

olaparib (JAN)

## オラパリブ

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

429

## 【基本電子添文】 リムパーザ錠2024年11月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《リムパーザ錠 100・150mg 2018.01.19承認》  
リムパーザ Lynparza 錠100・150mg (アストラゼネカ)

【組成】 [錠剤]：1錠中100mg, 150mg

【効能・効果】 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 ②BRCA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 ③相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法後の維持療法 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 ⑤BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 ⑥BRCA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 ⑦BRCA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 ⑧ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法後の維持療法

**効能関連注意** ①白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 ①a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 ①b臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間 (PFI) 等について、臨床成績の項の内容を熟知し、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 (臨床成績①a①b参照) ②BRCA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 ②a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 ②b承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>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 ②c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、臨床成績の項の内容を熟知し、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 (臨床成績②a参照) ③相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法後の維持療法 ③a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ペバシズマブ (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 ③b承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>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 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 ④a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 ④b承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>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 ⑤BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 ⑤a本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない ⑤b臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う (臨床成績⑤参照) ⑥承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>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 ⑥BRCA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 ⑥a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 ⑥b承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>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 ⑥c臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う (臨床成績⑥a⑥b参照) ⑦BRCA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 ⑦a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 ⑦b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 ⑦c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、臨床成績の項の内容を熟知し、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 (臨床成績⑦参照) ⑧承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>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 ⑧ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法後の維持療法 ⑧aデュルバルマブ (遺伝子組換え) 及び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 ⑧b十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、pMMRが確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>※</sup>を用いる。<sup>※</sup>：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、PMDAのウェブサイトから入手可能である

【用法・用量】 オラパリブとして 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、BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の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：1回300mgを1日2回経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ②相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法後の維持療法：ペバシズマブ (遺伝子組換え) との併用において、1回300mgを1日2回経口投与。なお、患者の状態により適宜減量 ③がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法：1回300mgを1日2回経口投与。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量 ④BRCA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：1回300mgを1日2回経口投与。他の薬剤と併用する場合は、アピラテロン酢酸エステル及びプレドニゾンと併用する。なお、患者の状態により適宜減量 ⑤ミスマッチ修復機能

正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法：デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、1回300mgを1日2回経口投与。なお、患者の状態により適宜減量

**用法関連注意** ①効能共通 ②100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しない ③投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止する  
《副作用発現時の用量調節基準》

副作用	程度※	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade 3又は4の場合	ヘモグロビン値 $\geq$ 9g/dLに回復するまで最大4週間休薬	・1回目の再開の場合、減量せずに投与 ・2回目の再開の場合、1回250mgを1日2回で投与 ・3回目の再開の場合、1回200mgを1日2回で投与
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	
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	
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬	減量せずに投与
	Grade 3又は4の場合	中止	再開しない
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の赤芽球癆	全Grade	本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）を中止	再開しない
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全Grade	本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）を中止	再開しない
前記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬	減量せずに投与

※：GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる

②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：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 ③BRCA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 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 ⑤投与開始後2年を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、中止する ⑥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投与開始後2年を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、中止する ⑧ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、臨床成績の項の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解した上で投与する（臨床成績③参照） ⑨BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 ⑩他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ⑪内分泌療法剤との併用の必要性について、臨床成績の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断する（臨床成績⑤参照） ⑫BRCA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 ⑬アピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治

療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない ⑭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 ⑮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

**【警告】** 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。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

**【禁忌】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【重要な基本的注意】** 骨髄抑制が現れることがあるので、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（重大な副作用④参照） **【特定背景関連注意】** ①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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度の腎機能障害又は末期腎不全〔クレアチニンクリアランス（CrCL）：30mL/min以下〕患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥⑬参照） ②肝機能障害患者 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（薬物動態⑥⑬参照） ③生殖能を有する者 ④妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する。また、妊娠中に本剤を投与するか、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（特定背景関連注意④、その他の注意②参照） ⑤男性には、投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明する（その他の注意②参照） ⑥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。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（特定背景関連注意③⑬参照） ⑦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。本剤の乳汁中への移行は不明である ⑧小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では、生理機能が低下している

**【相互作用】** 主にCYP3Aにより代謝される（薬物動態④参照）

併用注意

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 ・ペラバミル等 (薬物動態⑦⑬参照)	副作用の発現率及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。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	
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 (薬物動態⑦⑧参照)	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**骨髄抑制**：貧血 (30.2%)、好中球減少 (13.7%)、白血球減少 (12.0%)、リンパ球減少 (7.0%)、血小板減少 (6.8%) 等が現れることがある (重要な基本的注意参照) ③**間質性肺疾患** (0.7%) ④**静脈血栓塞栓症**：肺塞栓症 (0.4%)、深部静脈血栓症 (0.1%) 等の静脈血栓塞栓症が現れることがある ⑤**感染症**：肺炎 (0.4%) 等の重篤な感染症が現れることがある ⑥**赤芽球癆** (1.6%) ※：本剤とデュルバルマブ (遺伝子組換え) との併用において、赤芽球癆が現れることがある ⑦**溶血性貧血** (1.6%) ※：本剤とデュルバルマブ (遺伝子組換え) との併用において、溶血性貧血が現れることがある。 ※：発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験 (DUO-E試験) における、本剤及びデュルバルマブ (遺伝子組換え) 併用投与時から集計した

## ② その他の副作用

	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎、結節性紅斑	血管性浮腫
精神神経系		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
消化器	悪心 (47.4%)、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 (36.6%)			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積 (MCV) 増加	

【その他の注意】 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 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 (特定背景関連注意③④⑤参照) 【取扱い上の注意】 防湿のためPTP包装のまま保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：4年 【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

【薬物動態】 ①血中濃度 (日本人) ②単回投与：固形癌患者 (7例) に300mgを単回経口投与時の血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次のとおり〔算術平均値 ± 標準偏差,  $t_{max}$  は中央値 (範囲)]。  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ): 8.14 ± 2.91,  $t_{max}$  (h): 1.98 (1.00~3.00), AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ): 54.4 ± 37.5,  $t_{1/2}$  (h): 9.43 ± 2.86 ③反復投与：固形癌患者に200mg (承認用法・用量は300mgの1日2回投与) 及び300mgを1日2回反復経口投与時の第15日目における血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次のとおり〔算術平均値 ± 標準偏差,  $t_{max}$  は中央値 (範囲)]。また、300mg投与時におけるAUC ( $0_{-12}$  h) の累積係数は約1.8 ④200mg (3例):  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ): 8.16 ± 3.34,  $t_{max}$  (h): 1.50 (1.00~3.00), AUC $_{0-12}$  h ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ): 41.1 ± 20.9 ⑤300mg (6例):  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ): 8.86 ± 3.14,  $t_{max}$  (h): 3.00 (1.50~3.93), AUC $_{0-12}$  h ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ): 61.9 ± 40.5 ⑥吸収 食事の影響 (外国人データ): 固形癌患者 (56例) に300mgを食後投与時、空腹時投与と比較して、 $C_{max}$  は21% (90%信頼区間: 14%~28%) 低下し、AUCは8% (90%信頼区間: 1%~16%) 増加 ⑦分布 (*in vitro*試験成績): 血漿蛋白結合率はヒトでの $C_{max}$  付近 (10  $\mu\text{g/mL}$ ) で82%。主要な結合蛋白は血清アルブミンであり (結合率: 56%),  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質との結合率は10  $\mu\text{g/mL}$  で29% ⑧代謝 ⑨*in vitro*試験から、主代謝酵素はCYP3A4/5であることが示された ⑩固形癌患者に $^{14}\text{C}$ -標識体100mgをカプセル剤 (カプセル剤は本邦未承認) で単回経口投与12時間後までの血漿中において主成分は本剤であった (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 (尿及び糞便中放射能のそれぞれ5~6%) (外国人データ) (相互作用参照) ⑪排泄 (外国人データ): 固形癌患者に $^{14}\text{C}$ -標識体100mgをカプセル剤 (カプセル剤は本邦未承認) で単回経口投与後7日間投与放射能の44%が尿中に、42%が糞便中に主に代謝物として排泄。未変化体の尿中排泄率は15% ⑫特定の背景を有する患者 (外国人データ) ⑬肝機能障害のある患者: 肝機能の正常な固形癌患者並びに軽度 (Child-Pugh分類A) 又は中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与。軽度肝機能障害者 (9例) では肝機能正常者 (13例) に比べ本剤の $C_{max}$  は13% (90%信頼区間: -18%~56%), AUCは15% (-28%~83%) 高値を示した。中等度肝機能障害者 (8例) では肝機能正常者 (13例) に比べ本剤の $C_{max}$  は13% (90%信頼区間: -22%~37%) 低値を示したが、AUCは8% (-34%~74%) 高値を示した。軽度及び中等度の肝機能障害により臨床問題となる影響は認められなかった (特定背景関連注意⑭参照) ⑮腎機能障害のある患者: 腎機能の正常な固形癌患者並びに軽度 (CrCL: 51~80mL/min) 又は中等度 (CrCL: 31~50mL/min) の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤300mgを単回経口投与。軽度腎機能障害者 (13例) では腎機能正常者 (12例) に比べ $C_{max}$  は15% (90%信頼区間: 4%~27%), AUCは24% (6%~47%) 高値を示した。中等度腎機能障害者 (13例) では、腎機能正常者 (12例) に比べ $C_{max}$  は26% (90%信頼区間: 6%~

