41、両側p<0.0001、層別log-rank検定）、病勢進行又は死亡のリスクが70%低下した。また、本剤群ではプラセボ群と比べ、PFS中央値が13.6ヵ月延長した。6ヵ月時点における無増悪生存割合は本剤群でプラセボ群より2.1倍高く、24ヵ月時点では本剤群はプラセボ群より2.8倍高かった。 盲検下独立中央評価の評価（BICR）に基づくPFSの解析結果から、治験担当医師の評価に基づくPFSの結果の頑健性が確認された（ハザード比:0.25、95%CI:0.18～0.35、両側p<0.0001、層別log-rank検定、PFS中央値:本剤群30.2ヵ月、プラセボ群5.5ヵ月）。 また、日本人患者集団の本剤群における治験担当医師の評価に基づくPFSは、プラセボ群と比較して、全患者集団と一貫した延長が認められた［PFSのイベント例数（本剤群3/8例、プラセボ群5/6例）、ハザード比0.22、95%CI：0.04～0.91、両側p=0.0261、log-rank検定］。 図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（FAS、治験担当医師による評価）  Number of patients at risk 196　182　156　134　118　104　89　82　32　29　3　2　0　本剤群（196 例） 99　70　37　22　18　17　14　12　7　6　0　0　0　プラセボ群（99 例）

結果（続き）	
	表　治験担当医師の評価に基づくPFSの要約（FAS） （データカットオフ：2016年9月19日）

	本剤群 196例	プラセボ群 99例
PFSのイベント例数（%）	107（54.6）	80（80.8）
治療効果　HR（95%CI）[a] 両側p値[b]	0.30（0.22～0.41） <0.0001	
PFS（中央値）（月）[c]	19.1	5.5
6ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	82.8	39.3
12ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	65.1	20.9
18ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	51.1	16.2
24ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	43.0	15.1

a. Cox比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）から推定
b. 層別log-rank検定を用いて算出
c. Kaplan-Meier法を用いて算出

副次的評価項目：OS、PFS2（データカットオフ時点：2016年9月19日）
PFS2においても、プラセボ群と比較して本剤群で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（ハザード比0.50、95%CI：0.34～0.72、両側p=0.0002、層別log-rank検定）。また、データカットオフ時点で、OSデータはイベントが十分に得られていない段階［24.4%、72/295例（本剤群45/196例、プラセボ群27/99例）］であったためOSの中央値は算出できなかった。プラセボ群と比較して本剤群において、統計学的な有意差はなかった（ハザード比0.80、95%CI：0.50～1.31、両側p=0.4267、層別log-rank検定）。

安全性：安全性解析対象集団（データカットオフ時点：2016年9月19日）
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。
因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤群92.3%［180/195例（日本人8/8例）］でプラセボ群62.6%［62/99例（日本人3/6例）］と比較して高かった。そのうち、多く認められた事象は、本剤群で、悪心66.7%（130例）、貧血39.0%（76例）及び疲労29.7%（58例）であり、プラセボ群では、悪心20.2%（20例）、無力症10.1%（10例）及び疲労8.1%（8例）であった。
因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤群にのみ18/195例（日本人0/8例）（9.2%）認められ、そのうち2例以上に認められた事象は貧血（6例、3.1%）のみであった。因果関係が否定できない死亡例は、本剤群でのみ1例（急性骨髄性白血病）認められた。
プラセボ群と比べ本剤群では投与期間が長く、本剤群で1年以上、及び2年以上投与が継続されていた患者の割合は、それぞれ62.1%（121/195例）、及び30.3%（59/195例）であったのに対し、プラセボ群では、それぞれ21.2%（21/99例）、及び9.1%（9/99例）であり、約3倍高かった。長期間にわたってオラパリブ投与を継続した患者でも有害事象特性の違いは示唆されなかった。
本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象は、貧血［日本人：5例（62.5%）、外国人：79例（42.2%）、以下、同順］、好中球数減少［5 例（62.5%）、9例（4.8%）］、白血球数減少［5例（62.5%）、6例（3.2%）］、食欲減退［3例（37.5%）、40例（21.4%）］、口内炎［3例（37.5%）、17例（9.1%）］、リンパ球数減少［3例（37.5%）、3例（1.6%）］及び倦怠感［3例（37.5%）、2例（1.1%）］等であった。日本人患者に対して本剤が投与された患者数は限られており、本剤の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった貧血、悪心、好中球数減少、白血球数減少等は休薬・減量及び対症療法により管理可能であった。

ハザード比は、本剤／プラセボで1未満であれば本剤群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。
a) Myriad Integrated BRAC*Analysis*：Myriad BRACAnalysis CDxと分析性能について同等性が確認されている。

注）本剤の国内での承認内容

効能又は効果：〇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

〇*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

〇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

〇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

〇*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

〇*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。

②白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（カプセル剤）[17,18)]

［D0810C00019試験（Study 19）］（外国人データ）

目　的	2レジメン以上の白金製剤を含む前治療歴を有する、白金製剤感受性の再発漿液性卵巣癌患者に、オラパリブ カプセル剤を維持療法として単独投与したときの無増悪生存期間（PFS）を、RECISTガイドライン(第1.0版）に従って治験担当医師が画像評価し、その有効性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験 （16ヵ国：オーストラリア、ベルギー、チェコ共和国、エストニア、ドイツ、イスラエル、カナダ、フランス、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、英国、米国）
対　象	白金製剤感受性の再発漿液性卵巣癌患者（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む） 最大解析対象集団：265例（オラパリブ群136例、プラセボ群129例） 安全性解析対象集団：264例（オラパリブ群136例、プラセボ群128例）
主要選択基準	・過去に2レジメン以上の白金製剤を含む治療を完了している患者 本試験登録前、最後から2番目の白金製剤を含む化学療法に対して： -治療後に白金製剤感受性と定義される［白金製剤最終投与完了後から病勢進行までの期間（PFI）が6ヵ月以上と定義］。 本試験登録前、直近の化学療法に対して： -白金製剤を含まなければならない。 -客観的奏効［画像診断による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］が維持されていること。 -治験薬投与前8週以内に白金製剤を含む治療レジメンの最終投与を終了している。 -化学療法は1コース最低4サイクルからなる。 注）選択基準の条件を満たすにあたり、2種類の白金製剤を含むレジメンの時期が連続している必要はない。 ・18歳以上でECOG PSが0～2の患者 ・治験薬投与前28日以内のヘモグロビンが9.0 g/dL以上、絶対好中球数が1.5×10^9/L以上、白血球数が3×10^9/L超、血小板数が100×10^9/L以上の患者 ・治療前CA-125測定は、下記の基準を満たす。 -初回測定値が施設内基準値上限範囲内であった場合、その患者を適格とし、以降のサンプルは不要とする。 -初回測定値が基準値上限を超えた場合、2回目（初回から7日以内）の測定値が初回から15%以上上昇している場合、その患者は不適格とする。
主要除外基準	・低異型度（グレード1）の卵巣癌を有する患者 ・本試験登録前、化学療法直近2サイクルで腹水ドレナージを受けた患者 ・二次性原発性癌を併発している患者 ・過去にPARP阻害剤（オラパリブ含む）を投与された患者 ・コントロールできない症状を伴う脳転移を有する患者 ・強力なCYP3A4阻害剤又は誘導剤の使用を要する患者
試験方法	オラパリブ群又はプラセボ群に割付けし、オラパリブ カプセル剤400 mg又はプラセボを1日2回経口投与した（投与は食後1時間以上あけ、投与後2時間は食事を控えた。） 投与期間：病勢進行を認めるまで、又は臨床的ベネフィットがないと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで、投与継続可能とした。
評価項目	有効性： 主要評価項目：治験担当医師の評価に基づくPFS［無作為割付け日からRECISTガイドライン（第1.0版）に基づく病勢進行又は死亡までの期間］ 副次的評価項目：全生存期間（OS）、最良総合効果　等 安全性：有害事象、臨床検査　等

解　析　方　法

・PFSは、Cox比例ハザードモデル（本試験登録前で白金製剤を含むレジメンの最後から2番目のコースの完了日より病勢進行までの期間、本試験登録前で最終の白金製剤を含むレジメンに対する客観的奏効及び民族を共変量として調整）により解析した。治療効果は調整HRとその80%及び95%CIにより推定した。
・層別因子とBRCA変異状態によって定義されるサブグループ間の一貫性を検討するために包括的な交互作用の検定を実施した。
・OSは、PFSと同じ方法論とモデルを使用した。

結　　　　　果

<u>有効性：</u>
主要評価項目：PFS（データカットオフ時点：2010年6月30日）
＜最大解析対象集団（FAS）＞
プラセボ群に対しオラパリブ群において、治験担当医師の評価に基づいたPFSの統計学的に有意な延長が認められ（ハザード比0.35、95%CI：0.25～0.49、両側p<0.00001、Cox比例ハザード解析）、病勢の進行又は死亡のリスクが65%低下した。また、プラセボ群に対しオラパリブ群では、PFSの中央値が3.6ヵ月延長した（オラパリブ群8.4ヵ月、プラセボ群4.8ヵ月）。

<FASのg*BRCA* 遺伝子変異状態別サブグループ>
g*BRCA* 遺伝子変異陽性*集団96例（オラパリブ群53例、プラセボ群43例）における治験担当医師の評価に基づいたPFSは、プラセボ群と比べオラパリブ群において、統計学的に有意な延長が認められ（ハザード比0.17、95%CI：0.09～0.31、両側p<0.00001、Cox比例ハザード解析）、病勢進行又は死亡のリスクが83%低下した。また、プラセボ群に比べオラパリブ群では、PFSの中央値が7.1ヵ月延長した。臨床的に意義のある治療ベネフィットは、病勢進行又は死亡のリスクの50%減少を示したg*BRCA* 遺伝子野生型/意義不明の変異集団も含め、g*BRCA* 遺伝子変異状態に拘らずすべてのサブグループで認められた。
＊g*BRCA* 遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*[a)] が使用された。

図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（FAS、治験担当医師による評価）

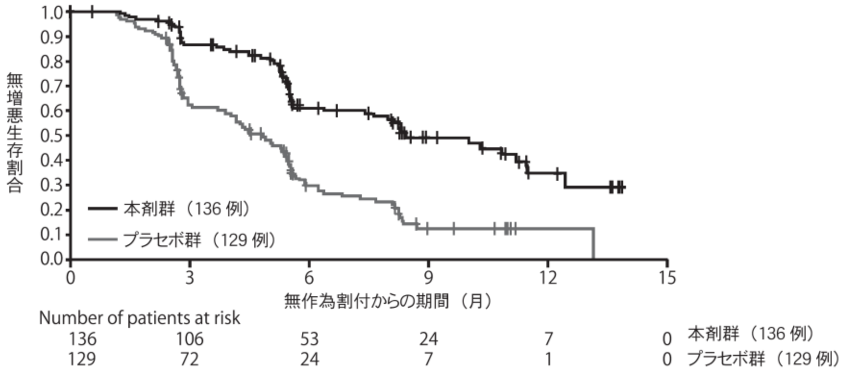


表　PFSの要約（データカットオフ：2010年6月30日）

	FAS		g*BRCA* 遺伝子変異陽性集団		g*BRCA* 遺伝子野生型/意義不明の変異集団	
	オラパリブ群 136例	プラセボ群 129例	オラパリブ群 53例	プラセボ群 43例	オラパリブ群 50例	プラセボ群 64例
イベント例数（%）	60（44.1）	94（72.9）	17（32.1）	33（76.7）	24（48.0）	44（68.8）
PFS中央値（月）	8.4	4.8	11.2	4.1	8.3	5.5
ハザード比（95%CI）	0.35（0.25～0.49）		0.17（0.09～0.31）		0.50（0.29～0.82）	
p値（両側）	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00572	

Cox比例ハザード解析

結果（続き）	副次的評価項目：OS（データカットオフ時点：2016年5月9日） FASにおけるハザード比は0.73（95%CI：0.55～0.95、両側p=0.02138、Cox比例ハザード解析）であった。OSの中央値は両群で同程度であった（オラパリブ群29.8ヵ月、プラセボ群27.8ヵ月）。

表　OSの要約（データカットオフ：2016年5月9日）

	FAS		g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者		g*BRCA* 遺伝子野生型/意義不明の変異集団	
	オラパリブ群 136例	プラセボ群 129例	オラパリブ群 53例	プラセボ群 43例	オラパリブ群 50例	プラセボ群 64例
死亡例（%）	98（72.1）	112（86.8）	35（66.0）	34（79.1）	38（76.0）	57（89.1）
OS中央値（月）	29.8	27.8	32.9	27.3	29.7	28.9
ハザード比（95%CI）	0.73（0.55～0.95）		0.68（0.42～1.10）		0.83（0.54～1.26）	
名目p値（両側）	p=0.02138		p=0.11363		p=0.38278	

Cox比例ハザード解析

安全性：安全性解析（データカットオフ時点：2016年5月9日）
＜安全性解析対象集団＞
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。
因果関係が否定できない有害事象は、オラパリブ群89.7%（122/136例）、プラセボ群72.7%（93/128例）で認められ、そのうち両投与群で多く認められた事象は、悪心［オラパリブ群64.0%（87例）、プラセボ群27.3%（35例）］及び疲労［オラパリブ群43.4%（59例）、プラセボ群27.3%（35例）］であった。
因果関係が否定できない重篤な有害事象はオラパリブ群10例（7.4%）、プラセボ群1例（0.8%）に認められ、そのうち2例以上に認められた事象はオラパリブ群で汎血球減少症（2例）のみであった。因果関係が否定できない死亡例は、オラパリブ群で2例（血小板減少症／出血性卒中、急性白血病）認められた。
また、データカットオフ時点で、オラパリブ群（136例）で投与を継続している患者の割合は、2年以上23.5%（32例）、3年以上17.6%（24例）、4年以上14.7%（20例）、5年以上13.2%（18例）及び6年以上11.0%（15例）、プラセボ群（128例）では2年以上3.9%（5例）、3年以上2.3%（3例）、4年以上0.8%（1例）、5年以上0.8%（1例）及び6年以上0.8%（1例）であり、プラセボ群と比較してオラパリブ群において高かった。長期間にわたってオラパリブ投与を継続した患者でも有害事象特性の違いは示唆されなかった。

＜安全性解析対象集団のg*BRCA* 遺伝子変異状態別サブグループ＞
g*BRCA* 遺伝子変異陽性患者で認められたオラパリブの安全性及び忍容性プロファイルは、オラパリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、全患者集団で認められたものと同様であった。また、g*BRCA* 遺伝子変異の状況とオラパリブの安全性との間に明確な差異は認められなかった。

ハザード比：オラパリブ／プラセボで1未満であればオラパリブ群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。
a) Myriad Integrated BRAC*Analysis*：Myriad BRACAnalysis CDxと分析性能について同等性が確認されている。

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容
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

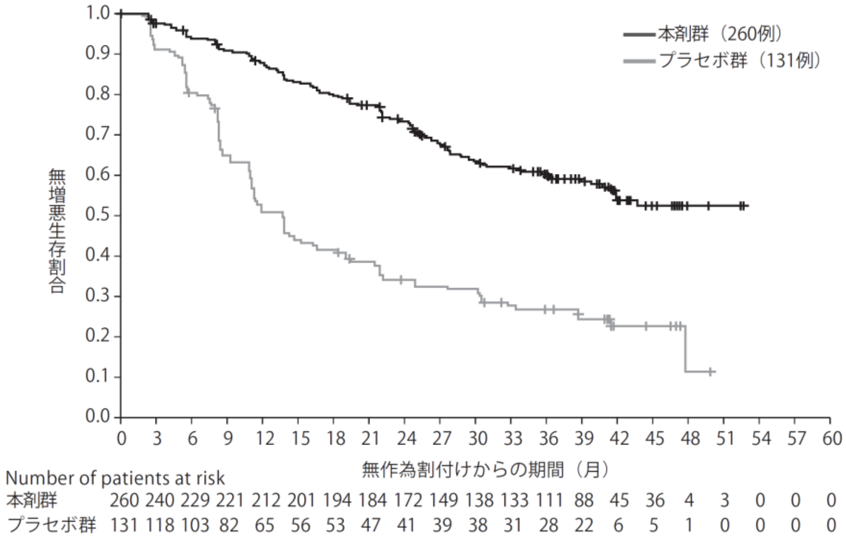
用法及び用量：通常、成人にはオラパリブとして1回300 mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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。

③*BRCA* 遺伝子変異を有する卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[19、20]

［D0818C00001（SOL01）試験］（外国人データ含む）

目的	白金製剤による初回化学療法後にCR又はPRを示している*BRCA*遺伝子変異を有する高リスク進行卵巣癌患者に、オラパリブを維持療法として単独投与したときのPFSを、改変した固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）第1.1版に従って治験担当医師が評価し、その有効性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験 （15ヵ国：英国、イスラエル、イタリア、オーストラリア、オランダ、カナダ、スペイン、韓国、中国、日本、ブラジル、フランス、米国、ポーランド、ロシア）
対象	*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初回化学療法で奏効（画像診断によるCR 又はPR）が維持されている進行（FIGO進行期分類Ⅲ-Ⅳ期）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 最大解析対象集団：391例（日本人14例） ［本剤群260例 （11例）、プラセボ群131例（3例）］ 安全性解析対象集団：390例（日本人14例） ［本剤群260例 （11例）、プラセボ群130例（3例）］ ＊*BRCA* 遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*又はBGI Clinical Laboratoriesによる*BRCA* 遺伝子変異検査が使用された。
主要選択基準	・無作為割付け前に白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン等）による初回化学療法を終了している患者 -化学療法終了後、治験担当医師の判断で臨床的CR又はPRが認められ、治療後の画像検査で病態進行の臨床エビデンスが認められず、CA-125値上昇が認められないこと -白金製剤による化学療法は、最低6サイクル、最大9サイクルでなければならない。治療を早期に中止しなければならない場合、最低4サイクル受けていなければならない -初回化学療法において、ベバシズマブの投与を併用療法又は併用療法後の維持療法として受けていてはならない -初回化学療法において、治験薬の投与を受けていてはならない -化学療法の最終投与から8週間以内に、患者を無作為割り付けしなければならない ・18歳以上でECOG PSが0～1の患者 ・治験薬投与前28日以内の臓器及び骨髄機能が正常である患者（ヘモグロビンが10.0 g/dL以上、好中球数が1.5×10^9/L以上、血小板数が100×10^9/L以上）
主要除外基準	・治験に登録する直前の化学療法最終2サイクル中に腹水ドレナージを受けた患者 ・オラパリブを含むPARP阻害剤による治療を過去に受けたことがある患者 ・安静時心電図において、24時間以内の2時点以上でQTcが470 msecを超える、又はQT延長症候群の家族歴がある患者 ・既知の強力なCYP3A4阻害剤を併用している患者 ・骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）の患者 ・症状を伴い、対症療法でコントロールできない脳転移を有する患者
試験方法	本剤群又はプラセボ群に割付けし、本剤300 mg又はプラセボを1日2回経口投与した。 投与期間：病勢進行と判定されるまで、又は治療ベネフィットがあると判断され、その他の中止基準に抵触しない限り最長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。

評　価　項　目	<u>有効性：</u> 主要評価項目：治験担当医師の評価に基づくPFS　[無作為割付け日から改変したRECISTガイドライン(第1.1版) に基づく病勢進行又は死亡までの期間] 副次的評価項目：OS 、無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間 (PFS2)　等 <u>安全性：</u>有害事象、臨床検査　等
解　析　方　法	・PFSは、層別log-rank検定により解析した（同時点における複数のイベントへの対処にはBreslow法を用いた）。ハザード比及びCIは、Cox比例ハザードモデル(tie=Efron及び層別化変数を共変量とする) から推定し、CIはプロファイル尤度法を用いて計算した。 ・サブグループ解析では、ハザード比及びCIを、投与群の効果、因子（サブグループ） 及び投与群と因子との相互作用を含めたCox比例ハザードモデル(ties=Efron) から計算した。 ・OSは、PFSと同時に行い、同じ方法とモデルを使用した。
結　　　　　果	<u>有効性：</u> 最大解析対象集団；FAS 主要評価項目：PFS（データカットオフ時点：2018年5月17日) データカットオフ時点で、198/391例 (50.6%) に病勢進行が認められ、その内訳は本剤群が102/260例、プラセボ群が96/131例であった。本剤群においてプラセボ群と比較し、治験担当医師の評価に基づくPFSの統計学的に有意な延長が認められ(ハザード比0.30、95%CI：0.23～0.41、両側p<0.0001、層別log-rank検定）、病勢進行又は死亡のリスクが70%低下した。また、PFS中央値は本剤群で未到達、プラセボ群で13.8ヵ月であった。12ヵ月時点における無増悪生存割合は本剤群で87.7%、プラセボ群で51.4%、48ヵ月時点では本剤群で52.6%、プラセボ群で11.4%であった。 盲検下独立中央評価の評価に基づくPFSの解析結果から、治験担当医師の評価に基づくPFSの結果の頑健性が確認された（ハザード比0.28、95%CI：0.20～0.39、両側p<0.0001、層別log-rank検定、PFS中央値：本剤群未到達、プラセボ群14.1ヵ月)。また、日本人患者集団（オラパリブ群11例、プラセボ群3例）における治験担当医師の評価に基づくPFSは、プラセボ群の症例数、イベント数が少ないことにより、ハザード比の95%CI の幅が広く、ハザード比の推定値の信頼性が低かったため、本剤群とプラセボ群を適切に比較することは困難であった。 図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (FAS、治験担当医師による評価) 

