医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

添付文書改訂のお知らせ

《2018年7月》

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

リムパーザ®錠100mg
リムパーザ®錠150mg
オラパリブ錠
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
ＭＳＤ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100㎎、150㎎において、「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」が追加承認されました。この承認事項一部変更に伴い、【使用上の注意】及びその他の関連箇所を下記のとおり改訂しましたので、ご案内申し上げます。
なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに日数を要すると存じますので、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添付文書（2018年7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

【効能・効果】に「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」が追加されたことと併せ、以下の項を改訂しました。

（１）　＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項に、適応患者を適切に選択いただくための注意事項を追記しました。
（２）　【使用上の注意】の「副作用」の項において、国際共同第III相試験（以下、OlympiAD試験）での副作用発現状況に基づき、概要、重大な副作用、その他の副作用を改訂しました。
（３）　【使用上の注意】の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、パートナーが妊娠する可能性がある男性患者に対する注意喚起を追記しました。
（４）　【臨床成績】の項に、OlympiAD試験の結果を追記しました。
（５）　【薬効薬理】、【主要文献】の項を改訂しました。

２．改訂内容

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
【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】** 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
＜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 （略） 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。	**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** （略）

＜改訂理由＞
OlympiAD試験の成績により、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、本剤の臨床的有用性が示されました。

OlympiAD試験の対象患者は、術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法（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）を施行していることから、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を適切に選択できるよう、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の(1)及び(2)に、前治療に関連する注意事項を記載しました。

また、本剤により期待される効果を得るため、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ため、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の(3)を記載しました。

<table>
<tr><th>改訂後（波線部は頻度合算に伴う変更箇所
実線部は追記箇所）</th><th>改訂前（実線部は変更・削除箇所）</th></tr>
<tr><td>

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

（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

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**

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) （略）

(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

</td><td>

4. **副作用**

（略）

(1) **重大な副作用**

1) **骨髄抑制**：貧血（29.3%）、好中球減少（9.7%）、白血球減少（9.4%）、血小板減少（8.8%）、リンパ球減少（2.4%）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) （略）

(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（65.6%）、嘔吐、下痢、食欲減退、消化不良、味覚異常	腹痛、便秘、口内炎、上腹部痛	
全身	疲労・無力症（50.5%）		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加

</td></tr>
</table>

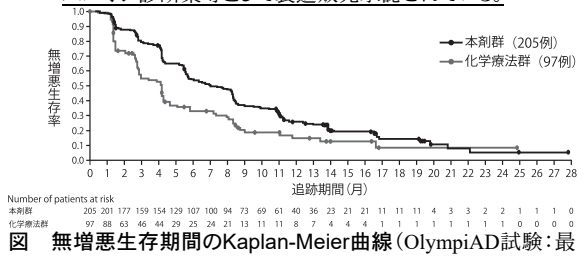
＜改訂理由＞
OlympiAD試験での副作用発現状況の概要を追記しました。

これまで、「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載の各事象の頻度は、「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」の承認申請時の評価資料である国際共同第III相試験（SOLO2試験）及び海外第II相試験（D0810C00019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の併合解析結果を示していました。この度、OlympiAD試験の結果が得られたことから、SOLO2試験、D0810C00019試験及びOlympiAD試験の併合解析結果を基に改訂しました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) （略） (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) （略）	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** （略）

＜改訂理由＞

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ることから、パートナーが妊娠する可能性がある男性に対する避妊に関し、注意喚起を追記しました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
【臨床成績】 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** （略） 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** **国際共同第III相試験**（OlympiAD試験）[18] 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[注)]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300mg1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カ月であった。 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つのバリアント分類カテゴリー（①「病的変異」、②「病的変異疑い」、③「臨床的意義不明のバリアント」、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た。生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異状況の確認にはMyriad Integrated BRAC*Analysis*、Myriad BRACAnalysis 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た。当該検査法との同等性が確認されたBRACAnalysis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る。  **図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線**（OlympiAD試験：最大解析対象集団、盲検下独立中央評価）	**【臨床成績】** （略）

＜改訂理由＞

OlympiAD試験の臨床成績及び生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）の検査について、追記しました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
【薬効薬理】 1. **PARP阻害活性** （略） 2. **腫瘍増殖抑制作用** オラパリブは、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[20]、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、腫瘍の増殖を抑制した[21]。	**【薬効薬理】** 1. **PARP阻害活性** （略） 2. **腫瘍増殖抑制作用** オラパリブは、ヒト卵巣癌由来細胞株（59M、OVCAR-3、IGROV-1等）の増殖を抑制した[19]。

＜改訂理由＞

腫瘍増殖抑制作用について、乳癌に関する情報を追記しました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前（下線部は変更箇所）
【主要文献】 （略） 18) 社内資料（生殖細胞系列*BRCA*変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017） 19) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008 20) 社内資料（各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用［*in vitro*試験］, 2013） 21) 社内資料（HBCx-10腫瘍移植モデルにおけるオラパリブのPK、PD及び有効性の評価［*in vivo*試験］, 2016）	**【主要文献】** （略） 18) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008 19) 社内資料（各種腫瘍細胞株の増殖に対するオラパリブの作用［*in vitro*試験］, 2013）

＜改訂理由＞

OlympiAD試験及び【薬効薬理】の項への追記内容に関し、書誌情報を追記しました。

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.271（2018年7月発行予定）」に掲載されます。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html）にてご確認ください。

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
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp