

電子添文改訂のお知らせ

《2023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遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」の用法変更に関する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(2023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

(1)「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」の用法変更に関する承認事項一部変更承認に伴い、以下の項を改訂しました。

- ・ 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)「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4 生殖能を有する者」に、避妊期間に関する注意喚起を追記しました。

2. 改訂箇所

(1)

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
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巢癌における維持療法〉 5.1～5.2 (略) 〈BRCA遺伝子変異陽性の卵巢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巢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) 〈BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉 5.10～5.12 (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〉 5.13 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器 ^(注) を用いた検査により、BRCA遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。 5.15 臨床試験に組み入れられた患者の 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	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巢癌における維持療法〉 5.1～5.2 (略) 〈BRCA遺伝子変異陽性の卵巢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巢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) 〈BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉 5.10～5.12 (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〉 5.13 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 5.14 承認された体外診断用医薬品又は医療機器 ^(注) を用いた検査により、BRCA遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。 5.15 臨床試験に組み入れられた患者の 内分泌療法歴 等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7、17.1.8参照] 〈BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉 5.16～5.19 (略) 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	性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照] 〈BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉 5.16～5.19 (略) 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

<改訂理由>

国際共同第III相試験(PROpel試験)の結果より「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」に対するリムパーザとアピラテロンの併用療法の有用性が示されました。PROpel試験では、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)に対する薬物治療歴のないmCRPC患者を対象としており、対象患者の前治療歴等を電子添文の「17.臨床成績」の項に記載し、注意喚起することとしました。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
6.用法及び用量 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巢癌における維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の卵巢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〉 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巢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。 <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〉</u> <u>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。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ブレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>	6.用法及び用量 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巢癌における維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の卵巢癌における初回化学療法後の維持療法、BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌、BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉 通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 〈相同組換え修復欠損を有する卵巢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。
7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1～7.2 (略) 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巢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 (略) 〈BRCA遺伝子変異陽性の卵巢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巢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〉 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〉 7.8～7.9 (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〉 <u>7.10 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。</u> 7.11 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。 7.12 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。	7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1～7.2 (略) 〈白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巢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 (略) 〈BRCA遺伝子変異陽性の卵巢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巢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〉 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〉 7.8～7.9 (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〉 7.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.11 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

<改訂理由>

PROpel試験の結果より「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」に対するリムパーザとアピラテロンの併用療法の有用性が示されました。

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)					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(30.5%)、好中球減少(13.7%)、白血球減少(12.2%)、リンパ球減少(7.3%)、血小板減少(6.5%)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%) <u>11.1.3 静脈血栓塞栓症</u> <u>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あらわれることがある。</u> <u>11.1.4 感染症</u> <u>肺炎(0.4%)等の重篤な感染症があらわれることがある。</u>					11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 貧血(29.2%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(13.1%)、血小板減少(7.0%)、リンパ球減少(6.9%)等があらわれることがある。[8.1参照] 11.1.2 間質性肺疾患(0.6%)				
11.2 その他の副作用					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(48.3%)、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(52.8%)、嘔吐、下痢、食欲減退、味覚異常	消化不良、腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛		
全身	疲労・無力症(37.9%)				全身	疲労・無力症(39.7%)			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加		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>

・静脈血栓塞栓症

英国本社において、社内安全性データベース、関連文献および臨床試験データ等を踏まえて検討した結果、CCDS^(注1)が改訂され、「静脈血栓塞栓症」が追記されました。また、PROpel試験で、対照群と比較して本剤投与群で、CTCAE Grade3以上及び重篤な静脈血栓塞栓症の発現率が高い傾向が認められました。上記以外の臨床試験も含めた本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が報告されていたことから、「重大な副作用」の項に「静脈血栓塞栓症」を追加しました。臨床試験で、2例以上の副作用が報告された「肺塞栓症」及び「深部静脈血栓症」を具体的な事象名として記載しました。

・感染症

PROpel試験で、対照群と比較して本剤投与群で、CTCAE Grade3以上及び重篤な感染症の発現率が高い傾向が認められました。また、上記以外の臨床試験も含めた本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡及び重篤な感染症が報告されていたことから、「重大な副作用」の項に「感染症」を追加しました。臨床試験で、死亡例の報告もある「肺炎」を具体的な事象名として記載しました。