結果（続き）

表　治験担当医師の評価に基づくPFSの要約（FAS）
（データカットオフ：2018年5月17日）

	本剤群 260例	プラセボ群 131例
PFSのイベント例数（%）	102（39.2）	96（73.3）
治療効果　HR（95%CI）[a] 両側p値[b]	0.30（0.23～0.41） p<0.0001	
PFS（中央値）（月）[c]	未到達	13.8
6ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	93.9	80.6
12ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	87.7	51.4
24ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	73.6	34.6
36ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	60.4	26.9
48ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[c]	52.6	11.4

a. Cox比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）から推定
b. 層別log-rank検定を用いて算出
c. Kaplan-Meier法を用いて算出

副次的評価項目：PFS2、OS（データカットオフ時点：2018年5月17日）
PFS2においても、プラセボ群と比較して本剤群で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（ハザード比0.50、95%CI：0.35～0.72、両側p=0.0002、層別log-rank検定）。また、データカットオフ時点で、OSのイベントが十分に得られていない段階［21.0%、82/391例（本剤群55/260例、プラセボ群27/131例）］であり、OSの中央値は未到達であった。プラセボ群と比較して本剤群において、OSが短縮される傾向は認められなかった（ハザード比0.95、95%CI：0.60～1.53、両側p=0.8903、層別log-rank検定）。

安全性：安全性解析対象集団（データカットオフ時点：2018年5月17日）
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。
因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で94.2%［245/260例（日本人11/11例）］とプラセボ群70.8%［92/130例（日本人3/3例）］と比較して高かった。そのうち、多く認められた事象は、本剤群で、悪心70.4%（183例）、貧血36.2%（94例）、疲労33.1%（86例）及び嘔吐30.4%（79例）であり、プラセボ群では、悪心31.5%（41例）、疲労16.9%（22例）、下痢7.7%（10例）及び無力症6.9%（9例）であった。
因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤群26/260例（10.0%）（日本人1/11例）、プラセボ群2/130例（1.5%）（日本人0/3例）に認められ、そのうち3例以上に認められた事象は貧血（16例、6.2%）のみであった。因果関係が否定できない死亡例は、本剤群でのみ2例（急性骨髄性白血病）認められた。プラセボ群と比べ本剤群では投与期間が長く、総投与期間の中央値は、本剤群で106.9週間（約25ヵ月）、プラセボ群では60.3週間（約14ヵ月）であり、本剤群では約2倍の投与期間であった。
本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった有害事象は、倦怠感［日本人：7例（63.6%）、外国人：4例（1.6%）、以下、同順］、貧血［6例（54.5%）、93例（37.3%）］、好中球数減少［6例（54.5%）、14例（5.6%）］、白血球数減少［5例（45.5%）、11例（4.4%）］、味覚異常［5例（45.5%）、63例（25.3%）］、血中クレアチニン増加［4例（36.4%）、17例（6.8%）］及び血小板数減少［4例（36.4%）、5例（2.0%）］等であった。日本人の初回化学療法後の卵巣癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、本試験結果からは、日本人患者において新たに注意を要する有害事象は認められなかった。

ハザード比は、本剤／プラセボで1未満であれば本剤群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。

注）本剤の国内での承認内容

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。

④進行卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[21、22)]

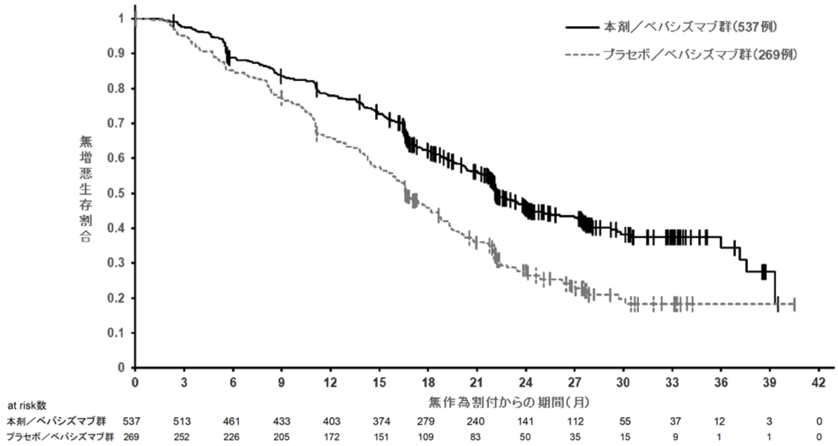
［D0817C00003試験（PAOLA-1試験）］（外国人データ含む）

目的	白金製剤／タキサン製剤とベバシズマブによる初回化学療法後にCR又はPRが得られた後、維持療法としてベバシズマブ治療を継続する予定の進行高異型度漿液性もしくは高異型度類内膜卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者に、維持療法としてオラパリブ／ベバシズマブ併用投与したときのPFSを、改変RECISTガイドライン（第1.1版）に従って治験担当医師が評価し、その有効性をプラセボ／ベバシズマブ併用投与と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験 (11ヵ国：オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、日本、モナコ、スペイン、スウェーデン)
対象	白金製剤／タキサン製剤とベバシズマブ（化学療法との併用及び維持療法）による治療を受けた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 最大解析対象集団：806例（日本人24例） ［本剤／ベバシズマブ群537例（15例）、プラセボ／ベバシズマブ群269例（9例）］ 安全性解析対象集団：802例（日本人24例） ［本剤／ベバシズマブ群535例（15例）、プラセボ／ベバシズマブ群267例（9例）］
主要選択基準	・進行（FIGO進行期分類ⅢB、ⅢC又はⅣ期）卵巣癌、原発性腹膜癌及び／又は卵管癌と新たに診断され、組織学的に以下が確認された女性患者 -高異型度漿液性卵巣癌 -高異型度類内膜卵巣癌 -生殖細胞系列の*BRCA1* 又は*BRCA2* （g*BRCA1/2*）遺伝子に病的変異を有する患者の非粘液性上皮性卵巣癌 ・無作為割付け前に、白金製剤／タキサン製剤及びベバシズマブによる標準的な初回化学療法後にCR又はPRが得られている、又はPDSもしくはIDS後に無病状態（NED）に至っていること。 ・無作為割付け前に、白金製剤／タキサン製剤による初回化学療法を6～9サイクル完了している。（ただし、白金製剤レジメンに関連する毒性のため、白金製剤を含む化学療法を早期に中止した場合は、4サイクル以上完了していること。） ・無作為割付け前に、白金製剤を含む化学療法の最後の3サイクルと併用した3サイクル以上のベバシズマブ投与を受けている。IDSを受けた患者の場合、白金製剤を含む化学療法の最後の3サイクルと併用した2サイクル以上のベバシズマブ投与を受けていればよいこととする。 ・化学療法の最終投与（最終投与日）から3～9週間以内に無作為割付けされ、過去の化学療法により発現した主要な毒性が全てCTCAEグレード1以下に回復している。 ・臓器及び骨髄機能が正常である患者（ヘモグロビンが10.0 g/dL以上、絶対好中球数が1.5×10^9 /L以上、血小板数が100×10^9 /L以上　等） ・18歳以上でECOG PSが0～1の患者
主要除外基準	・非上皮性の卵巣、卵管又は腹膜癌（胚細胞腫瘍等）患者 ・低異型度の卵巣腫瘍（例：境界型腫瘍）又は粘液性癌患者 ・同時性原発性子宮内膜癌患者 ・過去5年以内に他の原発性癌を併発している患者 ・骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）の既往を有する患者 ・オラパリブを含むPARP阻害剤による治療歴を有する患者 ・既知の強力なCYP3A4阻害剤を併用している患者 ・高血圧クリーゼ（CTCAEグレード4）　又は高血圧性脳症の既往歴を有する。 ・臨床的に重要な（例：活動性）　心血管疾患を有する。 ・無作為割付け前6ヵ月以内の脳血管障害、一過性脳虚血発作、又はくも膜下出血の既往を有する。 ・無作為割付け前6ヵ月以内の出血性障害の既往又は兆候を有する。 ・出血性素因又は重大な血液凝固障害（血液凝固がない）　の兆候を有する。

主要除外基準（続き）	・脳転移又は脊髄圧迫の既往又は臨床的疑いがある。 ・中枢神経系疾患の既往歴又は神経学的検査に基づくエビデンスがある。 ・無作為割付け前4週間以内の重大な外傷を有する。 ・治癒していない創傷、活動性潰瘍、又は骨折を有する。筋膜離開又は感染のエビデンスがなく、二次治癒による肉芽創のある患者は組入れ可とするが、週3回の創傷検査を必要とする。 ・治験薬投与開始前6ヵ月以内の血管内皮細胞増殖因子療法に関連した腹瘻若しくは消化管穿孔、又は活動性消化管出血の既往を有する。 ・臨床的に意義のある、原疾患に関連した腸閉塞（サブイレウスを含む）を有する。 ・腹腔穿刺又は最近の外科的処置では説明できない腹腔内遊離ガスの兆候を有する。
試験方法	本剤／ベバシズマブ群又はプラセボ／ベバシズマブ群に割付けし、本剤300 mg又はプラセボを1日2回経口投与した。 ベバシズマブは15 mg/kgを3週間に1回静脈内投与した。 投与期間：本剤又はプラセボの投与が2年に達するまで、又は改変RECISTガイドライン（第1.1版）に基づき治験担当医師が病勢進行を認めるまで、投与継続可能とした。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年を超えて投与継続可能とした。 ベバシズマブは無作為割付け前の化学療法及び無作為割付け後の本剤又はプラセボとの併用期間を含め、最長計15ヵ月間／22サイクル投与した。
評価項目	<u>有効性：</u> 主要評価項目：治験担当医師の評価に基づくPFS［無作為割付け日から改変RECISTガイドライン（第1.1版）に基づく病勢進行又は死亡までの期間］ 副次的評価項目：無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間（PFS2）、全生存期間(OS)　等 探索的評価項目：Myriad myChoice® HRD plus検査を用いたPFSのサブグループ解析　等 <u>安全性：</u>有害事象、臨床検査　等
解析方法	・PFSは、層別化log-rank検定により解析した（tiesの扱いはBreslow法を用いた）。ハザード比及びCIは、層別因子を共変量とする層別化Cox比例ハザードモデルから推定した（tiesの扱いはEfron法を用いた）。CIはプロファイル尤度法を用いて算出した。 ・PFS2、OSは、PFSの主要解析と同じ方法及びモデルにより解析した。
結果	<u>有効性：</u> 主要評価項目：PFS（データカットオフ時点：2019年3月22日） ＜最大解析対象集団（FAS）＞ 本剤／ベバシズマブ群はプラセボ／ベバシズマブ群に対し、治験担当医師の評価に基づいたPFSの統計学的に有意な延長が認められ（ハザード比：0.59、95%CI：0.49～0.72、両側p<0.0001、層別log-rank検定）、病勢の進行又は死亡のリスクが41%低下した。PFSの中央値は本剤／ベバシズマブ群で22.1ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群で16.6ヵ月であった。 盲検下での独立中央評価（BICR）によるPFSの解析結果は、治験担当医師の評価によるPFSの解析結果と概ね一致しており、その頑強性が確認された（ハザード比：0.63、95%CI：0.51～0.77、両側p<0.0001、層別log-rank検定、PFSの中央値：本剤／ベバシズマブ群26.1ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群18.3ヵ月）。 また、日本人患者集団（本剤／ベバシズマブ群15例、プラセボ／ベバシズマブ群9例）における治験担当医師の評価に基づくPFSは、全体集団におけるPFSと概ね一致していた［PFSのイベント例数（本剤／ベバシズマブ群8/15例、プラセボ／ベバシズマブ群8/9例）、ハザード比0.34、95%CI：0.11～1.00、両側p=0.0424、非層別log-rank検定］。

結　　　　　果
（　続　き　）

図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（FAS、治験担当医師による評価）

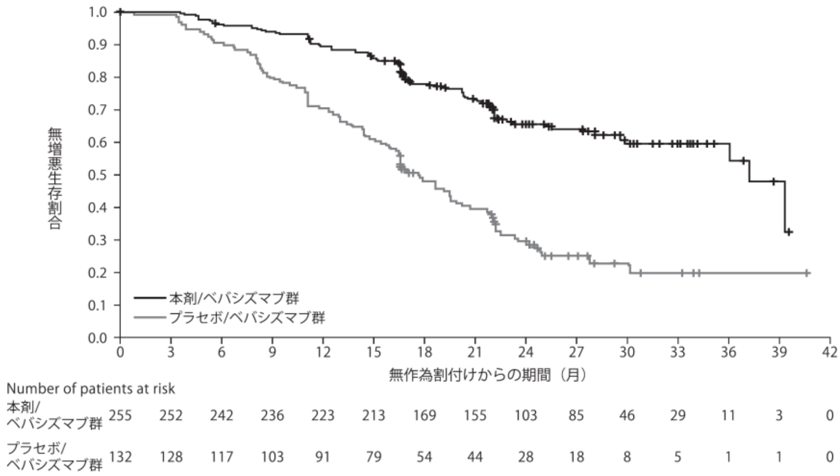


＜腫瘍特性に基づくPFSのサブグループ解析＞

Myriad myChoice® HRD plus検査*による腫瘍特性に基づくPFSのサブグループ解析の結果、t*BRCA* 遺伝子変異陽性サブグループを含むHRD陽性（カットオフ値42）の患者で、PFSのベネフィットが認められ（ハザード比：0.33、95%CI：0.25～0.45、投与群、HRD状態、投与群とHRD状態の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル）、PFSの中央値は本剤／ベバシズマブ群で37.2ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群で17.7ヵ月であった。t*BRCA* 遺伝子変異陽性サブグループを含まないHRD陽性（カットオフ値42）の患者でも、PFSのベネフィットが認められ（ハザード比:0.43、95%CI：0.28～0.66、投与群、HRD状態、投与群とHRD状態の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル）、PFSの中央値は本剤／ベバシズマブ群で28.1ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群で16.6ヵ月であった。HRD陰性の患者ではPFSのベネフィットが認められず（ハザード比：1.00、95%CI：0.75～1.35、投与群、HRD状態、投与群とHRD状態の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデル）、PFSの中央値は本剤／ベバシズマブ群で16.6ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群で16.2ヵ月であった。

＊無作為割付け後に実施した。

図　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）



結果（続き）	
	表 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

副次的評価項目：最大解析対象集団；FAS
PFS2（データカットオフ時点：2019年3月22日）
ハザード比の点推定値は本剤／ベバシズマブ群が数値的に良好であることを示していた(ハザード比：0.86、95%CI：0.69～1.09、p=0.2097、層別log-rank検定）。PFS2の中央値は、本剤／ベバシズマブ群で32.3ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群で30.1ヵ月であった。
OS（データカットオフ時点：2019年3月22日）
データカットオフ時点で、OSイベント（死亡）はまだ十分に集積されていなかった［イベント発現割合26%（209／806例）、ハザード比：1.01、95%CI：0.76～1.36、p=0.9270、層別log-rank検定］。イベント発現割合は両投与群で同程度であった。OSの中央値は、本剤／ベバシズマブ群で39.4ヵ月、プラセボ／ベバシズマブ群で未到達であった。

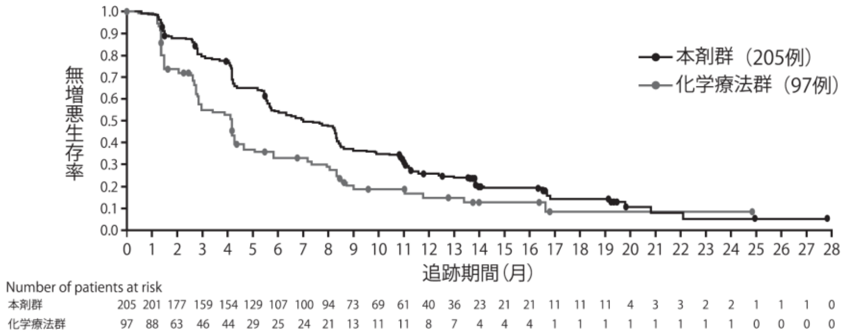
<u>安全性：</u>安全性解析（データカットオフ時点：2019年3月22日）
＜全試験期間（ベバシズマブ投与終了後も含む）＞
本剤が投与された535例（日本人15例を含む）中531例（99.3%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心285例（53.3%）、疲労283例（52.9%）、高血圧245例（45.8%）、貧血219例（40.9%）であった。
治験担当医師が本剤又はプラセボとの関連性ありと判断した有害事象は、本剤／ベバシズマブ群88.0%［471/535例（日本人14/15例）］、プラセボ／ベバシズマブ群63.7%［170/267例（日本人5/9例）］で認められ、そのうち両投与群で多く認められた事象は、悪心［本剤／ベバシズマブ群50.3%（269例）、プラセボ／ベバシズマブ群18.0%（48例）］及び疲労［本剤／ベバシズマブ群46.9%（251例）、プラセボ／ベバシズマブ群25.5%（68例）］であった。
治験担当医師が本剤又はプラセボとの関連性ありと判断した重篤な有害事象は、本剤／ベバシズマブ群12.7%［68/535例（日本人3/15例）］、プラセボ／ベバシズマブ群5.2%［14/267例（日本人1/9例）］に認められ、そのうち1%以上で認められた事象は、本剤／ベバシズマブ群で高血圧1.5%（8例）、貧血6.0%（32例）、プラセボ／ベバシズマブ群で高血圧1.1%（3例）であった。
治験担当医師が本剤又はプラセボとの関連性ありと判断した有害事象による死亡（投与期間中又は投与終了後30日間の追跡調査期間内）は、本剤／ベバシズマブ群で1例（再生不良性貧血及び肺炎）、プラセボ／ベバシズマブ群で4例（心筋梗塞2例、腸管穿孔及び呼吸困難が各1例）であった。プラセボ／ベバシズマブ群でみられた腸管穿孔は、治験担当医師によりベバシズマブ投与とのみ関連性ありと判断された。

ハザード比：［本剤／ベバシズマブ群］／［プラセボ／ベバシズマブ群］で1未満であれば本剤／ベバシズマブ群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。

⑤生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異を有するHER2陰性の転移性乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[23、24)]

［D0819C00003（OlympiAD）試験］（外国人データ含む）

目的	アントラサイクリン系薬剤（禁忌でない場合）及びタキサン系薬剤の投与歴があり、転移病変に対する細胞傷害性化学療法の前治療歴が2レジメン以下の生殖細胞系列（g）*BRCA* 遺伝子変異を有するHER2陰性の転移性乳癌患者に、本剤を単独投与したときの無増悪生存期間（PFS）を、盲検下独立中央評価（BICR）の評価データを用いてRECISTガイドライン（第1.1版）に従って評価し、その有効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）と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照比較、多施設、国際共同試験 (19ヵ国：米国、中国、イタリア、日本、韓国、ポーランド、ロシア、トルコ、スペイン、チェコ共和国、英国、ハンガリー、フランス、ブルガリア、スイス、メキシコ、ペルー、ルーマニア、台湾)
対象	g*BRCA* 遺伝子変異を有する*［病的変異又は病的変異疑いの（有害／機能の喪失につながることが既知又は予測される）g*BRCA1* 又はg*BRCA2* 遺伝子の変異が記録されている］HER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者 最大解析対象集団：302例（日本人24例） 本剤群205例（15例）、医師が選択した化学療法群（化学療法群）97例（9例） 安全性解析対象集団：296例（日本人23例） 本剤群205例（15例）、化学療法群91例（8例）［カペシタビン41例（4例）、エリブリン34例(4例)、ビノレルビン16例（0例）］ ＊g*BRCA* 遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*、Myriad BRACAnalysis CDx、BGI Clinical Laboratoryによる*BRCA* 遺伝子変異検査のいずれかが使用された[a)]。
主要選択基準	・ECOG PSが0～1である18歳以上の男性又は女性患者 ・術前・術後補助療法又は転移病変に対する治療としてアントラサイクリン系（禁忌でない場合）及びタキサン系の投与を受けたことのある患者 ・進行乳癌に対して白金製剤の投与を受けている患者は、白金製剤による化学療法中に病勢進行が認められていない場合、試験への組入れに適格とする。 ・エストロゲン受容体（ER）及び／又はプロゲステロン受容体（PgR）陽性病変を有する患者は、内分泌療法による治療（術前・術後補助療法又は転移病変に対する治療として）を一次治療以上受けて病勢が進行しているか、又は治療担当医師により内分泌療法が不適切であると考えられた病変を有していなければならない。 ・投与開始前28日以内の絶対好中球数が1.5×10^9 /L以上、血小板数が100×10^9 /L以上、過去28日以内に輸血を受けておらずヘモグロビンが10.0 g/dL以上の患者
主要除外基準	・転移病変に対して三次治療以上の細胞傷害性化学療法を受けている患者。ホルモン療法及び非ホルモン製剤による標的療法の前治療は可とし、細胞傷害性化学療法の前治療として数えない。 ・HER2陽性（免疫組織染色法による染色強度スコアが3+又は*in situ* ハイブリダーゼーション法による遺伝子増幅度が2.0以上）の患者 ・オラパリブを含むPARP阻害剤による治療を過去に受けたことがある患者 ・安静時心電図において、24時間以内の2時点以上でQTcが470 msecを超える、又はQT延長症候群の家族歴がある患者 ・既知の強力なCYP3A阻害剤を服薬している患者 ・骨髄異形成症候群（MDS）／治療に関連する急性骨髄性白血病（AML）の患者
試験方法	本剤群又は化学療法群に割付けした。 本　剤　群：本剤300 mg 1日2回投与 化学療法群：カペシタビン、エリブリン及びビノレルビンの用法・用量は、実施国の添付文書に基づく[b)]。 投与期間：客観的病勢進行と判定されるまで、又は許容できない毒性が認められるまで、その他の中止基準に抵触しない限り、投与を継続した。

