

乳癌\*

## 適正使用のためのガイド

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

**リムパーザ錠** 100mg  
150mg  
(オラパリブ錠)

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)

監修 (50音順)

岩田 広治 先生 愛知県がんセンター 乳腺科部 部長兼副院長

松村 到 先生 近畿大学医学部 血液・膠原病内科 主任教授

## 1. 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。

## 2. 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

\*：効能又は効果 (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  
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

# 1. 治療の流れ

投与前

適正な投与患者の選択

本剤の適正な投与患者の選択については、電子添文の〈4. 効能又は効果〉、〈5. 効能又は効果に関連する注意〉を必ずご確認ください。

P.6

患者または  
家族への説明

本剤投与開始前に、患者またはその家族の方に対しては、効果、よくみられる副作用について十分に説明してください。

P.7

投与量の検討・注意が  
必要な患者の確認

投与量の検討に際しては、電子添文の〈6. 用法及び用量〉、〈7. 用法及び用量に関連する注意〉等をご確認ください。

P.8~10

腎機能障害のある患者やCYP3A阻害剤を併用する場合は、電子添文の〈9. 特定の背景を有する患者に関する注意〉、〈10. 相互作用〉も確認し、減量を検討してください。

**減量時注意**

**100mg錠は減量時にのみ使用してください。**

生物学的同等性は示されていないため、150mg錠と100mg錠との間での互換使用は適切ではありません。

Q&A Q1 P.32

投与前に確認すること

本剤投与開始前には血液検査を実施してください。

P.11

リムパーザの投与開始

投与中

投与期間中の注意事項

本剤投与期間中は、定期的に血液検査を行い副作用の発現に注意してください。

P.12

副作用対策の実施

- 貧血、好中球減少、血小板減少 P.14~21
- 間質性肺疾患 P.22
- 静脈血栓塞栓症 P.23
- 感染症 P.24
- 悪心・嘔吐 P.25~27
- 臨床試験で頻度が高かった有害事象 P.28~30

※Q&Aに記載の「臨床試験で報告された注意すべき有害事象」も併せてご確認ください。

P.35~36

# 目次

1. 治療の流れ	2
2. ご使用にあたって	6
適正な投与患者の選択	6
■ 投与対象の患者	6
患者または家族への説明	7
投与量の検討・注意が必要な患者の確認	8
■ 用法及び用量	8
■ 投与に際し注意が必要な患者	9
■ 併用に際し注意が必要な薬剤	10
投与前に確認すること	11
■ 臨床検査	11
投与期間中の注意事項	12
■ 投与期間中に行う検査	12
3. 注意を要する副作用とその対策	14
貧血、好中球減少、血小板減少	14
間質性肺疾患	22
静脈血栓塞栓症	23
感染症	24
悪心・嘔吐	25
臨床試験で頻度が高かった有害事象	28
■ 疲労および無力症	28
■ 下痢	29
■ 頭痛	29
4. Q&A	32
5. 臨床成績	38
参考資料／引用文献	64
Drug Information	66

## 適正使用に関するお願い(乳癌編)

リムパーザ(一般名:オラパリブ)は、ポリアデノシン5' ニリン酸リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤であり、乳癌においては、以下の効能又は効果に対する承認を取得しています。

「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」(2018年7月)

「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」(2022年8月)

国内外の臨床試験および海外の製造販売後において、本剤投与時に注意すべき副作用として、貧血、好中球減少、血小板減少、間質性肺疾患、静脈血栓塞栓症、感染症および悪心・嘔吐が認められています。

本適正使用のためのガイドはこのような副作用を未然に防止あるいは最小化できるよう、適正使用推進を目的に作成しており、患者選択における注意点、投与前および投与期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策などについて紹介しています。

本剤の使用に際しましては、本適正使用のためのガイド、最新の電子添文および製品情報概要を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

なお、リムパーザの適正使用情報は、安全性情報サイト(<https://med.astrazeneca.co.jp/safety/LYN.html>)にも掲載しています。



※他の適応については電子添文をご確認ください

### 参考 について

公表文献あるいは監修の先生方のご意見等を基に、本剤を実地臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しています。

電子添文等には記載していない情報も含まれます。

新たな知見あるいは市販後の副作用発現状況等によって、今後、記載内容が変更となる可能性があります。

### 臨床試験の対象と試験名一覧

対象	試験名	
生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者	OlympiA試験	国際共同第Ⅲ相試験
生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性HER2陰性の転移乳癌患者	OlympiAD試験	国際共同第Ⅲ相試験

※ OlympiA試験のデータカットオフ日:2020年3月27日  
OlympiAD試験のデータカットオフ日:2016年12月9日  
当該カットオフ日以外のデータを使用する場合は、該当箇所に使用したデータカットオフ日を記載

---

## 2. ご使用にあたって

### 適正な投与患者の選択

本剤の臨床試験成績\*等を電子添文にてご確認、ご理解いただき、以下に基づき本剤投与が適切な患者を選択してください。

#### ■ 投与対象の患者

##### 4. 効能又は効果(一部抜粋)

- 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

##### 5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

〈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ること。

5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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。

〈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 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、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を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>注</sup>)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。

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>

#### \* 評価試験の対象集団

- ・ OlympiA試験:十分な局所治療および術前または術後化学療法終了後の生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者
- ・ OlympiAD試験:BRCA遺伝子変異陽性かつ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)およ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または再発乳癌患者

電子添文:〈4. 効能又は効果〉、〈5. 効能又は効果に関連する注意〉、〈17. 臨床成績〉

参考 OlympiA試験における対象集団の詳細は5.臨床成績 P.38、58~60を参照  
OlympiAD試験における対象集団の詳細は5.臨床成績 P.40、61~62を参照

## 患者または家族への説明

本剤を投与する患者またはその家族の方に対しては、投与前に必ず、本剤の効果、よくみられる副作用について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

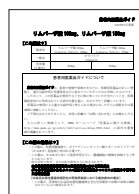
患者への説明に際しては、以下の患者用冊子等をご活用ください。

### ■ 患者向け資料 (リムパーザを服用される患者様とご家族へ)



### ■ 患者向医薬品ガイド

医薬品医療機器総合機構のホームページに「患者向医薬品ガイド」が掲載されていますのでご活用ください。  
[https://www.info.pmda.go.jp/ksearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](https://www.info.pmda.go.jp/ksearch/html/menu_tenpu_base.html)



本剤は、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・胎児死亡および催奇形性(眼球異常、椎骨および肋骨の欠損等)が報告されています。

妊娠する可能性のある患者には、本剤投与中および最終投与終了後6ヵ月間において避妊する必要性および適切な避妊方法について説明してください。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、患者またはその家族に対して、胎児に異常が生じる可能性があることを十分説明し、本剤投与の同意を確実に得てください。男性患者には、本剤投与中および最終投与終了後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊するよう説明してください。また、上記の期間は、精子・精液の提供をしないように指導してください。

電子添文: (9. 特定の背景を有する患者に関する注意)

### 投与量の検討・注意が必要な患者の確認

#### ■ 用法及び用量(乳癌\*)

電子添文:〈6. 用法及び用量〉

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与してください。

Q&A Q5 P.32

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の場合、投与期間は1年間までとしてください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

<本剤の休薬・減量について>

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉

●本剤300mgを投与する際には150mg錠2錠を使用し、100mg錠は減量時にのみ使用してください。

リムパーザ錠 150mg  
(緑色～灰緑色)



リムパーザ錠 100mg  
(黄色～暗黄色)



減量時にのみ使用

通常 1回300mg 1日2回	
朝	夕
150mg錠 2錠 	150mg錠 2錠 

100mg錠が減量時にしか使用できない理由についてはQ&Aをご参照ください。

Q&A Q1 P.32

●副作用が発現した場合は、電子添文の〈7. 用法及び用量に関連する注意〉に記載の「副作用発現時の用量調節基準」を考慮し、休薬・減量・中止してください。

Q&A Q8 P.33

注意を要する副作用とその対策 P.17、19、21、22、30

●腎機能障害のある患者への投与や、中程度または強いCYP3A 阻害剤を併用する場合は、減量を考慮してください。

参考 腎機能障害患者における用量調節(海外添付文書) P.9  
CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書) P.10



## ■ 投与に際し注意が必要な患者

電子添文：〈7. 用法及び用量に関連する注意〉、〈9. 特定の背景を有する患者に関する注意〉

<b>重度の肝機能障害のある患者</b> <small>Q&amp;A Q12 P.34</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は主に肝で代謝されることから、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。</li> <li>重度肝機能障害 (Child-Pugh分類C) 患者における本剤の使用経験はありません。</li> </ul>
<b>腎機能障害のある患者</b> <small>Q&amp;A Q11 P.33</small>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、<b>減量を考慮</b>してください。</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>参考</b> 腎機能障害患者における用量調節 (海外添付文書) P.9</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重度腎機能障害または末期腎不全 [クレアチニンクリアランス (CrCL) : 30mL/min 以下] 患者における本剤の使用経験はありません。</li> </ul>
<b>妊娠する可能性のある女性</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与中および最終投与後6ヵ月間*<sup>1</sup> において避妊する必要性 (胎児に異常が生じる可能性がある) および適切な避妊法*<sup>2</sup> について説明してください。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してください。</li> </ul>
<b>妊婦 / 妊娠している可能性のある女性</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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してください。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・胎児死亡および催奇形性 (眼球異常、椎骨および肋骨の欠損等) が報告されています。</li> </ul>
<b>男性</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与中および最終投与後3ヵ月間*<sup>1</sup> 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してください。また、上記の期間は、精子・精液の提供をしないよう指導してください。</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>参考</b> OlympiA試験、OlympiAD試験における妊娠に関する確認や検査、対応は、P.11の「OlympiA試験、OlympiAD試験における臓器および骨髄機能に関する選択基準」およびP.12の「OlympiA試験、OlympiAD試験における臨床検査と実施するタイミング」の脚注を参照</p>
<b>授乳中の患者</b>	授乳中の患者には、授乳を中止するよう指導してください。
<b>高齢者</b>	一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与してください。

### 参考 腎機能障害患者における用量調節 (海外添付文書)

本剤 [LYNPARZA<sup>®</sup> (olaparib) tablets] の米国における添付文書 (2023年5月改訂版) では、軽度腎機能障害 (CrCL: 51~80mL/min) 患者に投与する際は用量調節は不要ですが、中等度腎機能障害 (CrCL: 31~50mL/min) 患者に投与する際は、右記の用量への減量を推奨と記載しています。

1回200mg 1日2回	
朝	夕
100mg錠 2錠	100mg錠 2錠
	

- \*<sup>1</sup> 「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) において、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ヵ月、女性6ヵ月とされています。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ヵ月、女性は最終投与後6ヵ月間を避妊期間として設定しました。
- \*<sup>2</sup> OlympiA試験で容認された女性の避妊方法は以下の通りです。

### 参考 本剤の臨床試験 (OlympiA試験) で容認された女性の避妊方法

#### 非ホルモン避妊法

- ・パートナーが精管切除術を受けている+男性用コンドーム
- ・卵管閉塞+男性用コンドーム
- ・子宮内避妊器具 (IUD: 銅線がコイル状にまかれているもの)+男性用コンドーム

#### ホルモン避妊法

- ・中用量および低用量経口合剤避妊薬+男性用コンドーム
- ・デングエストレル+男性用コンドーム
- ・子宮内避妊システム器具 (IUS) (レボノルゲストレル放出 IUS)+男性用コンドーム
- ・エトノゲストレル含有インプラント+男性用コンドーム
- ・ノルエルゲストロミン/エチニルエストラジオール (EE) 経皮避妊薬+男性用コンドーム
- ・膈内避妊器具 (EEおよびエトノゲストレル)+男性用コンドーム
- ・ホルモン注射 (メドロキシプロゲステロン酢酸エステル等)+男性用コンドーム

注) エトノゲストレル含有インプラント、ノルエルゲストロミン/エチニルエストラジオール経皮避妊薬、膈内避妊器具としてのEEおよびエトノゲストレル、ホルモン注射 (メドロキシプロゲステロン酢酸エステル等) は、本邦未承認 (2023年8月時点)。

#### \* : 4. 効能又は効果 (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  
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

## 2. ご使用にあたって

### 併用に際し注意が必要な薬剤

電子添文：(10.2 併用注意(併用に注意すること))

<b>強いCYP3A阻害剤</b> イトラコナゾール リトナビル ポリコナゾール等 <b>中程度のCYP3A阻害剤</b> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があります。</li> <li>副作用の発現率および重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のないまたは弱い薬剤への代替を考慮してください。</li> <li>やむを得ず中程度または強い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してください。</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>参考</b> CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書) P.10</p>
<b>グレープフルーツ含有食品</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があります。</li> <li>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患者に注意してください。</li> </ul>
<b>CYP3A誘導剤</b> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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ります。</li> <li>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。</li> </ul>

Q&A Q13 P.34

### 参考 CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書)

本剤[LYNPARZA<sup>®</sup> (olaparib) tablets]の米国における添付文書(2023年5月改訂版)では、中程度または強いCYP3A阻害剤を併用する際には、以下の用量へ減量するよう記載しています。

強いCYP3A阻害剤を併用する患者 1回100mg 1日2回		中程度のCYP3A阻害剤を併用する患者 1回150mg 1日2回	
朝	夕	朝	夕
100mg錠 1錠 	100mg錠 1錠 	150mg錠 1錠 	150mg錠 1錠 

<PTPシートカバーをご活用ください>

患者が、処方された用法及び用量(通常用量あるいは減量)で正しく服用できるよう、2日分の薬をセットすることができるPTPシートカバーがありますので、患者にご案内ください。

内側



外側



## 投与前に確認すること

### ■ 臨床検査

電子添文: (8. 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、本剤投与開始前に血液検査を実施してください。

#### 参考 海外添付文書における Warnings and precautions

本剤 [LYNPARZA<sup>®</sup> (olaparib) tablets] の米国における添付文書 (2023年5月改訂版) では、前治療である化学療法による血液毒性がみられる場合は、CTCAE Grade 1 以下に回復するまで本剤の投与開始を延期するよう記載しています。

#### 参考 OlympiA 試験、OlympiAD 試験における臓器および骨髄機能に関する選択基準<sup>1,2)</sup>

定義に従い、投与開始前28日以内に以下の基準を満たす患者

ヘモグロビン (Hb)	10.0g/dL以上 (過去28日以内に輸血 [赤血球濃縮液および血小板の輸血] を受けていないこと)
絶対好中球数 (ANC)	1,500/ $\mu$ L以上
血小板数	100,000/ $\mu$ L以上
総ビリルビン	OlympiA 試験: 実施医療機関の基準上限値 (ULN) 以下* OlympiAD 試験: 実施医療機関のULNの1.5倍以下
AST、ALT	実施医療機関のULNの2.5倍以下 (肝転移がある場合はULNの5倍以下)
血清クレアチニン	実施医療機関のULNの1.5倍以下

\* ズルベール症候群またはビリルビンの抱合を阻害する同様の症候群による総ビリルビンの上昇がULNの1.5倍未満の場合を除く  
OlympiAD 試験における選択基準として、上記以外に、「妊娠が可能な女性患者は、尿検査または血清検査による妊娠検査において陰性で妊娠していない状態が証明される場合は治験への組入れに適格とする。」も規定していました。

## 投与期間中の注意事項

### ■ 投与期間中に行う検査

電子添文:〈8. 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、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

#### 参考 海外添付文書におけるWarnings and precautions

本剤[LYNPARZA<sup>®</sup> (olaparib) tablets]の米国における添付文書(2023年5月改訂版)では、血液毒性に関する検査を、ベースラインおよびその後は1回/月実施するよう記載しています。

#### 参考 OlympiA試験、OlympiAD試験における臨床検査と実施するタイミング(抜粋)<sup>1,2)</sup>

OlympiA試験では、以下の通りに実施

日目	1	15	29	次の来院の1日目 (4週ごとの来院) <sup>a</sup>	次の来院の1日目 (14週ごとの来院) <sup>a</sup>
来院許容範囲		±3日	±3日	±7日	±14日
身体所見	○			○ (12週と24週のみ)	○
バイタルサイン、体重 (血圧、脈拍数、体温を含む)	○		○	○ (12週と24週のみ)	○
血液学的/血液生化学検査*1	○	○	○	○	○
妊娠検査*2	○		○	○	○

OlympiAD試験では、以下の通りに実施

日目	1	8	15	次の来院の1日目 <sup>b</sup>
来院許容範囲		±3日	±3日	±3日
身体所見	○			○
バイタルサイン、体重 (血圧、脈拍数、体温を含む)	○			○ (12週ごと)
血液学的/血液生化学検査*1	○	○	○	○
妊娠検査*2	○			○

心電図検査、尿検査:投与開始以降は、臨床的に必要な場合のみに実施

a: OlympiA試験:治験治療開始1日目(治験治療1日目)、15日目、29日目、その後は24週までは4週ごと、52週までは14週ごとに来院と規定していました。

b: OlympiAD試験:治験治療開始1日目(治験治療1日目)、8日目、15日目、その後は治験治療中止まで21日ごとに来院と規定していました。

\*1 血液学的検査

- ・ヘモグロビン(Hb)
- ・赤血球数(RBC)
- ・血小板数(PLT)
- ・平均赤血球容積(MCV)
- ・平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)
- ・平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)
- ・白血球数(WBC)
- ・白血球分画絶対数[白血球分画絶対数(好中球、リンパ球、単球、好酸球および好塩基球)およびANC(絶対好中球数)または分葉核好中球数および桿状核好中球数。これらの検査を各来院時および臨床的に必要である場合に実施。白血球分画絶対数が得られない場合には百分率(%)での値を入手]

血液生化学検査

- ・Na、K、Ca
- ・クレアチニン
- ・総ビリルビン、GGT、ALP、AST、ALT
- ・尿素または血中尿素窒素(BUN)
- ・総タンパク、アルブミン

血液凝固検査

- ・APTT(ベースラインおよび必要時)、INR(ワルファリンを使用していない患者についてのみ、ベースラインおよび必要時)

\*2 OlympiA試験およびOlympiAD試験では、妊娠が可能な女性患者については、血液または尿による妊娠検査を治験スケジュールに従って実施することを設定していました。

治験中に妊娠が疑われた場合、再度検査を行い、陽性的場合、直ちに本剤を投与中止することとしていました。

### ■ 併用に際し注意が必要な薬剤

電子添文:〈10.2 併用注意(併用に注意すること)〉

投与期間中も、併用に際し注意が必要な薬剤について、P.10をご確認ください。

Q&A Q13 P.34

---

### 3. 注意を要する副作用とその対策

貧血、好中球減少、血小板減少 .....	P.14～21
間質性肺疾患 .....	P.22
静脈血栓塞栓症 .....	P.23
感染症 .....	P.24
悪心・嘔吐 .....	P.25～27
臨床試験で頻度が高かった有害事象 .....	P.28～30

#### 貧血、好中球減少、血小板減少

##### ■ 概要

本剤の主な毒性標的器官が骨髄であることから、本剤投与により、貧血、好中球減少、血小板減少があらわれることがあります。

OlympiA試験およびOlympiAD試験において、これらの事象の多くは投与継続中に回復しました。

##### ■ 発現状況

OlympiA試験およびOlympiAD試験のリムパーザ群における貧血(貧血、赤血球減少症、ヘモグロビン減少、赤血球数減少)、好中球減少(発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少)、血小板減少(血小板減少症、血小板数減少)の発現状況を表1に示しました。

表1 貧血、好中球減少、血小板減少の発現状況(OlympiA試験およびOlympiAD試験、安全性解析対象集団)<sup>1,2)</sup>

日本を含む国際共同試験

有害事象	OlympiA試験 (n=911)		OlympiAD試験 (n=205)	
	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)
貧血*	217 (23.8%)	79 (8.7%)	82 (40.0%)	33 (16.1%)
貧血	215 (23.6%)	79 (8.7%)	81 (39.5%)	32 (15.6%)
赤血球減少症	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
赤血球数減少	1 (0.1%)	0	0	0
好中球減少	150 (16.5%)	48 (5.3%)	56 (27.3%)	19 (9.3%)
発熱性好中球減少症	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	0
好中球減少症	0	0	37 (18.0%)	11 (5.4%)
好中球数減少	147 (16.1%)	45 (4.9%)	23 (11.2%)	10 (4.9%)
血小板減少	38 (4.2%)	2 (0.2%)	23 (11.2%)	8 (3.9%)
血小板減少症	2 (0.2%)	0	12 (5.9%)	3 (1.5%)
血小板数減少	36 (4.0%)	2 (0.2%)	12 (5.9%)	5 (2.4%)

治験薬投与開始日から投与終了後30日間の追跡期間中に発現した有害事象を集計

\* 日本人集団における貧血の発現状況:

OlympiA試験およびOlympiAD試験において、それぞれ全Gradeは29例(45.3%)、6例(40.0%)、Grade 3以上は9例(14.1%)、4例(26.7%)に発現しました。

# 貧血

## ■ 貧血の発現時期

OlympiA 試験および OlympiAD 試験において、貧血の初回発現は3ヵ月以内に多かったものの、発現リスクは投与期間を通してほぼ一定でした(図1、2)。

図1 貧血の累積発現率プロット(OlympiA 試験、リムパーザ群の安全性解析対象集団)<sup>1)</sup> 日本を含む国際共同試験

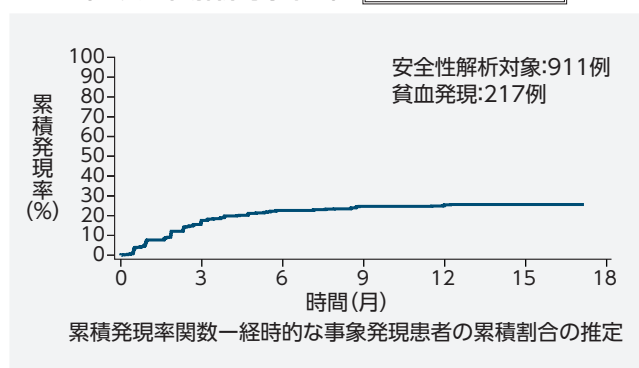
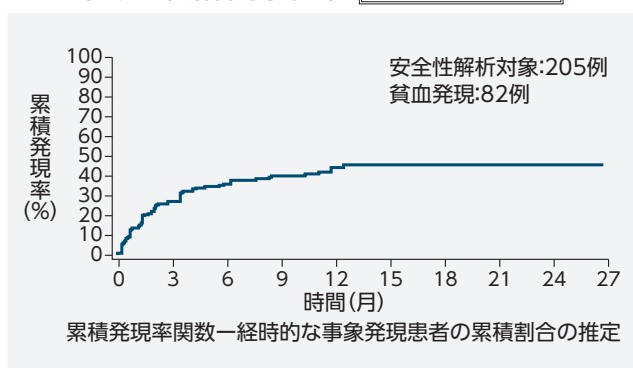


図2 貧血の累積発現率プロット(OlympiAD試験、リムパーザ群の安全性解析対象集団)<sup>2)</sup> 日本を含む国際共同試験



## ■ 貧血に対する処置、転帰

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、有害事象として発現した貧血はそれぞれ217例、82例でした。

最初に発現した貧血の持続期間(中央値)は2.37ヵ月、1.36ヵ月でした。

		OlympiA試験 (n = 911)	OlympiAD試験 (n = 205)
本剤処置*	休業	104例	31例
	減量	77例	28例
	中止	16例	4例
転帰	投与継続中に回復	120例	40例
	追跡期間中に回復	25例	14例

\* 複数の事象が同一症例で発現した場合：本剤処置が同じ場合は1例と集計



### 3. 注意を要する副作用とその対策

#### 参考 輸血製剤の使用状況<sup>1,2)</sup>

OlympiA 試験の本剤群において、90 例が有害事象として発現した貧血に対する治療を受けました。46 例が少なくとも 1 回輸血を受け、5 例がその他の抗貧血剤を投与されました。

