

2018年7月作成

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

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

**リムパーザ<sup>®</sup>錠** 100mg  
150mg  
(オラパリブ錠)  
**Lynparza<sup>®</sup> Tablets 100mg・150mg**

### 【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。

### 【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

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  
**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

## はじめに

リムパーザ<sup>®</sup>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'ニ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す。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、細胞死に導きます。

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<sup>1-3)</sup>、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ます<sup>2,3)</sup>。再発に対して化学療法が実施されますが、再発回数が増すにつれて、後治療によるベネフィットを享受できる期間は短くなります<sup>4)</sup>。そのため、再発卵巣癌患者の無増悪生存期間を延長できるような維持療法が必要だと考えられました。オラパリブは、このような維持療法を実現するために、単剤療法で効果的に発揮される腫瘍増殖抑制作用と許容可能な忍容性プロファイル、さらには経口剤という長期投与に適した剤形を目指して開発が進められました。

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) が実施され、本試験において、*BRCA* 変異陽性のサブグループでベネフィットが示されたことから、リムパーザのカプセル剤<sup>註)</sup>は 2014 年 12 月、欧州において「生殖細胞系列 (g) *BRCA* および/または体細胞系列 (s) *BRCA* 変異陽性のプラチナ製剤感受性再発卵巣癌、卵管癌および原発性腹膜癌における維持療法」の効能・効果で承認を取得しました。また同月、米国においても「3 レジメン以上の化学療法歴のある g*BRCA* 変異陽性進行卵巣癌における単剤療法」の効能・効果で迅速承認を取得し、2017 年 10 月現在、世界 50 カ国以上で承認されています。

その後、カプセル剤よりも 1 回あたりの服用数が少ない錠剤の開発が行われ、プラチナ製剤感受性再発 *BRCA* 変異陽性卵巣癌患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第 III 相試験 (SOLO2 試験) で有効性および安全性が確認されました。Study 19 と SOLO2 試験の結果を基に、リムパーザの錠剤は、米国において 2017 年 8 月に「プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、および、3 レジメン以上の化学療法歴のある g*BRCA* 変異陽性進行卵巣癌における単剤療法」で承認を取得しました。

本邦においては、SOLO2 試験に参加した日本人患者の有効性および安全性の結果が全体集団とほぼ一貫していると考えられたことから、SOLO2 試験および Study 19 の結果に基づき、2017 年 5 月に承認申請を行い、2018 年 1 月に「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・効果として承認されました。

乳癌は、国内女性の悪性腫瘍では罹患数と罹患率が最も高く、2014 年度の厚生労働省の患者調査によれば、国内の患者数は約 208,000 人と推定されました<sup>5)</sup>。体系的な治療の整備が進む早期乳癌では、2008 年の診断例における 5 年相対生存率は 92.7%と良好な成績が得られていましたが、2016 年の乳癌死亡数は 14,015 人と報告されており、依然として女性の癌の第 5 位と上位に位置しています<sup>6)</sup>。また、一部の症例では、初回治療後に転移・再発を生じ、転移乳癌治療を必要としますが、転移乳癌患者の 5 年生存率は 27%との報告があり、早期乳癌に比べ十分な治療成績は得られていません<sup>7)</sup>。このため、より有効な転移乳癌治療の確立が強く望まれています。ホルモン療法抵抗性となっ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) 陽性かつ HER2 陰性の乳癌、あるいは ER、PgR、HER2 が全て陰性のトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) には、明確な治療ターゲットは存在せず、殺細胞性化学療法が多く選択されます。転移乳癌治療にも広く用いられるアントラサイクリン系、あるいはタキサン系の化学療法薬が、早期乳癌の術前・術後療法に使用されることが多くなり、転移乳癌治療では、従来の乳癌治療との交叉耐性のない新たな治療選択肢の必要性が高まっています。

*BRCA1* と *BRCA2* は、DNA の相同組換えに関連する重要な遺伝子です<sup>8)</sup>。乳癌や卵巣癌、前立腺癌などの一部に *BRCA* 遺伝子変異が認められており、相同組換え修復機能の喪失状態にあり、DNA の二本鎖切断修復に問題を生じていることが知られています。乳癌では、*BRCA1/2* 遺伝子変異は全体の 3～5% に認められることから、国内の *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌の新規患者は年間 2,400～4,000 例、総患者数は 6,000～10,000 例と推定されています<sup>9)</sup>。遺伝性乳癌卵巣癌

(Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) 症候群は、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異に起因しており、近親者に乳癌あるいは卵巣癌の家族歴のある日本人乳癌患者では、*BRCA* 遺伝子に変異を認める割合は 30% 前後まで上昇するとの報告があります<sup>10), 11)</sup>。また、HBOC 症候群であっても、乳癌・卵巣癌の発症後は *BRCA* 遺伝子変異のない場合と同様の治療が行われており、*BRCA* 遺伝子変異に伴う腫瘍の特性に応じた治療が求められています。