<table>
<tr><td>評　価　項　目</td><td><u>有効性：</u>
主要評価項目：PFS［RECISTガイドライン（第1.1版）に基づいてBICRが評価した、無作為割付け日から客観的な画像診断による病勢進行が認められた日又は死亡（病勢進行が認められる前の死因を問わない死亡）までの期間］
副次的評価項目：全生存期間（OS）、無作為割付けから二次進行までの期間（PFS2）、客観的奏効率［ORR：測定可能病変を有する全患者のうち、BICRによるRECISTガイドライン（第1.1版）に基づく客観的な最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と確定された患者の割合］　等
<u>安全性：</u>有害事象、臨床検査　等</td></tr>
<tr><td>解　析　方　法</td><td>・PFSは、転移性乳癌に対する化学療法の有無、ER及び/又はPgR陽性対ER及びPgR陰性、乳癌に対する白金製剤治療の有無を要因に含めた層別log-rank検定により解析した（同時点における複数のイベントへの対処にはBreslow法を用いた）。PFSのKaplan-Meierプロットは投与群別に示した。
・PFS2及びOSは、PFSと同じ方法とモデルを用いて行った。
・ORRは、投与群別にCR又はPRの患者の割合に基づいた例数（%）で示した。</td></tr>
<tr><td>結　　　　果</td><td><u>有効性：</u> 最大解析対象集団；FAS
主要評価項目：PFS（データカットオフ時点：2016年12月9日）
データカットオフ時点で、234/302例（77.5%）に病勢進行又は死亡が認められ、その内訳は本剤群が163/205例（79.5%）、化学療法群が71/97例（73.2%）であった。本剤群において化学療法群と比較し、BICRの評価によるPFSの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（ハザード比:0.58、95%CI:0.43～0.80、両側p=0.0009、層別log-rank検定）、病勢進行又は死亡のリスクが42%低下した。また、本剤群のPFSの中央値は化学療法群と比較して2.8ヵ月延長した（PFS中央値:本剤群7.0ヵ月、化学療法群4.2ヵ月）。
治験担当医師の評価に基づくPFSの統計解析から、BICR評価に基づくPFSの結果の頑健性が確認された（ハザード比：0.50、95%CI：0.36～0.68、両側p<0.0001、層別log-rank検定）。
また、日本人患者集団の本剤群におけるBICR評価に基づくPFSは、化学療法群と比較して延長が示され［PFSのイベント例数（本剤群11/15例、化学療法群7/9例）、ハザード比:0.45、95%CI:0.15～1.32、両側p値算出せず、PFS中央値（本剤群5.7ヵ月、化学療法群4.3ヵ月）］、この結果は全患者集団における結果と一貫していた。
図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（FAS、BICRによる評価）

</td></tr>
</table>

結果（続き）	
	表　BICR評価に基づくPFSの要約（FAS）（データカットオフ：2016年12月9日）

	本剤群 205例	化学療法群 97例
PFSのイベント例数（%）	163（79.5）	71（73.2）
治療効果　HR（95%CI）[a] 両側p値[a]	0.58（0.43～0.80） p=0.0009	
PFS（中央値）（月）[b]	7.0	4.2
6ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	54.1	32.9
12ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	25.9	15.0
無作為化割付けから打切りまでの期間（中央値）（月）[c]	13.6	4.3

a. 層別log-rank検定を用いて算出
b. Kaplan-Meier法を用いて算出
c. 打ち切られた患者のみ

副次的評価項目：
PFS2（データカットオフ時点：2016年12月9日）
PFS2においても、化学療法群と比較して本剤群で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[ハザード比:0.57、95%CI:0.40～0.83、両側p=0.0033、層別log-rank検定、PFS2中央値（本剤群13.2ヵ月、化学療法群9.3ヵ月）］。
OS（データカットオフ時点：非公開）
OSの最終解析において、化学療法群より本剤群でハザード比が数値的に良好であり、OSへの悪影響は示唆されなかった［OSのイベント数：本剤群130/205例（63.4%）、プラセボ群62/97例（63.9%）、ハザード比：0.90、95%CI：0.66～1.23、両側p=0.513、OS中央値（本剤群19.3ヵ月、化学療法群17.1ヵ月）］。
ORR（データカットオフ時点：2016年12月9日）
ORRは本剤群で59.9%（100/167例）であり、化学療法群では28.8%（19/66例）と比較して約2倍であった。そのうち、CRは本剤群では15例（9.0%）であったのに対して、化学療法群では1例（1.5%）であった。

安全性：安全性解析対象集団（データカットオフ時点：2016年12月9日）
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[c)]。
因果関係が否定できない有害事象は、本剤群86.3%［177/205例（日本人15/15例）］、化学療法群81.3%［74/91例（日本人8/8例）］と同程度であった。そのうち、多く認められた事象は、悪心［本剤群103例（50.2%）、化学療法群24例（26.4%）］及び貧血［66例（32.2%）、17例（18.7%）］であった。
因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群に7/205例（日本人0/15例）(3.4%)、化学療法群に6/91例（日本人0/8例）(6.6%）認められ、そのうち本剤群で2例以上に認められた事象は貧血（5例、2.4%）のみであった。
死亡に至った有害事象は、本剤群に1例（敗血症）、化学療法群に1例（呼吸困難）認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。
投与を長期間継続した患者の割合は、本剤群では1年以上が27.3%（56/205例）、18ヵ月以上が8.3%（17/205例）であったのに対して、化学療法群では1年以上が9.9%（9/91例）、18ヵ月以上が2.2%（2/91例）で、化学療法群と比較して本剤群の方が長かった。長期間本剤の投与を継続した患者において、有害事象プロファイルが異なることは示唆されなかった。

結果（続き）	本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪心［日本人患者：11例（73.3%）、外国人患者：108例（56.8%）、以下、同順］、下痢［7例（46.7%）、35例（18.4%）］、食欲減退［6例（40.0%）、27例（14.2%）］、倦怠感［6例（40.0%）、1例（0.5%）］、頭痛［5例（33.3%）、36例（18.9%）］、白血球数減少［5例（33.3%）、28 例（14.7%）］、鼻咽頭炎［5例（33.3%）、10例（5.3%）］、発熱［4例（26.7%）、25例（13.2%）］、好中球数減少［4例（26.7%）、19例（10.0%）］、味覚異常［4例（26.7%）、15例（7.9%）］及び口内炎［4例（26.7%）、11例（5.8%）］、AST 増加［3例（20.0%）、16例（8.4%）］等であった。日本人の乳癌患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、日本人患者において新たに注意を要する有害事象は認められなかった。

ハザード比は、本剤／化学療法で1未満であれば本剤群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。

a）当該検査法との同等性が確認されたBRACAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

b）日本で実施した用法・用量は以下の通りであった。

- カペシタビン3000 mg（体表面積1.33 m^2未満）、3600 mg（体表面積1.33 m^2以上1.57 m^2未満）、4200 mg（体表面積1.57 m^2以上1.81 m^2未満）又は4800 mg（体表面積1.81 m^2以上）（2投与に分ける）を1サイクル21日として14日間連日経口投与
- エリブリンメシル酸塩1.4 mg/m^2又はエリブリン（有効成分）1.23 mg/m^2を1サイクル21日として1日目と8日目に静脈内投与
- ビノレルビン25 mg/m^2を1サイクル21日として1日目と8日目に静脈内投与

c）2017年9月25日データカットオフ

⑥HRR 関連遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[25、26)]

［D081DC00007（PROfound）試験］（外国人データ含む）

目的	アンドロゲン受容体軸標的薬（ARAT）による前治療が無効であり、HRR経路に関与する15の遺伝子のいずれかに変異[a)]を有するmCRPC患者に、画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）を指標として、本剤の有効性を治験担当医師が選択したARAT（エンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステル）と比較検討する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照比較、多施設、国際共同試験 (20ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ノルウェー、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、英国、米国)
対象	コホートA+B（HRR関連遺伝子に所定の変異を有する*[1]mCRPC患者） 最大解析対象集団：387例（日本人57例）［本剤群256例（34例）、ARAT群131例（23例）］ 安全性解析対象集団：386例（日本人57例）［本剤群256例（34例）、ARAT群130例（23例）］ コホートA［*BRCA1*、*BRCA2* 又は*ATM* 遺伝子に所定の変異を有する*[1]mCRPC患者］ 最大解析対象集団：245例（日本人32例）［本剤群162例（19例）、ARAT群83例（13例）］ 安全性解析対象集団：245例（日本人32例）［本剤群162例（19例）、ARAT群83例（13例）］ コホートB［*BRCA1*、*BRCA2* 又は*ATM* 遺伝子以外のHRR関連遺伝子*[2]に所定の変異を有する*mCRPC患者］ 最大解析対象集団：142例（日本人25例）［本剤群94例（15例）、ARAT群48例（10例）］ 安全性解析対象集団：141例（日本人25例）［本剤群94例（15例）、ARAT群47例（10例）］ ＊1 所定の病的変異を有する又は病的変異が疑われる（有害かつ機能の喪失に至ることが既知又は予測される）。HRR関連遺伝子変異状況の確認にはFMI CLIA HRR CTA 検査[b)]が使用された。 ＊2 *BRCA2* 又は*ATM* 遺伝子に変異を有している4例の患者が誤ってコホートBに組み入れられた［オラパリブ群3例（*BRCA2* 遺伝子変異陽性1例、*ATM* 遺伝子変異陽性2例）、ARAT群1例（*BRCA2* +*CDK* 遺伝子変異陽性1例）］
主要選択基準	・FMI CLIA HRR CTA 検査[b)]により、腫瘍組織に所定のHRR関連遺伝子変異が確認されている患者 ・前立腺癌の診断が組織学的に確認された患者 ・転移性前立腺癌及び／又は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対しARAT（例：エンザルタミド及び／又はアビラテロン酢酸エステル等）による前治療中に病勢進行した患者 ・登録時点でmCRPCを示す所見が認められ、エンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステルによる治療の対象となる患者 ・無作為割付け前28日以内の血清テストステロンが50 ng/dL以下（1.75 nmol/L以下）の患者 ・去勢手術歴のない患者については、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アナログ（アゴニスト又はアンタゴニスト）による治療を受けており、試験期間中も治療を継続する意思がある患者 ・試験組入れ時点でアンドロゲン除去療法中（又は両側精巣摘出術施行済み）であり、画像診断に基づく病勢進行が認められた患者 ・治験薬投与前28日以内の臓器及び骨髄機能が正常である患者（輸血を受けていない状態でヘモグロビンが10.0 g/dL以上、絶対好中球数が1.5×10^9/L以上、血小板数が100×10^9/L以上） ・18歳以上でECOG PSが0～2の患者

主要除外基準	・オラパリブを含むPARP阻害薬による治療を過去に受けたことがある患者 ・DNAに損傷を与える細胞傷害性化学療法を受けたことがある患者。ただし、前立腺癌以外の適応症に対しての投与であり、最終投与から無作為割付けまでの期間が5年を超えていた場合は除いた。 ・過去5年間に他の悪性腫瘍を併発している患者 ・骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）の患者、又はMDS/AMLを示唆する特徴がみられる患者 ・治験薬投与開始前3週間以内に放射線療法を除く全身抗癌療法を受けている患者 ・脳転移を有することがわかっている患者 ・既知の強力な又は中等度のCYP3A阻害剤を併用している患者・
試験方法	本剤群又はARAT群に割付けした。 本剤群：本剤300 mg 1日2回経口投与 ARAT群：治験担当医師が選択した以下のいずれかを投与した。 ・エンザルタミド 160 mg 1日1回経口投与 ・アビラテロン酢酸エステル1000 mg 1日1回経口投与、predonisone 5 mg 1日2回を併用 投与期間：主要解析のデータカットオフ日まではRECISTガイドライン（軟部組織病変）及びPCWG-3基準（骨病変）に従った盲検下での独立中央評価（BICR）、主要解析のデータカットオフ日以降は治験担当医師の評価により画像診断に基づく客観的病勢進行と判定されるまで、治験薬の投与を継続した。 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。
評価項目	有効性： 主要評価項目： rPFS［BICRによるRECISTガイドライン第1.1版（軟部組織病変）及びPCWG-3基準（骨病変）に従った画像診断に基づく客観的病勢進行又は原因を問わない死亡までの期間］－コホートA 重要な副次的評価項目： ・確定ORR－コホートA、rPFS－コホートA+B、疼痛増悪までの期間（TTPP）－コホートA、及びOS－コホートA 安全性： ・有害事象、臨床検査等－コホートA+B、等
解析方法	・rPFSは、層別化したlog-rank検定により解析した（tiesの取扱いはBreslow法を用いた）。ハザード比及びCIは、層別因子を共変量とするCox比例ハザードモデルから推定した（tiesの取扱いはEfron法を用いた）。両側95%CIはプロファイル尤度法を用いて算出した。オラパリブのベネフィットをより確実に示すため、有意水準を再利用する方法による反復検定手順を用いた仮説検定を行った。主要評価項目であるコホートAのrPFSに投与群間で統計学的に有意な差が認められた場合に限り、両側5%の有意水準を再利用し、重要な副次的評価項目について、ORR（コホートA）、rPFS（コホートA+B）、TTPP（コホートA）、及びOS（コホートA）の順で検定を実施した。 ・ORRは、タキサン系製剤による前治療の有無により調整したロジスティック回帰モデルを用いて比較した。ORRの解析結果はオッズ比とそのプロファイル尤度に基づく95%CI及びp値で示した。 ・OSは、rPFSの主要解析と同じ方法及びモデルにより解析した。 ・サブグループ解析 rPFSとOSについては、コホートAでは事前に規定された8項目の因子〈タキサン系化学療法薬の前治療歴の有無、ベースライン時の測定可能病変の有無、ベースライン時の転移部位、ベースライン時のECOG PS（0、1、2）、無作為割付け時の年齢（＜65歳、≧65歳）、地域（アジア、ヨーロッパ、南北アメリカ）、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）、ベースライン時のPSA値（＜中央値、≧中央値）〉について、コホートA＋BではコホートAの8項目にHRR関連遺伝子（*BRCA1/2*を含む15種類）の変異状況を加えた9項目でサブグループ解析が実施された。

追　加　解　析

試験計画における主要な評価対象集団はコホートAであったが、適応追加の承認申請に当たり、*BRCA1/2*と*ATM*遺伝子の変異状況別のサブグループ解析結果に基づき当局より「*BRCA*遺伝子変異陽性例」を対象とした解析の実施が指示され、副次評価項目（ORR、PFS2、PSA奏効率、TTPP、健康関連QOLなど）と安全性評価項目について追加解析を実施した。

結　　　果

有効性：

主要評価項目：

rPFS（データカットオフ時点：2019年6月4日）－コホートA（FAS）

データカットオフ時点で、174/245例（71.0%）に客観的病勢進行又は死亡が認められ、その内訳は本剤群が106/162例、ARAT群が68/83例であった。本剤群においてARAT群と比較し、BICR評価によるrPFSの統計学的に有意で臨床的に意義のある延長が認められ（ハザード比：0.34、95%CI：0.25～0.47、両側p<0.0001、層別log-rank検定）、病勢進行又は死亡のリスクが66%低下した。また、rPFSの中央値は本剤群で7.4ヵ月、プラセボ群で3.6ヵ月であり、本剤群ではARAT群と比べrPFSの中央値が3.8ヵ月延長した。

治験担当医師の評価によるrPFSの解析結果は、BICRによるrPFSの解析結果と概ね一致しており、rPFSの結果の頑強性が確認された（ハザード比：0.24、95% CI：0.17～0.34、p<0.0001、層別log-rank検定、PFSの中央値：本剤群9.8ヵ月、プラセボ群3.6ヵ月）。

図　画像診断に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
（コホートA：FAS、BICRによる評価）

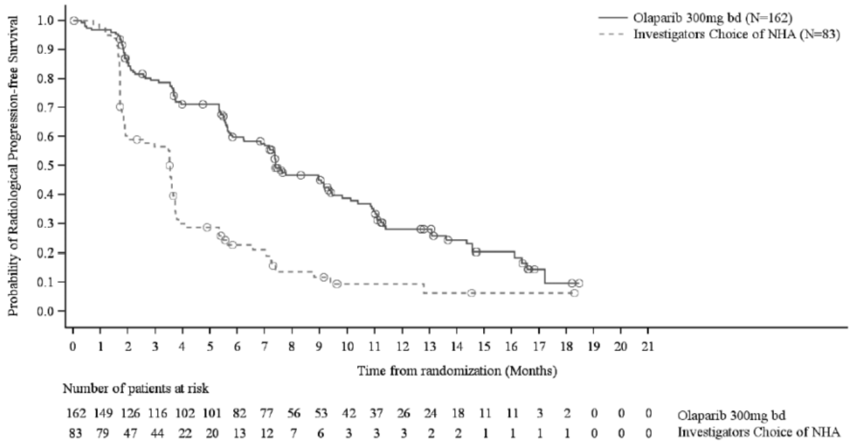


表 BICR評価に基づくrPFSの要約（データカットオフ：2019年6月4日）－コホートA（FAS）

	本剤群 162例	ARAT群 83例
rPFSのイベント例数（%）	106（65.4）	68（81.9）
rPFS（中央値）（月）	7.4	3.6
治療効果　ハザード比（95%CI）[1] p値（両側）[2]	0.34（0.25～0.47） p<0.0001	
6ヵ月時点でのrPFSの割合（%）[3]	60.0	22.6
12ヵ月時点でのrPFSの割合（%）[3]	28.1	9.4

1. Cox比例ハザードモデル（層別化変数を共変量とする）から推定
2. 層別log-rank検定を用いて算出
3. Kaplan-Meier法を用いて算出

結果（続き）

重要な副次的評価項目：

確定ORR（データカットオフ時点：2019年6月4日）－コホートA（奏功評価可能集団[c)]）

コホートAのBICRによる確定ORRにおいて、ロジスティック回帰分析によりARAT群と比較して本剤群で統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が認められた［本剤群：33.3%（28/84例）、ARAT群：2.3%（1/43例）、オッズ比：20.86、95%CI：4.18～379.18、両側p<0.0001、ロジスティック回帰によるプロファイル尤度に基づく］。オッズ比より、ARAT群と比較して本剤群では、確定ORRが得られるオッズは約21倍高かった。

OS（データカットオフ時点：2020年3月30日）－コホートA（FAS）

OSの最終解析より、ARAT群と比較して本剤群で統計学的に有意な全生存期間の延長が示され（ハザード比：0.69、95%CI：0.50～0.97、両側p=0.0175、層別log-lank検定）、全生存期間の中央値は本剤群で19.1ヵ月、対照群で14.7ヵ月であった。

サブグループ解析：

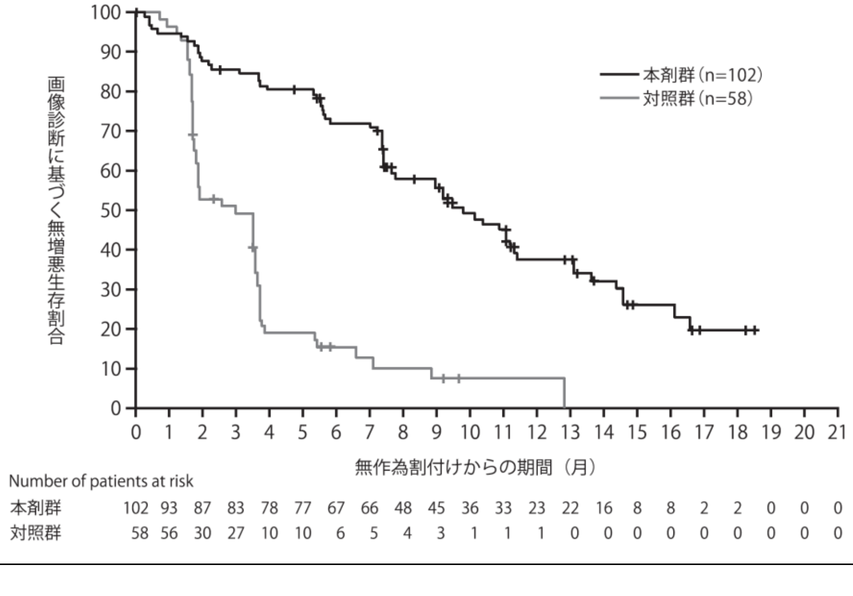
探索的に実施された*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM* 遺伝子変異別（該当する遺伝子変異のみが認められた患者集団）及び*BRCA* 遺伝子変異陽性集団（少なくとも*BRCA1*又は*BRCA2* 遺伝子変異が認められた患者集団）の解析結果は下表のとおりであった。