48%), AUCは44% (90%信頼区間: 10%~89%) 高値を示した (特定背景関連注意①参照) ⑦薬物相互作用 ⑧イトラコナゾール: 固形癌患者 (57例) に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回7日間投与し、投与5日目に本剤100mg (承認用法・用量は300mgの1日2回投与) を併用投与時、本剤の $C_{max}$ は1.4倍 (90%信頼区間: 1.3~1.5倍) に増加し、AUCは2.7倍 (90%信頼区間: 2.4~3.0倍) に増加 (外国人データ)。また、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤100mgと弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミンとの併用では本剤の $C_{max}$ 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本剤の $C_{max}$ 及びAUC ( $0_{-t}$ ) はそれぞれ平均1.14倍及び2.21倍増加と推定 (相互作用参照) ⑨リファンピシン (外国人データ): 固形癌患者 (22例) に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回13日間投与し、投与10日目に本剤300mgを併用投与時、本剤の $C_{max}$ は71% (90%信頼区間: 67%~76%), AUCは87% (90%信頼区間: 84%~89%) 低下 (相互作用参照) ⑩その他 ⑪本剤はCYP3Aに対し阻害作用を示し、CYP2B6に対し誘導作用を示した (*in vitro*試験成績) ⑫本剤はUDPグルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1に対し阻害作用を示した (*in vitro*試験成績) ⑬固形癌患者 (76例) を対象に、本剤300mgとタモキシフェン (20mg1日1回)、アナストロゾール (1mg1日1回) 又はレトロゾール (2.5mg1日1回) との併用投与時 (例数はそれぞれ29例, 22例及び25例)、臨床問題となる相互作用は認められなかった (外国人データ) ⑭本剤はP-糖蛋白質 (P-gp) の基質。また、本剤はP-gp, OATP1B1, OCT1及びMATE1を阻害 (*in vitro*試験成績) 【臨床成績】 (無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線については添付文書参照) 有効性及び安全性に関する試験 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 ②国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO2試験): BRCA遺伝子変異陽性で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性 [PFI (platinum free interval) が6ヵ月以上] かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効 (画像診断による完全奏効又は部分奏効) が維持されている再発高異型度漿液性卵巣癌 (原発性腹膜癌及び卵管癌を含む) 又は再発高異型度類内膜卵巣癌患者295例 (本剤群196例, プラセボ群99例, うち日本人は本剤群8例, プラセボ群6例) を対象に、本剤 (錠剤) 300mg 1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験を実施 ③主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.30, 95%信頼区間0.22~0.41,  $p < 0.0001$ )。無増悪生存期間の中央値は本剤群で19.1ヵ月、プラセボ群で5.5ヵ月 (2016年9月19日データカットオフ)。無作為割付けからの期間 (月) 別のat risk数 (本剤群, プラセボ群の順) は、0月 (196, 99), 3月 (182, 70), 6月 (156, 37), 9月 (134, 22), 12月 (118, 18), 15月 (104, 17), 18月 (89, 14), 21月 (82, 12), 24月 (32, 7), 27月 (29, 6), 30月 (3, 0), 33月 (2, 0), 36月 (0, 0) ④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%) (2016年9月19日データカットオフ) ⑤海外第Ⅱ相試験

