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

《2019年6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100mg、150mgにおいて、「*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」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（2019年6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「*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」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) ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項に、投与期間に関する注意事項を追記しました。
(3) 【使用上の注意】の「副作用」の項において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている*BRCA*遺伝子変異陽性の卵巣癌患者を対象とした国際共同第III相試験（以下、SOLO1試験）での副作用発現状況に基づき、SOLO1試験の副作用発現状況概要を追記し、重大な副作用、その他の副作用を改訂しました。
(4) 【臨床成績】の項に、SOLO1試験の結果を追記しました。
(5) 【主要文献】の項を改訂しました。
(6) 【投薬期間制限医薬品に関する情報】を削除しました。

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 *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 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 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

＜改訂理由＞

SOLO1試験の成績により、*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に対する、本剤の臨床的有用性が示されました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
＜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. *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の場合 (1) 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類III期又はIV期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回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) 承認された体外診断薬等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。 (3) 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「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。 3. 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 （略）	**＜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 （略）

＜改訂理由＞

SOLO1試験では、FIGO進行期分類III期又はIV期の進行卵巣癌であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効（完全奏効又は部分奏効）が維持されている患者が投与対象とされています。
本剤の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2.(1)にその旨を記載しました。

本剤により期待される効果を得られるよう、本邦で承認された適切な検査によって*BRCA*遺伝子変異陽性であることを確認いただくため、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の2.(2)を記載しました。

また、SOLO1試験では、初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けた患者は対象から除外しており、ベバシズマブの投与歴がある患者に対する維持療法として、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていません。そのため、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の2.(3)を記載し、SOLO1試験の対象とされた患者の前治療歴等に関する情報を【臨床成績】の項 2.注2)に記載しました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ （略） 5. *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の場合、本剤の投与開始後2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。	**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** （略）

＜改訂理由＞

「*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」の場合、本剤投与開始から2年が経過した時点で完全奏効が得られている患者において、2年を超えて本剤を投与した際の有効性は確認されていないため記載しました。

SOLO1試験においては、最長2年間又は病勢進行が認められるまで本剤を投与しました。投与開始2年後の時点で完全奏効（画像診断で病変なし）が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合には2年後以降も投与継続可能としました。

改訂後（下線部は追記箇所）

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）

<u>*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</u>

<u>白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法による奏効が維持されている*BRCA*遺伝子変異陽性の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260例（日本人11例を含む）中245例（94.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、悪心183例（70.4%）、貧血94例（36.2%）、疲労86例（33.1%）、嘔吐79例（30.4%）、味覚異常64例（24.6%）等であった。（承認時）</u>

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

（略）

副作用の<u>発現率</u>については、国際共同第III相試験（SOLO2試験、<u>SOLO1試験、</u>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（<u>32.4</u>%）、好中球減少（<u>16.8</u>%）、白血球減少（<u>13.8</u>%）、血小板減少（<u>9.5</u>%）、リンパ球減少（<u>4.0</u>%）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（<u>0.8</u>%）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（<u>63.3</u>%）、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

改訂前

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

（略）

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) **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。

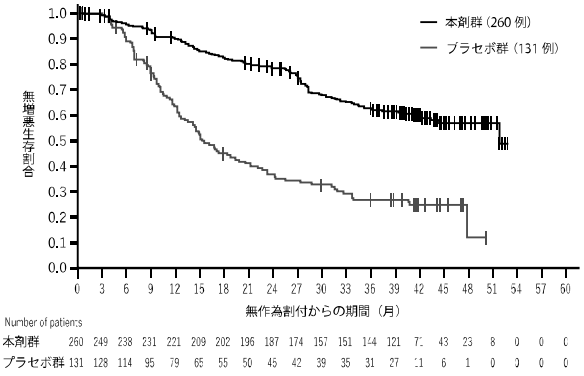
(2) その他の副作用

	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

＜改訂理由＞

SOLO1試験での副作用発現状況の概要を追記しました。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載の各事象の発現率は、「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）、SOLO1試験、「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」の承認申請時の評価資料である国際共同第Ⅲ相試験（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
【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. ***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** **国際共同第III相試験（SOLO1試験）**[18] *BRCA*遺伝子変異陽性[注1)]で、新たに進行卵巣癌（FIGO進行期分類III期又はIV期）であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法[注2)]で奏効（画像診断による完全奏効又は部分奏効）が維持されている高悪性度漿液性又は高悪性度類内膜卵巣癌（原発性腹膜癌及び卵管癌を含む）患者391例（本剤群260例、プラセボ群131例）を対象として、本剤（錠剤）300mg1日2回投与[注3)]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た（ハザード比0.30、95%信頼区間0.23～0.41、p<0.0001）。無増悪生存期間の中央値は本剤群では未到達、プラセボ群で13.8カ月であった。（2018年5月17日データカットオフ） 注1）Myriad Integrated BRAC*Analysis*（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」）等による検査で、BRCA1又はBRCA2の機能喪失を生じる変異（上記の分類カテゴリーでは①又は②に該当する変異）を有している患者が組入れ可能とされた。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。 注2）初回化学療法との併用又は初回化学療法後の維持療法としてベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与を受けた患者は除外した。 注3）最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。投与開始2年後の時点で完全奏効（画像診断で病変なし）が維持されている場合は投与を中止し、投与開始2年後の時点で病変が確認され、治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。  図 SOLO1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（最大解析対象集団、治験担当医師による評価） 3. **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** （略）	**【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** （略）

＜改訂理由＞

SOLO1試験の臨床成績、*BRCA*遺伝子変異検査、前治療歴に関する除外基準、投与継続期間について、追記しました。

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
【主要文献】 （略） 18) 社内資料（*BRCA*変異を有する進行卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2018） 19) 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） 20) Menear, K.A., et al.: J. Med. Chem., 51, 6581, 2008 21) 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） 22) 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) 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）
記載削除	**【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。

＜改訂理由＞

【主要文献】の項に、SOLO1試験に関する書誌情報を追記しました。

投薬期間の制限が解除されましたので、【投薬期間制限医薬品に関する情報】を削除しました。

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.281（2019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」（https://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