BRCA1、*BRCA2*、*ATM* 遺伝子変異別のrPFS
（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、BICR）

遺伝子変異	本剤群		ARAT群		ハザード比(95%CI)*
	例数	中央値（ヵ月）(95%CI)	例数	中央値（ヵ月）(95%CI)	
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

図　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、BICRによる評価）



結果（続き）

BRCA1 又は*BRCA2* 遺伝子のいずれか又は両方に変異を有する患者における
rPFS、OS及び画像診断に基づく確定ORR

		本剤群	ARAT群
rPFS＊1,2	例数	102	58
	中央値（95%CI）	9.79（7.62, 11.30）	2.96（1.81, 3.55）
	イベント例数（%）	62（60.8）	51（87.9）
	ハザード比（95%CI）	0.22（0.15, 0.32）	
OS＊2	例数	102	58
	中央値（95%CI）	20.11（17.35, 26.81）	14.44（10.71, 18.89）
	イベント例数（%）	53（52.0）	41（70.7）
	ハザード比（95%CI）	0.63（0.42, 0.95）	
確定ORR＊3,4	例数	57	33
	イベント例数（%）	25（43.9）	0
	オッズ比（95%CI）＊3	NC （NC, NC）	

＊1：BICR
＊2：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
＊3：治療、当該因子及び治療と因子の交互作用項を調整したロジスティック回帰モデル
＊4：承認時評価のための追加解析

安全性：
安全性解析対象集団（データカットオフ時点：2019年6月4日）
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。
治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した有害事象の発現率は、本剤群80.5%（206/256例）でARAT群46.9%（61/130例）と比較して高かった。そのうち、多く認められた事象は、本剤群で、貧血37.1%（95例）、悪心35.2%（90例）、食欲減退22.3%（57例）及び疲労21.5%（55例）であり、ARAT群では、疲労11.5%（15例）、悪心9.2%（12例）、無力症7.7%（10例）及び食欲減退6.2%（8例)であった。
治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した重篤な有害事象 は本剤群13.7%(35/256例）、ARAT群3.8%（5/130例）認められ、そのうち1%以上で認められた事象は、本剤群でのみ認められ、貧血6.3%（16例）、好中球減少症、血小板減少症及び嘔吐 各1.2%（3例）であった。
治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した死亡に至った有害事象は、本剤群で1例（肺感染及び好中球減少症）、ARAT群で1例（胸水）であった。
BRCA 遺伝子変異陽性集団[d]（データカットオフ時点：2019年6月4日）
本剤が投与された102例中98例（96.1%）に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血48例（47.1%）、悪心45例（44.1%）、食欲減退27例（26.5%)、疲労25例（24.5%）であった。

ハザード比は、本剤群／ARAT群で1未満であれば本剤群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。
オッズ比は、本剤群／ARAT群で1を超えていれば本剤群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。
a) *BRCA1* 、*BRCA2* 又は*ATM* 遺伝子変異を有する患者をコホートAに、*BARD1* 、*BRIP1* 、*CDK12* 、*CHEK1* 、*CHEK2* 、*FANCL* 、*PALB2* 、*PPP2R2A* 、*RAD51B* 、*RAD51C* 、*RAD51D* 、及び／又は*RAD54L* 遺伝子変異を有する患者をコホートBに振り分けた。コホートAかつコホートBのHRR関連遺伝子変異を有する患者はコホートAに振り分けた。
b) FMI CLIA HRR CTA 検査：Foundation Medicine社（FMI）のClinical Laboratory Improvement Amendments（米国における臨床検査室改善法、CLIA）認証検査施設で実施する、HRR関連遺伝子変異を検出するClinical trial assay（CTA）の検査。当該検査法との同等性が確認されたFoundationOne CDxがんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。HRR関連遺伝子変異の状態を特定するFoundationOne Liquid CDx（仮称）及び*BRCA* 遺伝子変異の状態を特定するBRACAnalysis 診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。
c) 奏効評価可能集団：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者
d) 承認時評価のための追加解析

⑦*BRCA* 遺伝子変異を有する白金製剤感受性の転移性膵癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [27、28]

[D081FC00001 (POLO) 試験] (外国人データ)

目的	*BRCA* 遺伝子に変異を有し白金製剤を含む一次化学療法後に病勢進行が認められていない転移性膵癌患者に、無増悪生存期間 (PFS) を指標として、本剤の単独維持療法の有効性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較、多施設共同 (12ヵ国：オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、韓国、スペイン、英国、米国)
対象	g*BRCA* (g*BRCA1* 又はg*BRCA2*) 遺伝子に病的変異*又は病的変異疑いがあると予測される (病的／機能喪失を生じることが既知又は予測される) 変異を有し、白金製剤を含む一次化学療法を16週間以上継続された後に病勢進行が認められていない転移性膵腺癌患者 最大解析対象集団：154例 (本剤群92例、プラセボ群62例) 安全性解析対象集団：151例 (本剤群91例、プラセボ群60例) ＊g*BRCA* 遺伝子変異状況の確認にはMyriad BRAC*Analysis*又はBRACAnalysis CDx検査[a)]が使用された 。
主要選択基準	・組織学的又は細胞学的に膵腺癌であることが確認され、転移性病変に対して一次化学療法を受けており、治療中に病勢進行のエビデンスが認められていない患者 ・ベースライン時にCT (又はCTが禁忌の場合はMRI) で評価された測定可能病変及び／又は測定不能病変を有する又は無病状態 (NED) である患者 ・Myriad BRAC*Analysis* 又はMyriad BRACAnalysis CDx (分類カテゴリー：①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリアント」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」) 等による検査で、BRCA1又はBRCA2の機能喪失を生じる変異 (上記の分類カテゴリーでは①又は②に該当する変異) を有している患者、又は実施医療機関における*BRCA* 遺伝子検査で*BRCA* 遺伝子変異を有している患者 ・転移性膵腺癌に対して白金製剤 (シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチン) を含む一次治療レジメンを受けている患者が、16週間以上のプラチナ製剤の継続投与を受けており、治験担当医師の評価により病勢進行のエビデンスが認められていない患者 ・過去に癌 (卵巣癌等) に対する治癒の可能性がある治療として又は膵腺癌に対する術前／術後補助療法として白金製剤の投与を受けている場合、白金製剤を含む化学療法の最終投与から転移性膵腺癌に対する白金製剤を含む化学療法の開始までに12ヵ月以上経過している場合に組入れ可とする。 ・治験薬の投与前4週間以内に評価された臓器及び骨髄機能が正常である患者 (過去28日間に輸血歴がなくヘモグロビンが9.0 g/dL以上、好中球絶対数が 1.5×10^9 /L以上、血小板数 100×10^9 /L以上　等) ・18歳以上で同意取得日のECOG PS が0～1の患者
主要除外基準	・g*BRCA1* 及び／又はg*BRCA2* 遺伝子変異が病的変異ではないと考えられる患者 ・転移性膵腺癌に対する白金製剤を含む一次化学療法開始から無作為割付けまでに病勢進行が認められた患者 ・サイクル1の投与1日目前28日以内に細胞毒性を伴う化学療法又は非ホルモン標的療法を受けた患者 ・オラパリブを含むPARP阻害剤による治療を過去に受けたことがある患者 ・他の原発悪性腫瘍を併発している患者 ・安静時心電図検査において、24時間以内の2時点以上でQTcが450 msec以上である又はQT延長症候群の家族歴を有する患者 ・骨髄異形成症候群 (MDS) ／急性骨髄性白血病 (AML) の患者 ・既知の強力なCYP3A4/5阻害剤を併用している患者

試　験　方　法	本剤群又はプラセボ群に割付けし、本剤300 mg又はプラセボを1日2回経口投与した。 投与期間：化学療法の最終投与後4～8週間の間に可能な限り速やかに治験薬の投与を開始した。治験担当医師が改変RECISTガイドライン（第1.1版）に基づく画像診断による客観的病勢進行が認められるまで、又は治験担当医師によって治療ベネフィットがあると判断され、中止基準に抵触しない限り、治験薬の投与を継続した。
評　価　項　目	<u>有効性：</u> 主要評価項目： PFS［盲検下での独立中央評価（BICR）による改変RECISTガイドライン（第1.1版）に基づく客観的病勢進行又は死亡（病勢進行がない場合は死因を問わず）までの期間］ 副次的評価項目 全生存期間（OS）、無作為割付けから二次進行又は死亡までの期間（PFS2）　等 <u>安全性：</u>有害事象、臨床検査　等
解　析　方　法	・PFSは、log-rank検定により解析した（tiesの扱いはBreslow法を用いた）。ハザード比及びCIは、LIFETESTモデルから直接求めたU及びV統計量から推定した。 ・OS及びPFS2は、PFSの主要解析と同じ方法とモデルにより解析した。
結　　　　果	<u>有効性：</u> 主要評価項目：PFS（データカットオフ時点：2019年1月15日） ＜最大解析対象集団（FAS）＞ データカットオフ時点で、104/154例（67.5%）に客観的病勢進行又は死亡が認められ、その内訳は本剤群が60/92例、プラセボ群が44/62例であった。本剤群においてプラセボ群と比較し、BICR評価に基づくPFSの統計学的に有意で臨床的に意義のある延長が認められ（ハザード比：0.53、95%CI：0.35～0.82、両側p=0.0038、log-rank検定）、病勢進行又は死亡のリスクが47%低下した。また、PFSの中央値は本剤群で7.4ヵ月、プラセボ群で3.8ヵ月であり、本剤群ではプラセボ群と比べPFSの中央値が3.6ヵ月延長した。 治験担当医師の評価に基づくPFSの統計解析から、BICR評価に基づくPFSの結果の頑健性が確認された（ハザード比：0.51、95%CI：0.34～0.78、両側p=0.0017、log-rank検定）。

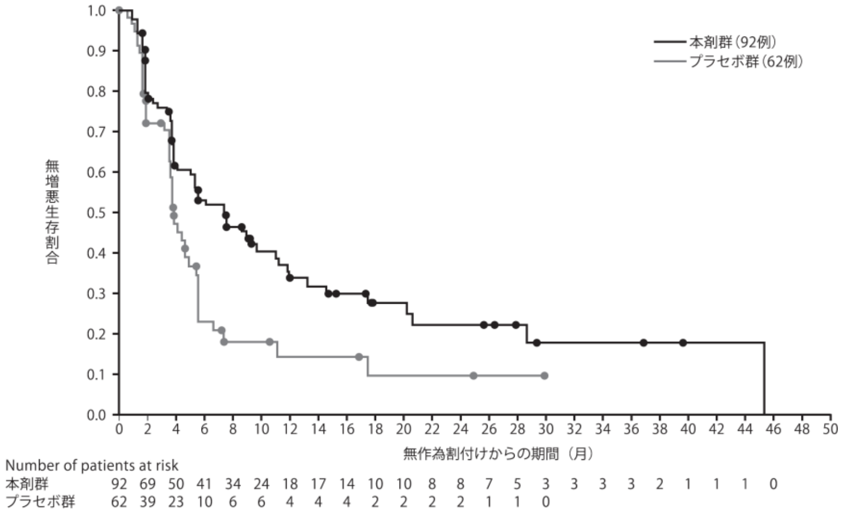
表　BICR評価に基づくPFSの要約（FAS）（データカットオフ：2019年1月15日）

	本剤群 92例	プラセボ群 62例
PFSのイベント例数（%）	60（65.2）	44（71.0）
治療効果　HR（95%CI）[a] 両側p値[a]	0.53（0.35～0.82） p=0.0038	
PFS（中央値）（月）[b]	7.4	3.8
6ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	53.0	23.0
12ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	33.7	14.5
18ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	27.6	9.6
24ヵ月時点での無増悪生存割合（%）[b]	22.1	9.6

a. log-rank統計量及びlog-rank検定を用いて算出
b. Kaplan-Meier法を用いて算出

結果（続き）

図　無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線（FAS、BICRによる評価）



副次的評価項目：OS、PFS2

OS（データカットオフ時点：2019年1月15日）

データカットオフ時点で、OSイベント（死亡）の発現割合は46%（71/154例）であった。OSの中央値は本剤群で18.9ヵ月、プラセボ群で18.1ヵ月であった。ハザード比より、本剤群ではOSへの悪影響は示唆されなかった（ハザード比：0.91、95%CI：0.56～1.46、両側p=0.6833、log-rank検定）。

PFS2（データカットオフ時点：2019年1月15日）

プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長は認められなかったが、臨床的に意義のある延長傾向が認められた（ハザード比：0.76、95%CI：0.46～1.23、両側p=0.2597、log-rank検定）。PFS2の中央値は、本剤群で13.2ヵ月、プラセボ群で9.2ヵ月であった。

安全性：安全性解析対象集団（データカットオフ時点：2019年1月15日）

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。

治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した有害事象の発現率は、本剤群80.2%（73/91例）でプラセボ群60.0%（36/60例）と比較して高かった。そのうち、多く認められた事象は、本剤群で、悪心及び疲労 各31.9%（29例）、貧血20.9%（19例）、食欲減退17.6%（16例）、下痢12.1%（11例）及び発疹11.0%（10例）であり、プラセボ群では、疲労18.3%（11例）、悪心15.0%（9例）、下痢、頭痛、そう痒症及び嘔吐 各6.7%（4例）であった。

治験担当医師が治験薬との関連性ありと判断した重篤な有害事象は本剤群7.7%（7/91例）、プラセボ群3.3%（2/60例）認められ、本剤群で貧血5.5%（5例）、甲状腺機能低下症、便秘及び血小板数減少 各1.1%（1例）、プラセボ群で嘔吐及び発熱 各1.7%（1例）であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群、プラセボ群ともになかった。

ハザード比は、本剤／プラセボで1未満であれば本剤群で病勢進行のリスクを減少させていることを示す。

a) Myriad BRAC*Analysis* 又はBRACAnalysis CDx検査：当該検査法との同等性が確認されたBRACAnalysis診断システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

2）安全性試験

「Ⅴ-5.（4）1）有効性検証試験①～⑦」の項参照

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈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〉

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。

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[29、30)]

●正常細胞におけるDNA損傷の修復

DNAは、紫外線等の日常の様々な刺激によって損傷を受けるが、正常な細胞では修復される。DNA損傷のタイプが一本鎖切断の場合には、主にPARP［ポリアデノシン5’二リン酸（ADP）リボースポリメラーゼ］が働いて塩基除去修復による修復が行われる。一方、損傷のタイプが二本鎖切断の場合には、主に*BRCA* や*ATM* 、*RAD51* 等が働いて、相同組換え修復による修復が行われる。

●相同組換え修復ができない卵巣癌では、プラチナ感受性を示すと考えられる

プラチナ製剤は、DNAの二本鎖切断を増加させる。しかし、卵巣癌（高異型度漿液性癌）患者の約50%では、*BRCA* や*ATM* 、*RAD51* 等が関わる修復経路に異常があり、二本鎖切断の修復を十分に行えず、プラチナ感受性を示すと考えられる。

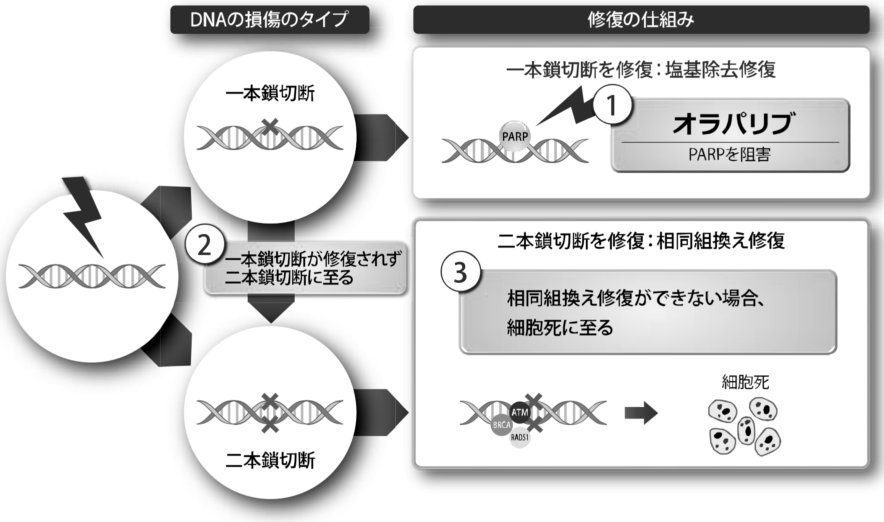
●*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌細胞におけるDNA損傷の修復

BRCA1/2 遺伝子が正常に働かない*BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌細胞中では、BRCA1/2タンパク質の機能は喪失しており、相同組換えによる二本鎖切断修復は行われない。ただし、PARPが関与する塩基除去修復等、一本鎖切断の修復は可能である。このため、一本鎖切断の多くは速やかに修復され、二本鎖切断への進展は少なく、細胞の生存が可能である。

●オラパリブの作用機序

オラパリブはPARPの強力な阻害剤である。PARPを阻害することによって一本鎖切断を担う塩基除去修復が働くのを妨げる（①）。修復されないDNAの一本鎖切断は、DNA複製の過程で二本鎖切断に至る（②）。相同組換えができない癌細胞では、二本鎖切断を修復できずに細胞死に至る（③）。

図　相同組み換え修復異常腫瘍に対するオラパリブ単剤療法における作用



（2）薬効を裏付ける試験成績

1）PARP阻害活性（*in vitro* 試験）

オラパリブは、ヒトPARP酵素であるPARP-1、PARP-2及びPARP-3に対して強い阻害作用を有する新規化合物であり、オラパリブのPARP-1[31]、PARP-2[31]及びPARP-3[32]酵素活性に対する50%阻害濃度（IC_{50}）は、それぞれ5 nmol/L、1 nmol/L及び4 nmol/Lであった。

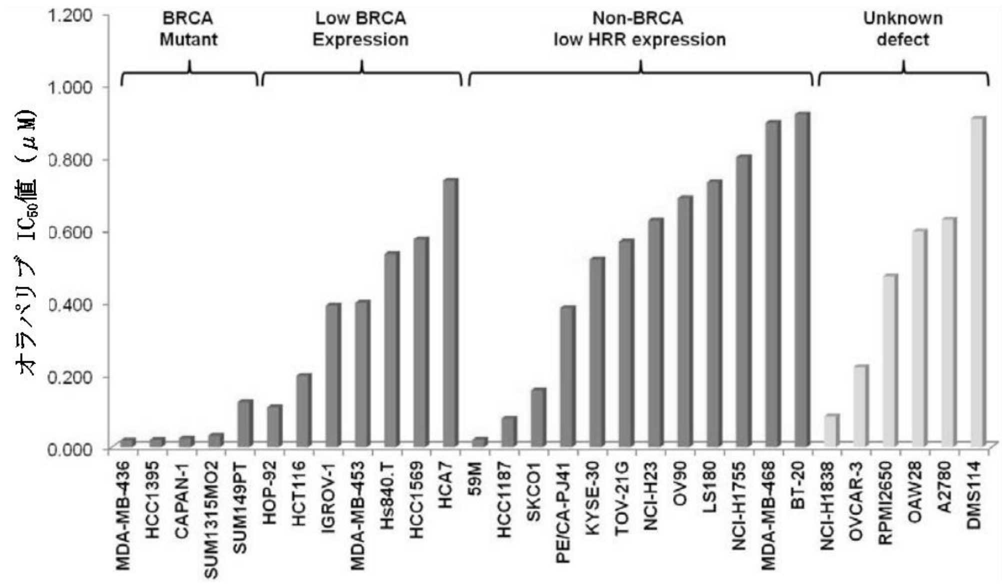
ヒトPARP酵素には17種類のファミリー分子が存在することが知られているが[33]、DNAの一本鎖切断修復に関与するのはPARP-1とPARP-2のみであり、PARP-1が主なファミリー分子である。PARP-2もDNAに結合し、この点でPARP-1活性を補う役割を有する。

PARP-3は一本鎖切断修復において明らかな役割をもたず、むしろ非相同末端結合（N）を介して二本鎖切断を促進する[34]が、PARP-3を阻害しないPARP阻害剤（AZD2461）に置き換えても生殖細胞系列又は体細胞系列*BRCA* 変異陽性（*BRCAm* ）腫瘍が退縮したため、PARP-3阻害は*BRCAm* 癌に対する抗腫瘍活性に関与していないことが示唆されている[32、35]。

2）一連の癌細胞株における腫瘍増殖抑制作用（*in vitro* 試験）[36、37]