・その他の副作用

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、PROpel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。

17. 臨床成績(PROpel試験、改訂後のみ記載)

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)
17.1 有効性及び安全性に関する試験 (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> (略) 17.1.8 国際共同第III相試験(PROpel試験) <u>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^(注13)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300mg1日2回とアピラテロン酢酸エステル1000mg1日1回^(注14)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1000mg1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</u>

タゴニスト療法が継続された。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カ月、プラセボ群で16.6カ月であった。(2021年7月30日データカットオフ)

また、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及び全生存期間(OS)の解析結果はそれぞれ下表のとおりであった。(2021年7月30日データカットオフ)

注13)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、アパルタミド、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カ月間以上前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。

注14)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5mg1日2回経口投与)と併用された。

表 PROpel試験:BRCA遺伝子変異の有無別のrPFS(治験担当医師による評価)及びOS

	遺伝子変異	投与群	例数	中央値(カ月) [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	-[-, -]	0.23 [0.12, 0.43]
		プラセボ群	38	8.4[5.5, 14.8]	
	BRCA陰性 ^{※3}	本剤群	214	21.9[16.6, 25.2]	0.86 [0.66, 1.12]
		プラセボ群	213	16.7[13.8, 19.4]	
OS	BRCA陽性 ^{※2}	本剤群	47	-[-, -]	0.39 [0.16, 0.86]
		プラセボ群	38	23.6[17.8, -]	
	BRCA陰性 ^{※3}	本剤群	214	-[-, -]	1.10 [0.78, 1.57]
		プラセボ群	213	-[-, -]	

ー: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

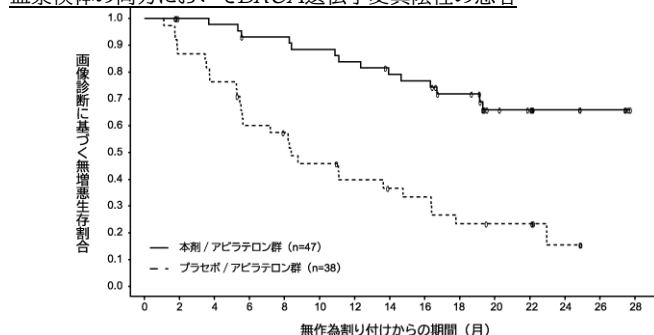


図 PROpel試験:rPFSのKaplan-Meier 曲線(腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方におけるBRCA遺伝子変異陽性集団、治験担当医師による評価)

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%)であった。(2021年7月30日データカットオフ)
(略)

<改訂理由>

PROpel試験の臨床成績を追記しました。

(2)

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ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こと。また、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、15.2参照] 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ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こと。[15.2参照]	9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[9.5参照] 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤の遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。[15.2参照]
15.2 非臨床試験に基づく情報 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いるin vitro染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた。[9.4.1、9.4.2参照]	15.2 非臨床試験に基づく情報 遺伝毒性試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験で遺伝子突然変異誘発性は認められなかったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いるin vitro染色体異常試験では染色体異常誘発作用がみられ、ラット骨髄小核試験で経口投与後に小核誘発作用が認められた。[9.4.2参照]

<改訂理由>

欧州のガイドライン^{注2)}が改訂されたことを踏まえ、本剤の避妊期間に関して英国本社で再検討しました。その結果、CCDS^{注1)}において女性の避妊推奨期間を1カ月から6カ月に変更し、男性の避妊推奨期間を3カ月と設定しました。

また、本邦においても、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」(令和5年2月16日 薬生薬審発0216第1号・薬生安発0216第1号)が発出され、電子添文に具体的な避妊期間を記載するよう通知されました。当該ガイダンスには、血中半減期が2日未満の遺伝毒性のある医薬品における最終投与後の避妊期間は、「男性:3か月」、「女性:6か月」と記載があります。リムパーザの血中半減期は2日未満であることから、男性は最終投与後3か月、女性は最終投与後6か月間を避妊期間として設定しました。男性の避妊方法として、少なくとも接触回避が可能となるバリア法(コンドーム)を用いることが記載されていることから、これを踏襲し追記しました。

注1)CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート) グローバル企業で作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能 又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行なわれます。

注2)European Medicines Agency (2022) SWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug. Heads of Medicines Agencies, Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (2020) Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials.

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.320(2023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@A

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>