*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 療法など、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ました。2014 年より、*BRCA* 遺伝子変異陽性で 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) の転移乳癌を対象に、国際共同第Ⅲ相試験である OlympiAD 試験が開始され、有効性と安全性が検証されました。リムパーザ 300 mg×2 回/日による治療は、医師が選択した単剤での化学療法 (カペシタビン、エリブリン、ビノレルビンのいずれか) に比べて、無増悪生存期間を 2.8 カ月延長し、病勢進行リスクを 42% 低下しました。また、リムパーザの奏効率は 59.9% となり、転移乳癌に対する新たなターゲット治療として有効であると考えられました。OlympiAD 試験では、国内症例 24 例 (リムパーザ投与 15 例、化学療法 9 例) が含まれており、日本人でも全体症例と同様の有用性・安全性を認めたことから、OlympiAD 試験データを基に、2017 年 10 月、「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」に対する適応追加が申請され、2018 年 7 月に承認されました。

注) カプセル剤は本邦未承認です。

#### 参考文献

- 1) NCCN Guideline 2016  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
- 2) Ledermann JA, et al. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- 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.
- 5) 厚生労働省：平成 26 年 (2014) 患者調査の概況.
- 6) がんの統計編集委員会編：がんの統計 (2017 年版) . がん研究振興財団, 2018.
- 7) Moreno-Aspitia A, et al.: Mayo Clin Proc 84; 533-545, 2009.
- 8) Venkitaraman AR: Science 343; 1470-1475, 2014.
- 9) Kauff ND: Breast Cancer. (ed Claudine Isaacs C, et al.) , pp311-318, CRC Press, 2007.
- 10) Ikeda N, et al.: Int J Cancer 91; 83-88, 2001.
- 11) Sugano K, et al.: Cancer Sci 99; 1967-1976, 2008.

## 目次

【効能・効果】 .....	4
【用法・用量】 .....	6
【警告】 .....	7
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） .....	8
【使用上の注意】 .....	8
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） .....	8
2. 重要な基本的注意 .....	9
3. 相互作用 .....	9
4. 副作用 .....	10
5. 高齢者への投与 .....	18
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	18
7. 小児等への投与 .....	19
8. 適用上の注意 .....	19
9. その他の注意 .....	20

## 【効能・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  
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

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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の場合
  - (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。
  - (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、「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。
2. 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場合
  - (1) 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。
  - (2) 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。
  - (3) 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。

### ＜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**

##### **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<sup>注1)</sup>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悪性度漿液性卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）又は再発高悪性度類内膜卵巣癌患者 295 例（本剤群 196 例、プラセボ群 99 例）を対象として、本剤（錠剤）300 mg 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 相試験を実施しました。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、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示しました（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 カ月、プラセボ群で 5.5 カ月でした。（2016 年 9 月 19 日データカットオフ）

注1) PFI（platinum free interval）が 6 カ月以上であること。

##### **海外第 II 相試験（D0810C00019 : Study 19）**

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<sup>注2)</sup>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（オラパリブ（カプセル剤）群 136 例、プラセボ群 129 例）を対象として、カプセル剤 400 mg<sup>注3)</sup> 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 相試験を実施しました。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、プラセボに対するオラパリブ（カプセル剤）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ました（ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.25～0.49、 $p < 0.00001$ ）。無増悪生存期間の中央値はオラパリブ（カプセル剤）群で 8.4 カ月、プラセボ群で 4.8 カ月でした。（2010 年 6 月 30 日データカットオフ）

注2) PFI（platinum free interval）が 6 カ月以上であること。

注3) 本剤の承認用法・用量は錠剤 300mg の 1 日 2 回投与である。

SOLO2 試験に参加した日本人患者の有効性及び安全性の結果が全体集団とほぼ一貫していると考えられたことから、SOLO2 試験および Study 19 の結果に基づき、「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」において得られた本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人患者においても同様に期待できると考えられます。

### **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<sup>注)</sup> 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) を対象として、本剤 (錠剤) 300 mg 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 (カペシタビン、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 相試験を実施しました。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ました (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 カ月、化学療法群で 4.2 カ月でした。

注) 生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異の有無を確認し、変異が認められた場合にはデータベースに登録された情報を基に 5 つのバリエーション分類カテゴリー (①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリエーション」、④「遺伝子多型の可能性」又は⑤「遺伝子多型」) のいずれかに分類され、①又は②に該当する遺伝子変異を有している患者が組入れ可能とされました。生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異状況の確認には Myriad Integrated BRCA Analysis、Myriad BRCA Analysis 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ました。当該検査法との同等性が確認された BRCA Analysis 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ます。