オラパリブに対する感受性の決定因子を調査するため、一連の腫瘍細胞株をオラパリブで単独処理したときのPARP阻害に対する感受性について、コロニー形成アッセイを用いて検討した。卵巣癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、大腸癌、膵臓癌細胞株等の様々な腫瘍タイプを含む95種類の一連の癌細胞株（KU95パネル）を用い、各腫瘍細胞株に対するオラパリブのIC_{50}値を算出した結果、広範囲にわたる連続した増殖阻害活性が認められたが（IC_{50}値：0.018 μmol/L～10 μmol/L超の範囲）、*BRCA1*又は*BRCA2* 変異、もしくは相同組換え修復遺伝子／蛋白質の低発現が知られている細胞株でオラパリブに対する感受性が高く（IC_{50}値 1 μmol/L未満）、両者の間には明らかな関連性があった。

図　既知*BRCA1/2* 変異又は相同組換え修復関連遺伝子低発現量による
オラパリブ感受性細胞株の分類（IC_{50}値1 μmol/L未満）

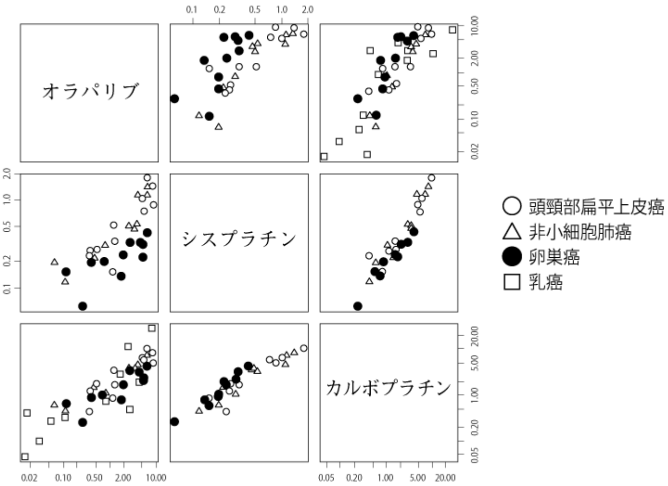


オラパリブ感受性が高い細胞株（IC_{50}値1 μmol/L未満）を、*BRCA1/2* の有害突然変異細胞株（BRCA Mutant）、*BRCA1/2* 発現量が低下した細胞株（low BRCA expression）、*BRCA1/2* 変異／発現量低下がなく別の相同組換え修復関連遺伝子発現量が低下した細胞株（Non-BRCA, low HRR expression）又はこれらのいずれの欠損もない（unknown defect）細胞株に分類して表示した。

3） 白金製剤に対する感受性の相関関係（*in vitro* 試験、マウス）[38)]

コロニー形成アッセイを用いて、オラパリブ及び白金製剤に対する感受性の評価を白金製剤が標準的治療である乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌及び頭頸部扁平上皮癌の一連の癌細胞株で実施した。また、これらの *in vitro* データをさらに乳癌の *in vivo* 患者由来腫瘍の異種移植モデルへと展開して検討した。その結果、白金製剤とオラパリブに対する感受性に強い相関関係が認められ、白金製剤に対する感受性に基づき、オラパリブが有効性を示す腫瘍を選択できる可能性が示唆された。

図　癌細胞株におけるオラパリブと白金製剤に対する感受性の相関関係



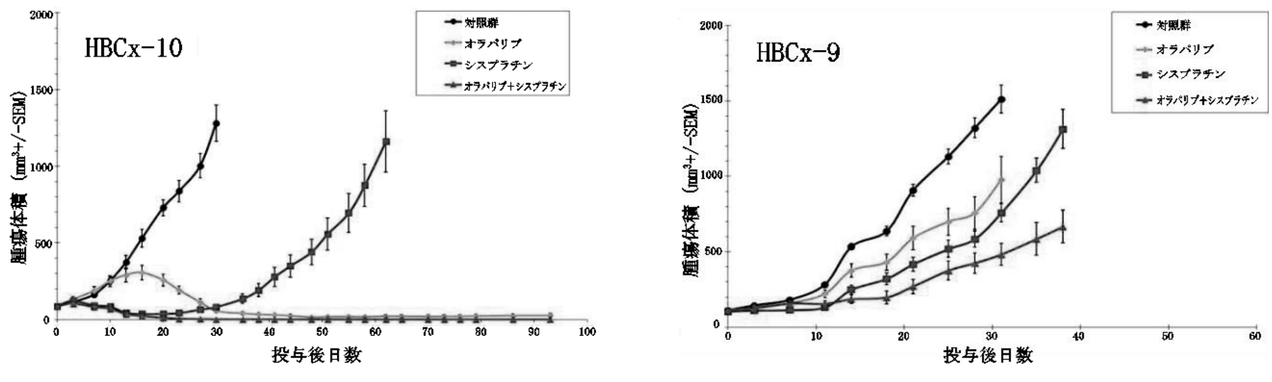
各化合物対間のピアソンの相関係数

	頭頸部扁平上皮癌	非小細胞肺癌	卵巣癌	乳癌
オラパリブ シスプラチン	0.873 p=0.00044	0.908 p=0.00028	0.739 p=0.0093	NT
オラパリブ カルボプラチン	0.889 p=0.00025	0.958 p=0.00001	0.856 p=0.0007	0.842 p=0.0006
シスプラチン カルボプラチン	0.942 p=0.00001	0.952 p=0.00002	0.969 p=0.0000008	NT

NT＝Not tested

左図は、癌細胞株におけるオラパリブ（0～10 μmol/L）、シスプラチン（0～2 μmol/L）及びカルボプラチン（0～30 μmol/L）のIC_{50}値のX-Y相関プロットを組織由来別に示した図である。右表は、IC_{50}値について、オラパリブとシスプラチン及びカルボプラチンを比較したとき、並びにシスプラチンとカルボプラチンを比較したときの統計学的相関関係及びp値（F検定）を示す。

図　乳癌患者由来腫瘍の異種移植モデルにおけるオラパリブと白金製剤に対する感受性の相関関係

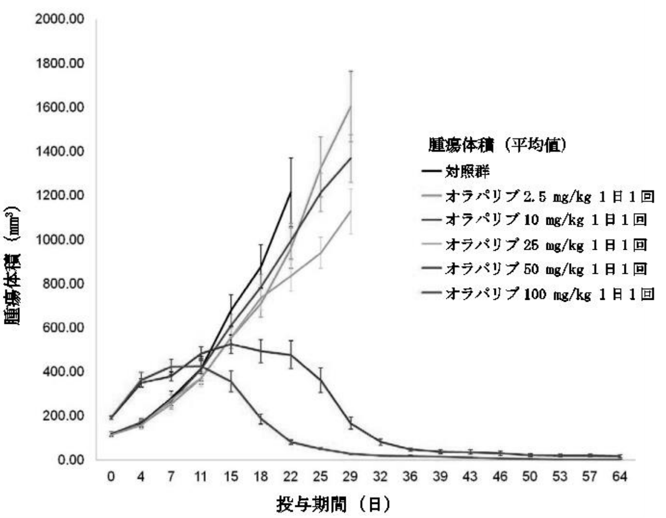


トリプルネガティブ乳癌細胞株HBCx-10（*BRCA2m* 及びTP53変異）及びHBCx-9（TP53変異）の患者由来腫瘍の異種移植モデルに対する白金製剤の感受性の差異とオラパリブの感受性との相関を示す。担癌動物に溶媒投与（n=12）、シスプラチン6 mg/kg単回投与（0日目）(n=10)、オラパリブ100 mg/kg 1日1回投与（n=10）又はシスプラチン6 mg/kg単回投与（0日目）の3日後からオラパリブ100 mg/kg 1日1回投与（n=12）のいずれかの処置を行った。HBCx-10は白金製剤及びオラパリブ投与の両方に感受性を示し、腫瘍の退縮が認められたが、対照的に、HBCx-9は白金製剤及びオラパリブ投与のいずれに対しても明らかに低い感受性を示し、腫瘍増殖は遅延したが、退縮はみられなかった。

4) 腫瘍増殖抑制作用及び薬力学的試験（マウス）[39、40]

マウスのオラパリブ感受性患者由来腫瘍の異種移植モデル（HBCx-10）を用いた、PK／PD／有効性関係モデル解析において、2.5～100 mg/kgの用量について検討した結果、50又は100 mg/kg群に腫瘍の退縮が認められ、腫瘍のPAR（ポリADPリボース）形成に対するオラパリブのIC_{50}値は56.5 nmol/L、90％阻害濃度（IC_{90}）は382 nmol/Lであり、有効性を示すには50％超のPARP-1阻害が13時間以上持続するか、90％超のPARP-1阻害が6時間維持される必要があることが示唆された。

図　HBCx-10腫瘍に対するオラパリブ反復投与の腫瘍増殖抑制作用

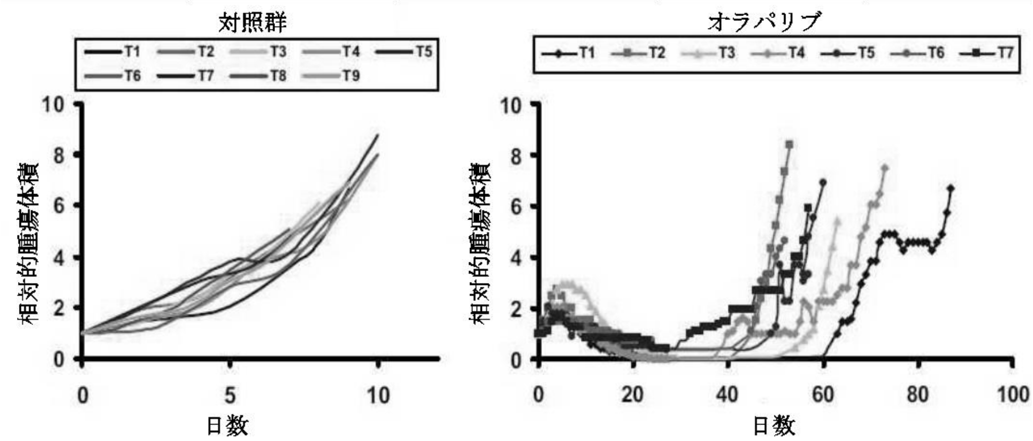


HBCx-10腫瘍（トリプルネガティブ乳癌*BRCA2* 変異細胞株）を移植したマウスに対して、腫瘍体積が100 mm^3又は200 mm^3に達した時点でオラパリブを2.5、10、25、50及び100 mg/kgの用量で1日1回反復投与した。各群の担癌マウス数は10例とした。腫瘍の退縮が認められなかったマウスには、30日目以降投与を行わなかった。腫瘍の退縮が認められた50又は100 mg/kg 群については、少なくとも64日間にわたり投与を継続した。

5) *BRCA* 欠損マウス腫瘍モデルにおけるオラパリブの腫瘍増殖抑制作用（マウス）

同所移植*BRCA* ノックアウトモデルを用いた試験において、オラパリブの作用を評価した結果、*BRCA1*$^{-/-}$（ホモ接合型ヌル変異）同所移植乳癌マウスモデル[41] 及び*BRCA2*$^{-/-}$（ホモ接合型ヌル変異）同所移植マウスモデル[42] のいずれにおいても、オラパリブ単剤（50 mg/kg 1日1回28日間）投与により有意な抗腫瘍効果が認められた。

図 *BRCA1* 欠損同所移植マウスモデルにおけるオラパリブの作用[41]



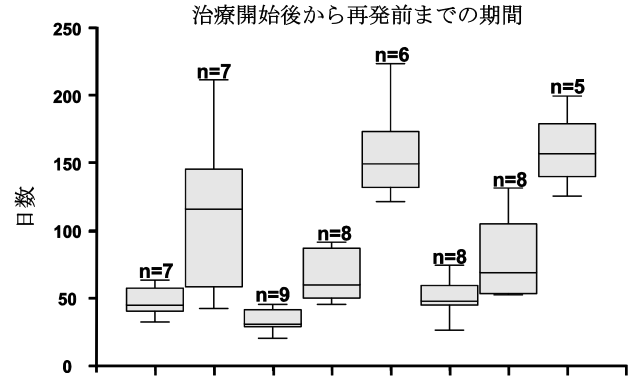
BRCA1 $^{-/-}$、癌抑制蛋白質53（p53）$^{-/-}$腫瘍を同所移植したマウスにオラパリブを50 mg/kgの用量で腹腔内投与した。個別に腫瘍を同所移植したマウス（T1～T7）にオラパリブを1日1回28日間又は100日間投与した。相対的腫瘍体積（RTV、投与開始時の初期体積に対する腫瘍体積の比）を時間の関数として表示した。

Rottenberg S., et al., Proc Natl Acad Sci., 105, 44, 17079, 2008

6） 白金製剤投与後の維持療法（マウス）[41、43]

BRCA1 遺伝子欠損腫瘍細胞株を同所移植したマウスモデルを用いた試験から、オラパリブ単独投与による効果に加えて、マウスに白金製剤を単回投与した後にオラパリブを投与することで無増悪期間及び生存期間（マウスを安楽死させなければならない腫瘍体積に到達するまでの時間）が延長することが明らかになった。よって、維持療法剤としてオラパリブを投与することにより白金製剤の抗腫瘍効果が持続する可能性が裏付けられた。

図　*BRCA1* 欠損腫瘍細胞株同所移植モデルにおけるオラパリブ維持療法による無増悪期間の延長作用[41)]

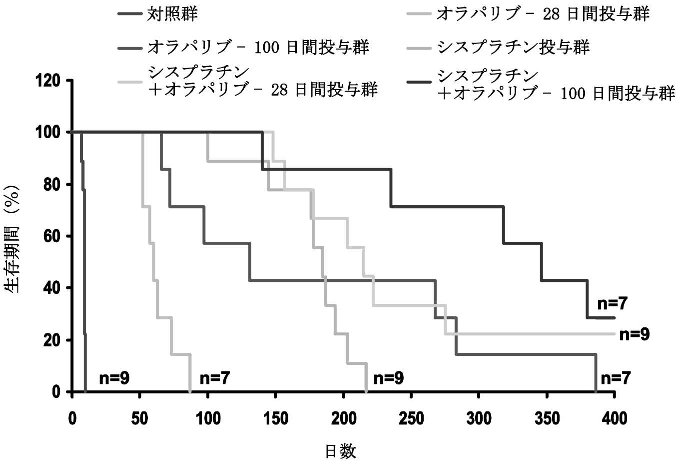


オラパリブ	28d	100d	-	28d	100d	-	28d	100d
シスプラチン	-	-	+	+	+	-	-	-
カルボプラチン	-	-	-	-	-	+	+	+
再発	0	0	0	1	1	1	0	0
安定病態を除く	2	0	0	0	0	0	0	0

箱ひげ図は、治療開始後から腫瘍が治療開始時のサイズに戻る再発前までの期間を示す。
オラパリブは50 mg/kgの用量を1日1回28日間又は1日1回100日間腹腔内投与、シスプラチンは6 mg/kgの用量を0日目（初回オラパリブ投与後30分）に静脈内投与、カルボプラチンは100 mg/kgの用量を0日目（初回オラパリブ投与後30分）に静脈内投与した。

Rottenberg S., et al., Proc Natl Acad Sci., 105, 44, 17079, 2008

図　*BRCA1* 欠損腫瘍細胞株同所移植モデルにおけるオラパリブ維持療法による生存期間の延長作用[41)]



Kaplan-Meier曲線は400日後までの総生存率を示す。Wilcoxonの符号付順位検定の結果は、対照群とオラパリブ-28日間投与群の比較でP<0.009（n=7）、対照群とオラパリブ-100日間投与群の比較でP<0.009（n=7）、オラパリブ-28日間投与群とオラパリブ-100日間投与群の比較でP<0.009（n=7）、シスプラチン投与群とシスプラチン＋オラパリブ-28日間投与群の比較でP<0.019（n=9）、シスプラチン投与群とシスプラチン＋オラパリブ-100日間投与群の比較でP<0.014（n=7）であった。

Rottenberg S., et al., Proc Natl Acad Sci., 105, 44, 17079, 2008

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）日本人固形癌患者における血漿中濃度[44)]

① 単回投与

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

図　日本人固形癌患者に本剤300 mg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）

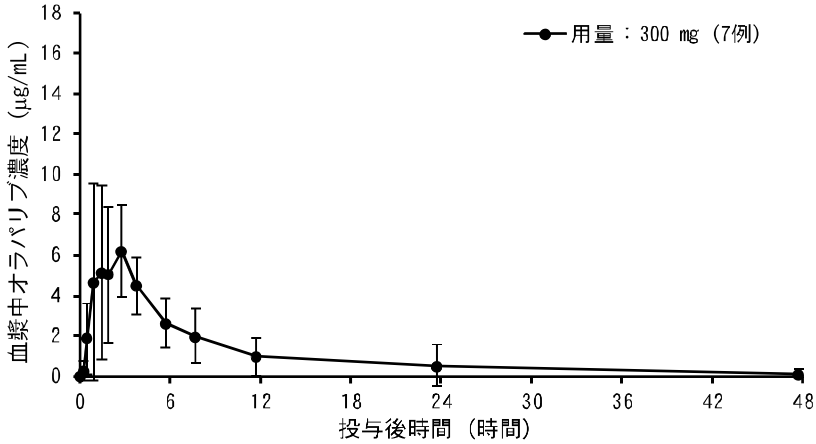


表　日本人固形癌患者に本剤300 mgを単回経口投与したときのオラパリブの
薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

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）

注）本剤の国内での承認内容

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。

② 反復投与

固形癌患者 （9例） に本剤200 mg及び300 mg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、300 mg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。

図　日本人固形癌患者に本剤200 mg及び300 mg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）

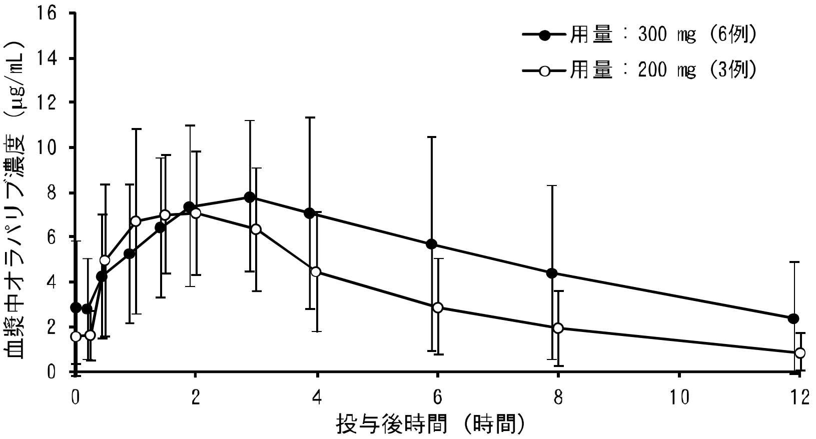


表　日本人固形癌患者に本剤200 mg及び300 mgを1日2回反復経口投与したときの第15日目におけるオラパリブの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

用量	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）*	$AUC_{(0\text{-}12時間)}$（μg·h/mL）
200 mg	3例	8.16±3.34	1.50（1.00～3.00）	41.1±20.9
300 mg	6例	8.86±3.14	3.00（1.50～3.93）	61.9±40.5

*：中央値（範囲）

注）本剤の国内での承認内容

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。

2）外国人固形癌患者における血漿中濃度（外国人データ）[45)]

① 単回投与

外国人固形癌患者に本剤300 mg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は以下のとおりであった。

表　外国人固形癌患者に本剤300 mg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（複数試験の成績、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）
7.69±2.55 [102例]	1.50（0.50～6.00） [102例]	54.5±35.8 [100例]	14.9±8.21 [100例]

＊：中央値（範囲）

② 反復投与

外国人固形癌患者に本剤300 mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態におけるオラパリブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

図　外国人固形癌患者に本剤300 mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態における血漿中オラパリブ濃度推移（複数試験の成績、算術平均値±標準偏差、n=167）

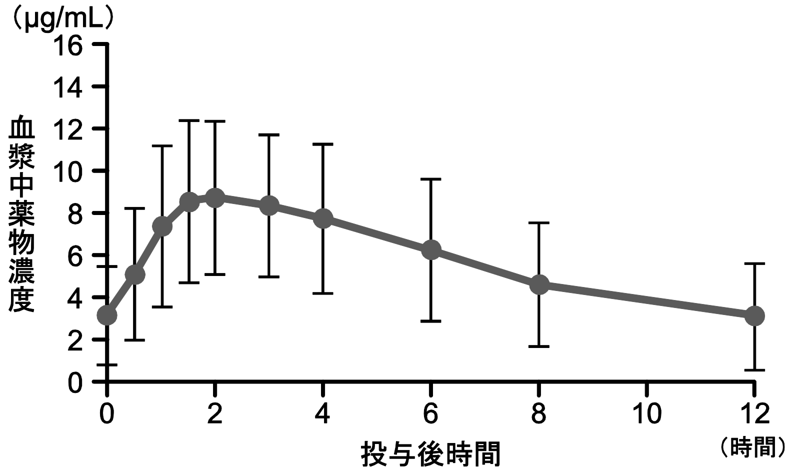


表　外国人固形癌患者に本剤300 mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態（ss）におけるオラパリブの薬物動態パラメータ（複数試験の成績、算術平均値±標準偏差［例数］）