(D0810C00019試験): 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による少なくとも2回以上の治療歴があり、白金系抗悪性腫瘍剤感受性 [PFI (platinum free interval) が6ヵ月以上] かつ直近の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効 (画像診断による完全奏効又は部分奏効) が維持されている再発漿液性卵巣癌 (原発性腹膜癌及び卵管癌を含む) 患者265例 (本剤群136例, プラセボ群129例) を対象に、本剤 (カプセル剤) 400mg (承認用法・用量は錠剤300mgの1日2回投与) 1日2回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅱ相試験を実施 ⑥主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、プラセボに対する本剤の優越性の評価で事前に設定した有効性判断基準を満たした [ハザード比0.35, 95%信頼区間0.25~0.49,  $p < 0.00001$  (両側)]。無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.4ヵ月、プラセボ群で4.8ヵ月 (2010年6月30日データカットオフ)。無作為割付けからの期間 (月) 別のat risk数 (本剤群, プラセボ群の順) は、0月 (136, 129), 3月 (106, 72), 6月 (53, 24), 9月 (24, 7), 12月 (7, 1), 15月 (0, 0) ⑦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%) (2016年5月9日データカットオフ) ⑧BRCA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 国際共同第Ⅲ相試験 (SOLO1試験): BRCA遺伝子変異陽性 (病的変異又は病的変異疑い) で、新たに進行卵巣癌 (FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期) と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法<sup>※1</sup>で奏効 (画像診断による完全奏効又は部分奏効) が維持されている高異型度漿液性又は高異型度類内膜卵巣癌 (原発性腹膜癌及び卵管癌を含む) 患者391例 (本剤群260例, プラセボ群131例, うち日本人は本剤群11例, プラセボ群3例) を対象に、本剤 (錠剤) 300mg 1日2回投与<sup>※2</sup>の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験を実施。<sup>※1</sup>: 初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ (遺伝子組換え) の投与を受けた患者は除外。<sup>※2</sup>: 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。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中止し、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年後以降も継続可能とした ⑨主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した [ハザード比0.30, 95%信頼区間0.23~0.41,  $p < 0.0001$  (両側)]。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8ヵ月 (2018年5月17日データカットオフ)。無作為割付けからの期間 (月) 別のat risk数 (本剤群, プラセボ群の順) は、0月 (260, 131), 3月 (240, 118), 6月 (229, 103), 9月 (221, 82), 12月 (212, 65), 15月 (201, 56), 18月 (194, 53), 21月 (184, 47), 24月 (172, 41), 27月 (149, 39), 30月 (138, 38), 33月 (133, 31), 36月 (111, 28), 39月 (88, 22), 42月 (45, 6), 45月 (36, 5), 48月 (4, 1), 51月 (3, 0), 54月 (0, 0), 57月 (0, 0), 60月 (0, 0) ⑩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%) (2018年5月17日データカットオフ) ⑪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 国際共同第Ⅲ相試験（PAOLA-1試験）：新たに進行卵巣癌（FIGO進行期分類Ⅲ期又はⅣ期）と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブによる初回化学療法<sup>※3</sup>で奏効（画像診断による無病状態、完全奏効又は部分奏効）が維持されている高異型漿液性又は類内膜卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者806例（本剤/ベバシズマブ群537例、プラセボ/ベバシズマブ群269例、うち日本人は本剤/ベバシズマブ群15例、プラセボ/ベバシズマブ群9例）を対象に、本剤（錠剤）300mg 1日2回及びベバシズマブ併用投与<sup>※4</sup>の有効性及び安全性をプラセボ及びベバシズマブ併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験を実施。<sup>※3</sup>：白金系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与が6～9サイクル行われ、少なくとも最後の3サイクルはベバシズマブも併用投与された患者を対象とした。<sup>※4</sup>：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。治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。ベバシズマブは、無作為化前と無作為化後の合計で15ヵ月間まで投与可能とした ①主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤/ベバシズマブ群はプラセボ/ベバシズマブ群に対し統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比0.59, 95%信頼区間0.49～0.72,  $p < 0.0001$ （両側）〕（2019年3月22日データカットオフ）。無作為化割付けからの期間（月）別のat risk数（本剤/ベバシズマブ群、プラセボ/ベバシズマブ群の順）は、0月（255, 132）、3月（252, 128）、6月（242, 117）、9月（236, 103）、12月（223, 91）、15月（213, 79）、18月（169, 54）、21月（155, 44）、24月（103, 28）、27月（85, 18）、30月（46, 8）、33月（29, 5）、36月（11, 1）、39月（3, 1）、42月（0, 0） ②腫瘍検体が入手可能であった755例のうち664例において相同組換え修復欠損に関する検査結果が得られ、探索的に実施された陽性・陰性<sup>※5</sup>別の解析結果は次表のとおり。<sup>※5</sup>：Myriad社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査により、ゲノム不安定性スコア（GIS）が42以上、又はBRCA遺伝子変異陽性の場合に陽性と判定

《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（ヵ月） [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例）	37.2 [36.0, -]	0.33 [0.25, 0.45]
	プラセボ/ベバシズマブ群（132例）	17.7 [15.8, 19.9]	
陰性	本剤/ベバシズマブ群（192例）	16.6 [14.9, 18.0]	1.00 [0.75, 1.35]
	プラセボ/ベバシズマブ群（85例）	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

