

電子添文改訂のお知らせ

《2024年11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100mg・150mgの電子添文について改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。
なお、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) 「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」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
 - ・ 17.1 有効性及び安全性に関する試験
- (2) 自主改訂により、「5. 効能又は効果に関連する注意」の「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」の項を変更しました。

2. 改訂内容

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
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遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 ○BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 ○BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法 <u>○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</u>	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遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 ○BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 ○BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
5. 効能又は効果に関連する注意 (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	5. 効能又は効果に関連する注意 (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

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
ること。 5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、<i>BRCA</i>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。 (略) <u>〈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〉</u> 5.20 <u>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こと。</u> 5.21 <u>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こと。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。</u> 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	ること。 5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、生殖細胞系列の<i>BRCA</i>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。 (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
6.用法及び用量 (略) <u>〈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〉</u> <u>デュルバルマブ(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。</u>	6.用法及び用量 (略)

<改訂理由>

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)の結果より「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」に対する有用性が示されました。本剤により期待する効果が得られると考えられる患者を適切に選択するため、設定しました。

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

- 生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異陽性患者に加え、体細胞*BRCA*遺伝子変異陽性患者にも本剤を投与可能とするため、記載を整備しました。詳細は以下の通りです。
- 進行乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験(OlympiAD試験)の開始時点では、腫瘍組織由来の*BRCA*遺伝子変異を有する患者を特定する検査を利用できなかったことから、生殖細胞系列*BRCA*遺伝子変異を有する患者を対象としましたが、下記の点を考慮すると、本剤は生殖細胞系列*BRCA*遺伝子変異陽性の患者に加え、体細胞*BRCA*遺伝子変異陽性患者に対しても治療選択肢として位置付けられます。
 - ① 体細胞*BRCA*遺伝子変異陽性の乳癌患者は生殖細胞系列*BRCA*遺伝子変異陽性の乳癌患者と同程度の*BRCA*の機能喪失及びそれに起因する相同組換え修復機構の破綻が生じていると報告されており(JCO Precis Oncol 2020; 4: 442-65, Nat Med 2017; 23: 517-25 等)、本剤の作用機序を考慮すると、生殖細胞系列*BRCA*遺伝子変異陽性の乳癌と体細胞*BRCA*遺伝子変異陽性の乳癌で本薬の同程度の有効性が期待できます。
 - ② 手術不能又は再発乳癌患者において、体細胞*BRCA*遺伝子変異陽性患者と生殖細胞系列*BRCA*遺伝子変異陽性患者に対するPARP阻害薬の奏効率は同様であることが報告されています(J Clin Oncol 2020; 38: 4274-82, N Engl J Med 2017; 377: 523-33)。
 - ③ OlympiAD試験において、血液検体を用いた「BRACAnalysis CDx」と腫瘍組織検体を用いた「myChoice診断システム」との間に良好な判定一致率が確認されています(Ann Oncol 2021; 32: 1582-9)。腫瘍組織由来の*BRCA*遺伝子変異を有する患者を特定する検査については、コンパニオン診断薬等として承認されています。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
7.用法及び用量に関連する注意 (効能共通) 7.1 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。	7.用法及び用量に関連する注意 (効能共通) 7.1 100mg錠と150mg錠の生物学的同等性は示されていないため、300mgを投与する際には100mg錠を使用しないこと。 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)				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
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
デュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用投与下の赤芽球瘍	全Grade	本剤及びデュルバルマブ(遺伝子組換え)の投与を中止する。	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。
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)の投与を中止する。	再開しない。	注:GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。			
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。	(略)			
注:GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。							
(略)							

<改訂理由>

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)}が改訂され、「デュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用投与下の赤芽球瘍」および「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*」が発現した場合の本剤の対処法が追記されました。これに伴い、処置基準(中止)を追記しました。

*「11.1 重大な副作用」において「溶血性貧血」として注意喚起しておりますが、本剤の処置基準は「自己免疫性溶血性貧血」と確定診断された場合となります。確定診断されない場合は、「上記以外の副作用」に準じて対応をお願いいたします。

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)					改訂前(破線部は変更箇所)				
11.1 重大な副作用					11.1 重大な副作用				
11.1.1 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%)等があらわれることがある。 [8.1参照]					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(0.7%)					11.1.2 間質性肺疾患(0.6%)				
11.1.3 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あらわれることがある。					11.1.3 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あらわれることがある。				
11.1.4 感染症 肺炎(0.4%)等の重篤な感染症があらわれることがある。					11.1.4 感染症 肺炎(0.4%)等の重篤な感染症があらわれることがある。				
11.1.5 赤芽球瘍(1.6%) ^{注)} 本剤とデュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、赤芽球瘍があらわれることがある。									
11.1.6 溶血性貧血(1.6%) ^{注)} 本剤とデュルバルマブ(遺伝子組換え)との併用において、溶血性貧血があらわれることがある。 注)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。									
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(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			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		
全身	疲労・無力症(36.6%)				全身	疲労・無力症(37.9%)			