$C_{ss,max}$（μg/mL）	$t_{ss,max}$（h）*	$C_{ss,min}$（μg/mL）	AUC_{ss}（μg·h/mL）
9.72±3.64 [166例]	1.50（0.500～8.02） [95例]	2.44±2.09 [166例]	64.7±32.7 [161例]

＊：中央値（範囲）

注）本剤の国内での承認内容

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[46、47]

固形癌患者（56例）に本剤300 mgを食後（高脂肪食）及び空腹時の2回、休薬期間を挟んで単回投与した。食後投与により、オラパリブのC_{max}は21%（90%CI：14%～28%）低下したが、AUCは8%（90%CI：1%～16%）増加した。AUCの食後／空腹時の比の90%CIは生物学的同等性基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

表　固形癌患者に食後又は空腹時に本剤300 mgを単回投与したときの
オラパリブの薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比

パラメータ	幾何平均値［変動係数（%）］		幾何最小二乗平均値の比(90%CI)
	食後投与	空腹時投与	食後／空腹時
C_{max}（μg/mL）	5.48（40.5）	7.00（35.0）	0.79（0.72～0.86）
AUC（μg·h/mL）	45.4（57.1）	43.0（55.2）	1.08（1.01～1.16）

注）本剤の国内での承認内容

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。

2）併用薬の影響

① CYP3A阻害剤との相互作用（外国人データ）

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200 mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100 mgを併用投与したとき、オラパリブのC_{max}は1.4倍（90%CI：1.3～1.5倍）に増加し、AUCは2.7倍（90%CI：2.4～3.0倍）に増加した[48)]。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100 mg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[49)]。

表　固形癌患者に本剤100 mgを単独及びイトラコナゾール200 mgと併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比

パラメータ	幾何平均値［変動係数（%）］		幾何最小二乗平均値の比 (90%CI)
	単独投与	併用投与	併用／単独
C_{max}（μg/mL）	2.992（48.2）	4.236（37.7）	1.42（1.33～1.52）
AUC（μg·h/mL）	14.78（75.4）	40.09（72.1）	2.70（2.44～2.97）

② CYP3A誘導剤との相互作用（外国人データ）[48)]

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

表　固形癌患者に本剤300 mgを単独及びリファンピシン600 mgと併用で単回投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ並びにその幾何最小二乗平均値の比

パラメータ	幾何平均値［変動係数（%）］		幾何最小二乗平均値の比 (90%CI)
	単独投与	併用投与	併用／単独
C_{max}（μg/mL）	8.052（24.3）	2.239（53.4）	0.29（0.24～0.33）
AUC（μg·h/mL）	55.20（67.4）	6.791（46.4）	0.13（0.11～0.16）

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

オラパリブはCYP3Aに対し阻害作用を示し[49)]、CYP2B6に対し誘導作用を示した[50)]。

④ UGT1A1の基質との相互作用（*in vitro* 試験）[51)]

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（検討最高濃度100 μmol/Lで51.9%阻害、IC_{50}値：96.7 μmol/L）を示したが、UGT1A4、1A9及び2B7については、明らかな阻害作用を示さなかった。

⑤ 内分泌療法剤の相互作用（外国人データ）[52)]

固形癌患者（76例）を対象に、本剤300 mgとタモキシフェン（20 mg 1日1回）、アナストロゾール（1 mg 1日1回）又はレトロゾール（2.5 mg 1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。

表　固形癌患者に本剤300 mg及び内分泌療法剤と併用で反復投与したときの定常状態における$C_{ss,max}$及びAUC_{ss}の幾何最小二乗平均値の比

内分泌療法剤の薬剤名	オラパリブ 幾何最小二乗平均値の比（90%CI）［併用／オラパリブ単独］		各内分泌療法剤 幾何最小二乗平均値の比（90%CI）［併用／内分泌療法剤単独］	
	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
タモキシフェン	0.80（0.71～0.90）	0.73（0.63～0.84）	1.13（1.06～1.22）	1.16（1.11～1.21）
アナストロゾール	0.94（0.84～1.04）	0.89（0.76～1.05）	0.90（0.84～0.97）	0.86（0.80～0.93）
レトロゾール	1.09（0.99～1.21）	1.15（1.07～1.25）	0.94（0.91～0.98）	0.95（0.91～0.99）

⑥ ベバシズマブとの相互作用（外国人データ）[53)]

進行固形癌患者（8例）を対象に、本剤200又は400 mgをカプセル剤で1日2回反復投与し、投与8日目にベバシズマブ10 mg/kgの静脈内投与（1サイクル：14日間）を開始し、最低2サイクル継続した。オラパリブの定常状態における体内動態を本剤単独投与時（投与4～7日目のいずれかの日）及びベバシズマブ併用投与時（投与8日目）に評価した結果、本剤の薬物動態パラメータは単独投与とベバシズマブ併用投与とで同程度であった。

表　進行固形癌患者に本剤200又は400 mgを単独及びベバシズマブ併用で
1日2回投与したときの定常状態におけるオラパリブの薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤の用量（1日2回）			
	200 mg単独	200 mg ＋ベバシズマブ	400 mg単独	400 mg ＋ベバシズマブ
例数	3[a]	3[a]	4	4
$C_{ss,min}$（μg/mL）	0.544（191.2）	0.612（158.6）	1.602（46.05）	1.254（43.94）
$C_{ss,max}$（μg/mL）	4.739（35.56）	5.237（49.04）	9.078（27.18）	8.067（17.15）
AUC_{ss}（μg.h/mL）	25.79（70.02）	26.57（78.12）	58.08（29.37）	50.33（23.05）
AUC_{ss}比[b]	N/A	1.030（11.96）	N/A	0.867（6.082）
$C_{ss,max}$比[c]	N/A	1.105（22.06）	N/A	0.889（12.21）

幾何平均値（変動係数、%）　N/A：評価不能
a：本剤200 mg群では1例でオラパリブの薬物動態パラメータを算出できなかった。
b：本剤単独投与時のAUC_{ss}に対するベバシズマブ併用投与時のAUC_{ss}の比
c：本剤単独投与時の$C_{ss,max}$に対するベバシズマブ併用投与時の$C_{ss,max}$の比

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容
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。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法[45)]

ノンコンパートメント解析

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス[45)]

（外国人データ）

固形癌患者（100例）に本剤300 mgを単回経口投与したときの経口クリアランス（CL/F）の算術平均値は7.4 L/h（標準偏差：3.9 L/h）であった。

（5）分布容積[45)]

（外国人データ）

固形癌患者（100例）に本剤300 mgを単回経口投与したときの分布容積（V_z/F）の算術平均値は158 L（標準偏差：136 L）であった。

（6）その他

該当資料なし

注）本剤の国内での承認内容

効能又は効果：〇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
〇*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
〇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
〇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
〇*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
〇*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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法[54)]

卵巣癌患者、乳癌患者、前立腺癌患者、及びその他の進行癌患者を対象とした臨床試験（10試験）に組み入れられた590例から得られた合計7690点の血漿中濃度データを用いて非線形混合効果モデルによる解析を行った。

（2）パラメータ変動要因[54)]

（外国人データ含む）

母集団薬物動態解析の結果、ECOG PSスコアが0の患者と比べて、ECOG PSスコアが1の患者の経口クリアランスは18％低く、ECOG PSスコアが2以上の患者では44％低かった。吸収速度定数（Ka）は錠剤含量に依存し、2種類の市販製剤を比較すると100 mg錠のKaは150 mg錠よりも大きく、吸収が速いことが示された。年齢、体重、クレアチニンクリアランス、性別、人種、癌腫、*BRCA* 遺伝子変異はオラパリブの体内動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。

4. 吸 収[45)]

（外国人データ）

固形癌患者（102例）に本剤300 mgを単回経口投与したとき、オラパリブの吸収は速やかで、投与後1.5時間（中央値）で最高血漿中濃度に到達した。

注）本剤の国内での承認内容

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。

5. 分 布

（1）血液―脳関門通過性

（ラット、マウス）[55)]

雌雄の有色ラット及びヒト結腸直腸腫瘍細胞株-116（HCT-116）を移植した雌ヌードマウスに^{14}C標識オラパリブを単回経口投与したとき、放射能は脳及び脊髄では検出されなかった。

（2）血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

（ラット、マウス）[55]

雌雄の有色ラットに^{14}C標識オラパリブを単回経口投与したとき、放射能は広範な組織に分布した。高い濃度は腺組織（副腎、甲状腺、ハーダー腺及び脾臓等）、上部及び下部消化管粘膜、肝臓、膀胱内容物及び腎臓で認められた。

さらに、HCT-116を移植した雌ヌードマウスに^{14}C標識オラパリブを単回経口投与したとき、放射能はラットと同様の分布を示した。しかしながら、腫瘍組織における放射能濃度は血液中より高く、消失も緩徐であったことから、オラパリブは腫瘍組織に移行することが示唆された。

（6）血漿蛋白結合率[56]

（*in vitro* 試験）

オラパリブの血漿蛋白結合率はヒトでのC_{max}付近（10 μg/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10 μg/mLで29%であった。

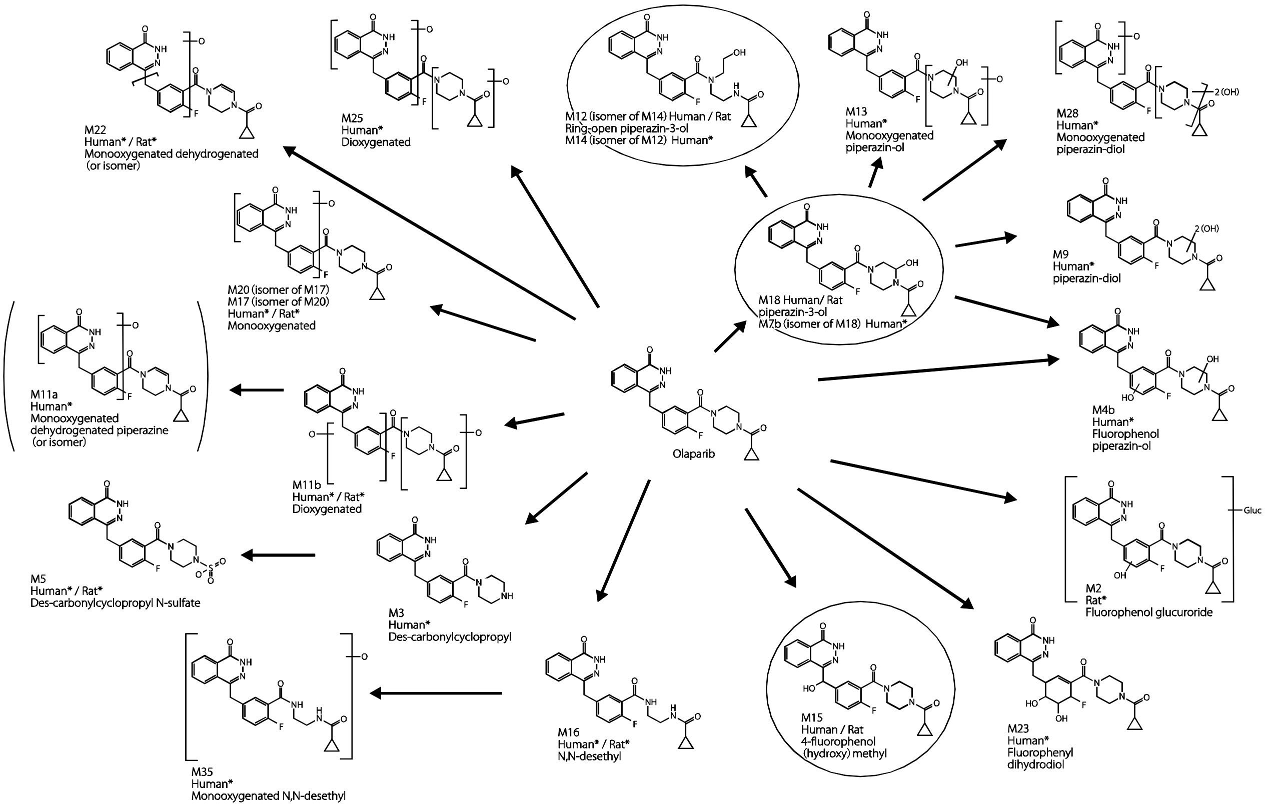
6. 代 謝

（1）代謝部位及び代謝経路[57]

（外国人データ）

固形癌患者（6例）に^{14}C標識オラパリブ100 mgをカプセル剤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%）。

図　ヒトにおけるオラパリブの推定代謝経路



*：微量のみ　矢印は推定代謝経路、円で囲った代謝物はヒト血漿中の主代謝物、() はHPLC-MS分析時の分解物を示す。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率[58)]

（*in vitro* 試験）

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[59)]

（*in vitro* 試験）

オラパリブの主代謝物（M15、M12及びM18）の薬理学的活性全体への寄与はほとんどないと考えられる。

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容
効能又は効果：〇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
〇*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。

7. 排 泄[57)]

（外国人データ）

固形癌患者（6例）に^{14}C標識オラパリブ100 mgをカプセル剤で単回経口投与したとき、投与後7日間で放射能の総回収率は投与放射能量の86%であり、44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄された。尿及び糞便中には約37種類の代謝物が検出されたが、最も多い成分はオラパリブ（未変化体）で尿中排泄率15%、糞便中6%であった。

注）カプセル剤は本邦未承認である。
注）本剤の国内での承認内容

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。

8. トランスポーターに関する情報

（*in vitro* 試験）

オラパリブはP-糖蛋白質（P-gp）の基質であった[60)]。また、オラパリブはP-gp、OATP1B1、OCT1及びMATE1を阻害した[61)]。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害のある患者における薬物動態（外国人データ）[62)]

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300 mg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%CI：-18%～56%）、AUCは15%（90%CI：-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%CI：-22%～37%）低値を示したが、AUCは8%（90%CI：-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。

表　肝機能障害の重症度別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）

肝機能障害の重症度	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）*	AUC（μg・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
正常	13例	8.02±3.52	1.53（0.93～6.00）	62.7±42.6	20.3±12.5
軽度	9例	8.87±4.00	2.05（1.50～6.08）	66.8±35.7	18.4±9.62
中等度	8例	6.96±2.67	1.54（0.50～6.00）	81.5±94.4	14.4±4.05

＊：中央値（範囲）

注）本剤の国内での承認内容

効能又は効果：〇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
〇*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
〇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
〇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
〇*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
〇*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。

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]

（2） 腎機能障害のある患者における薬物動態（外国人データ）[63)]

腎機能の正常な固形癌患者 （CrCL：81 mL/min以上） 並びに軽度 （CrCL：51～80 mL/min） 又は中等度（CrCL：31～50 mL/min）の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300 mg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%CI：4%～27%）、AUCは24%（90%CI：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%CI：6%～48%）、AUCは44%（90%CI：10%～89%）高値を示した。

表　腎機能障害の重症度別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）

腎機能障害の重症度	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）*	AUC（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
正常	12例	7.53±2.25	1.99（1.07～3.03）	48.4±22.7	24.3±9.75
軽度	13例	9.73±3.76	1.55（1.00～3.00）	85.1±50.3	17.5±8.04
中等度	13例	10.9±5.00	2.00（1.00～3.00）	95.5±67.4	16.1±9.38

*：中央値（範囲）

注）本剤の国内での承認内容

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。

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］

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

重大な副作用等の発現に際して、他の医療機関への搬送要否の判断を含め、迅速な臨床検査の実施等による的確な診断及び適切な対応が可能な医療施設において、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を行うことが適切と考え、本項を設定した。

本剤を安全に使用するため、インフォームドコンセントや情報提供の徹底が必要であり、また、より適切な管理の下で使用する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品の一般的注意事項として設定している。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往のある患者には、投与しないこと。

主成分：オラパリブ

添加物：（リムパーザ錠100 mg）
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

（リムパーザ錠 150mg）
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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ｖ-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ｖ-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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］

（解説）

非臨床試験において、本薬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、各臨床試験（SOLO2試験、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験、POLO試験）で貧血、好中球減少、血小板減少等の骨髄抑制が確認されている。

貧血、好中球減少、血小板減少といった血液毒性は、適切なモニタリングや管理が行われない場合、担癌患者の健康状態に重大な影響を与え、癌治療薬の減量や休薬に至る可能性もあり、最終的に治療結果に影響を与えるおそれがあることから、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必要がある。

骨髄抑制が認められた場合には、『リムパーザ錠　適正使用のためのガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（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]

（解説）

腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度（CrCL：51～80 mL/min）又は中等度（CrCL：31～50 mL/min）の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に錠剤300 mgを単回経口投与したところ、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%CI：4%～27%）、AUCは24%（90%CI：6%～47%）高値を示し、中等度腎機能障害者（13例）では、腎機能正常者（12例）に比べ、C_{max}は26%（90%CI：6%～48%）、AUCは44%（90%CI：10%～89%）高値を示した。（「Ⅶ-10（2）腎機能障害のある患者における薬物動態」の項参照）

腎機能障害の重症度が高くなるに伴い、曝露量の増加が認められたことから、腎機能障害の重症度に伴い有害事象の発現率が増加する可能性が示唆され、腎機能障害のある患者への投与の際は、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必要がある。
なお、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は得られていない。

(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 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］

（解説）
本剤は主に肝で代謝される。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錠剤300 mgを単回経口投与したところ、軽度肝機能障害者（9例）では肝機能正常者（13例）に比べ、C_{max}は13%（90%CI：-18%～56%）、AUCは15%（90%CI：-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、C_{max}は13%（90%CI：-22%～37%）低値を示したが、AUCは8%（90%CI：-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。（「Ⅶ-10（1）肝機能障害のある患者における薬物動態」の項参照）
しかしながら、重度の肝機能障害のある患者では、データが得られておらず、曝露量の増加により副作用の発現リスクが高まる可能性も考えられることから、投与は慎重に行うことが必要である。

(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］ 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］

（解説）

9.4.1 「Ⅷ-6 (5) 妊婦」の項参照

9.4.2 遺伝毒性試験（チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる*in vitro* 染色体異常試験及びラット骨髄小核試験）において、染色体異常誘発性が認められている。オラパリブ又はその代謝物の精液中への移行性は不明だが、パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び最終投与後3ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導し、本剤投与期間中及び最終投与後3ヵ月間は、精子・精液の提供をさせないよう指導する必要がある。

(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］

（解説）

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、雌雄の受胎能への影響はみられなかったが、雌への交配前後の投与により胚・胎児生存率の低下が認められた。また、器官形成期におけるオラパリブの投与により、母体に対する毒性が認められない用量である0.5 mg/kg/日において、胚死亡率の上昇、胎児体重の減少、胎児の内臓奇形（無眼球、小眼球等）及び椎骨／肋骨奇形の発生率上昇が認められた。0.05 mg/kg/日群では、胎児生存率に対する影響は認められなかったが、胎児奇形（両側無眼球を示す胎児1例を含む）の発生率は高いままであり、発生毒性に関する無毒性量は得られなかった。ラットを用いたすべての生殖発生毒性試験において、認められた血漿曝露量は、臨床用量300 mg 1日2回投与で達成されるヒト曝露量に比べて低く、治療量の本剤は胎児の発生に対して有害な影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の投与は推奨されない。妊娠の可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する必要がある。加えて、投与開始時に妊娠が判明している場合又は、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、患者に対して十分説明し、本剤投与の同意を確実に得ること。

（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。

（解説）

動物及び授乳婦において試験は実施されておらず、本剤の乳汁中への移行は不明である。非臨床試験データ及び十分な臨床情報がないことから、乳児への影響は否定できない。以上より、授乳中の女性には、本剤投与期間中は授乳を中止するよう指導すること。

（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。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における使用経験がないことから、本項を設定した。

（8）高齢者

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。

（解説）

本剤（300 mg 1日2回）の単独投与併合データにおいて、65歳未満（1145例）、65～74歳（334例）、75～84歳（103例）及び85歳以上（6例）の年齢区分での本剤の安全性プロファイルを、有害事象の発現状況に基づき検討したところ、有害事象を発現した患者の割合は、全ての年齢区分で類似していた。重篤な有害事象の発現率は、65歳未満20.4%（233/1145例）、65～74歳28.1%（94/334例）、75～84歳33.0%（34/103例）及び85歳以上66.7%（4/6例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、65 歳未満7.4%（85/1145例）、65～74歳11.7%（39/334例）、75～84歳21.4%（22/103例）及び85歳以上33.3%（2/6例）であった。

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用

10.相互作用 本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。［16.4参照］

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

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。

（解説）

CYP3A阻害剤の併用や、CYP3A阻害作用を有する成分を含むグレープフルーツ含有食品の摂取により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現率及び重症度が増加する可能性がある。CYP3A阻害剤を併用する場合は、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阻害剤を併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。

また、本剤服用中は、グレープフルーツ含有食品の摂取は避けること。（「Ⅶ-1.（4）2）併用薬の影響 ①」の項参照）

CYP3A誘導作用を有する薬剤と本剤の併用により、本薬の代謝活性が誘導され、本薬の血中濃度が低下し、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。（「Ⅷ-1. (4) 2)併用薬の影響 ②」の項参照）
なお、「薬剤名等」の欄の「強いCYP3A阻害剤」、「中程度のCYP3A阻害剤」、及び「CYP3A誘導剤」の例示については、臨床薬理試験（相互作用）において本剤との相互作用が確認されている薬剤であるイトラコナゾール及びリファンピシンに加え、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成26年7月8日事務連絡）を参考に、臨床使用時に本剤と併用される可能性を考慮した薬剤を記載している。