③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%）（2019年3月22日データカットオフ） 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 国際共同第Ⅲ相試験（OlympiAD試験）：生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤（禁忌でない場合）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者302例（本剤群205例、化学療法群97例、うち日本人は本剤群15例、化学療法群9例）を対象に、本剤300mg 1日2回投与の有効性及び安全性を、医師が選択した化学療法（カベンタピン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかを選択）と比較する非盲検無作為化多施設共同第Ⅲ相試験を実施 ①主要評価項目である盲検下での独立中央評価に基づく無増悪生存期間において、本剤は医師が選択した化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比0.58, 95%信頼区間0.43～0.80,  $p = 0.0009$ （両側）〕。無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.0ヵ月、化学療法群で4.2ヵ月（2016年12月9日データカットオフ）。追跡期間（月）別のat risk数（本剤群、化学療法群の順）は、0月（205, 97）、1月（201, 88）、2月（177, 63）、3月（159, 46）、4月（154, 44）、5月（129, 29）、6月（107, 25）、7月（100, 24）、8月（94, 21）、9月（73, 13）、10月（69, 11）、11月（61, 11）、12月（40, 8）、13月（36, 7）、14月（23, 4）、15月（21, 4）、16月（21, 4）、17月（11, 1）、18月（11, 1）、19月（11, 1）、20月（4, 1）、21月（3, 1）、22月（3, 1）、23月（2, 1）、24月（2, 1）、25月（1, 0）、26月（1, 0）、27月（1, 0）、28月（0, 0） ②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%）（2017年9月25日データカットオフ） ③BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 国際共同第Ⅲ相試験（OlympiA試験）：術前又は術後化学療法<sup>※6</sup>歴のある生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつHER2陰性で再発高リスク<sup>※7</sup>の乳癌患者<sup>※8</sup>1,836例（本剤群921例、プラセボ群915例、うち日本人は本剤群64例、プラセボ群76例）を対象として、本剤（錠剤）300mg 1日2回投与の術後薬物療法としての有効性及び安全性を、プラセボと比較する無作為化二重盲検多施設共同第Ⅲ相試験を実施。本剤又はプラセボは最長1年間、又は疾患の再発若しくは許容できない毒性が認められるまで投与された。また、エストロゲン受容体（ER）及び/又はプロゲステロン受容体（PgR）陽性患者の場合、診療ガイドラインに従い、内分泌療法が併用された。<sup>※6</sup>：アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤若しくはタキサン系抗悪性腫瘍剤、又はその両剤を含む術前又は術後化学療法が少なくとも6サイクル実施された患者が対象とされた。<sup>※7</sup>：次の①又は②に該当する患者が再発高リスクの患者と定義された ①術前化学療法歴のある場合（1）乳房及び/又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があるER及びPgR陰性かつHER2陰性乳癌患者（トリプルネガティブ乳癌患者）（2）乳房及び/又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり、CPS+EGスコア（臨床病期 [CS], ERの発現状態 [E], 核グレード [G] 及び治療後の病理学的病期 [PS]－疾患スコア評価システム）が3以上であるER及び/又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者 ②術後化学療法歴のある場合（1）腋窩リンパ節転移陽性（ $\geq$ pN1, 腫瘍径は問わない）又は腋窩リンパ節転移陰性（pN0）であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが2cmを超える（ $\geq$ pT2）トリプルネガティブ乳癌患者（2）病理学的に確

認した陽性リンパ節が4個以上あるER及び/又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。<sup>※8</sup>：次に該当する患者が対象とされた

⑦乳房温存手術が施行された場合には、乳房に対する放射線療法が実施された患者 ⑧腋窩のセンチネルリンパ節転移陽性の場合には、腋窩リンパ節郭清術又は腋窩への放射線療法が実施された患者 ⑨放射線療法が実施された場合には、放射線療法終了後の患者 ⑩主要評価項目である治験担当医師判定による浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS) において、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.581, 95%信頼区間0.455~0.737,  $p=0.0000073$ )。2年IDFS率は本剤群で89.2%, プラセボ群で81.5% (2020年3月27日データカットオフ)。浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照, 無作為割付からの期間 (月) 別の評価症例数 (本剤群, プラセボ群の順) は, 0月 (921, 915), 6月 (820, 807), 12月 (737, 732), 18月 (607, 585), 24月 (477, 452), 30月 (361, 353), 36月 (276, 256), 42月 (183, 173), 48月 (108, 101), 54月 (55, 49), 60月 (15, 12) ⑪本剤が投与された911例 (日本人64例を含む) 中836例 (91.8%) に有害事象が認められ, 主な有害事象は, 悪心519例 (57.0%), 疲労366例 (40.2%), 貧血215例 (23.6%), 嘔吐206例 (22.6%) (2021年7月12日データカットオフ) ⑫BRCA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 ⑬国際共同第Ⅲ相試験 (PROfound試験) : アピラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性<sup>※9</sup>の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者387例 (本剤群256例, 対照群131例, うち日本人は本剤群34例, 対照群23例) を対象に, 本剤 (錠剤) 300mg 1日2回投与の有効性及び安全性を, 治験担当医師が選択した治療 (エンザルタミド又はアピラテロン酢酸エステル) と比較する無作為化非盲検多施設共同第Ⅲ相試験を実施。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。<sup>※9</sup> : コホートAではBRCA1, BRCA2又はATM遺伝子に変異を有する患者, コホートBではBARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, 又はRAD54L) に変異を有する患者を対象 ⑭(1)主要評価項目であるコホートAにおける盲検下での独立中央評価による画像診断に基づく無増悪生存期間において, 本剤群は, 対照群に対し統計学的に有意な延長を示した [ハザード比0.34, 95%信頼区間0.25~0.47,  $p<0.0001$  (両側)] (2019年6月4日データカットオフ)。無作為割付からの期間 (月) 別のat risk数 (本剤群, 対照群の順) は, 0月 (102, 58), 1月 (93, 56), 2月 (87, 30), 3月 (83, 27), 4月 (78, 10), 5月 (77, 10), 6月 (67, 6), 7月 (66, 5), 8月 (48, 4), 9月 (45, 3), 10月 (36, 1), 11月 (33, 1), 12月 (23, 1), 13月 (22, 0), 14月 (16, 0), 15月 (8, 0), 16月 (8, 0), 17月 (2, 0), 18月 (2, 0), 19月 (0, 0), 20月 (0, 0), 21月 (0, 0) (2)探索的に実施されたBRCA1, BRCA2, ATM遺伝子変異別 (該当する遺伝子変異のみが認められた患者集団) 及びBRCA遺伝子変異陽性集団 (少なくともBRCA1又はBRCA2遺伝子変異が認められた患者集団) の解析結果はそれぞれ次表のとおり