OlympiAD 試験に参加した日本人集団の有効性及び安全性の結果が全体集団とほぼ一貫していると考えられたことから、OlympiAD 試験の結果に基づき、「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」に対して得られた本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人患者においても同様に期待できると考えられます。

### **<効能・効果に関連する使用上の注意の解説>**

#### **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場合**

- (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) を適切に選択いただく必要があります。
- (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、「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す。

#### **2. 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場合**

- (1) 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ました。
- (2) 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ました。
- (3) 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いただく必要があります。

## 【用法・用量】

通常、成人にはオラパリブとして 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。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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 <sup>注)</sup>	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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。</li> <li>・ 2 回目の再開の場合、250mg 1 日 2 回で投与する。</li> <li>・ 3 回目の再開の場合、200mg 1 日 2 回で投与する。</li> </ul>
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。

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。  
 (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)  
 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。

### ＜解説＞

本剤（錠剤）300mg 1 日 2 回は、錠剤とカプセル剤の相対バイオアベイラビリティを検討した D0810C00024 試験（試験 24）において、カプセル剤の用量として既に有効性・安全性が確立されている 400mg 1 日 2 回と同程度の腫瘍縮小率を示し、かつ忍容性のプロファイルがカプセル剤と概して同様であったことに基づき設定しています。

臨床及び非臨床試験の評価結果から、錠剤投与時に高い曝露量が得られるものの、カプセル剤投与時に比べ安全性の懸念が高まることはありませんでした。

SOLO2 試験における本剤（錠剤）300mg 1 日 2 回の安全性プロファイルは、Study 19 におけるカプセル剤 400mg 1 日 2 回において認められた安全性プロファイル、さらに錠剤及びカプセル剤のそれぞれの併合解析において確認された安全性プロファイルと、概して一貫していました。OlympiAD 試験のデータからも、300 mg 1 日 2 回の用量で投与したときの忍容性プロファイルは許容可能であることが示されています。

また、SOLO2 試験、OlympiAD 試験における主な有害事象は、休薬や減量、または治療介入により管理が可能であり、結果として、SOLO2 試験、OlympiAD 試験全体として良好な有効性及び安全性を示していました。

日本人患者における曝露量（D081BC00001 試験）は、欧米人患者における曝露量の範囲内にありました。Study 19、SOLO2 試験及び OlympiAD 試験のいずれにおいても、有効性、安全性の結果に人種による違いはみられず、また、日本人患者が参加した SOLO2 試験、OlympiAD 試験においても、日本人集団と全体集団の有効性、安全性にほぼ一貫性がみられました。これらの結果より、人種による用量調節の必要はないと考えられました。

上記データを総合的に評価し、300mg 1 日 2 回を本剤の用法・用量として設定しました。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意の解説>

1. 100mg 錠は 150mg 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）ことが示されています。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、150mg 錠と 100mg 錠との間での互換使用は適切ではないと考えます。したがって、300mg 1 日 2 回投与では 150mg 錠 2 錠を 1 日 2 回服用し、100mg 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ました（SOLO2 試験と同様）。
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、また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ました。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おりません。
3. 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錠剤 300mg 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%信頼区間：4%～27%）、AUC は 24%（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%信頼区間：6%～48%）、AUC は 44%（90%信頼区間：10%～89%）高値を示しました。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と考え設定しました。
4. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の実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ました。

## 【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、本項を設定しました。

本剤を安全にご使用いただくため、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していただく必要があります。

## 【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ます。

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ます。本剤には以下の成分が含まれていますので、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、投与しないでください。

主成分：オラパリブ

添加物：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

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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）患者における使用経験はない。]（「薬物動態」の項参照）

### <解説>

本剤は主に肝で代謝されます。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 300mg 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）に比べ本剤の  $C_{max}$  は 13%（90%信頼区間：-18%～56%）、AUC は 15%（-28%～83%）高値を示しました。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%信頼区間：-22%～37%）低値を示しましたが、AUC は 8%（-34%～74%）高値を示しました。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ませんでした。

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す。

(2) 腎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。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）患者における使用経験はない。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

### <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 300mg 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、 $C_{max}$  は 15%（90%信頼区間：4%～27%）、AUC は 24%（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%信頼区間：6%～48%）、AUC は 44%（90%信頼区間：10%～89%）高値を示しました。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ります。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おりません。

## 2. 重要な基本的注意

貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の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。（「重大な副作用」の項参照）

### <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、SOLO2 試験において、貧血、好中球減少、血小板減少の発現がプラセボ群と比較して高頻度に認められ、OlympiAD 試験において、貧血の発現が化学療法群と比較して高頻度に認められました。

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ります。

骨髄抑制が認められた場合には、『リムパーザ<sup>®</sup>錠 適正使用のためのガイド』をご参照の上、適切な処置及び治療を行ってください。

## 3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

### 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 インジナビル 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	副作用の発現頻度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。（「薬物動態」の項参照）	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	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。（「薬物動態」の項参照）	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、副作用の発現頻度及び重症度が増加する可能性があります。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してください。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してください。