改訂後(下線部は追記または改訂箇所)					改訂前(破線部は変更箇所)				
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>

・赤芽球癆

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)}が改訂され、デュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時の赤芽球癆に関する注意喚起が追記されました。DUO-E試験において、本剤とデュルバルマブ併用投与により発現した可能性が考えられる重篤な赤芽球癆の症例が報告されたことから、「重大な副作用」の項にデュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時の「赤芽球癆」を追加しました。また、発現頻度は、DUO-E試験の本剤+デュルバルマブ+化学療法群の維持療法期において、本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない症例を集計し算出しました。

・溶血性貧血

DUO-E試験において、本剤とデュルバルマブ併用投与により発現した可能性が考えられる重篤な溶血性貧血の症例が報告されていたことから、「重大な副作用」の項にデュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時の「溶血性貧血」を追加しました。また、発現頻度は、DUO-E試験の本剤+デュルバルマブ+化学療法群の維持療法期において、本剤又はデュルバルマブとの因果関係が否定できない症例を集計し算出しました。

・副作用の発現頻度

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、DUO-E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(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 (略) 〈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〉		
17.1.10 国際共同第III相試験(DUO-E試験)		
化学療法歴のない ^{注15)} 進行・再発 ^{注16)} の子宮体癌患者 ^{注17)} 718例(①本剤/デュルバルマブ/化学療法群 ^{注18)} 239例、②デュルバルマブ/化学療法群 ^{注18)} 238例、③化学療法群 ^{注18)} 241例、うち、日本人はそれぞれ①26例、②30例、③32例)を対象として、上記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相試験を実施した。		
主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤/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(①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カ月、化学療法群9.6カ月、②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カ月、化学療法群9.6カ月)。(2023年4月12日データカットオフ)		
pMMR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それぞれ下表のとおりであった。		
<u>注15)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カ月間以上の患者が対象とされた。</u>		
<u>注16)以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。</u>		
・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		
<u>注17)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とされた(癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされた)。</u>		
<u>注18)用法・用量は以下のとおりとされた。</u>		
投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤/デュルバルマブ/化学療法群	CBDCA及びPTX ^{†1,2)} との併用で、デュルバルマブ1120mgをQ3Wで静脈内投与 ^{†3)}	・デュルバルマブ1500mgをQ4Wで静脈内投与 ・本剤300mgをBID経口投与
デュルバルマブ/化学療法群	CBDCA及びPTX ^{†1,2)} との併用で、デュルバルマブ1120mgをQ3Wで静脈内投与 ^{†3)}	・デュルバルマブ1500mgをQ4Wで静脈内投与 ・本剤のプラセボをBID経口投与
化学療法群	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で静脈内投与 ^{†3)}	・デュルバルマブのプラセボをQ4Wで静脈内投与 ・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 AUC5又は6mg・min/mL相当量及びPTX 175mg/m ² をQ3Wで静脈内投与、†2:CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA及び②PTXをそれぞれ①シスプラチン及び②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とされた、†3:最大6回投与		

改訂後(下線部は追記箇所)

表 pMMRの患者集団における無増悪生存期間(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)

	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
例数	191	192	192
中央値 [95%信頼区間](カ月)	15.0[12.4, 18.0]	9.9[9.4, 12.5]	9.7[9.2, 10.1]
ハザード比 [95%信頼区間]*1,*3	0.57[0.44, 0.73]	0.77[0.60, 0.97]	該当なし
ハザード比 [95%信頼区間]*2,*3	0.76[0.59, 0.99]	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

表 dMMRの患者集団における無増悪生存期間(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)

	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
例数	48	46	49
中央値 [95%信頼区間](カ月)	31.8[12.4, 未達]	未達[未達, 未達]	7.0[6.7, 14.8]
ハザード比 [95%信頼区間]*1,*3	0.41[0.21, 0.75]	0.42[0.22, 0.80]	該当なし
ハザード比 [95%信頼区間]*2,*3	0.97[0.49, 1.98]	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

1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

無増悪生存割合

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

無作為割付けからの期間(月)

— 本剤/デュルバルマブ/化学療法群(n=191)

- - - デュルバルマブ/化学療法群(n=192)

..... 化学療法群(n=192)

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

191

185

183

168

164

159

157

141

134

132

114

109

107

77

75

72

46

35

32

31

20

19

12

11

10

5

4

2

2

0

0

192

186

182

174

169

159

152

128

113

107

83

81

79

53

50

36

31

27

27

17

15

15

8

7

3

2

2

0

0

0

0

192

184

178

172

170

163

156

126

113

108

77

76

73

44

40

37

25

25

21

13

13

8

7

6

1

1

1

1

1

1

0

0

図 DUO-E試験: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)

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%)であった。(2023年4月12日データカットオフ)

<改訂理由>
DUO-E試験の臨床成績を追記しました。

注)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。

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.332(2025年1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。


(01)04987650678017
GS1 コード

DI580@B

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>