8. 副作用

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。

（解説）

副作用の発現率については、SOLO2試験、Study 19、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験及びPOLO試験において、治験担当医師より治験薬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発現率の併合解析結果に基づいている。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 貧血（33.7%）、好中球減少（14.4%）、白血球減少（12.1%）、血小板減少（8.8%）、リンパ球減少（7.4%）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（0.9%）

（解説）

11.1.1 本薬の主な毒性標的器官が骨髄であることが確認されている。また、SOLO2試験、Study 19、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験、POLO試験及びカプセル剤を含む単独投与併合データにおいて、CTCAE Grade3以上の副作用が集積している。(SOLO2試験、Study 19、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験及びPOLO試験については「Ⅷ-8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表」の項参照)

本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行う等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

本剤投与によりこれらの骨髄抑制を認めた場合には、添付文書「7.用法及び用量に関連する注意」の副作用発現時の用量調節基準や『リムパーザ錠　適正使用の

ためのガイド』も参照すること。

11.1.2 本薬の国内外の臨床試験（併用療法を含む）において、治験担当医師の評価により因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が54例（うち5例が死亡）報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

11.2その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心（53.2%）、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加

（解説）

SOLO2試験、Study 19、SOLO1試験PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験及びPOLO試験で報告されている有害事象で、治験担当医師より治験薬との因果関係が否定できないと評価された事象のうち発現率が5%以上の事象及びCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に記載のある事象を記載した。CCDS記載事象については、固形癌に対する本薬単独投与試験の併合解析結果に基づいて記載している。

なお、50%以上の発現率が認められた事象については、事象名と発現率を併記した。

◆副作用頻度一覧表

SOLO2試験において本剤（錠剤）が投与された195例（日本人8例を含む）中180例(92.3%）に認められた副作用、Study 19においてカプセル剤が投与された136例中122例(89.7%）に認められた副作用及びOlympiAD試験において本剤（錠剤）が投与された205例（日本人15例を含む）中177例（86.3%）に認められた副作用の一覧を、以下に示す。

SOLO2試験、Study 19、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験及びPOLO試験におけるオラパリブ群の副作用発現率一覧

（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全副作用	180 (92.3)	58 (29.7)	122 (89.7)	23 (16.9)	245 (94.2)	79 (30.4)	471 (88.0)	183 (34.2)	178 (86.8)	50 (24.4)	206 (80.5)	78 (30.5)	73 (80.2)	17 (18.7)
感染症および寄生虫症														
膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
細気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
膀胱炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	4 (1.5)	0	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	5 (0.9)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	3 (0.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (0.7)	0	3 (1.2)	0	6 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
膣感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
外陰部炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤内感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	4 (2.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.1)	0
処置後感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）														
急性白血病	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性骨髄性白血病	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
気管支癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝転移	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0
口腔内扁平上皮癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇および口腔内癌	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害														
貧血	76 (39.0)	36 (18.5)	17 (12.5)	2 (1.5)	94 (36.2)	52 (20.0)	194 (36.3)	89 (16.6)	66 (32.2)	29 (14.1)	95 (37.1)	49 (19.1)	19 (20.9)	9 (9.9)
巨赤芽球性貧血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
再生不良性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
冷式溶血性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
白血球減少症	19 (9.7)	3 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.7)	15 (5.8)	4 (1.5)	72 (13.5)	9 (1.7)	20 (9.8)	4 (2.0)	4 (1.6)	0	1 (1.1)	0
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	11 (4.2)	2 (0.8)	75 (14.0)	23 (4.3)	8 (3.9)	1 (0.5)	8 (3.1)	2 (0.8)	1 (1.1)	0
大赤血球症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	15 (7.7)	4 (2.1)	5 (3.7)	3 (2.2)	38 (14.6)	13 (5.0)	55 (10.3)	21 (3.9)	32 (15.6)	10 (4.9)	13 (5.1)	8 (3.1)	6 (6.6)	2 (2.2)
汎血球減少症	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
血小板減少症	15 (7.7)	0	4 (2.9)	0	20 (7.7)	1 (0.4)	28 (5.2)	6 (1.1)	10 (4.9)	1 (0.5)	16 (6.3)	8 (3.1)	7 (7.7)	1 (1.1)
赤芽球症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨髄毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
骨髄機能不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害														
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0
内分泌障害														
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
代謝および栄養障害														
アルコール不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	3 (1.5)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.1)	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	2 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (1.5)	0	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
低マグネシウム血症	9 (4.6)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	6 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食欲亢進	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細胞死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	31 (15.9)	0	22 (16.2)	0	39 (15.0)	0	33 (6.2)	0	24 (11.7)	0	57 (22.3)	2 (0.8)	16 (17.6)	1 (1.1)
高クレアチニン血症	0	0	0	0	2 (0.8)	0	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害														
感情障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
不安	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
無感情	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
錯乱状態	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
うつ病	3 (1.5)	0	1 (0.7)	0	5 (1.9)	0	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (1.0)	0	0	0	0	0
多幸気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
幻嗅	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	2 (1.0)	0	3 (2.2)	0	8 (3.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (2.0)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (1.1)	0
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時随伴症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害														
味覚消失	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アカシジア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
意識レベルの低下	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
浮動性めまい	10 (5.1)	1 (0.5)	8 (5.9)	0	25 (9.6)	0	8 (1.5)	0	4 (2.0)	0	3 (1.2)	0	1 (1.1)	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
味覚異常	33 (16.9)	0	5 (3.7)	0	52 (20.0)	0	38 (7.1)	1 (0.2)	17 (8.3)	0	14 (5.5)	0	5 (5.5)	0
統合運動障害	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	23 (11.8)	1 (0.5)	10 (7.4)	0	23 (8.8)	0	38 (7.1)	2 (0.4)	19 (9.3)	0	4 (1.6)	0	5 (5.5)	0
片麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射減弱	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0)	0	4 (2.9)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	10 (1.9)	2 (0.4)	0	0	4 (1.6)	0	2 (2.2)	0
神経毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.1)	0
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	3 (3.3)	1 (1.1)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	2 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	2 (1.0)	0	3 (2.2)	0	7 (2.7)	0	0	0	3 (1.5)	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
中毒性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
灼熱足症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性脳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
神経筋痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
味覚障害	12 (6.2)	0	17 (12.5)	0	12 (4.6)	0	0	0	3 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (3.3)	0
眼障害														
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜刺激	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
霧視	2 (1.0)	0	3 (2.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼瞼皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害														
難聴	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	3 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	3 (1.2)	0	10 (1.9)	0	3 (1.5)	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害														
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
伝導障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	2 (1.5)	0	6 (2.3)	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血管障害														
大動脈狭窄	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	27 (5.0)	12 (2.2)	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	4 (2.1)	0	3 (2.2)	0	4 (1.5)	0	2 (0.4)	0	2 (1.0)	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害														

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	5 (2.6)	1 (0.5)	5 (3.7)	0	7 (2.7)	0	6 (1.1)	0	3 (1.5)	0	4 (1.6)	0	1 (1.1)	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	12 (6.2)	1 (0.5)	7 (5.1)	1 (0.7)	18 (6.9)	0	15 (2.8)	1 (0.2)	2 (1.0)	0	8 (3.1)	2 (0.8)	3 (3.3)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	2 (0.8)	0	9 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喀血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肺障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
湿性咳嗽	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
ラ音	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害														
腹部不快感	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	7 (2.7)	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.8)	0	0	0
腹部膨満	3 (1.5)	0	8 (5.9)	0	7 (2.7)	0	3 (0.6)	0	4 (2.0)	0	0	0	2 (2.2)	0
腹痛	11 (5.6)	2 (1.0)	15 (11.0)	2 (1.5)	13 (5.0)	1 (0.4)	47 (8.8)	3 (0.6)	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.2)	0	8 (8.8)	0
下腹部痛	2 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	9 (4.6)	0	12 (8.8)	0	26 (10.0)	0	14 (2.6)	0	6 (2.9)	0	3 (1.2)	0	0	0
腹部硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
肛門直腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
呼気臭	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	15 (7.7)	0	8 (5.9)	0	24 (9.2)	0	17 (3.2)	0	6 (2.9)	0	11 (4.3)	0	7 (7.7)	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
下痢	27 (13.8)	1 (0.5)	21 (15.4)	2 (1.5)	47 (18.1)	5 (1.9)	63 (11.8)	8 (1.5)	24 (11.7)	1 (0.5)	35 (13.7)	1 (0.4)	11 (12.1)	0
口内乾燥	4 (2.1)	0	2 (1.5)	0	4 (1.5)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	6 (2.3)	0	4 (4.4)	0
食道ジスキネジア	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	15 (7.7)	0	20 (14.7)	0	25 (9.6)	0	17 (3.2)	0	6 (2.9)	0	11 (4.3)	0	1 (1.1)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
おくび	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変色便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
鼓腸	2 (1.0)	0	2 (1.5)	0	6 (2.3)	0	4 (0.7)	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (1.1)	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	3 (0.6)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (2.6)	0	3 (2.2)	0	6 (2.3)	0	2 (0.4)	0	5 (2.4)	0	7 (2.7)	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯肉痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
悪心	130 (66.7)	5 (2.6)	87 (64.0)	1 (0.7)	183 (70.4)	2 (0.8)	269 (50.3)	12 (2.2)	104 (50.7)	0	90 (35.2)	2 (0.8)	29 (31.9)	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
唾液腺結石	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脂肪便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
口内炎	12 (6.2)	1 (0.5)	9 (6.6)	0	18 (6.9)	0	16 (3.0)	0	9 (4.4)	0	11 (4.3)	0	3 (3.3)	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
舌腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
変色歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	50 (25.6)	4 (2.1)	29 (21.3)	2 (1.5)	79 (30.4)	0	88 (16.4)	6 (1.1)	37 (18.0)	0	27 (10.5)	4 (1.6)	9 (9.9)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空気嚥下	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糞塊	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
舌色素沈着	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害														
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害														
ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	6 (3.1)	0	2 (1.5)	0	3 (1.2)	0	11 (2.1)	0	4 (2.0)	0	2 (0.8)	0	1 (1.1)	0
冷汗	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚乾燥	6 (3.1)	0	2 (1.5)	0	2 (0.8)	0	3 (0.6)	0	1 (0.5)	0	2 (0.8)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅斑	3 (1.5)	0	2 (1.5)	0	6 (2.3)	0	11 (2.1)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
毛髪成長異常	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
毛質異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
男性型多毛症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	2 (2.2)	0
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	5 (2.6)	0	3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	6 (1.1)	0	4 (2.0)	0	2 (0.8)	0	2 (2.2)	0
紫斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
発疹	4 (2.1)	0	5 (3.7)	0	6 (2.3)	0	14 (2.6)	0	5 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	10 (11.0)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.1)	0
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (1.1)	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚硬結	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
爪毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍随伴性皮膚筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感作	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害														
関節痛	3 (1.5)	0	4 (2.9)	0	22 (8.5)	0	35 (6.5)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	4 (1.6)	0	8 (8.8)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
背部痛	2 (1.0)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	1 (1.1)	0
骨痛	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	9 (4.6)	0	4 (2.9)	0	3 (1.2)	0	6 (1.1)	0	1 (0.5)	0	3 (1.2)	0	2 (2.2)	0
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	2 (1.0)	0	2 (1.5)	0	5 (1.9)	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.8)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
筋肉痛	5 (2.6)	0	2 (1.5)	0	11 (4.2)	0	17 (3.2)	3 (0.6)	2 (1.0)	0	2 (0.8)	0	4 (4.4)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	5 (2.6)	0	2 (1.5)	0	4 (1.5)	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
線維筋痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉疲労	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血清反応陰性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
高クレアチン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害														
着色尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.1)	0
蛋白尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
生殖系および乳房障害														
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
性器出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性交出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態														
無力症	47 (24.1)	5 (2.6)	13 (9.6)	0	49 (18.8)	5 (1.9)	0	0	13 (6.3)	2 (1.0)	28 (10.9)	2 (0.8)	8 (8.8)	0
胸部不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.1)	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
疲労	58 (29.7)	1 (0.5)	59 (43.4)	1 (0.7)	86 (33.1)	5 (1.9)	251 (46.9)	25 (4.7)	46 (22.4)	6 (2.9)	55 (21.5)	2 (0.8)	29 (31.9)	3 (3.3)
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0
倦怠感	4 (2.1)	1 (0.5)	0	0	7 (2.7)	0	3 (0.6)	0	7 (3.4)	0	4 (1.6)	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	6 (3.1)	0	2 (1.5)	0	14 (5.4)	0	22 (4.1)	4 (0.7)	4 (2.0)	0	1 (0.4)	0	0	0
粘膜潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性浮腫	4 (2.1)	1 (0.5)	3 (2.2)	0	9 (3.5)	0	7 (1.3)	0	1 (0.5)	0	6 (2.3)	0	1 (1.1)	0
疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0	4 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
先行疾患の改善	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発熱	0	0	1 (0.7)	0	10 (3.8)	0	2 (0.4)	0	5 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
分泌物分泌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜変色	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	0	0	0	0
早期満腹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異物感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.1)	0
経口投与合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査														
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.1)	0	1 (0.7)	0	7 (2.7)	0	0	0	18 (8.8)	3 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (2.2)	1 (1.1)
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	0	0	0	9 (3.5)	0	0	0	13 (6.3)	4 (2.0)	2 (0.8)	0	3 (3.3)	1 (1.1)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
血中抗利尿ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	4 (2.1)	0	3 (2.2)	0	13 (5.0)	0	9 (1.7)	0	4 (2.0)	0	3 (1.2)	0	4 (4.4)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	3 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 22.0	副作用発現症例数（%）													
	卵巣癌								乳癌		前立腺癌		膵癌	
	SOLO2 (N=195)		Study19 (N=136)		SOLO1 (N=260)		PAOLA-1 (N=535)		OlympiAD (N=205)		PROfound (N=256)		POLO (N=91)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	0	0	5 (1.9)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (3.9)	2 (1.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	3 (2.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	4 (2.1)	0	1 (0.7)	0	4 (1.5)	2 (0.8)	9 (1.7)	2 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (2.3)	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
単球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	11 (5.6)	5 (2.6)	0	0	18 (6.9)	7 (2.7)	28 (5.2)	10 (1.9)	19 (9.3)	9 (4.4)	4 (1.6)	2 (0.8)	3 (3.3)	1 (1.1)
血小板数減少	11 (5.6)	2 (1.0)	0	0	8 (3.1)	1 (0.4)	9 (1.7)	3 (0.6)	10 (4.9)	4 (2.0)	6 (2.3)	1 (0.4)	6 (6.6)	2 (2.2)
赤血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血清フェリチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.6)	0	2 (1.0)	0	10 (3.9)	1 (0.4)	1 (1.1)	0
体重増加	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	10 (5.1)	1 (0.5)	0	0	15 (5.8)	4 (1.5)	9 (1.7)	1 (0.2)	30 (14.6)	7 (3.4)	8 (3.1)	2 (0.8)	1 (1.1)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
単球百分率減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心電図ＰＲ延長	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤芽球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.2)	0
胃内ｐＨ低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
プロカルシトニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大型血小板比率減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症														
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切開部位痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子供の偶発的製品曝露	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

平成8年3月27日付、日薬連発第240号に基づき、PTP誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

二次性悪性腫瘍と本薬との関連性は明確ではないものの、本薬を用いた臨床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、本項を設定した。

オラパリブ治療用量の単独投与併合データ2,901例において、28例（1.0%）の骨髄異形成症候群（MDS）/急性骨髄性白血病（AML）が認められている。そのうち18例が死亡に至り、MDS/AMLが主要死因又は二次的死因と報告された。

また、オラパリブ治療用量の単独投与併合データ2,901例において、30例（1.0%）のMDS/AMLを除く二次性悪性腫瘍が認められている。その内訳は、乳癌（10例）、消化器癌（7例）、甲状腺癌（3例）、肺癌（2例）、形質細胞性骨髄腫、リンパ腫、悪性黒色腫、膀胱癌、骨髄腫、口腔内扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、口唇及び口腔内癌（各1例)であった。

二次性悪性腫瘍が発現した患者は、二次性悪性腫瘍発現に対し説明可能な他の寄与因子、すなわち喫煙歴、飲酒又は強度の日光曝露、確認された*BRCA* 遺伝子変異（*BRCA1* 遺伝子又は*BRCA2* 遺伝子）、悪性腫瘍の既往歴、タキサン系、アントラサイクリン系、その他のアルキル化剤、及びDNAに損傷を与える薬剤を含む白金製剤を用いた複数サイクルの化学療法の前治療歴、並びに放射線療法の前治療歴等を有していた。

（2）非臨床試験に基づく情報

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[64]。［9.4.2参照］

（解説）

In vitro 試験として、代謝活性化系（S9）存在下及び非存在下での細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄小核試験を実施し、遺伝毒性を評価した。

細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原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* 染色体異常試験において、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。この染色体異常誘発作用は主たる薬理作用に起因するゲノム不安定性の結果であると考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験[65)]

試験項目	動物種又は細胞腫 例数	投与量又は濃度 投与経路/投与期間	結果
心血管系 (hERG[a)] カリウムチャネル試験)	hERGを発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞 (n=6)	1～300 μmol/L *in vitro*	IC_{50}値は226 μmol/Lであり、臨床用量（300 mg錠 1日2回）投与時の非結合形C_{max}平均値（3.80 μmol/L）に比べて約60倍高かった。
心血管系 （テレメトリー試験）	雌雄イヌ (各2例)	0（溶媒）、1.5、5、15[b)] mg/kg 単回静脈内投与	心血管系パラメータ（QT間隔延長作用）に対する影響は認められなかった。
中枢神経系 (Irwin法による行動観察)	雄ラット/Wistar (6例/群)	0（溶媒）、20、115、250[b)] mg/kg 単回経口投与	一般状態、自律神経系及び運動神経系に臨床的意義のある所見は認められなかった。
呼吸器系	雌雄イヌ (各2例)	0（溶媒）、1.5、5、15[b)] mg/kg 単回静脈内投与	呼吸機能パラメータに臨床的意義のある所見は認められなかった。

a) ヒトether-a-go-go関連遺伝子
b) 臨床用量（300 mg錠 1日2回）投与時の曝露量と少なくとも同程度と推定された。

（3）その他の薬理試験

（参考情報）[66)]

酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルを含む多様な分子標的からなる239種類の*in vitro* 放射性リガンド結合試験及び酵素アッセイを実施した結果、単一濃度10 μmol/Lのオラパリブは、これらの標的分子のいずれに対しても有意な活性を示さなかった。

また、ヒト遺伝子組換え電位依存性心臓イオンチャネルを用いた7種類の*in vitro* 電気生理学的試験においても、オラパリブは最高濃度31.6 μmol/Lまで有意な活性を示さなかった。

これらの結果から、ヒトに臨床用量300 mg錠を1日2回反復投与後にも（非結合形C_{max}平均値=3.80 μmol/L）、有意な標的外活性が誘発される可能性はほとんどないことが示唆された。

2. 毒性試験

（1）単回投与毒性試験[67)]

動物種	性別、 動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)
マウス	雄雌各1例/群	経口	50、100、200、300 （38、76、152、228）	>300（228）
	雄雌各5例/群		300（228）	
	雄雌各1例/群	静脈内	25、50、70、100、140、200 （19、38、53.2、76、106.4、152）	100（76）
	雄雌各5例/群		100、140（76、106.4）	
ラット	雄雌各1例/群	経口	50、100、200、240、300 （38、76、152、182.4、228）	300（228）
	雄雌各5例/群		240（182.4）	
	雄雌各1例/群	経口	240、300（232.8、291）	300（291）
	雄5例/群		300（291）	
	雌5例/群		240（232.8）	
	雄雌各1例/群	静脈内	25、50、70、100 （19、38、53.2、76）	100（76）
	雄雌各5例/群		70（53.2）	
イヌ*	雄雌各1例	経口 （2～5回投与）	2.5、5、15、30、50、75	>75

（ ）内の用量は純度換算した値

＊イヌを用いた単回投与毒性試験は実施していないが、MTD並びに7日間固定用量反復経口投与毒性試験の結果から、単回投与時の概略致死量を算出した。

（2）反復投与毒性試験[68)]

ラット及びイヌにオラパリブを1日1回最長6ヵ月間（26週間）反復経口投与したときの主な毒性標的器官は骨髄であり、末梢血の血液学的検査パラメータの変化を伴っていた。全ての変化は、一定の休薬期間を設けることで、完全又は部分的に回復した。

動物種	性別、 動物数	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	雄雌各 10例/群	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	雄雌各 20例/群	経口/ 26週間	雄：0、5、15、30 雌：0、1、5、15	雄：30 雌：5	雄：明らかな毒性所見はみられなかった。 雌：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	雄雌各 3例/群	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	雄雌各 4例/群	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。