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てください。

#### <CYP3A 阻害剤との相互作用> (D0816C00007 試験 [外国人における成績])

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 (錠剤) 100mg<sup>注)</sup> を併用投与したとき、オラパリブの  $C_{max}$  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) に増加しました。

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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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ました。

注) 本剤の承認用法・用量は 300mg の 1 日 2 回投与です。

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してください。

#### <CYP3A 誘導剤との相互作用> (D0816C00008 試験 [外国人における成績])

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 (錠剤) 300mg を併用投与したとき、オラパリブの  $C_{max}$  は 71% (90%信頼区間: 67%~76%)、AUC は 87% (90%信頼区間: 84%~89%) 低下しました。

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ます。

## 4. 副作用

### 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 遺伝子変異陽性で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国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 195 例 (日本人 8 例を含む) 中 180 例 (92.3%) に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 130 例 (66.7%)、貧血 76 例 (39.0%)、疲労 58 例 (29.7%)、嘔吐 50 例 (25.6%)、無力症 47 例 (24.1%)、味覚異常 45 例 (23.1%) 等であった。(承認時)

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海外第 II 相試験において、本剤が投与された 136 例中 122 例 (89.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 87 例 (64.0%)、疲労 59 例 (43.4%)、嘔吐 29 例 (21.3%) 等であった。(承認時)

### 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

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国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 205 例 (日本人 15 例を含む) 中 177 例 (86.3%) に副作用が認められ、主な副作用は、悪心 103 例 (50.2%)、貧血 66 例 (32.2%)、疲労 46 例 (22.4%) 等であった。(承認時)

#### <解説>

副作用概要は、申請における評価試験である BRCA 遺伝子変異陽性で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国際共同第 III 相試験 (SOLO2 試験)、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海外第 II 相試験 (Study 19) 及び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国際共同第 III 相試験 (OlympiAD 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を、頻度の高い順に記載しています。

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、以下に示します（表 1）。

表 1 SOLO2 試験、Study 19 及び OlympiAD 試験におけるオラパリブ群の副作用発現頻度一覧（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 19.1	副作用発現症例数 (%)					
	卵巣癌				乳癌	
	SOLO2 (195 例)		Study 19* <sup>1</sup> (136 例)		OlympiAD (205 例)	
	全グレード*	G3 以上	全グレード*	G3 以上	全グレード*	G3 以上
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>12 (6.2)</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>12 (8.8)</b>	<b>0</b>	<b>6 (2.9)</b>	<b>0</b>
膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	0	0
気管支炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
せつ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.7)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0
帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肺炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
尿路感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
膣感染	0	0	1 (0.7)	0	0	0
外陰部炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.7)	0	0	0
粘膜感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0
口腔ヘルペス	4 (2.1)	0	0	0	0	0
<b>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）</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>2 (1.5)</b>	<b>2 (1.5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
急性白血病	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
急性骨髄性白血病	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
口腔内扁平上皮癌	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>87 (44.6)</b>	<b>41 (21.0)</b>	<b>25 (18.4)</b>	<b>12 (8.8)</b>	<b>86 (42.0)</b>	<b>36 (17.6)</b>
貧血	76 (39.0)	36 (18.5)	17 (12.5)	5 (3.7)	66 (32.2)	29 (14.1)
巨赤芽球性貧血	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
赤血球減少症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
白血球減少症	19 (9.7)	3 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	17 (8.3)	4 (2.0)
リンパ球減少症	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.7)	0	8 (3.9)	1 (0.5)
大赤血球症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
好中球減少症	15 (7.7)	4 (2.1)	5 (3.7)	4 (2.9)	31 (15.1)	10 (4.9)
汎血球減少症	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
血小板減少症	15 (7.7)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	9 (4.4)	1 (0.5)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>47 (24.1)</b>	<b>0</b>	<b>28 (20.6)</b>	<b>1 (0.7)</b>	<b>28 (13.7)</b>	<b>1 (0.5)</b>
脱水	3 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
高血糖	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
低アルブミン血症	2 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
低カリウム血症	3 (1.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
低マグネシウム血症	9 (4.6)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
食欲亢進	0	0	1 (0.7)	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 19.1	副作用発現症例数 (%)					
	卵巣癌				乳癌	
	SOLO2 (195例)		Study 19*1 (136例)		OlympiAD (205例)	
	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上
食欲減退	31 (15.9)	0	22 (16.2)	0	23 (11.2)	0
高アマラーゼ血症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
<b>精神障害</b>	<b>9 (4.6)</b>	<b>0</b>	<b>9 (6.6)</b>	<b>1 (0.7)</b>	<b>6 (2.9)</b>	<b>0</b>
不安	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
無感情	1 (0.5)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
うつ病	3 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
不眠症	2 (1.0)	0	3 (2.2)	0	4 (2.0)	0
易刺激性	1 (0.5)	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
気分動揺	0	0	1 (0.7)	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.7)	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
睡眠時随伴症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
<b>神経系障害</b>	<b>75 (38.5)</b>	<b>3 (1.5)</b>	<b>40 (29.4)</b>	<b>3 (2.2)</b>	<b>39 (19.0)</b>	<b>0</b>
味覚消失	1 (0.5)	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
失語症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
灼熱感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	1 (0.7)	0	0	0
注意力障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	10 (5.1)	1 (0.5)	8 (5.9)	0	4 (2.0)	0
味覚異常	45 (23.1)	0	22 (16.2)	0	19 (9.3)	0
統合運動障害	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
頭痛	23 (11.8)	1 (0.5)	10 (7.4)	0	19 (9.3)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	0	0	0
嗜眠	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
記憶障害	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.0)	0	4 (2.9)	0	0	0
錯感覚	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
嗅覚錯誤	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
失神寸前の状態	2 (1.0)	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5)	0	0	0	0	0
傾眠	2 (1.0)	0	3 (2.2)	0	3 (1.5)	0
失神	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
振戦	0	0	1 (0.7)	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
認知障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
複合性局所疼痛症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	0
<b>眼障害</b>	<b>5 (2.6)</b>	<b>0</b>	<b>6 (4.4)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.5)</b>	<b>0</b>
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.7)	0	0	0
結膜刺激	2 (1.0)	0	0	0	0	0
複視	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (0.7)	0	0	0
眼痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
霧視	2 (1.0)	0	3 (2.2)	0	1 (0.5)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.5)	0
<b>耳および迷路障害</b>	<b>5 (2.6)</b>	<b>0</b>	<b>4 (2.9)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.5)</b>	<b>0</b>
難聴	0	0	1 (0.7)	0	0	0
耳痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
耳鳴	3 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	3 (1.5)	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
<b>心臓障害</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>4 (2.9)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>0</b>
動悸	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
心膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 19.1	副作用発現症例数 (%)					
	卵巣癌				乳癌	
	SOLO2 (195例)		Study 19*1 (136例)		OlympiAD (205例)	
	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上
<b>血管障害</b>	<b>8 (4.1)</b>	<b>0</b>	<b>7 (5.1)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1.5)</b>	<b>0</b>
大動脈狭窄	1 (0.5)	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (0.7)	0	0	0
高血圧	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
蒼白	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
末梢冷感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鎖骨下動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
ほてり	4 (2.1)	0	3 (2.2)	0	2 (1.0)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>22 (11.3)</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>15 (11.0)</b>	<b>2 (1.5)</b>	<b>7 (3.4)</b>	<b>0</b>
気管支拡張症	0	0	1 (0.7)	0	0	0
咳嗽	5 (2.6)	1 (0.5)	5 (3.7)	0	3 (1.5)	0
発声障害	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼吸困難	12 (6.2)	1 (0.5)	7 (5.1)	1 (0.7)	1 (0.5)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
鼻閉	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5) <sup>2</sup>	0
湿性咳嗽	1 (0.5)	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
ラ音	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.0)	0
<b>胃腸障害</b>	<b>150 (76.9)</b>	<b>11 (5.6)</b>	<b>104 (76.5)</b>	<b>7 (5.1)</b>	<b>122 (59.5)</b>	<b>2 (1.0)</b>
腹部不快感	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	2 (1.0)	0
腹部膨満	3 (1.5)	0	8 (5.9)	0	4 (2.0)	0
腹痛	11 (5.6)	2 (1.0)	15 (11.0)	2 (1.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
下腹部痛	2 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	0
上腹部痛	9 (4.6)	0	12 (8.8)	0	6 (2.9)	0
腹部圧痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
裂肛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
呼気臭	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
大腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
便秘	15 (7.7)	0	8 (5.9)	0	6 (2.9)	0
便意切迫	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
下痢	27 (13.8)	1 (0.5)	21 (15.4)	2 (1.5)	23 (11.2)	1 (0.5)
口内乾燥	4 (2.1)	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
消化不良	15 (7.7)	0	20 (14.7)	0	6 (2.9)	0
おくび	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼓腸	2 (1.0)	0	2 (1.5)	0	2 (1.0)	0
胃炎	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
胃食道逆流性疾患	5 (2.6)	0	3 (2.2)	0	5 (2.4)	0
胃腸障害	0	0	1 (0.7)	0	0	0
歯肉痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血便排泄	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.5)	0	0	0
悪心	130 (66.7)	5 (2.6)	87 (64.0)	3 (2.2)	103 (50.2)	0
口腔内痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
直腸出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
レッチング	1 (0.5)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口内炎	12 (6.2)	1 (0.5)	9 (6.6)	0	7 (3.4)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 19.1	副作用発現症例数 (%)					
	卵巣癌				乳癌	
	SOLO2 (195例)		Study 19*1 (136例)		OlympiAD (205例)	
	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上
嘔吐	50 (25.6)	4 (2.1)	29 (21.3)	2 (1.5)	36 (17.6)	0
空気嚥下	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	1 (0.7)	0	0	0
逆流性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
びらん性食道炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
機能性胃腸障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
口腔腫脹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>25 (12.8)</b>	<b>0</b>	<b>23 (16.9)</b>	<b>0</b>	<b>19 (9.3)</b>	<b>0</b>
脱毛症	6 (3.1)	0	2 (1.5)	0	4 (2.0)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚乾燥	6 (3.1)	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
紅斑	3 (1.5)	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (0.5)	0
毛髪成長異常	0	0	1 (0.7)	0	0	0
多汗症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
寝汗	0	0	2 (1.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0
そう痒症	5 (2.6)	0	3 (2.2)	0	4 (2.0)	0
紫斑	1 (0.5)	0	0	0	0	0
発疹	4 (2.1)	0	5 (3.7)	0	5 (2.4)	0
紅斑性皮膚疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
全身性皮膚疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
斑状皮膚疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	3 (2.2)	0	1 (0.5)	0
丘疹性皮膚疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
そう痒性皮膚疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
酒さ	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	2 (1.0)	0
皮膚刺激	1 (0.5)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0
爪破損	0	0	0	0	1 (0.5)	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚硬結	0	0	1 (0.7)	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.5)	0	0	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.5)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚腫瘍	1 (0.5)	0	0	0	0	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>23 (11.8)</b>	<b>0</b>	<b>17 (12.5)</b>	<b>0</b>	<b>10 (4.9)</b>	<b>0</b>
関節痛	3 (1.5)	0	4 (2.9)	0	1 (0.5)	0
背部痛	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)	0
骨痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
関節滲出液	0	0	0	0	1 (0.5)	0
関節硬直	0	0	1 (0.7)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0	0
筋痙縮	9 (4.6)	0	4 (2.9)	0	1 (0.5)	0
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋力低下	2 (1.0)	0	2 (1.5)	0	1 (0.5)	0
筋骨格痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	5 (2.6)	0	2 (1.5)	0	2 (1.0)	0
四肢痛	5 (2.6)	0	2 (1.5)	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (0.7)	0	0	0
腱炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
線維筋痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 19.1	副作用発現症例数 (%)					
	卵巣癌				乳癌	
	SOLO2 (195例)		Study 19*1 (136例)		OlympiAD (205例)	
	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上
血清反応陰性関節炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0
高クレアチン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>0</b>	<b>3 (2.2)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.0)</b>	<b>0</b>
排尿困難	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.5)	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
頻尿	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
蛋白尿	0	0	1 (0.7)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4 (2.0)</b>	<b>0</b>
乳房痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
不規則月経	0	0	0	0	3 (1.5)	0
性器出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>110 (56.4)</b>	<b>9 (4.6)</b>	<b>70 (51.5)</b>	<b>10 (7.4)</b>	<b>70 (34.1)</b>	<b>7 (3.4)</b>
無力症	47 (24.1)	5 (2.6)	13 (9.6)	1 (0.7)	13 (6.3)	2 (1.0)
胸部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
悪寒	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
不快感	1 (0.5)	0	0	0	0	0
疲労	58 (29.7)	1 (0.5)	59 (43.4)	9 (6.6)	46 (22.4)	5 (2.4)
歩行障害	1 (0.5)	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (2.1)	1 (0.5)	0	0	7 (3.4)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.7)	0	0	0
粘膜の炎症	6 (3.1)	0	2 (1.5)	0	4 (2.0)	0
末梢性浮腫	4 (2.1)	1 (0.5)	3 (2.2)	0	1 (0.5)	0
疼痛	0	0	1 (0.7)	0	0	0
発熱	0	0	1 (0.7)	0	5 (2.4)	0
乾燥症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
腋窩痛	1 (0.5)	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0
全身健康状態低下	0	0	1 (0.7)	0	0	0
粘膜変色	1 (0.5)	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	2 (1.0)	0
早期満腹	1 (0.5)	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0
<b>臨床検査</b>	<b>31 (15.9)</b>	<b>8 (4.1)</b>	<b>15 (11.0)</b>	<b>7 (5.1)</b>	<b>49 (23.9)</b>	<b>16 (7.8)</b>
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
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	18 (8.8)	3 (1.5)
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	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	13 (6.3)	4 (2.0)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中抗利尿ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	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
血中クレアチニン増加	4 (2.1)	0	3 (2.2)	0	3 (1.5)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	3 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.7)	0	0	0
好酸球数増加	0	0	1 (0.7)	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	8 (3.9)	2 (1.0)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
リパーゼ増加	0	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0
リンパ球数減少	4 (2.1)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
平均赤血球容積増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0

器官別大分類／基本語 MedDRA/J Ver. 19.1	副作用発現症例数 (%)					
	卵巣癌				乳癌	
	SOLO2 (195例)		Study 19*1 (136例)		OlympiAD (205例)	
	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上	全グレード*	G3以上
好中球数減少	11 (5.6)	5 (2.6)	0	0	19 (9.3)	9 (4.4)
血小板数減少	11 (5.6)	2 (1.0)	0	0	10 (4.9)	4 (2.0)
赤血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
体重減少	1 (0.5)	0	2 (1.5)	0	2 (1.0)	0
白血球数減少	10 (5.1)	1 (0.5)	0	0	30 (14.6)	7 (3.4)
単球百分率減少	0	0	0	0	1 (0.5)	0
心電図PR延長	1 (0.5)	0	0	0	0	0
赤芽球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)	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	4 (2.0)	1 (0.5)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
挫傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0

\*1 本邦未承認の用法・用量（カプセル剤 400 mg 1日2回）

\*2 データカットオフ日以降に、病勢進行に関連する事象であることが判明

SOLO2 試験 データカットオフ日 : 2016年9月19日  
Study 19 OS 最終解析のデータカットオフ日 : 2016年5月9日  
OlympiAD 試験 データカットオフ日 : 2016年12月9日

## 4. 副作用（つづき）

副作用の頻度については、国際共同第 III 相試験（SOLO2 試験、OlympiAD 試験）及び海外第 II 相試験（D0810C00019 試験）の併合解析に基づき記載した。

### <解説>

副作用の頻度については、SOLO2 試験、Study 19 及び OlympiAD 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各試験の頻度の併合解析結果に基づいています。

### (1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：貧血（30.6%）、好中球減少（14.7%）、白血球減少（14.4%）、血小板減少（9.0%）、リンパ球減少（3.4%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

### <解説>

- 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ます。また、SOLO2 試験、OlympiAD 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 グレード 3 以上の副作用が集積しています。（SOLO2 試験、Study 19 及び OlympiAD 試験については表 1 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など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ってください。本剤投与によりこれらの骨髄抑制を認めた場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」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』も参照ください。
- 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 16 例（うち 3 例が死亡）報告されています。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ってください。

### (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（59.7%）、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 及び OlympiAD 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頻度が 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ました。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ます。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ました。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### <解説>

SOLO2 試験、OlympiAD 試験を含む本剤 (300 mg1 日 2 回) の単独投与併合データ (卵巣癌、乳癌をはじめ幅広い固形癌の患者を含む) において、65 歳未満 (541 例)、65~74 歳 (117 例) 及び 75~84 歳 (29 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、いずれの年齢区分でも、有害事象、CTCAE グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は同程度でした。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、65 歳未満 (6.5%) 及び 65~74 歳 (6.8%) に比較し 75~84 歳 (10.3%) でやや高いという結果でした。

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ります。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与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。[妊婦における使用経験はない。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。]
- (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最終投与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。] (「その他の注意」の項参照)

### <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ませんでした。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ました。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 0.5mg/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、小眼球など) 及び椎骨/肋骨奇形の発生率上昇が認められました。0.05mg/kg/日群では、胎児生存率に対する影響は認められませんでした。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ませんでした。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 300mg 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ました。

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ません。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 カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導する必要があります。加えて、投与開始時に妊娠が判明している場合または、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てください。

また、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ます。オラパリブ又はその代謝物の精液中への移行性は不明ですが、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 カ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 カ月間は、精子・精液の提供をさせないよう指導する必要があります。

**(3) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕**

#### <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す。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ません。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してください。

## 7. 小児等への投与

**低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。**

#### <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、本項を設定しました。

## 8. 適用上の注意

**薬剤交付時**：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ます。

## 9. その他の注意

- (1) 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り、本項を設定しました。

本薬の全用量段階の単独投与併合データ<sup>注)</sup>における骨髄異形成症候群 (MDS) / 急性骨髄性白血病 (AML) の発現頻度は 1.1% (21/1885 例) であり、このうちの 17 例で死亡が報告されました。死亡例のうちの 13 例では MDS/AML 又は骨髄形成異常が主要死因又は二次的死因と報告されました。

MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍について、本薬の全用量段階の単独投与併合データ<sup>注)</sup>で報告された 24 例の事象のうち 12 例は皮膚癌であり、その内訳は基底細胞癌 (6 例)、皮膚有棘細胞癌 (2 例)、詳細不明の癌 (2 例) 及び悪性黒色腫 (2 例) で、皮膚以外の癌は、乳癌 (4 例)、消化器癌 (3 例)、膀胱癌、肺癌、骨髄腫、甲状腺癌及び口腔扁平上皮癌 (それぞれ 1 例) でした。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 *BRCA* 変異、白金製剤を含む化学療法 of 複数サイクルによる前治療歴、DNA 傷害剤による前治療歴等を有していました。