《BRCA1, BRCA2, ATM遺伝子変異別の画像診断に基づく無増悪生存期間 (単一の相同組換え修復関連遺伝子変異を有する患者集団, 盲検下での独立中央評価)》

遺伝子変異	本剤群 (例数) 中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	対照群 (例数) 中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>*</sup>
BRCA1	8例 2.07 [1.38, 5.52]	5例 1.84 [1.71, 3.71]	0.41 [0.13, 1.39]
BRCA2	81例 10.84 [9.17, 13.08]	47例 3.48 [1.74, 3.65]	0.21 [0.13, 0.32]
ATM	62例 5.36 [3.61, 6.21]	24例 4.70 [1.84, 7.26]	1.04 [0.61, 1.87]

<sup>\*</sup> : 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  
《BRCA遺伝子変異陽性集団における画像診断に基づく無増悪生存期間 (最大解析対象集団, 盲検下での独立中央評価)》

	イベント数 (%)	中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>*</sup>
本剤群 (102例)	62 (60.8)	9.79 [7.62, 11.30]	0.22 [0.15, 0.32]
対照群 (58例)	51 (87.9)	2.96 [1.81, 3.55]	

<sup>\*</sup> : 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

⑮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%) (2019年6月4日データカットオフ) ⑯国際共同第Ⅲ相試験 (PROpel試験) : 遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) に対する薬物療法歴のない<sup>\*1</sup>mCRPC患者796例 (本剤群399例, 対照群397例, うち日本人は本剤群36例, 対照群41例) を対象として, 本剤300mg 1日2回とアピラテロン酢酸エステル1,000mg 1日1回<sup>\*2</sup>併用投与の有効性及び安全性を, プラセボ1日2回とアピラテロン酢酸エステル1,000mg 1日1回併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験を実施。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。<sup>\*1</sup> : 無作為割付け4週間前までのピカルタミド, フルタミド等の抗アンドロゲン剤の使用は許容された。また, mCRPCとなる前のエンザルタミド, アバルタミド, 又はダロルタミドの使用については, それらの治療中に病勢進行がなく, 無作為割付け12ヵ月間以上に投与が終了している場合に限り許容された。限局性前立腺癌に対する術前・術後薬物療法中及び遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌におけるドセタキセルの使用は, それらの治療中又は治療直後に治療無効又は病勢進行の徴候が認められていなければ許容された。<sup>\*2</sup> : アピラテロン酢酸エステルは, プレドニゾン又はprednisone (国内未承認) (いずれも5mg 1日2回経口投与) と併用された ⑰(1)主要評価項目である治験担当医師の評価による画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS) において, 本剤群は, プラセボ群に対して統計学的に有意な延長を示した [ハザード比0.66, 95%信頼区間0.54~0.81,  $p<0.0001$  (両側)]。rPFSの中央値は本剤群で24.8ヵ月, プラセボ群で16.6ヵ月 (2021年7月30日データカットオフ)。無作為割付からの期間 (月) 別のat risk数 (本剤/アピラテロン群, プラセボ/アピラテロン群の順) は, 0月 (47, 38), 2月 (44, 33), 4月 (43, 29), 6月 (40, 22), 8月 (40, 20), 10月 (38, 16), 12月

(36, 13), 14月 (33, 11), 16月 (32, 10), 18月 (27, 7), 20月 (16, 6), 22月 (14, 6), 24月 (7, 2), 26月 (5, 0), 28月 (0, 0) (2)探索的に実施されたBRCA遺伝子 (BRCA1又はBRCA2遺伝子) 変異の有無別のrPFS (治験担当医師による評価) 及び全生存期間 (OS) の解析結果はそれぞれ次表のとおり (2021年7月30日データカットオフ)

	遺伝子変異	投与群 (例数)	中央値 (ヵ月) [95%信頼区間]	ハザード比 #1 [95%信頼区間]
rPFS	BRCA陽性#2	本剤群 (47例)	- [-, -]	0.23
		プラセボ群 (38例)	8.4 [5.5, 14.8]	[0.12, 0.43]
	BRCA陰性#3	本剤群 (214例)	21.9 [16.6, 25.2]	0.86
		プラセボ群 (213例)	16.7 [13.8, 19.4]	[0.66, 1.12]
OS	BRCA陽性#2	本剤群 (47例)	- [-, -]	0.39
		プラセボ群 (38例)	23.6 [17.8, -]	[0.16, 0.86]
	BRCA陰性#3	本剤群 (214例)	- [-, -]	1.10
		プラセボ群 (213例)	- [-, -]	[0.78, 1.57]