(3) 遺伝毒性試験[64)]

細菌 (ネズミチフス菌試験菌株TA98、TA100、TA1535、TA1537及び大腸菌試験菌株WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験において、オラパリブに変異原性は認められなかった。

一方、CHO細胞を用いた*in vitro* 染色体異常試験において、構造型の染色体異常誘発作用がみられた。また、ラット (雄雌各5例/群) にオラパリブを、雄は0、100、200及び400 mg/kg/日、雌は0及び400 mg/kg/日を1日3回2日間経口投与した骨髄小核試験において、100、200及び400 mg/kg/日で小核誘発作用が認められた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験[69)]

1) 受胎能及び初期胚の発生に関する試験 (ラット)

雄ラット (20例/群) にオラパリブを0、5、15及び40 mg/kg/日、交配期間開始前少なくとも連続して70日間及び受胎が確認されるまで継続して1日1回経口投与し、これらの雄と無処置の雌を交配させた。その結果、いずれの用量においても、交尾行動、受胎能及び胚生存率に対して影響を及ぼさなかった。また、雄生殖器官の病理組織学的検査では異常はみられず、精子数及び精子運動性に対する影響もみられなかったことから、無毒性量は40 mg/kg/日と考えられた。

雌ラット (22例/群) にオラパリブを0、0.05、0.5及び15 mg/kg/日、無処置雄との交配14日前から妊娠6日まで、1日1回経口投与した。その結果、いずれの用量においても、交尾行動及び受胎能 (排卵率及び妊娠率) に対する影響はみられなかったが、15 mg/kg/日群で胚・胎児生存率が低下し、一腹当たりの胎児生存率がわずかに減少した (対照群の96%に比べて90%)。生殖能に関する無毒性量は15 mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット)

妊娠ラット (22例/群) にオラパリブを0、0.05及び0.5 mg/kg/日、妊娠6日から16日まで1日1回経口投与し、妊娠21日に母動物の剖検を実施した。その結果、母動物では、0.5 mg/kg/日群の妊娠16日以降、体重増加量が減少し、剖検前 (妊娠18～21日) には、摂餌量が増加した。胎児では、0.5 mg/kg/日群において、眼球異常 (無眼球、小眼球) 並びに椎骨／肋骨奇形が発生し、0.05 mg/kg/日群では、両側無眼球の胎児1例が認められた。0.5 mg/kg/日群において、一般的に発生する内臓所見 (やや不均一な口蓋襞パターン、過剰肝葉、左側臍帯動脈遺残、軽微な尿管拡張、尿管のねじれ) の発生率が上昇し、また0.05又は0.5 mg/kg/日群で重度尿管拡張の

発現率も上昇した。0.5 mg/kg/日群で複数の一過性の軽度骨格異常又は変異（頸椎、胸椎、尾椎、胸骨分節及び後肢骨への影響）の発生率が上昇した。0.5 mg/kg/日群において、腰帯の位置異常を伴う第14過剰肋骨又は骨化中心の存在によって示唆される胸椎-腰椎境界域の尾側位置異常が認められ、0.05 mg/kg/日群でも、第14過剰肋骨の発現率が上昇した。

0.5 mg/kg/日群の母動物の体重増加量の減少及び0.05 mg/kg/日以上の群の胎児の諸変化を毒性と判断し、母動物の一般毒性に対する無毒性量は0.5 mg/kg/日、また、胎児異常に関する無毒性量は0.05 mg/kg/日未満と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：リムパーザ錠100 mg・錠150 mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

　　　　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オラパリブ　劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

［癌腫共通］

・服薬手帳

［卵巣癌］

・リムパーザを服用される患者様とご家族へ（卵巣癌）

・卵巣がんについて知りたい方へ（卵巣癌）

［乳癌］

・リムパーザを服用される患者様とご家族へ（乳癌）

［前立腺癌］

・患者さんとご家族に知っておいていただきたいこと（前立腺癌）

［膵癌］

・服薬について（膵癌）

（アストラゼネカ株式会社ホ―ムページ MediChannel

https://med.astrazeneca.co.jp/index.html参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：［卵 巣 癌］ベバシズマブ（遺伝子組換え）、ニラパリブトシル酸塩水和物

［乳　　癌］エリブリンメシル酸塩、カペシタビン、ビノレルビン酒石酸塩

［前立腺癌］エンザルタミド、アビラテロン酢酸エステル

［膵　　癌］該当なし

7. 国際誕生年月日

2014年12月16日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リムパーザ®錠100 mg	2018年1月19日	23000AMX00022	2018年4月18日	2018年4月18日
リムパーザ®錠150 mg	2018年1月19日	23000AMX00023	2018年4月18日	2018年4月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認：2018年7月2日

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

一部変更承認：2019年6月18日

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の効能又は効果を追加

一部変更承認：2020年12月25日

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効能又は効果、用法及び用量を追加

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の効能又は効果を追加

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の効能又は効果を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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

8年間：2018年1月19日～2026年1月18日

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*

10年間：2018年7月2日～2028年7月1日

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*

2019年6月18日～2026年1月18日（残余期間）

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

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

2020年12月25日～2026年1月18日（残余期間）

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*

10年間：2020年12月25日～2030年12月24日

＊希少疾病用医薬品

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リムパーザ® 錠100 mg	4291052F1027	4291052F1027	126069401	622606901
リムパーザ® 錠150 mg	4291052F2023	4291052F2023	126070001	622607001

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ．文 献

1. 引用文献

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2020 - March 11, 2020
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
2) Ledermann JA , et al. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi24-32.
(ML-2020-JP-0054)(PMID: 24078660)
3) 日本婦人科腫瘍学会：卵巣がん治療ガイドライン2015年版
4) Hanker LC, et al. Ann Oncol. 2012;23(10):2605-12. (ML-2020-JP-0055)
(PMID: 22910840)
5) Kuppen MCP, et al. Eur Urol Oncol. j.euo.2019.09.005 (. e-pub), 2019
(ML-2020-JP-0110) (PMID: 31601523)
6) Abida W, et al. JCO Precis Oncol. 2017;PO.17.00029.
(ML-2020-JP-0103) (PMID: 28825054)
7) Chung JH, et al. JCO Precis Oncol.2019;3:PO.18.00283. (ML-2020-JP-0113)
(PMID: 31218271)
8) Robinson D, et al. Cell. 2015;161(5):1215-28. (ML-2020-JP-0114)
(PMID: 26000489)
9) Ku SY, et al. Nat Rev Urol. 2019;16(11):645-54. (ML-2020-JP-0112)
(PMID: 31591549)
10) がんの統計編集委員会編：がんの統計 2019年版, 公益財団法人 がん研究振興財団. 2020年3月
11) 社内資料（日本人進行固形癌患者を対象としたオラパリブの国内第Ⅰ相試験）
(ML-2020-JP-0056)
12) Yonemori K, et.al. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;78(3):525-31.
(ML-2020-JP-0057) (PMID: 27422301)
13) 社内資料（錠剤のカプセル剤に対する相対バイオアベイラビリティ試験）
(ML-2020-JP-0058)
14) Mateo J, et al. Target Oncol. 2016;11(3):401-15. (ML-2020-JP-0032)
(PMID: 27169564)
15) 社内資料（*BRCA* 変異を有する白金製剤感受性再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験, 2017）(ML-2020-JP-0052)
16) Pujade-Lauraine E, et al. Lancet Oncol. 2017;18(9):1274-84. (ML-2020-JP-0022)
(PMID: 28754483)

17) 社内資料（白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験，2013及び2014）（ML-2020-JP-0053）
18) Ledermann J, et al. N Engl J Med. 2012;366:1382-92. (ML-2020-JP-0006) (PMID: 22452356)
19) 社内資料（*BRCA* 変異を有する進行卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験，2018）（ML-2020-JP-0092）
20) Moore K, et al. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-505. (ML-2020-JP-0088) (PMID: 30345884)
21) 社内資料（進行卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験，2019）（ML-2020-JP-0106）
22) Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med. 2019;381(25):2416-28. (ML-2020-JP-0096) (PMID: 31851799)
23) 社内資料（生殖細胞系列*BRCA* 変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験，2017）（ML-2020-JP-0081）
24) Robson M, et al. N Engl J Med. 2017;377(6):523-33. (ML-2020-JP-0021) (PMID: 28578601)
25) 社内資料（相同組換え修復関連遺伝子に変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験，2019）（ML-2020-JP-0107）
26) de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-102. (ML-2020-JP-0102) (PMID: 32343890)
27) 社内資料（生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異を有する転移性膵癌患者を対象としたオラパリブの海外第Ⅲ相試験，2019）（ML-2020-JP-0108）
28) Golan T, et al. N Engl J Med. 2019;381(4):317-27. (ML-2020-JP-0091) (PMID: 31157963)
29) Murai J, et al. Cancer Res. 2012;72(21):5588-99. (ML-2020-JP-0035) (PMID: 23118055)
30) Farmer H, et al. Nature. 2005;434(7035):917-21. (ML-2020-JP-0059) (PMID: 15829967)
31) Menear KA, et al. J Med Chem. 2008;51(20):6581-91. (ML-2020-JP-0050) (PMID: 18800822)
32) Oplustil O'Connor L, et al. Cancer Res. 2016;76(20):6084-94. (ML-2020-JP-0060) (PMID: 27550455)
33) Hottiger MO, et al. Trends Biochem Sci. 2010;35(4):208-19. (ML-2020-JP-0061) (PMID: 20106667)
34) Rulten SL, et al. Mol Cell. 2011;41(1):33-45. (ML-2020-JP-0062) (PMID: 21211721)

35) Jaspers JE, et al. Cancer Discov. 2013;3(1):68-81.（ML-2020-JP-0063）
（PMID: 23103855）
36) 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)（ML-2020-JP-0051）
37) 社内資料（各種腫瘍細胞株におけるオラパリブの増殖阻害作用［*in vitro* 試験］）（ML-2020-JP-0064）
38) 社内資料（オラパリブと白金製剤に対する感受性の相関関係［*in vitro* 及び*in vivo* 試験］）（ML-2020-JP-0065）
39) 社内資料（有効性及び薬力学的試験［*in vivo* 試験］）（ML-2020-JP-0066）
40) 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）（ML-2020-JP-0082）
41) Rottenberg S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(44):17079-84.
（ML-2020-JP-0067）（PMID: 18971340）
42) Hay T, et al. Cancer Res. 2009;69(9):3850-5.
（ML-2020-JP-0068）（PMID: 19383921）
43) 社内資料（白金製剤投与後のオラパリブ維持療法）（ML-2020-JP-0069）
44) 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）（ML-2020-JP-0037）
45) 社内資料（外国人固形癌患者における薬物動態）（ML-2020-JP-0070）
46) Plummer R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(4):723-9.
（ML-2020-JP-0025）（PMID: 26242220）
47) 社内資料（体内動態に及ぼす食事の影響）（ML-2020-JP-0071）
48) Dirix L, et al. Clin Ther. 2016;38(10):2286-99.（ML-2020-JP-0043）
（PMID: 27745744）
49) 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）（ML-2020-JP-0044）
50) 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）（ML-2020-JP-0045）
51) 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）（ML-2020-JP-0046）
52) 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）（ML-2020-JP-0047）
53) 社内資料（ベバシズマブ併用時のオラパリブの体内動態, 2019）（ML-2020-JP-0109）
54) 社内資料（母集団薬物動態解析）（ML-2020-JP-0072）
55) 社内資料（組織分布）（ML-2020-JP-0073）

56）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）（ML-2020-JP-0038）
57）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）（ML-2020-JP-0040）
58）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）（ML-2020-JP-0039）
59）社内資料（代謝物の薬理学的活性［*in vitro* 試験］）（ML-2020-JP-0074）
60）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）（ML-2020-JP-0048）
61）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）（ML-2020-JP-0049）
62）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）（ML-2020-JP-0041）
63）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）（ML-2020-JP-0042）
64）社内資料（遺伝毒性試験, 2017）（2018年1月19日承認、CTD2.6.6.4）（ML-2020-JP-0036）
65）社内資料（安全性薬理試験）（ML-2020-JP-0076）
66）社内資料（副次的薬理試験）（ML-2020-JP-0075）
67）社内資料（単回投与毒性試験）（ML-2020-JP-0077）
69）社内資料（反復投与毒性試験）（ML-2020-JP-0078）
69）社内資料（生殖発生毒性試験）（ML-2020-JP-0079）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

（1）外国における承認状況

オラパリブのカプセル剤は、2020年3月現在、欧州及び米国を含む世界60ヵ国以上で承認されている。

オラパリブの錠剤は、2018年10月現在、米国及び欧州において承認されている。

主要国のオラパリブ（カプセル剤）の承認状況

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

主要国のオラパリブ（錠剤）の承認状況

国名又は地域	販売名	販売会社名	承認年月日
米国	LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	2017年 8月17日
欧州	Lynparza 100 mg and 150 mg film-coated tablets	AstraZeneca AB	2018年 5月 8日

（2）外国における効能・効果及び用法・用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4.効能又は効果

〇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

〇*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

〇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

〇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

〇*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

〇*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

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。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。

米国における効能・効果及び用法・用量

LYNPARZA™ (olaparib) capsules, for oral use

効能・効果	(FDAが承認した検査により検出された) 病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列*BRCA* 遺伝子変異を有する進行卵巣癌で、少なくとも3レジメンの化学療法剤による治療歴を有する患者に単独投与する。
用法・用量	Lynparzaの推奨用量は400 mg (50 mgカプセル×8) 1日2回経口投与 (1日総投与量800 mg) である。食後及び空腹時のいずれでも投与可能である。Lynparzaの服薬漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用するよう指導すること。カプセル剤は咀嚼、溶解及び開封せず、そのまま飲み込むこと。カプセルに変形がみられたり、漏出のエビデンスが認められたりした場合にはカプセル剤を服用しないこと。

2018年9月

LYNPARZA® (olaparib) tablets , for oral use

効能・効果	1. *BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌の一次維持療法 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*遺伝子変異 (g*BRCA*m又はs*BRCA*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。 2. ベバシズマブ併用によるHRD陽性の進行卵巣癌の一次維持療法 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功又は部分奏功を示しており、かつ相同組換え修復不全 (又は欠損) (HRD) 陽性の状態、すなわち病的変異又は病的変異が疑われる*BRCA* 遺伝子変異及び／又はゲノム不安定性を有する成人患者の進行上皮性卵巣癌、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。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。 3. 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。 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生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌 病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異 (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。 5. 生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子陽性かつHER2陰性の転移性乳癌 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g*BRCA* 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の転移性乳癌の成人患者に投与する。ホルモン受容体 (HR) 陽性の乳癌患者の場合、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。 6. 生殖細胞系列の*BRCA* 遺伝子変異陽性の転移性膵癌の一次維持療法 病的変異又は病的変異が疑われるg*BRCA* 遺伝子変異を有する転移性膵癌で、白金系抗悪性腫瘍剤による初回化学療法開始後16週以降に病勢進行が見られ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。 7. HRR関連遺伝子変異陽性の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進行した、病的変異又は病的変異が疑われる生殖細胞系又は体細胞系列のHRR関連遺伝子変異を有する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	Lynparzaの推奨用量は300 mg （150 mg錠×2） 1日2回経口投与 （1日総投与量600 mg） である。食後及び空腹時のいずれでも投与可能である。Lynparzaの服薬漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用するよう指導すること。錠剤は咀嚼、粉砕、溶解、分割せず、そのまま飲み込むこと。

2020年12月

欧州における効能・効果及び用法・用量

Lynparza 50 mg hard capsules

効能・効果	白金製剤を含む化学療法に奏効 （完全奏効又は部分奏効） を示している*BRCA* 遺伝子変異 （生殖細胞系列及び／又は体細胞） 陽性の白金製剤感受性再発高異型度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者を対象に維持療法として単独投与する。
用法・用量	Lynparzaの推奨用量は400 mg （50 mgカプセル×8） 1日2回経口投与 （1日総投与量800 mg） である。食物がオラパリブの吸収に影響を及ぼすことから、患者は食後少なくとも1時間が経過してからLynparzaを服用し、服用後2時間は食事を控えることが望ましい。服薬漏れがあった場合、次回は予定時刻に通常量を服用する。

2020年11月

Lynparza 100 mg and 150 mg film-coated tablets

効能・効果	卵巣がん 以下に対し、単剤療法が適応となる: · 白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法終了後に奏功 （完全奏功又は部分奏功） を示している進行した （FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期） *BRCA1/2* 遺伝子変異 （生殖細胞系列及び／又は体細胞） 陽性の高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者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異型度上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌の成人患者を対象とした維持療法。 以下に対し、ベバシズマブの併用療法が適応となる: · ベバシズマブを併用した白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法終了後に奏功 （完全奏功又は部分奏功） を示し、かつ*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性及び／又はゲノム不安定性のいずれかで定義される相同組換え欠損 （HRD） 陽性状態の進行した （FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期） 高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の成人患者の維持療法。 乳癌 生殖細胞系列*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性、HER2陰性の局所進行又は転移性乳癌の成人患者に単独投与する。治療が適さない場合を除いて、（ネオ） アジュバント療法又は転移性疾患の治療としてアントラサイクリン系及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法によって治療されている患者。ホルモン受容体 （HR） 陽性乳癌患者の場合は、内分泌療法中又は内分泌療法終了後に病勢進行した、あるいは内分泌療法が適さないと考えられる患者。 膵腺癌 初回化学療法のレジメン内で最低16週間の白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に進行がみられない生殖細胞系*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。 前立腺癌 新規ホルモン剤を含む前治療後に病勢進行した*BRCA1/2* 遺伝子変異 （生殖細胞系列及び／又は体細胞） 陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌の成人患者を対象とした単剤療法。
用法・用量	単剤又はベバシズマブとの併用におけるLynparzaの推奨用量は300 mg （150 mg錠×2） 1日2回経口投与 （1日総投与量600 mg） である。100 mg錠は減量を行う場合に使用可能である。 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。

2020年11月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSmPC、オーストラリア分類とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の 添付文書 (2020年12月)	LYNPARZA® (olaparib) tablets , for oral use Pregnancy Risk Summary Based on findings in animals and its mechanism of action, 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. Apprise pregnant women of the potential hazard to the fetus and the potential risk for loss of the pregnancy. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4%; and the risk for spontaneous abortion is approximately 15-20% in clinically recognized pregnancies. Data *Animal Data* In a fertility and early embryonic development study in female rats, olaparib was administered orally for 14 days before mating through to Day 6 of pregnancy, which resulted in increased post-implantation loss at a dose level of 15 mg/kg/day (with maternal systemic exposures approximately 7% of the human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose). In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of 0.05 and 0.5 mg/kg/day olaparib during the period of organogenesis. A dose of 0.5 mg/kg/day (with maternal systemic exposures approximately 0.18% of human exposure (AUC_{0-24h}) at the recommended dose) caused embryo-fetal toxicities including increased post-implantation loss and major malformations of the eyes (anophthalmia, microphthalmia), vertebrae/ribs (extra rib or ossification center; fused or absent neural arches, ribs, and sternebrae), skull (fused exoccipital), and diaphragm (hernia). Additional abnormalities or variants included incomplete or absent ossification (vertebrae/sternebrae, ribs, limbs) and other findings in the vertebrae/sternebrae, pelvic girdle, lung, thymus, liver, ureter, and umbilical artery. Some findings noted above in the eyes, ribs, and ureter were observed at a dose of 0.05 mg/kg/day olaparib at lower incidence. 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. Females and Males of Reproductive Potential Pregnancy Testing Recommend pregnancy testing for females of reproductive potential prior to initiating treatment with Lynparza.

米国の 添付文書 (2020年12月) (続き)	<u>Contraception</u> *Females* Lynparza can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. 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.
欧州のSmPC (2020年11月)	Lynparza 100 mg and 150 mg film-coated tablets <u>Pregnancy</u> 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. 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. <u>Women of childbearing potential/contraception in females</u> 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. 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. For women with hormone dependent cancer, two non-hormonal contraceptive methods should be considered. <u>Contraception in males</u> 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. Male patients should not donate sperm during therapy and for 3 months after receiving the last dose of Lynparza. <u>Breast-feeding</u> 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.

欧州のSmPC (2020年11月) (続き)	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.
オーストラリアの分類：	D（2020年9月） オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy Category D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

（2）小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSmPCとは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の 添付文書 (2020年12月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of Lynparza have not been established in pediatric patients.
欧州のSmPC (2020年11月)	Paediatric population The safety and efficacy of Lynparza in children and adolescents have not been established. No data are available.

XⅢ. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

[癌腫共通]

・服薬手帳

[卵巣癌]

・リムパーザを服用される患者様とご家族へ（卵巣癌）

・卵巣がんについて知りたい方へ（卵巣癌）

[乳癌]

・リムパーザを服用される患者様とご家族へ（乳癌）

[前立腺癌]

・患者さんとご家族に知っておいていただきたいこと（前立腺癌）

[膵癌]

・服薬について（膵癌）

（アストラゼネカ株式会社ホ―ムページ MediChannel
https://med.astrazeneca.co.jp/index.html参照

IF580_06

X20IYAK023