

電子添文改訂のお知らせ

《2022年8月》

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
オラパリブ錠

リムパーザ[®]錠 100mg

リムパーザ[®]錠 150mg

Lynparza[®]Tablets 100mg・150mg

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

プロモーション提携
M S D 株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

この度、リムパーザ錠の効能又は効果「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」の承認事項一部変更承認により、電子添文の改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、すでにお手元にごございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の電子添文(2022年8月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

「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」の適応取得に伴い、以下の項を改訂しました。

- ・ 4.効能又は効果
- ・ 5.効能又は効果に関連する注意
- ・ 6.用法及び用量
- ・ 7.用法及び用量に関連する注意
- ・ 11.副作用
- ・ 17.臨床成績

2. 改訂箇所

4.効能又は効果

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
4.効能又は効果 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 ○BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 ○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法 ○がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ <u>BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</u> ○BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 ○BRCA遺伝子変異陽性の治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	4.効能又は効果 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 ○BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 ○相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法 ○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

<改訂理由>

OlympiA試験の結果より「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」に対する有用性が示されました。

5. 効能又は効果に関連する注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
<p>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) 5.1～5.2 (略) <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> 5.3～5.5 (略) <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> 5.6～5.7 (略) <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> 5.8～5.9 (略)</p> <p><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></p> <p>5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.6参照]</p> <p>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。</p>	<p>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) 5.1～5.2 (略) <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> 5.3～5.5 (略) <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> 5.6～5.7 (略) <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。 5.9～5.10 (略)</p>

<改訂理由>

「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」の適応患者を適切に選択いただくための注意喚起を追記しました。

6. 用法及び用量

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
<p>6. 用法及び用量 <白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能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> 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(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、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法> 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>6. 用法及び用量 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法の場合、ペバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>

<改訂理由>

「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」に対する、用法及び用量を追記し、投与期間は1年間までとすることを明記しました。

7. 用法及び用量に関連する注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 (効能共通) 7.1 (略) 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 (効能共通) 7.1 (略) 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。</p>

改訂後(下線部は追記箇所)				改訂前(破線部は変更箇所)			
副作用発現時の用量調節基準				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	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 $\geq 9g/dL$ に回復するまで最大4週間休薬する。	・ 1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・ 2回目の再開の場合、1回250mgを1日2回で投与する。 ・ 3回目の再開の場合、1回200mgを1日2回で投与する。	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週間休薬する。	・ 1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・ 2回目の再開の場合、1回250mgを1日2回で投与する。 ・ 3回目の再開の場合、1回200mgを1日2回で投与する。
好中球減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。	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。	減量せずに投与する。
血小板減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。	血小板減少	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	減量せずに投与する。
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。	上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。
	Grade 3又は4の場合	中止する。	再開しない。				
上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。				

注:GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

<白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な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>

7.3 (略)
<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>

7.4~7.5 (略)
<相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるパバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法>

7.6~7.7 (略)
<BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.9 内分泌療法剤との併用の必要性について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。[17.1.6参照]
<BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌>

7.10~7.11 (略)

<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>

7.8~7.9 (略)

<改訂理由>

副作用発現時の用量調節基準は、本剤の製造販売承認時よりSOLO2試験の休薬、減量及び投与中止基準に準じて設定しています。OlympiA試験では「間質性肺疾患」発現時の休薬、減量及び投与中止基準が設定され、本設定に基づいて本剤の安全性が確認されました。「間質性肺疾患」は重大な副作用の項に記載しており、本剤投与時に特に注意が必要な有害事象であることから、「間質性肺疾患」発現時の用量調節基準をOlympiA試験における休薬、減量及び投与中止基準に準じて設定しました。また、「BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法」に対する、用法及び用量に関する注意喚起を追記しました。

11.副作用

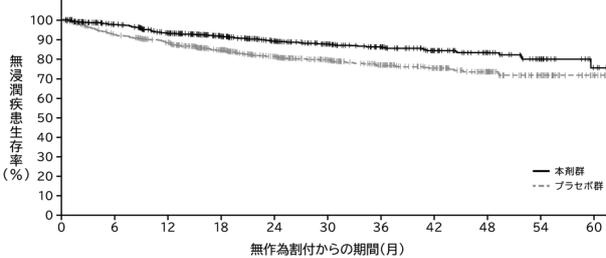
改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 貧血(29.2%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(13.1%)、血小板減少(7.0%)、リンパ球減少(6.9%)等があらわれることがある。[8.1参照] 11.1.2 間質性肺疾患(0.6%)	11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 貧血(33.7%)、好中球減少(14.4%)、白血球減少(12.1%)、血小板減少(8.8%)、リンパ球減少(7.4%)等があらわれることがある。[8.1参照] 11.1.2 間質性肺疾患(0.9%)