- : 推定不可。#1: 投与群, BRCA遺伝子変異の有無, 投与群とBRCA遺伝子変異の有無との交互作用項を含めた非層別Cox比例ハザードモデルにより算出。#2: 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方においてBRCA遺伝子変異陽性の患者。

#3: 腫瘍組織検体及び血漿検体の両方においてBRCA遺伝子変異陰性の患者

①本剤が投与された398例 (日本人36例を含む) 中387例 (97.2%) に有害事象が認められ, 主な有害事象は, 貧血181例 (45.5%), 悪心112例 (28.1%), 疲労111例 (27.9%) (2021年7月30日データカットオフ) ⑦BRCA遺伝子変異陽性の治療切除不能な膀胱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 海外第III相試験 (POLO試験): 生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異陽性 (病的変異又は病的変異疑い) で, 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が16週間以上継続された後, 疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膀胱癌患者154例 (本剤群92例, プラセボ群62例) を対象に, 本剤 (錠剤) 300mg 1日2回投与の維持療法における有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施 ⑧主要評価項目である盲検下での独立中央評価による無増悪生存期間において, 本剤はプラセボと比較して統計学的に有意な延長を示した [ハザード比0.53, 95%信頼区間0.35~0.82, p=0.0038 (両側), 中央値: 本剤群7.4ヵ月, プラセボ群3.8ヵ月] (2019年1月15日データカットオフ)。無作為割付けからの期間 (月) 別のat risk数 (本剤群, プラセボ群の順) は, 0月 (92, 62), 2月 (69, 39), 4月 (50, 23), 6月 (41, 10), 8月 (34, 6), 10月 (24, 6), 12月 (18, 4), 14月 (17, 4), 16月 (14, 4), 18月 (10, 2), 20月 (10, 2), 22月 (8, 2), 24月 (8, 2), 26月 (7, 1), 28月 (5, 1), 30月 (3, 0), 32月 (3, -), 34月 (3, -), 36月 (3, -), 38月 (2, -), 40月 (1, -), 42月 (1, -), 44月 (1, -), 46月 (0, -), 48月 (-, -), 50月 (-, -) ⑨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%) (2019年1月15日データカットオフ) ⑩ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・

再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法後の維持療法 国際共同第III相試験 (DUO-E試験): 化学療法歴のない※1進行・再発※2の子宮体癌患者※3718例を対象に, 次の(1)及び(2)の有効性及び安全性を, (3)と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施。(1)~(3)の用法・用量等は次表のとおり。※1: 術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には, 抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が12ヵ月間以上の患者が対象。※2: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 分類 (2009年版) III期のうち, 手術又は生検後にRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変が認められた患者, FIGO分類 (2009年版) IV期の患者 (手術又は生検後の残存病変の有無は問わない), 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者のいずれかに該当する患者が対象。※3: 組織型は問わず, 病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象 (癌肉腫は組入れ可能とし, 子宮肉腫は組入れ不可)

投与群	化学療法併用期	維持療法期
(1)本剤/デュルバルマブ/化学療法群 [239例 (うち日本人26例)]	CBDCA及びPTX★1, ★2との併用で, デュルバルマブ1,120mgをQ3Wで静注★3	・デュルバルマブ 1,500mgをQ4Wで静注 ・本剤300mgをBID経口投与
(2)デュルバルマブ/化学療法群 [238例 (うち日本人30例)]	CBDCA及びPTX★1, ★2との併用で, デュルバルマブ1,120mgをQ3Wで静注★3	・デュルバルマブ 1,500mgをQ4Wで静注 ・本剤のプラセボをBID経口投与
(3)化学療法群 [241例 (うち日本人32例)]	CBDCA及びPTX★1, ★2との併用で, デュルバルマブのプラセボをQ3Wで静注★3	・デュルバルマブのプラセボをQ4Wで静注 ・本剤のプラセボをBID経口投与

BID: 1日2回。CBDCA: カルボプラチン。PTX: パクリタキセル。Q3W: 3週間間隔。Q4W: 4週間間隔。★1: CBDCA AUC 5又は6mg・min/mL相当量及びPTX 175mg/m<sup>2</sup>をQ3Wで静注。★2: CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合には, CBDCAをシスプラチンに, 及びPTXをパクリタキセル (アルブミン懸濁型) 又はドセタキセル水和物に変更することが可能。★3: 最大6回投与

⑨主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において, 本剤/デュルバルマブ/化学療法群及びデュルバルマブ/化学療法群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示した (化学療法群に対する本剤/デュルバルマブ/化学療法群のハザード比0.55, 95%信頼区間0.43~0.69, p<0.0001 [両側], 中央値: 本剤/デュルバルマブ/化学療法群15.1ヵ月, 化学療法群9.6ヵ月。化学療法群に対するデュルバルマブ/化学療法群のハザード比0.71, 95%信頼区間0.57~0.89, p=0.003 [両側], 中央値: デュルバルマブ/化学療法群10.2ヵ月, 化学療法群9.6ヵ月)。(2023年4月12日データカットオフ) ⑩pMMRの患者集団及びミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) の患者集団における無増悪生存期間は次表のとおり