注) 用量、剤形を問わず、臨床試験で本薬単独投与を少なくとも 1 回受けた患者全例のデータ。

- (2) 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<sup>1)</sup>。

### <解説>

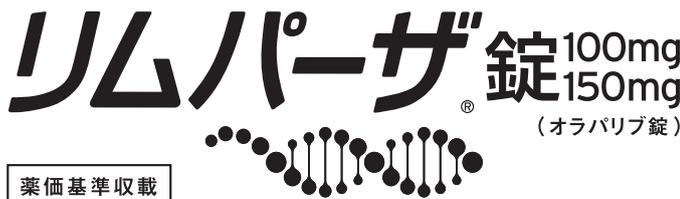
*In vitro* 試験として、代謝活性化系 (S9) 存在下及び非存在下での細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄小核試験を実施し、遺伝毒性を評価しました。

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ませんでした。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ました。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ました。

### 参考文献

- 1) 社内資料 (遺伝毒性試験, 2017)

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



薬価基準収載

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）

日本標準商品分類番号	874291	
	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
薬価収載	2018年4月	
販売開始	2018年4月	
効能追加	2018年7月	
国際誕生	2014年12月	
貯法	室温保存。防湿のためPTP包装のまま保存すること。	
使用期限	外箱等に表示	

**【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。

**【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

**組成・性状**

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
成分・含量 (1錠中)	オラパリブ100mg	オラパリブ150mg
添加物	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、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄
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		
長径	約14.7mm	約14.7mm
短径	約7.6mm	約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.8mm
重量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP100	OP150

**効能・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  
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

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- 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の場合
  - 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。
  - 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、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。
- 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場合
  - 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。
  - 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。
  - 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。

**用法・用量**

通常、成人にはオラパリブとして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。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 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。
- 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、休業・減量すること。

**副作用発現時の用量調節基準**

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade3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週間休業する。	・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、250mg1日2回で投与する。
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休業する。	・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休業する。	減量せずに投与する。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休業する。	

注) GradelはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。

- 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
- 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。

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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)患者における使用経験はない。]([薬物動態]の項参照)
- (2) 腎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。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)患者における使用経験はない。]([用法・用量]に関連する使用上の注意)、[薬物動態]の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少等の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。([重大な副作用]の項参照)

### 3. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。([薬物動態]の項参照)

#### 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 インジナビル リトナビル ポリコナゾール等 中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン シルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ペラパミル等	副作用の発現頻度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。([薬物動態]の項参照)	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 フェニバルビタール フェニトイン セイヨウトギリソウ(St. John's Wort)含有食品等	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。([薬物動態]の項参照)	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。

### \*\* 4. 副作用

#### 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遺伝子変異陽性で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国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された195例(日本人8例を含む)中180例(92.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心130例(66.7%)、貧血76例(39.0%)、疲労58例(29.7%)、嘔吐50例(25.6%)、無力症47例(24.1%)、味覚異常45例(23.1%)等であった。(承認時)

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海外第Ⅱ相試験において、本剤が投与された136例中122例(89.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心87例(64.0%)、疲労59例(43.4%)、嘔吐29例(21.3%)等であった。(承認時)

#### 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

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国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された205例(日本人15例を含む)中177例(86.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、悪心103例(50.2%)、貧血66例(32.2%)、疲労46例(22.4%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、国際共同第Ⅲ相試験(SOLO2試験、OlympiAD試験)及び海外第Ⅱ相試験(D0810C00019試験)の併合解析に基づき記載した。

#### (1) 重大な副作用

- 骨髄抑制: 貧血(30.6%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(14.4%)、血小板減少(9.0%)、リンパ球減少(3.4%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。([重要な基本的注意]の項参照)
- 間質性肺疾患: 間質性肺疾患(0.6%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の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

	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(59.7%)、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

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与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。[妊婦における使用経験はない。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。]
- \*\* (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最終投与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。]([その他の注意]の項参照)
- (3) 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8. 適用上の注意

薬剤交付時: 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。]

### 9. その他の注意

- 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。
- 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。

## 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。

#### 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、平成31年4月末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。

## 包装

リムパーザ錠100mg: [PTP] 56錠(8錠×7)

リムパーザ錠150mg: [PTP] 56錠(8錠×7)

詳細は、添付文書をご参照ください。

警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

\*\* 2018年7月改訂(第3版)  
\* 2018年4月改訂

製造販売元[資料請求先]

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115  
(問合せフリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

プロモーション提携

**MSD株式会社**

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

®: アストラゼネカグループの登録商標です。