改訂後(下線部は追記箇所)					改訂前(破線部は変更箇所)				
11.2 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	頻度不明		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	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			精神神経系		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器		咳嗽、呼吸困難			呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
消化器	悪心(52.8%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛			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(39.7%)				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		その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加	

<改訂理由>

副作用の発現頻度について、国際共同第III相試験(SOLO2試験、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、OlympiA試験、PROfound試験)、海外第II相試験(D0810C00019試験)及び海外第III相試験(POLO試験)における副作用の発現頻度を併合解析した結果をもとに改訂しました。また、11.2 その他の副作用の項の30%以上の発現割合が認められた事象に、発現頻度を併記しました。

17. 臨床成績(該当試験、改訂後のみ記載)

改訂後(下線部は追記箇所)																																					
17.1 有効性及び安全性に関する試験																																					
<BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>																																					
17.1.6 国際共同第III相試験(OlympiA試験)																																					
術前又は術後化学療法 ^{注9)} 歴のある生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性かつHER2陰性で再発高リスク ^{注10)} の乳癌患者 ^{注11)} 1,836例(本剤群921例、プラセボ群915例、うち日本人は本剤群64例、プラセボ群76例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の術後薬物療法としての有効性及び安全性を、プラセボと比較する無作為化二重盲検多施設共同第III相試験を実施した。本剤又はプラセボは最長1年間、又は疾患の再発若しくは許容できない毒性が認められるまで投与された。また、エストロゲン受容体(ER)及び/又はプロゲステロン受容体(PgR)陽性患者の場合、診療ガイドラインに従い、内分泌療法が併用された。主要評価項目である治験担当医師判定による浸潤性疾患のない生存期間(IDFS)において、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.581、95%信頼区間0.455~0.737、p=0.000073)。2年IDFS率は本剤群で89.2%、プラセボ群で81.5%であった。(2020年3月27日データカットオフ)																																					
																																					
<table border="1"> <tr> <td>評価症例数</td> <td>921</td> <td>820</td> <td>737</td> <td>607</td> <td>477</td> <td>361</td> <td>276</td> <td>183</td> <td>108</td> <td>55</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>921</td> <td>820</td> <td>737</td> <td>607</td> <td>477</td> <td>361</td> <td>276</td> <td>183</td> <td>108</td> <td>55</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>915</td> <td>807</td> <td>732</td> <td>585</td> <td>452</td> <td>353</td> <td>256</td> <td>173</td> <td>101</td> <td>49</td> <td>12</td> </tr> </table>	評価症例数	921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15	本剤群	921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15	プラセボ群	915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12	
評価症例数	921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15																										
本剤群	921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15																										
プラセボ群	915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12																										
<p>図 浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線(OlympiA試験:最大解析対象集団、治験担当医師による評価)</p> <p>本剤が投与された911例(日本人64例を含む)中836例(91.8%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心519例(57.0%)、疲労366例(40.2%)、貧血215例(23.6%)、嘔吐206例(22.6%)であった。(2021年7月12日データカットオフ)</p> <p>注9)アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤若しくはタキサン系抗悪性腫瘍剤、又はその両剤を含む術前又は術後化学療法が少なくとも6サイクル実施された患者が対象とされた。</p> <p>注10)以下の①又は②に該当する患者が再発高リスクの患者と定義された。</p> <p>① 術前化学療法歴のある場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乳房及び/又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があるER及びPgR陰性かつHER2陰性乳癌患者(トリプルネガティブ乳癌患者)。 ・乳房及び/又は切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり、CPS+EGスコア(臨床病期[CS]、ERの発現状態[E]、核グレード[G]及び治療後の病理学的病期[PS]-疾患スコア評価システム)が3以上であるER及び/又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。 <p>② 術後化学療法歴のある場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腋窩リンパ節転移陽性(≧pN1、腫瘍径は問わない)又は腋窩リンパ節転移陰性(pN0)であるが浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが2cmを超える(≧pT2)トリプルネガティブ乳癌患者。 ・病理学的に確認した陽性リンパ節が4個以上あるER及び/又はPgR陽性かつHER2陰性乳癌患者。 																																					

改訂後(下線部は追記箇所)

注11)以下に該当する患者が対象とされた。

- ・乳房温存手術が施行された場合には、乳房に対する放射線療法が実施された患者。
- ・腋窩のセンチネルリンパ節転移陽性の場合には、腋窩リンパ節郭清術又は腋窩への放射線療法が実施された患者。
- ・放射線療法が実施された場合には、放射線療法終了後の患者。

<改訂理由>

OlympiA試験の臨床成績を追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.311(2022年9月発行予定)」に掲載されます。
最新の電子添文情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

GS1 コード


(01)04987650678017

DI580_10

問合せ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>