《pMMRの患者集団 (治験担当医師判定, RECIST ver.1.1, 2023年4月12日データカットオフ)》

	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間] ※1, ※3	ハザード比 [95%信頼区間] ※2, ※3
本剤/デュルバルマブ/化学療法群 (191例)	15.0 [12.4, 18.0]	0.57 [0.44, 0.73]	0.76 [0.59, 0.99]

デュルバルマブ/化学療法群 (192例)	9.9 [9.4, 12.5]	0.77 [0.60, 0.97]	該当なし
化学療法群 (192例)	9.7 [9.2, 10.1]	該当なし	該当なし

※1：化学療法群との比較。※2：デュルバルマブ/化学療法群との比較。※3：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出  
 《dMMRの患者集団（治験担当医師判定，RECIST ver.1.1，2023年4月12日データカットオフ）》

	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95%信頼区間] ※1, ※3	ハザード比 [95%信頼区間] ※2, ※3
本剤/デュルバルマブ/化学療法群 (48例)	31.8 [12.4, 未達]	0.41 [0.21, 0.75]	0.97 [0.49, 1.98]
デュルバルマブ/化学療法群 (46例)	未達 [未達, 未達]	0.42 [0.22, 0.80]	該当なし
化学療法群 (49例)	7.0 [6.7, 14.8]	該当なし	該当なし

※1：化学療法群との比較。※2：デュルバルマブ/化学療法群との比較。※3：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出  
 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（pMMRの患者集団，治験担当医師判定）は電子添文参照，無作為割付けからの期間別Number of patients at risk（本剤/デュルバルマブ/化学療法群，デュルバルマブ/化学療法群，化学療法群の順）は，0月（191, 192, 192），1月（185, 186, 184），2月（183, 182, 178），3月（168, 174, 172），4月（164, 169, 170），5月（159, 159, 163），6月（157, 152, 156），7月（141, 128, 126），8月（134, 113, 113），9月（132, 107, 108），10月（114, 83, 77），11月（109, 81, 76），12月（107, 79, 73），13月（77, 53, 44），14月（75, 53, 40），15月（72, 50, 37），16月（46, 36, 25），17月（46, 36, 25），18月（35, 31, 21），19月（32, 27, 13），20月（31, 27, 13），21月（20, 17, 8），22月（19, 15, 7），23月（19, 15, 6），24月（12, 8, 1），25月（11, 7, 1），26月（10, 7, 1），27月（5, 3, 1），28月（5, 2, 1），29月（4, 2, 1），30月（2, 0, 1），31月（2, 0, 1），32月（0, 0, 0）  
 ©本剤が投与された192例（日本人20例を含む）中184例（95.8%）に有害事象が認められ，主な有害事象は，悪心79例（41.1%），貧血70例（36.5%），疲労43例（22.4%）及び嘔吐39例（20.3%）（2023年4月12日データカットオフ）  
**【薬効薬理】** 作用機序

①PARP阻害活性：ヒトPARP-1及びPARP-2に対して阻害作用を示した（各IC<sub>50</sub>値：5及び1nmol/L）  
 ②腫瘍増殖抑制作用：ヒト卵巣癌由来細胞株（59M, OVCAR-3, IGROV-1等）及びヒト乳癌由来細胞株（MDA-MB-436, HCC1395, SUM1315MO2等）の増殖を抑制し，ヒト乳癌患者由来HBCx-10腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて，腫瘍の増殖を抑制

**【性状】** オラバリブは白色～微黄色の粉末である

**【備考】** 再審査期間中〔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ペバシズマブ（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，ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法について2026年1月18日まで。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について2018年7月2日から10年。BRCA遺伝子変異陽性の治療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について2020年12月25日から10年。BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法について2022年8月24日から10年〕

**【保険通知】** 平成30年7月2日保医発0702第1号（令和4年8月24日保医発0824第1号により改正済）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について リムバーザ錠100mg，同錠150mg ①本製剤を，ア「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」，イ「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」，ウ「BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」，エ「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」又はオ「BRCA遺伝子変異陽性の治療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」に用いる場合は，効能又は効果に関連する注意において，ア，ウ，エ及びオの場合「承認された体外診断用医薬品又は医療機器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。」，イの場合「承認された体外診断薬等を用いた検査により，生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。」とされているので，BRCA遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。なお，当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし，本剤の初回投与に当たっては，必ず実施年月日を記載すること ②本製剤を「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法」に用いる場合は，効能又は効果に関連する注意において，「承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により，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。」とされているので，相同組換え修復欠損を有することを確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。なお，検査実施年月日は，当該検査を実施した月のみ記載すること。ただし，本剤の初回投与に当たっては，必ず実施年月日を記載すること ③本製剤を「BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」に用いる場合は，用法及び用量において，「投与期間は1年間までとする。」とされているので，使用に当たっては十分留意すること