OlympiAD 試験の本剤群において、37 例が有害事象として発現した貧血に対する治療を受けました。37 例全例において少なくとも 1 回は輸血を受けました。輸血を受けた 37 例のうち 8 例は、本剤投与開始後に濃厚赤血球輸血または全血輸血を 3 回以上受けていました。そのうち 1 例は濃厚赤血球輸血を 4 回、残る 7 例は濃厚赤血球輸血または全血輸血のいずれかを 3 回受けました。その他の抗貧血製剤の使用が 42 例、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤の使用が 21 例でした。

OlympiA 試験における輸血製剤の使用状況

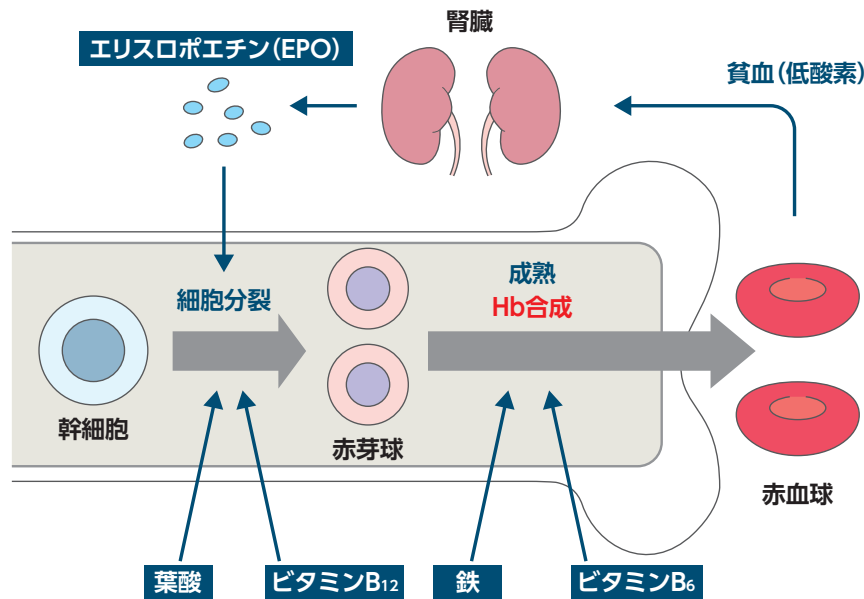
血液製剤の使用状況	リムパーザ群 (n=911)
輸血を受けた症例	46 (5.0%)
全血輸血	23 (2.5%)
赤血球輸血	20 (2.2%)
濃厚赤血球輸血	3 (0.3%)
他の抗貧血製剤	5 (0.5%)
エリスロポエチンの使用	5 (0.5%)

OlympiAD 試験における輸血製剤の使用状況

血液製剤の使用状況	リムパーザ群 (n=205)
輸血を受けた症例	37 (18.0%)
1 回の輸血を受けた症例	20 ( 9.8%)
2 回以上の輸血を受けた症例	17 ( 8.3%)
他の抗貧血製剤	42 (20.5%)
エリスロポエチンの使用	12 ( 5.9%)
G-CSF 製剤の使用	21 (10.2%)

参考 リムパーザの毒性の管理 (OlympiA 試験、OlympiAD 試験プロトコールより一部抜粋) P.56~57  
・貧血の管理

#### 参考 癌治療中の貧血についての基本的な考え方



■:モニタリングが必要な因子

一般的な抗癌剤は造血細胞の機能を抑制し、貧血の原因となります。癌治療中の患者では、食事摂取が不十分となり、鉄、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸などの赤血球造血に必須の分子が欠如しやすくなります。このため本剤投与中に貧血をきたした患者では、これらの分子が不足していないことを確認し、欠乏していれば補充する必要があります。

また、高齢者やこれまでの化学療法などにより腎機能が低下している患者では腎臓でのエリスロポエチン (EPO) の産生が低下し、腎性貧血をきたします。一般には、透析を必要とするような腎不全患者が腎性貧血を起こすと考えられていますが、腎機能がそこまで低下していなくとも、腎性貧血を起こしている患者も多いです。このため、血清クレアチニン値が 1.5~2mg/dL 程度でヘモグロビン (Hb) 値が 10g/dL を切っているような患者では、血清中の EPO 濃度を測定する必要があります。

以上のように、赤血球造血の仕組みを考えると、一般的には貧血の原因の特定には、この 5 つの要因 (鉄、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、EPO 濃度) をモニタリングする必要があります。

(監修:近畿大学医学部 血液・膠原病内科 主任教授 松村 到 先生)



## 貧血への対策

電子添文：〈7. 用法及び用量に関連する注意〉、〈8. 重要な基本的注意〉、〈11.1 重大な副作用〉

貧血の対策として、まずはP.16の5つの要因(鉄、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸、EPO濃度)に関して低下している値がないかを調べるのが勧められます。なお、臨床検査で平均赤血球容積(MCV)の増加が認められることがあります。本剤によるMCVの増加と貧血とを結びつけるには至っていませんが、MCVの増加を伴う巨赤芽球性の貧血は、一般にはビタミンB<sub>12</sub>や葉酸の欠乏によるDNA合成障害が原因とされます。しかしながら、本剤の作用機序を考えるとMCVの増加が認められたとしてもビタミンB<sub>12</sub>や葉酸の補充で貧血が改善する可能性は低く、休薬や減量が一般的な対処療法と考えられます。

### 休薬・減量方法

Gradeは、CTCAE v4.0に準じる		貧血
処置	Grade 1-2	投与継続可能
	Grade 3-4*1	休薬 (最大4週間)
投与再開時の投与量		
回復の定義： Hb ≥ 9g/dL <sup>注)</sup>		
注) 投与開始時の選択基準は Hb ≥ 10g/dL		

\*1 Grade 3-4:貧血:Hb<8g/dL

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.31

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」より作図

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」は、SOLO2試験<sup>\*2</sup>プロトコルの休薬期間や投与再開時の投与量を考慮し設定  
\*2 BRCA変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

**参考** リムパーザの毒性の管理(OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋)P.56~57  
・貧血の管理

なお、固形癌に対する化学療法における赤血球輸血の適応について比較した論文は少なく、赤血球輸血が必要なほどの骨髄抑制を生じる化学療法は避けられる傾向にあります。そのため、造血器腫瘍に対する化学療法における赤血球輸血を参考とし、トリガー値(輸血の適応となる基準値)をHb値7~8g/dLとすることが推奨されます<sup>3)</sup>。

## 頻回の赤血球輸血に対して注意すべきこと:鉄過剰症

頻回の赤血球輸血は、鉄過剰症を引き起こします。過剰な鉄は、心不全、肝硬変、甲状腺機能低下症、糖尿病など、全身の臓器に障害をきたすため、鉄過剰症患者では鉄キレート療法が必要です。一般に、総赤血球輸血量が40単位を超える、あるいは2ヵ月以上にわたって血清フェリチン値が1,000ng/mLを超える場合には、経口の鉄キレート療法を開始する必要があります<sup>4)</sup>。

### 3. 注意を要する副作用とその対策

## 好中球減少

### ■ 好中球減少の発現時期

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、好中球減少は試験期間全体を通して発現し(発現までの期間の中央値はそれぞれ1.87ヵ月、1.97ヵ月)、本剤投与期間との関連性は認められませんでした。

### ■ 好中球減少に対する処置、転帰

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、有害事象として発現した好中球減少はそれぞれ 150 例、56 例で、そのうち 102 例、37 例が CTCAE Grade1 または 2 でした。投与中止に至ったのは 10 例、0 例でした。最初に発現した好中球減少の持続時間(中央値)は 29 日、22 日でした。

		OlympiA試験 (n = 911)	OlympiAD試験 (n = 205)
G-CSF製剤の投与		19例	21例
本剤処置*	休業	55例	21例
	減量	43例	14例
	中止	10例	0例
転帰	投与継続中に回復	96例	37例
	追跡期間中に回復	22例	10例

\* 複数の事象が同一症例で発現した場合：本剤処置が同じ場合は1例と集計

**参考** リムパーザの毒性の管理 (OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.56~57  
・好中球減少、白血球減少および血小板減少の管理

## ■ 好中球減少への対策

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉、〈8. 重要な基本的注意〉、〈11.1 重大な副作用〉

本剤投与開始前(P.11参照)に加え、本剤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し、異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量または投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

### 休薬・減量方法

Gradeは、CTCAE v4.0に準じる		好中球減少
処置	Grade 1-2	投与継続可能
	Grade 3-4*1	休薬
投与再開時の投与量		
回復の定義: ANC $\geq$ 1,500/ $\mu$ L		

\*1 Grade 3-4:好中球減少;ANC<1,000/ $\mu$ L

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.31

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」より作図

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」は、SOLO2試験\*2プロトコルの休薬期間や投与再開時の投与量を考慮し設定  
\*2 BRCA変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

**参考** リムパーザの毒性の管理(OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.56~57  
・好中球減少、白血球減少および血小板減少の管理

### 3. 注意を要する副作用とその対策

## 血小板減少

### ■ 血小板減少の発現時期

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において、血小板減少の初回発現は投与開始後12ヵ月間を通して認められ(発現までの期間の中央値はそれぞれ1.86ヵ月、2.04ヵ月)、血小板減少の発現と本剤投与期間との関連性は認められませんでした。

### ■ 血小板減少に対する処置、転帰

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において、有害事象として発現した血小板減少はそれぞれ38例、23例で、そのうち36例、15例がCTCAE Grade1または2でした。投与中止に至ったのは2例、3例でした。最初に発現した血小板減少の持続期間(中央値)は47日、23日でした。

		OlympiA試験 (n = 911)	OlympiAD試験 (n = 205)
血小板減少に対する治療		4例	7例
本剤処置*	休薬	6例	8例
	減量	6例	6例
	中止	2例	3例
転帰	投与継続中に回復	18例	11例
	追跡期間中に回復	4例	4例

\* 複数の事象が同一症例で発現した場合：本剤処置が同じ場合は1例と集計

**参考** リムパーザの毒性の管理 (OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.56~57  
・好中球減少、白血球減少および血小板減少の管理

## ■ 血小板減少への対策

電子添文：〈7. 用法及び用量に関する注意〉、〈8. 重要な基本的注意〉、〈11.1 重大な副作用〉

本剤投与開始前 (P.11 参照) に加え、本剤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し、異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、休薬または投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

### 休薬・減量方法

Gradeは、CTCAE v4.0に準じる		血小板減少
処置	Grade 1-2	投与継続可能
	Grade 3-4*1	休薬 (最大4週間)
投与再開時の投与量		
回復の定義： PLT $\geq$ 75,000/ $\mu$ L <sup>注)</sup> 注) 投与開始時の選択基準は PLT $\geq$ 100,000/ $\mu$ L		

\*1 Grade 3-4:血小板減少;PLT<50,000/ $\mu$ L

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.31

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」より作図

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」は、SOLO2試験\*2プロトコルの休薬期間や投与再開時の投与量を考慮し設定

\*2 BRCA変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

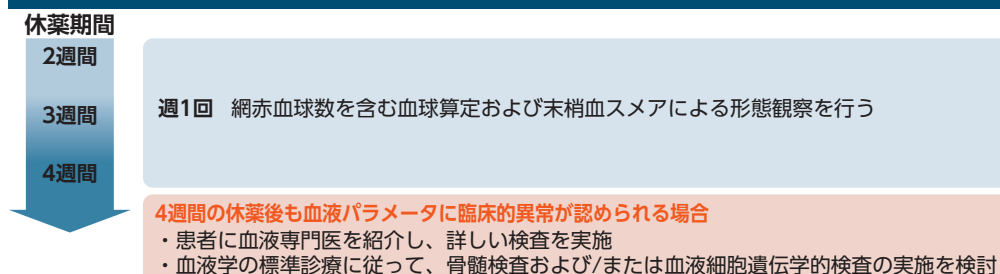
OlympiA試験およびOlympiAD試験では、Grade 3以上の血液毒性が2週間以上持続する場合の管理方法を設定しています。

詳細は、以下の **参考** 持続する血液毒性の管理 (OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) をご参照ください。

### **参考** 持続する血液毒性の管理 (OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋)<sup>1,2)</sup>

OlympiA試験およびOlympiAD試験では、持続する血液毒性について以下の管理方法を設定しています。

#### Grade 3以上の血液毒性\*3/輸血依存性\*4で2週間以上休薬した場合



\*3 Grade 3-4:貧血;Hb<8g/dL、好中球減少;ANC<1,000/ $\mu$ L、血小板減少;PLT<50,000/ $\mu$ L

\*4 貧血において繰り返し輸血を要した場合

**参考** リムパーザの毒性の管理 (OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.56~57

- ・貧血の管理
- ・好中球減少、白血球減少および血小板減少の管理
- ・持続する血液毒性の管理

### 3. 注意を要する副作用とその対策

## 間質性肺疾患

### ■ 発現状況

表2 間質性肺疾患の発現状況(OlympiA試験およびOlympiAD試験、安全性解析対象集団)<sup>1,2)</sup>

日本を含む国際共同試験

有害事象	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	リムパーザ群 (n=911)	プラセボ群 (n=904)	リムパーザ群 (n=205)	プラセボ群 (n=91)
間質性肺疾患	9例(1.0%)	11例(1.2%)	0	0

#### ・ 単独投与併合データ\*

本剤群 4,098 例において、37 例(0.9%)の間質性肺疾患が報告されており、多くは重症度が軽度または中等度、非重篤で、本剤の投与を中止することなく消失しました。

\* 治療用量での臨床試験[錠剤またはカプセル剤(本邦未承認)]における患者のデータ(OlympiA試験、OlympiAD試験を含む)

国内外の臨床試験(併用療法を含む)において、医師の評価により本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が54例認められ、そのうちの5例が死亡に至りました(2020年6月15日時点)。

### ■ 報告された間質性肺疾患について

これまでに報告されている間質性肺疾患において、一貫した臨床パターンは認められておらず、交絡因子となり得る多数の因子、すなわち臨床試験の対象疾患、呼吸器系の基礎疾患、併存疾患、喫煙歴、癌に対する化学療法や放射線療法が存在していました。

### ■ 間質性肺疾患への対策

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉、〈8. 重要な基本的注意〉、〈11.1 重大な副作用〉

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、休薬または投与を中止する等の適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量方法

Gradeは、 CTCAE v4.0に準じる	間質性肺疾患
処置	Grade 1 投与継続可能
	Grade 2 休薬
	Grade 3-4 中止 (再開しない)
投与再開時の投与量	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>&lt;Grade 2の場合&gt;</p> <p>休薬</p> <p>↓ Grade 1に回復</p> <p>減量せず再開可能 1回300mg 1日2回</p> <p>↓</p> <p>副作用再発</p> <p>↓</p> <p>休薬</p> <p>↑ Grade 1に回復</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>&lt;Grade 3-4の場合&gt;</p> <p>中止 (再開しない)</p> </div> </div>

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.31

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」より作図

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」は、OlympiA試験プロトコルの休薬期間や投与再開時の投与量を考慮し設定

参考 リムパーザの毒性の管理(OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.56~57  
・ 新たに出現または悪化した肺症状の管理

# 静脈血栓塞栓症

## ■ 発現状況

表3 静脈血栓塞栓症の発現状況(OlympiA試験およびOlympiAD試験、安全性解析対象集団)<sup>1,2)</sup>

日本を含む国際共同試験

有害事象	OlympiA試験 (n = 911)		OlympiAD試験 (n = 205)	
	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)
静脈血栓塞栓症	0	0	6 (2.9%)	3 (1.5%)
骨盤静脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
門脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0
肺塞栓症	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0

\* OlympiAD試験のデータカットオフ日:2017年9月25日

なお、OlympiA試験およびOlympiAD試験のリムパーザ群において、リムパーザと因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症は認められませんでした。

### 参考

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)<sup>5)</sup>で示されている、急性肺血栓塞栓症(PTE)の呼吸循環管理に関する推奨とエビデンスレベルについて以下に紹介します。急性PTEが疑われる場合は、専門医による検査・治療を実施してください。

#### <急性PTEの呼吸循環管理に関する推奨とエビデンスレベル>

	推奨クラス	エビデンス レベル
動脈血酸素分圧(PaO <sub>2</sub> ) 60Torr (mmHg) 以下(経皮的動脈血酸素飽和度:SpO <sub>2</sub> では90%以下)で酸素吸入、改善されなければ人工換気を導入する(一回換気量を6mL/kgで)。	I	A
心肺蘇生困難例、薬物療法にても呼吸循環不全を安定化できない例には経皮的心肺補助(PCPS)を導入する。	I	C
心拍出量低下、低血圧例にドパミン、ノルエピネフリンを投与する。	II a	B
心拍出量低下、正常血圧例にドパミン、ドブタミンを投与する。	II a	C
右心不全、低血圧例に対し容量負荷を行う。	III	C

## 感染症

### ■ 発現状況

表4 CTCAE Grade 3以上の感染症の発現状況(OlympiA試験およびOlympiAD試験、安全性解析対象集団)<sup>1,2)</sup>

日本を含む国際共同試験

有害事象	OlympiA試験 (n=911)	OlympiAD試験 (n=205)
	CTCAE Grade 3以上 例数(%)	CTCAE Grade 3以上 例数(%)
感染症	21 (2.3%)	8 (3.9%)
医療機器関連感染	3 (0.3%)	0
胃腸炎	3 (0.3%)	0
乳腺炎	3 (0.3%)	0
虫垂炎	2 (0.2%)	1 (0.5%)
創傷感染	2 (0.2%)	0
気管支炎	1 (0.1%)	0
子宮頸管炎	1 (0.1%)	0
陰部ヘルペス	1 (0.1%)	0
歯肉炎	1 (0.1%)	0
単径部膿瘍	1 (0.1%)	0
肺炎	1 (0.1%)	0
気道感染	1 (0.1%)	0
尿路感染	1 (0.1%)	1 (0.5%)
上気道感染	0	1 (0.5%)
下気道感染	0	1 (0.5%)
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (0.5%)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.5%)
消化管感染	0	1 (0.5%)
腎盂腎炎	0	1 (0.5%)
敗血症	0	1 (0.5%)

\* OlympiAD試験のデータカットオフ日: 2017年9月25日

感染症: MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症に該当する事象」

### ■ 感染症に対する処置、転帰

OlympiA試験のリムパーザ群において、リムパーザと因果関係が否定できない重篤な感染症が認められた患者は2例(胃腸炎、肺炎)で、いずれも休薬により転帰は回復しました。

なお、OlympiAD試験のリムパーザ群において、リムパーザと因果関係が否定できない重篤な感染症は認められませんでした。



## 悪心・嘔吐

### ■ 概要

メカニズムは不明ですが、本剤投与により悪心・嘔吐があらわれることがあります。OlympiA試験、OlympiAD試験の本剤群において、有害事象として発現した悪心・嘔吐はそれぞれ725例、180例で、これらの事象は必要に応じて標準的な制吐剤の投与、本剤の休薬または減量により、531例、135例は本剤投与継続中に回復しました。

### ■ 悪心・嘔吐の発現状況

表5 悪心・嘔吐の発現状況 (OlympiA試験およびOlympiAD試験、リンパゲル群の安全性解析対象集団)<sup>1,2)</sup>

日本を含む国際共同試験

有害事象	OlympiA試験 (n = 911)		OlympiAD試験 (n = 205)	
	全Grade例数 (%)	CTCAE Grade 3以上例数 (%)	全Grade例数 (%)	CTCAE Grade 3以上例数 (%)
悪心	519 (57.0%)	7 (0.8%)	119 (58.0%)	0
嘔吐	206 (22.6%)	6 (0.7%)	61 (29.8%)	0

治験薬投与開始日から投与終了後30日間の追跡期間中に発現した有害事象を集計

### ■ 悪心・嘔吐の発現時期

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において、悪心・嘔吐は早期に発現しました。悪心の発現までの期間の中央値は、それぞれ4日、5日でした。嘔吐の発現までの期間の中央値は、それぞれ15日、19日でした (図3-6)。

### 3. 注意を要する副作用とその対策

図3 悪心の累積発現率プロット  
(OlympiA試験、リムパーザ群の安全性解析対象集団)

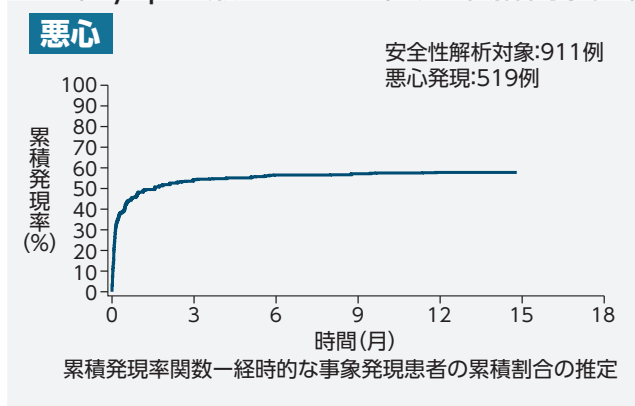


図4 嘔吐の累積発現率プロット  
(OlympiA試験、リムパーザ群の安全性解析対象集団)

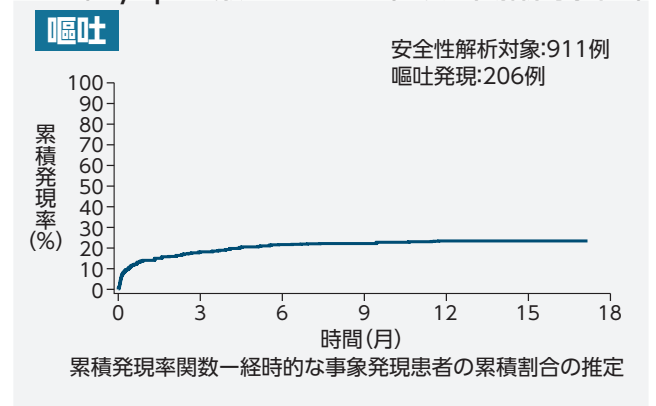


図5 悪心の累積発現率プロット  
(OlympiAD試験、リムパーザ群の安全性解析対象集団)

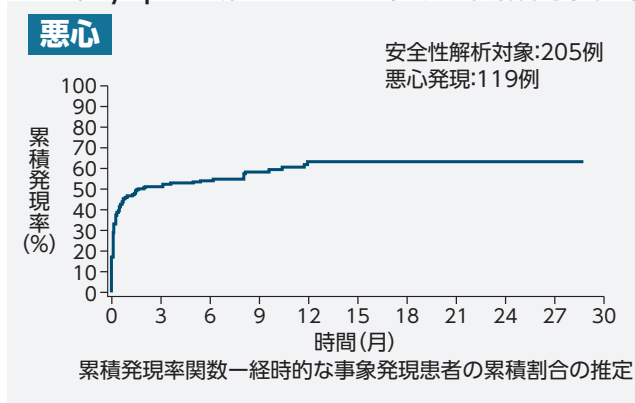
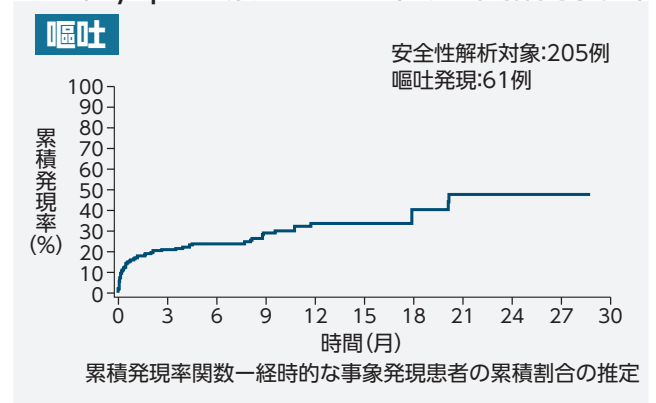


図6 嘔吐の累積発現率プロット  
(OlympiAD試験、リムパーザ群の安全性解析対象集団)



## ■ 悪心・嘔吐に対する処置、転帰

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において、有害事象として発現した悪心はそれぞれ519例、119例で、嘔吐は206例、61例でした。最初に発現した悪心の持続期間(中央値)は、それぞれ1.77ヵ月、1.12ヵ月でした。最初に発現した嘔吐の持続期間(中央値)は、それぞれ3日、2日でした。

		悪心		嘔吐	
		OlympiA試験 (n=911)	OlympiAD試験 (n=205)	OlympiA試験 (n=911)	OlympiAD試験 (n=205)
制吐剤や抗嘔吐薬等による治療*1		183例	60例	47例	22例
本剤処置*2	休薬	49例	4例	26例	5例
	減量	43例	2例	15例	1例
	中止	19例	0例	7例	0例
転帰	投与継続中に回復	354例	85例	177例	50例
	追跡期間中に回復	103例	18例	24例	7例

\*1 オンダンセトロン、メトロプロラミド、プロクロルペラジン等

\*2 複数の事象が同一症例で発現した場合：本剤処置が同じ場合は1例と集計

### 参考

貧血、好中球減少、血小板減少以外の副作用のうち、**悪心・嘔吐**について、NCCNガイドライン<sup>6)</sup>および日本癌治療学会制吐薬適正使用ガイドライン<sup>7)</sup>における記載を以下に紹介します。

#### NCCNガイドライン

本剤は、NCCNガイドライン(2023年版\*)の催吐性リスク分類において、Moderate to high emetic risk(催吐頻度 $\geq$ 30%)に分類されています。このガイドラインにおいて、Moderate to high emetic riskをもつ抗癌剤投与時には、予防投薬として5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(グラニセトロン、オンダンセトロン等)の単独投与が勧められています。

#### 日本癌治療学会制吐薬適正使用ガイドライン 制吐療法

本剤は、日本癌治療学会制吐薬適正使用ガイドライン[2015年10月(第2版)一部改訂版 ver.2.2(2018年10月)\*]の催吐性リスク分類において、軽度(催吐性)リスク(催吐頻度10~30%)に分類されています。

\* 最新版のガイドラインも参考にしてください。

参考 リムパーザの毒性の管理(OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.56~57  
・悪心および嘔吐の管理

### 3. 注意を要する副作用とその対策

## 臨床試験で頻度が高かった有害事象

### 疲労および無力症

#### ■ 発現状況

表6 疲労および無力症の発現状況(OlympiA試験およびOlympiAD試験、安全性解析対象集団)<sup>1,2)</sup> 日本を含む国際共同試験

有害事象	OlympiA試験 (n = 911)		OlympiAD試験 (n = 205)	
	全Grade例数 (%)	CTCAE Grade 3以上例数 (%)	全Grade例数 (%)	CTCAE Grade 3以上例数 (%)
疲労および無力症	386 (42.4%)	16 (1.8%)	75 (36.6%)	8 (3.9%)
疲労	366 (40.2%)	16 (1.8%)	59 (28.8%)	6 (2.9%)
無力症	23 (2.5%)	0	19 (9.3%)	2 (1.0%)

治験薬投与開始日から投与終了後30日間の追跡期間中に発現した有害事象を集計

#### ■ 発現時期

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において、大多数は投与開始後早期に発現し、最初に発現した事象の大部分は、それぞれ投与開始から1ヵ月以内、3ヵ月以内の発現(発現までの期間の中央値は16日、20日)でした。また、発現割合は、それぞれ2ヵ月前後、9ヵ月前後で頭打ちとなりました。

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において報告された疲労および無力症は、持続的な特性を有していることが示唆されました[最初に発現した疲労および無力症のそれぞれの持続期間(中央値):3.43ヵ月、1.51ヵ月]。

#### ■ 疲労および無力症に対する処置、転帰

		OlympiA試験 (n = 911)	OlympiAD試験 (n=205)
本剤処置*	休業	26例	5例
	減量	30例	6例
	中止	15例	0例

\* 複数の事象が同一症例で発現した場合：本剤処置が同じ場合は1例と集計

OlympiA試験およびOlympiAD試験の本剤群において、最初に報告された疲労および無力症は、386例中305例、75例中50例で回復しました。

---

## 下痢

---

### ■ 発現状況

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、それぞれ 160 例 (17.6%)、42 例 (20.5%) 報告されており、多くは重症度が CTCAE Grade 1 または 2 であり、Grade 3 以上は 3 例 (0.3%)、1 例 (0.5%) でした。

### ■ 発現時期

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、下痢は投与期間中の早期に発現しました (発現までの期間の中央値は 14.4 日、27.4 日)。

### ■ 下痢に対する処置、転帰

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、本剤の休薬が必要だった症例はそれぞれ 9 例 (1.0%)、1 例 (0.5%)、減量が必要だった症例は 6 例 (0.7%)、0 例、中止に至った症例は 4 例 (0.4%)、0 例でした。最初に発現した下痢の持続期間 (中央値) は 14.4 日、7.5 日で、大多数の患者で回復 (投与継続中: 127 例、37 例、追跡期間中: 19 例、2 例) が確認されました。

---

## 頭痛

---

### ■ 発現状況

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、それぞれ 179 例 (19.6%)、41 例 (20.0%) 報告されており、多くは重症度が CTCAE Grade 1 または 2 であり、Grade 3 以上は 2 例 (0.2%)、2 例 (1.0%) でした。

### ■ 発現時期

OlympiA 試験および OlympiAD 試験の本剤群において、頭痛は投与期間中の早期に発現しました (発現までの期間の中央値は 26 日、30 日)。

### ■ 頭痛に対する処置、転帰

OlympiA 試験の本剤群において、休薬が必要だった症例は 3 例 (0.3%)、減量が必要だった症例は 4 例 (0.4%)、中止に至った症例は 7 例 (0.8%) でした。OlympiAD 試験では、本剤の休薬、減量または中止に至った症例はありませんでした。最初に発現した頭痛の持続期間 (中央値) は 30 日、22 日で、大多数の患者で回復 (投与継続中: 121 例、27 例、追跡期間中: 24 例、3 例) が確認されました。

### 3. 注意を要する副作用とその対策

#### ■ 貧血、好中球減少、血小板減少、間質性肺疾患以外の副作用への対策

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、対応してください。

Gradeは、 CTCAE v4.0に準じる		貧血、好中球減少、血小板減少、間質性肺疾患以外の副作用
処置	Grade 1-2	投与継続可能
	Grade 3-4	休薬
投与再開時の投与量*1		

\*1 投与再開後に副作用が再発し、さらに休薬しても十分に管理できないと考えられる場合、減量または投与中止しなければならない。

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.31

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」より作図

電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」は、SOLO2試験\*2プロトコールの休薬期間や投与再開時の投与量を考慮し設定

\*2 BRCA変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

**参考 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0におけるGrade定義<sup>8)</sup>**

**貧血、好中球減少(発熱性好中球減少症を含む)、血小板減少**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL; <4.9mmol/L;<80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
好中球数減少	<LLN-1,500/mm <sup>3</sup> ; <LLN-1.5×10 <sup>9</sup> /L	<1,500-1,000/mm <sup>3</sup> ; <1.5-1.0×10 <sup>9</sup> /L	<1,000-500/mm <sup>3</sup> ; <1.0-0.5×10 <sup>9</sup> /L	<500/mm <sup>3</sup> ; <0.5×10 <sup>9</sup> /L	—
発熱性好中球減少症	—	—	ANC < 1,000/mm <sup>3</sup> で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
血小板数減少	<LLN-75,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN-75.0×10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0-50.0×10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0-25.0×10 <sup>9</sup> /L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0×10 <sup>9</sup> /L	—

LLN: (施設) 基準値下限

**間質性肺疾患**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 酸素を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する (例:気管切開/挿管)	死亡

**静脈血栓塞栓症**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓塞栓症	静脈血栓症 (例: 表在性血栓症)	静脈血栓症 (例: 合併症のない深部静脈血栓症); 内科的治療を要する	静脈血栓症 (例: 合併症のない肺塞栓症 (静脈)、心内塞栓 (動脈) のない血栓症); 内科的治療を要する	生命を脅かす (例: 肺塞栓症、脳血管イベント、動脈系循環不全); 循環動態が不安定または神経学的に不安定; 緊急処置を要する	死亡

**感染症**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
尿路感染	—	限局性; 局所的処置を要する (例: 外用の抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置または外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

**悪心・嘔吐**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする); TPNまたは入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

**その他 (OlympiA試験、OlympiAD試験で頻度が高かった有害事象)**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労; 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 便失禁; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
頭痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—

## 4. Q&A

### ■ 投与方法について

#### Q1 なぜ100mg錠は減量のときにしか使用できないのですか？

**A1** 100mg錠は150mg錠に比べ、ヒトに投与したときの吸収速度が速いことが示されており、150mg錠と100mg錠との間での互換使用は適切ではないと考えられるためです。

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ことが示されています(用量補正した $C_{max}$ \*<sup>1</sup>が高い)。また、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。

OlympiA試験およびOlympiAD試験と同様に、実臨床においても、1回300mg 1日2回投与では150mg錠2錠を1日2回投与し、100mg錠は減量の際にのみご使用ください。

\*1 最高血漿中濃度

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉

#### Q2 1日2回経口投与ですが、いつ投与したらよいですか？

**A2** 時間帯に特に決まりはありません。毎日同じ決められた時間帯で、かつ12時間ごとを目安として1日2回投与してください。

#### Q3 リムパーザを飲み忘れたときはどうすればよいですか？

**A3** 飲み忘れに気付いた時間がいつもの服用時間の2時間以内であれば、服用できなかった錠剤を服用してください。

いつもの服用時間から2時間を超えた場合は、服用できなかった錠剤は服用せず、次回の服用時間に1回分だけ服用してください。

#### Q4 リムパーザの服用に際し、食事への影響を受けますか？

**A4** 本剤は食後または空腹時のいずれでも服用可能です。

固形癌患者(56例)に本剤を300mgの用量で食後投与したとき、本剤の $C_{max}$ は21%(90%信頼区間:14%~28%)低下、 $AUC$ \*<sup>2</sup>は8%(90%信頼区間:1%~16%)増加し、この増加は統計学的に有意ではありましたが、90%信頼区間は0.80~1.25の範囲内にあり、本剤の $AUC$ に食事による影響は認められませんでした。

\*2 血漿中濃度-時間曲線下面積

#### Q5 リムパーザはいつまで投与したらよいですか？

**A5** 早期乳癌の術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとさせていただきます。

進行再発乳癌患者を対象とした臨床試験(OlympiAD試験)では、本剤の投与期間に制限はなく、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで投与を継続しました。

なお、OlympiAD試験では、2016年12月9日のデータカットオフ時点で、患者の約4分の1にあたる56例が1年以上の投与を受けていましたが、そのうち2年以上投与を受けていた患者は3例でした。



**Q6** リムパーザを砕いたり、溶解したりしての投与は可能ですか？

**A6** 本剤を砕いたり溶解したりして投与した場合の安全性および有効性は確立していないため、推奨できません。

**Q7** リムパーザを分包することは可能ですか？

**A7** 湿気からの保護のため、PTPシートのまま保管してください。

**Q8** リムパーザを投与中に副作用が発現した場合、休薬期間と減量は、最大どこまで可能ですか？

**A8** 電子添文の〈7. 用法及び用量に関連する注意〉において、副作用が発現した場合に考慮する本剤の休薬・減量について、貧血(Hb値がGrade 3-4の場合)、血小板減少(Grade 3-4の場合)の最大の休薬期間は4週間、貧血(Hb値がGrade 3-4の場合)、好中球減少(Grade 3-4の場合)の最大の減量は1回200mg 1日2回と設定しています。

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉

**Q9** リムパーザと放射線療法の併用は可能ですか？

**A9** 放射線療法との併用について、有効性および安全性は確立していません。

参考 OlympiA試験、OlympiAD試験における主な除外基準 P.60、62  
OlympiA試験、OlympiAD試験における併用禁止薬 P.63

**Q10** リムパーザと内分泌療法、化学療法や他の分子標的薬の併用は可能ですか？

**A10** 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性および安全性は確立していません。

早期乳癌患者を対象とした臨床試験(OlympiA試験)では、リムパーザが内分泌療法と併用で使用されました。

電子添文:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉

## ■ 特定の背景を有する患者への投与

**Q11** 腎機能障害のある患者に投与する際に注意する点がありますか？

**A11** 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、**腎機能障害のある患者では減量を考慮**し、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してください。

電子添文:〈9. 特定の背景を有する患者に関する注意〉、〈16. 薬物動態〉

参考 腎機能障害患者における用量調節(海外添付文書) P.9

腎機能の正常な固形癌患者ならびに軽度(CrCL:51~80mL/min)または中等度(CrCL:31~50mL/min)の腎機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤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)に比べ本剤のC<sub>max</sub>は15%(90%信頼区間:4%~27%)、AUCは24%(90%信頼区間:6%~47%)高値を示しました。中等度腎機能障害者(13例)では、腎機能正常者(12例)に比べ本剤のC<sub>max</sub>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。

なお、重度腎機能障害患者および末期腎不全患者(CrCL:30mL/min以下)を対象とした臨床試験は実施しておりません。

### Q12 肝機能障害のある患者に投与する際に注意する点がありますか？

**A12** 重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する際は、本剤は主に肝で代謝されることから、本剤の曝露量が増加し副作用の発現リスクが高まる可能性が考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

電子添文:〈9. 特定の背景を有する患者に関する注意〉、〈16. 薬物動態〉

肝機能の正常な固形癌患者ならびに軽度 (Child-Pugh分類A) または中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害を有する固形癌患者を対象に本剤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<sub>max</sub>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)に比べ本剤のC<sub>max</sub>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。軽度および中等度の肝機能障害により臨床問題となる影響は認められませんでした。なお、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)を対象とした臨床試験は実施しておりません。

## ■ 相互作用

### Q13 併用に注意する薬剤について教えてください。

#### A13 CYP3A阻害剤、CYP3A誘導剤

本剤はCYP3Aの基質です。

電子添文の〈10.2 相互作用／併用注意(併用に注意すること)〉(本資材P.9)をご参照ください(やむを得ず中程度または強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮する必要があります)。

臨床薬理試験の成績は〈16.7 薬物動態／薬物相互作用〉をご参照ください。

電子添文:〈10.2 相互作用／併用注意(併用に注意すること)〉、〈16.7 薬物動態／薬物相互作用〉

参考 CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書) P.10

#### CYP3A基質

本剤はCYP3Aの阻害剤です。

CYP3A基質の併用により本剤の有効性が減弱することはないと予測されますが、CYP3A基質の治療量域によっては、本剤のCYP3A阻害作用の影響が、臨床問題となる可能性があります。

本剤は *in vitro* でCYP3Aに対し阻害作用を示し、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにおいても本剤300mgをCYP3Aの基質であるシンバスタチンと併用投与したとき、シンバスタチンのC<sub>max</sub>およびAUC<sub>(0-t)</sub>をそれぞれ1.33倍および1.54倍に増加すると推定されました。

#### OATP1B1、OCT1/2、OAT3、MATE1、MATE2-Kに対する阻害作用

本剤は *in vitro* で多くのトランスポーター(OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT3、MATE1 およびMATE2-K)に対し阻害作用を示し、本剤はこれらトランスポーターの基質の曝露量に影響する可能性があります。

なお、臨床使用される薬物でOCT1の基質となる薬物は限られているため(Nies et al. 2011<sup>9)</sup>)、OCT1阻害により顕著な相互作用を生じる可能性は低いと考えられます。

#### CYP1A2、CYP2B6に対する誘導作用

CYP1A2誘導作用については、臨床的影響は小さいと考えられます。

CYP2B6誘導作用については、CYP2B6の基質の曝露量低下に伴い、CYP2B6の基質の有効性が減弱する可能性は否定できません。

参考 「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)

## ■ 臨床試験における安全性

### 臨床試験で報告された注意すべき有害事象

**Q14** 臨床試験で報告されたMDSやAMLの発現状況について教えてください。

**A14** OlympiA試験、OlympiAD試験を含むオラパリブの治療用量の単独投与併合データ<sup>\*3</sup> 4,098例において、34例(0.8%<sup>\*4</sup>)のMDS/AMLが報告されています。

OlympiA試験では、オラパリブ群で2例(0.2%)、プラセボ群で3例(0.3%)の発現が報告されました。

OlympiAD試験では、オラパリブ群、化学療法群とともに、投与期間中および最終投与後30日間の追跡調査期間において、MDS/AMLの報告はありませんでした。

なお、SOLO2試験<sup>\*5</sup>における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の治療歴が少なくとも2回以上ある患者の5年間追跡時のMDS/AML発現率は、オラパリブ群では8.2%、プラセボ群では4.0%でした。

#### オラパリブ投与期間

6カ月未満～4年超

#### 転帰

34例中21例が死亡に至り、MDS/AMLが主要死因または二次的死因と報告されました。オラパリブの投与中止から死亡までの期間は、20～1,109日(中央値311日)でした。また、34例中10例は報告時点で未回復、3例は回復と報告されました。

#### 前治療、BRCA遺伝子変異

MDS/AMLが発現した患者は、いずれもMDS/AML発症に寄与する因子、すなわちDNAに損傷を与える化学療法歴を有しており、多くは複数年にわたり複数の治療法を用いた広範な化学療法歴やBRCA遺伝子変異を有する患者でした。

非臨床データにおいて、オラパリブ投与後の正常な造血幹細胞の一過性の減少が示されているものの、オラパリブ投与と異常な造血幹細胞の発生を関連づけるエビデンスは得られておりません。進行癌患者が同時に複数の薬剤を用いて、複数の化学療法を同時に行っている状況からも、因果関係の特定は困難ですが、骨髄細胞に対するオラパリブの細胞毒性が認められており、オラパリブ長期投与時にMDSおよびAMLが発現するリスクは除外できません。

注) 盲検下で投与中の患者におけるMDS/AML発現例は、オラパリブ投与による発現例として発現率を算出しています。

電子添文:(15. その他の注意)

**参考** 持続する血液毒性の管理(OlympiA試験、OlympiAD試験プロトコルより一部抜粋) P.21, 56～57

\*3 治療用量での臨床試験[錠剤またはカプセル剤(本邦未承認)]における患者のデータ(OlympiA試験、OlympiAD試験を含む)

\*4 参考:乳癌を治療した患者における二次性MDS/AMLの発現頻度については、複数の試験で推定されている。Leoneらの1999年の総説では、4試験における治療に関連した二次性骨髄腫瘍の発現率が0.11～1.79%とされている(Leone et al. 1999<sup>10</sup>)。SEERレジストリを用いた最近の試験では、乳癌患者における二次性MDS/治療関連AML(t-AML)の発現率が0.15%(470/306,691例)と推定された(Kalis et al. 2015<sup>11</sup>)、Kaplan et al. 2013<sup>12</sup>)。

\*5 BRCA変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

### Q15 臨床試験で報告された二次性悪性腫瘍の発現状況について教えてください。

A15 OlympiA 試験、OlympiAD 試験を含むオラパリブの治療用量で単独投与併合データ\*<sup>3</sup> 4,098 例において、46 例(1.1%)の二次性悪性腫瘍が報告されています。

#### 癌種

46 例の内訳は、乳癌(20 例)、消化器癌(9 例)、甲状腺癌(4 例)、肺癌(3 例)、悪性黒色腫(2 例)、形質細胞性骨髄腫、バーキットリンパ腫、膀胱癌、神経膠腫、口腔内扁平上皮癌、舌扁平上皮癌、口唇および/または口腔内癌、子宮内膜腺癌、リンパ腫(各 1 例)でした。

#### 前治療、BRCA 遺伝子変異

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、すなわち喫煙歴、飲酒または強度の日光曝露、確認された BRCA 遺伝子変異(BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子)、悪性腫瘍の既往歴、タキサン系、アントラサイクリン系、その他のアルキル化剤、および DNA に損傷を与える薬剤を含む白金製剤を用いた複数サイクルの化学療法の前治療歴、ならびに放射線療法の前治療等を有していました。

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌および乳癌のように相同組換え機構が破綻している細胞においては、本剤の PARP 阻害作用により、一本鎖、二本鎖 DNA 切断の修復負荷が増大し、二次性悪性腫瘍(原発性)の発現に寄与する可能性があります。細菌を用いた復帰突然変異試験で突然変異誘発性は認められませんが、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、染色体異常誘発作用がみられ、また、ラットへのオラパリブの経口投与により、骨髄における小核の誘発が認められました。

電子添文:〈15. その他の注意〉

- \* 3 治療用量での臨床試験[錠剤またはカプセル剤(本邦未承認)]における患者のデータ(OlympiA 試験、OlympiAD 試験を含む)
- \* 4 参考:乳癌を治療した患者における二次性 MDS/AML の発現頻度については、複数の試験で推定されている。Leone らの 1999 年の総説では、4 試験における治療に関連した二次性骨髄腫瘍の発現率が 0.11~1.79%とされている(Leone et al. 1999<sup>10</sup>)。SEER レジストリを用いた最近の試験では、乳癌患者における二次性 MDS/治療関連 AML (t-AML) の発現率が 0.15% (470/306,691 例)と推定された(Kalis et al. 2015<sup>11</sup>)、Kaplan et al. 2013<sup>12</sup>)。

---

## 5. 臨床成績

OlympiA試験には効能又は効果と異なる症例が登録されています。  
本試験は承認時に評価された臨床成績のため紹介しています。

【警告、禁忌を含む使用上の注意】等はP.66 Drug Informationをご参照ください。

### 国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiA試験)<sup>1,13)</sup>

日本を含む国際共同試験

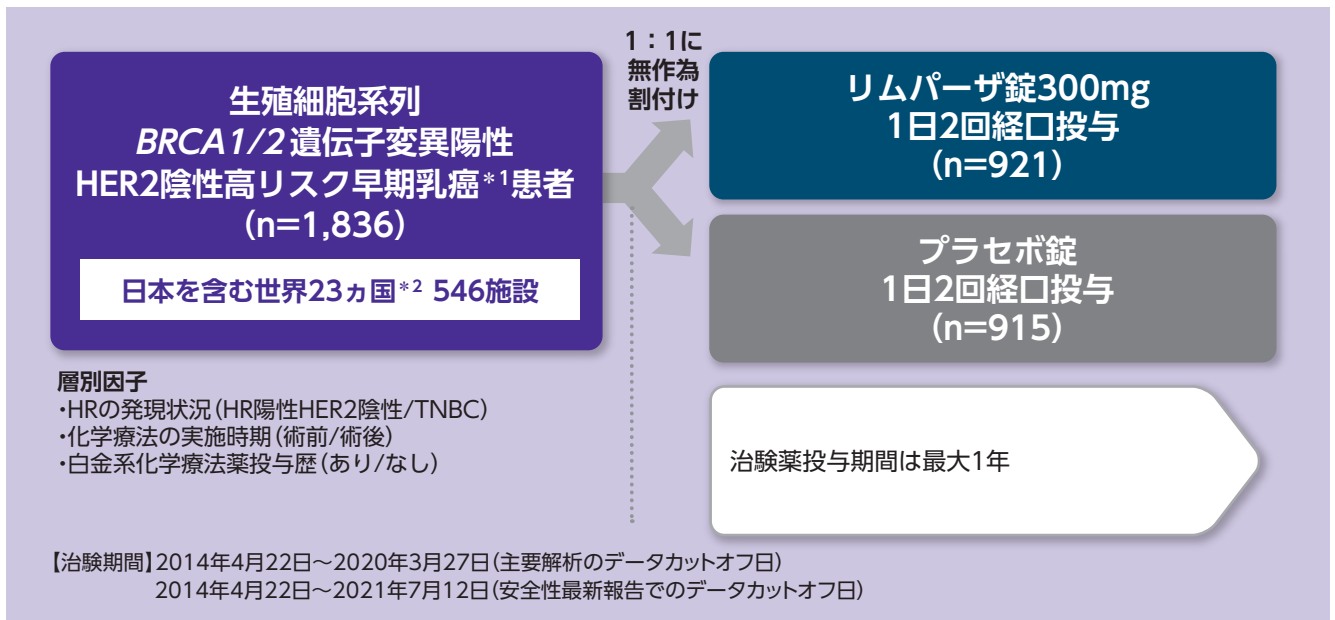
1)承認時評価資料-社内資料(生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性HER2陰性高リスク原発乳癌に術後薬物療法としてオラパリブを投与する国際共同第Ⅲ相試験)  
13)Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2394-405. (アストラゼネカ社の研究支援あり)

#### ■ 試験概要

**【目的】**十分な局所治療および術前または術後化学療法を終了したBRCA遺伝子変異陽性HER2陰性の高リスク早期乳癌患者に対する術後薬物療法としてのリムパーザの有効性および安全性を評価する。

**【対象】**BRCA遺伝子変異陽性で、十分な局所治療およびアントラサイクリン系あるいはタキサン系薬剤による術前または術後化学療法を完了したHER2陰性の高リスク早期乳癌患者 1,836例

**【方法】**二重盲検無作為化対照比較多施設共同第Ⅲ相試験



\*1 【効能又は効果】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

\*2 日本、米国、中国、イタリア、韓国、ポーランド、スペイン、英国、ハンガリー、フランス、スイス、台湾、アルゼンチン、オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、アイスランド、イスラエル、オランダ、ポルトガル、スウェーデン

**【主要評価項目】**無浸潤疾患生存期間 (IDFS)

**【副次評価項目】**全生存期間 (OS)、無遠隔転移生存期間 (DDFS)、FACIT-FatigueスコアおよびEORTC QLQ-C30のQOLスコア ほか

**【安全性評価項目】**有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査など

**【解析計画】**主要評価項目であるIDFSにおいて、リムパーザの優越性を検証した。また、3年時点の無浸潤疾患生存率を算出した。主要評価項目 (IDFS) と、重要な副次評価項目 (DDFSとOS) については多重検定手順が設定された。第1種の過誤を両側5%に厳格に制御するため、まず全ての有意水準 (両側5%) を用いてIDFSを検定し、有意な結果が得られた場合、重み付けした有意水準 (DDFSの検定では両側4%、OSの検定では両側1%) を用いてDDFSおよびOSを検定した。

IDFSの主要解析は、2020年3月27日のカットオフデータを用いて実施した。IDFSの中間解析は、無作為割付けされた患者の最初の50% (無作為割付けされた患者の最初の900例: Mature cohort) に、IDFSの主要解析に必要なイベントの半数 (165例のIDFSイベント) が認められた時点以降に実施した。本中間解析で、主要評価項目であるIDFSにリムパーザのプラセボに対する優越性の基準が満たされたため、主要解析を直ちに行うよう独立モニタリング委員会から勧告があり、この勧告に従い、優越性に関するIDFSの主要解析を実施した。

IDFS、DDFSおよびOSについては、予め規定されていた17項目について、サブグループ解析を行った。



## ■ 患者背景

リムパーザ群とプラセボ群の患者背景に大きな偏りは認められず、概ね均等に割付けられました。

例数(%)

		最大解析対象集団	
		リムパーザ群 (n=921)	プラセボ群 (n=915)
年齢 中央値(範囲)		42歳(22~77)	43歳(24~78)
男性症例		2(0.2%)	4(0.4%)
人種	白色人種	626(68.0%)	599(65.5%)
	アジア人種	259(28.1%)	272(29.7%)
	その他	26(2.8%)	36(3.9%)
	不明	10(1.1%)	8(0.9%)
HRの発現状況	HR陽性	168(18.2%)	157(17.2%)
	HR陰性(トリプルネガティブ)	753(81.8%)	758(82.8%)
白金系化学療法歴のある症例		247(26.8%)	238(26.0%)
化学療法の実施時期	術後化学療法	461(50.1%)	455(49.7%)
	術前化学療法(NAC)	460(49.9%)	460(50.3%)
BRCA遺伝子の変異状況*1	BRCA1のみ	656(71.2%)	669(73.1%)
	BRCA2のみ	260(28.2%)	238(26.0%)
	BRCA1+BRCA2	2(0.2%)	5(0.5%)
	gBRCA変異なし	2(0.2%)	3(0.3%)
	不明	1(0.1%)	0
化学療法レジメン	アントラサイクリン系とタキサン系	871(94.6%)	849(92.8%)
	アントラサイクリン系のみ	7(0.8%)	13(1.4%)
	タキサン系のみ	43(4.7%)	52(5.7%)
	不明	0	1(0.1%)
手術の術式	乳房切除術(両側または片側)	698(75.8%)	673(73.6%)
	乳房温存手術	223(24.2%)	240(26.2%)
	不明	0	2(0.2%)

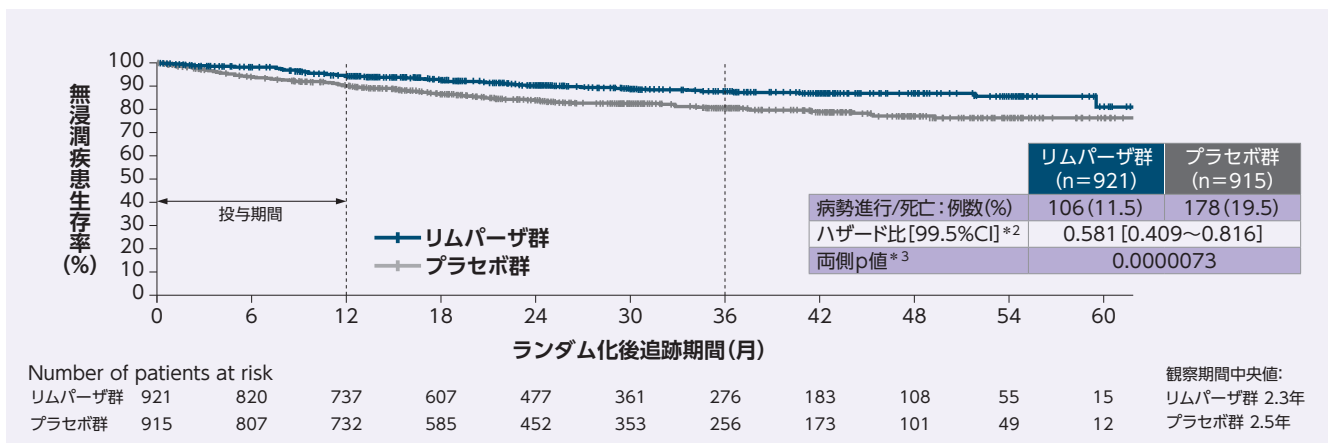
\*1 Myriad BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>(中国における247例はBGI検査)で確認

## ■ 有効性

無浸潤疾患生存期間(IDFS)は、プラセボ群に比べリムパーザ群で有意に延長し、優越性が検証されました(ハザード比=0.581[99.5%信頼区間:0.409~0.816]、p=0.0000073、層別log-rank test)。3年時点の無浸潤疾患生存率は、リムパーザ群85.9%、プラセボ群77.1%でした。

### 無浸潤疾患生存期間(IDFS)のKaplan-Meier曲線<sup>1)</sup> 主要評価項目

<データカットオフ:2020年3月27日>



\*2 Cox比例ハザードモデル(層別化変数を共変量とする)

\*3 層別log-rank検定[層別因子:ERおよび/またはPgR陽性HER2陰性対TNBC、化学療法の実施時期(術前/術後)、白金系化学療法薬投与歴(あり/なし)]両側有意水準:p<0.005

OlympiA試験の有害事象発現状況はP.42~をご覧ください。

#### \* : 4. 効能又は効果(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  
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. 臨床成績

### 国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiAD 試験)<sup>2,14)</sup>

日本を含む国際共同試験

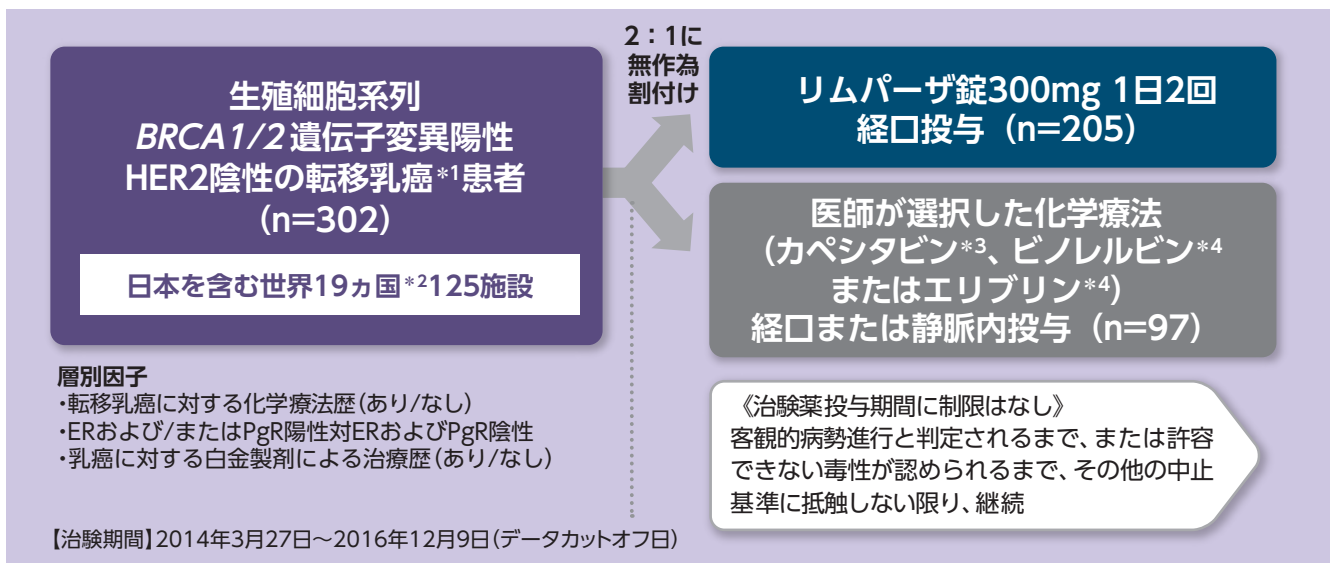
2)承認時評価資料・社内資料 (BRCA遺伝子変異を有する転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験, 2017)  
14)Robson M, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 523-33. (アストラゼネカ社の研究支援あり)

#### ■ 試験概要

**【目的】**がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌を対象として、リムパーザの有効性と安全性を、医師が選択した単剤での化学療法と比較・検討する。

**【対象】**BRCA遺伝子変異陽性で、アントラサイクリン系およびタキサン系化学療法薬既治療のHER2陰性の手術不能または再発乳癌患者 302例

**【方法】**非盲検無作為化対照比較多施設共同第Ⅲ相試験



\*1 【効能又は効果】がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌

\*2 日本、米国、中国、イタリア、韓国、ポーランド、ロシア、トルコ、スペイン、チェコ、英国、ハンガリー、フランス、ブルガリア、スイス、メキシコ、ペルー、ルーマニア、台湾

\*3 経口投与

\*4 静脈内投与

**【主要評価項目】**RECIST ガイドライン (第 1.1 版) に基づき盲検下独立中央評価を実施したデータから求めた無増悪生存期間 (PFS)

**【副次評価項目】**OS、PFS2 [無作為割付けから二次進行 (または死亡) までの期間]、RECIST ガイドラインに基づき盲検下独立中央評価を実施したデータから求めたORR、HRQoL など

**【安全性評価項目】**有害事象、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査など

**【解析計画】**有効性の解析は、無作為割付けされた全例を最大解析対象集団として実施した。安全性の解析は、安全性解析対象集団 (試験薬を投与された被験者) を対象として実施した。PFSの感度分析として、試験担当医師による評価も行った。



## ■ 患者背景

リムパーザ群と化学療法群の患者背景に大きな偏りは認められず、概ね均等に割付けられました。

例数(%)

		最大解析対象集団	
		リムパーザ群 (n=205)	化学療法群 (n=97)
ベースライン時の人口統計学的特性			
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	45.0(10.90)	45.9(10.26)
	中央値(範囲)	44.0(22~76)	45.0(24~68)
年齢区分(歳)	<50	138(67.3%)	63(64.9%)
	≥50~<65	56(27.3%)	30(30.9%)
	≥65	11(5.4%)	4(4.1%)
性別	女性	200(97.6%)	95(97.9%)
	男性	5(2.4%)	2(2.1%)
人種	白人	134(65.4%)	63(64.9%)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	1(0.5%)	4(4.1%)
	アジア人	66(33.2%)	28(28.9%)
	その他	4(2.0%)	2(2.1%)
ベースライン時の疾患特性			
ECOG PS	0	148(72.2%)	62(63.9%)
	1	57(27.8%)	35(36.1%)
BRCA遺伝子変異*1	BRCA1	114(55.6%)	50(51.5%)
	BRCA2	84(41.0%)	45(46.4%)
	BRCA1+BRCA2	4(2.0%)	0
	検査不能/gBRCA変異なし	3(1.5%)	2(2.1%)
ER/PgR発現状態	ER陽性および/またはPgR陽性HER2陰性	103(50.2%)	49(50.5%)
	ER陰性およびPgR陰性(TNBC)	102(49.8%)	48(49.5%)

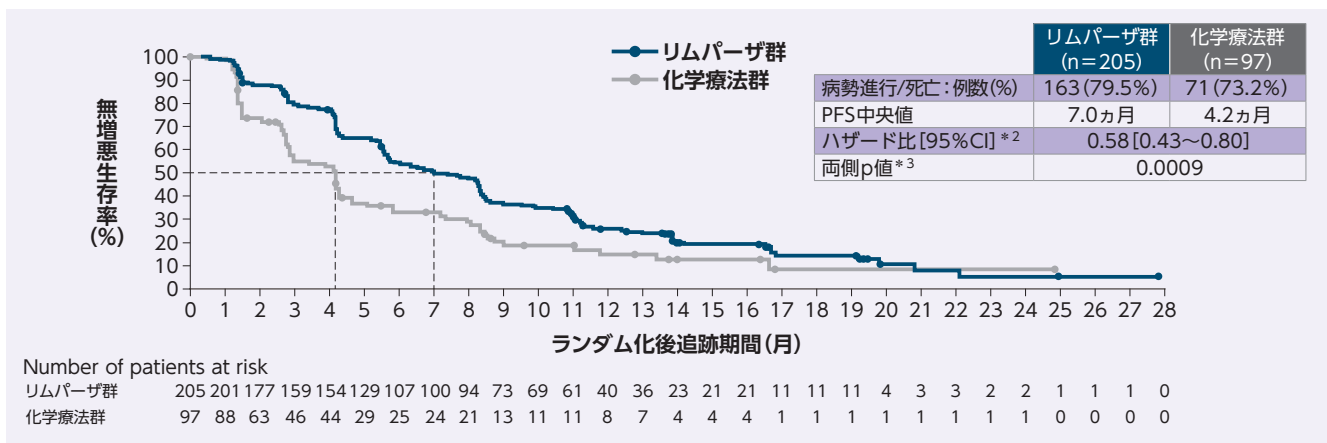
\*1 Myriad BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>で確認

ECOG PS:Eastern Cooperative Oncology Group(米国東海岸癌臨床試験グループ)Performance Status

## ■ 有効性

無増悪生存期間(PFS)は、化学療法群に比べリムパーザ群で有意に延長し、優越性が検証されました(ハザード比=0.58[95%信頼区間:0.43~0.80]、p=0.0009、層別log-rank test)。PFS中央値は、リムパーザ群7.0ヵ月に対し化学療法群4.2ヵ月となり、リムパーザ群で2.8ヵ月延長されました。

### PFSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団)<sup>2)</sup> 主要評価項目



\*2 Cox比例ハザードモデル(層別化変数を共変量とする)

\*3 層別log-rank検定[層別因子:転移乳癌に対する化学療法歴(あり/なし)、ERおよび/またはPgR陽性対ERおよびPgR陰性]

OlympiAD試験の有害事象発現状況はP.42~をご覧ください。

## 5. 臨床成績

### 有害事象発現状況(安全性解析対象集団)

#### OlympiA試験の結果<sup>1)</sup>

リムパーザ群(911例)において、有害事象は91.8%(836例)に発現し、CTCAE Grade 3以上の有害事象は24.5%(223例)に発現しました。

リムパーザ群の主な有害事象<sup>\*1</sup>の発現率(発現例数)は、悪心57.0%(519例)、疲労40.2%(366例)、貧血23.6%(215例)、嘔吐22.6%(206例)でした。

#### OlympiAD試験の結果<sup>2)</sup>

リムパーザ群(205例)において、有害事象は97.1%(199例)に発現し、CTCAE Grade 3以上の有害事象は36.6%(75例)に発現しました。

リムパーザ群の主な有害事象<sup>\*1</sup>の発現率(発現例数)は、悪心58.0%(119例)、貧血39.5%(81例)、嘔吐29.8%(61例)、疲労28.8%(59例)、下痢20.5%(42例)、頭痛20.0%(41例)でした。

\*1 発現率 $\geq$ 20%の有害事象

#### 有害事象の発現状況<sup>1,2)</sup>

例数(%)

有害事象分類 <sup>*2</sup>	OlympiA試験 (n=911)	OlympiAD試験 (n=205)
有害事象発現例数	836(91.8%)	199(97.1%)
CTCAE Grade 3以上の有害事象	223(24.5%)	75(36.6%)
死亡に至った有害事象	1(0.1%)	1(0.5%)
重篤な有害事象(死亡に至った有害事象を含む)	79(8.7%)	32(15.6%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	97(10.6%)	10(4.9%)

\*2 同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に1回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で1回のみ計上した。  
治験薬投与開始日から投与終了後30日間の追跡期間中に発現した有害事象を集計した。

#### 有害事象およびCTCAE Grade 3以上の有害事象<sup>1,2)</sup>

例数(%)

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
有害事象発現例数	836(91.8%)	223(24.5%)	199(97.1%)	75(36.6%)
胃腸障害				
悪心	519(57.0%)	7(0.8%)	119(58.0%)	0
嘔吐	206(22.6%)	6(0.7%)	61(29.8%)	0
下痢	160(17.6%)	3(0.3%)	42(20.5%)	1(0.5%)
腹痛	86(9.4%)	2(0.2%)	14(6.8%)	2(1.0%)
便秘	84(9.2%)	0	25(12.2%)	1(0.5%)
口内炎	81(8.9%)	0	15(7.3%)	0
消化不良	55(6.0%)	0	16(7.8%)	0
上腹部痛	45(4.9%)	0	15(7.3%)	0
胃食道逆流性疾患	32(3.5%)	0	6(2.9%)	0
腹部膨満	24(2.6%)	1(0.1%)	7(3.4%)	0
口内乾燥	19(2.1%)	0	1(0.5%)	0
胃炎	18(2.0%)	0	1(0.5%)	0
腹部不快感	14(1.5%)	0	3(1.5%)	0
消化器痛	11(1.2%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	11(1.2%)	1(0.1%)	0	0
鼓腸	10(1.1%)	0	4(2.0%)	0
歯痛	9(1.0%)	0	3(1.5%)	0

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
口腔内痛	9(1.0%)	0	1(0.5%)	0
痔核	7(0.8%)	0	1(0.5%)	0
アフタ性潰瘍	5(0.5%)	0	0	0
歯肉痛	4(0.4%)	0	0	0
嚥下障害	3(0.3%)	0	1(0.5%)	0
齲歯	3(0.3%)	0	0	0
肛門出血	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0
便意切迫	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0
心窩部不快感	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0
肛門失禁	2(0.2%)	0	0	0
肛門の炎症	2(0.2%)	0	0	0
肛門そう痒症	2(0.2%)	0	0	0
口唇炎	2(0.2%)	0	0	0
裂孔ヘルニア	2(0.2%)	0	0	0
食道炎	2(0.2%)	0	0	0
歯周病	2(0.2%)	0	0	0
直腸出血	2(0.2%)	0	0	0
下腹部痛	1(0.1%)	0	2(1.0%)	2(1.0%)
肛門周囲痛	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
舌苔	1(0.1%)	0	0	0
腹部ヘルニア	1(0.1%)	0	0	0
異常便	1(0.1%)	0	0	0
肛門湿疹	1(0.1%)	0	0	0
口角口唇炎	1(0.1%)	0	0	0
便通不規則	1(0.1%)	0	0	0
呼気臭	1(0.1%)	0	0	0
慢性胃炎	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0
大腸炎	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0
排便回数増加	1(0.1%)	0	0	0
胃腸障害	1(0.1%)	0	0	0
胃腸管痙	1(0.1%)	0	0	0
消化管運動障害	1(0.1%)	0	0	0
胃腸音異常	1(0.1%)	0	0	0
歯肉出血	1(0.1%)	0	0	0
歯肉腫脹	1(0.1%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1(0.1%)	0	0	0
口唇障害	1(0.1%)	0	0	0
口唇乾燥	1(0.1%)	0	0	0
口唇上皮剥脱	1(0.1%)	0	0	0
口唇痛	1(0.1%)	0	0	0
メレナ	1(0.1%)	0	0	0
口腔内出血	1(0.1%)	0	0	0
嚥下痛	1(0.1%)	0	0	0
食道痛	1(0.1%)	0	0	0
口腔内不快感	1(0.1%)	0	0	0
口腔知覚不全	1(0.1%)	0	0	0
口の錯感覚	1(0.1%)	0	0	0
直腸炎	1(0.1%)	0	0	0
逆流性胃炎	1(0.1%)	0	0	0
小腸閉塞	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0
毛舌症	1(0.1%)	0	0	0

## 5. 臨床成績

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
上部消化管出血	1 (0.1%)	0	0	0
裂肛	0	0	1 (0.5%)	0
腹水	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0
歯肉退縮	0	0	1 (0.5%)	0
舌痛	0	0	1 (0.5%)	0
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.5%)	0
流涎過多	0	0	1 (0.5%)	0
舌痙攣	0	0	1 (0.5%)	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.5%)	0
臍ヘルニア	0	0	1 (0.5%)	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
貧血	215 (23.6%)	79 (8.7%)	81 (39.5%)	32 (15.6%)
白血球減少症	10 (1.1%)	0	21 (10.2%)	5 (2.4%)
発熱性好中球減少症	6 (0.7%)	6 (0.7%)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.2%)	0	12 (5.9%)	2 (1.0%)
血小板減少症	2 (0.2%)	0	12 (5.9%)	3 (1.5%)
赤血球減少症	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.1%)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.1%)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.1%)	0	0	0
骨髄抑制	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
好中球減少症	0	0	37 (18.0%)	11 (5.4%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
疲労	366 (40.2%)	16 (1.8%)	59 (28.8%)	6 (2.9%)
疼痛	68 (7.5%)	0	4 (2.0%)	0
インフルエンザ様疾患	58 (6.4%)	1 (0.1%)	5 (2.4%)	0
発熱	48 (5.3%)	1 (0.1%)	29 (14.1%)	0
末梢性浮腫	25 (2.7%)	1 (0.1%)	4 (2.0%)	0
無力症	23 (2.5%)	0	19 (9.3%)	2 (1.0%)
倦怠感	22 (2.4%)	0	7 (3.4%)	0
悪寒	15 (1.6%)	0	2 (1.0%)	0
非心臓性胸痛	13 (1.4%)	0	2 (1.0%)	0
限局性浮腫	6 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	5 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
胸痛	4 (0.4%)	1 (0.1%)	0	0
末梢腫脹	3 (0.3%)	0	2 (1.0%)	0
腫脹	3 (0.3%)	0	0	0
腋窩痛	2 (0.2%)	0	2 (1.0%)	0
粘膜乾燥	2 (0.2%)	0	0	0
顔面痛	2 (0.2%)	0	0	0
治癒不良	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
温度変化不耐症	1 (0.1%)	0	2 (1.0%)	0
顔面浮腫	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
歩行障害	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
炎症	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
有害事象	1 (0.1%)	0	0	0
嚢胞	1 (0.1%)	0	0	0
脂肪壊死	1 (0.1%)	0	0	0
熱感	1 (0.1%)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.1%)	0	0	0

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
埋込み部位癒痕	1 (0.1%)	0	0	0
離脱症候群	1 (0.1%)	0	0	0
乾燥症	1 (0.1%)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	5 (2.4%)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.5%)	0
埋込み部位離開	0	0	1 (0.5%)	0
局所腫脹	0	0	1 (0.5%)	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.5%)	0
腫瘤	0	0	1 (0.5%)	0
恥骨上痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
<b>感染症および寄生虫症</b>				
上気道感染	79 (8.7%)	0	26 (12.7%)	1 (0.5%)
尿路感染	39 (4.3%)	1 (0.1%)	11 (5.4%)	1 (0.5%)
上咽頭炎	31 (3.4%)	0	0	0
副鼻腔炎	20 (2.2%)	0	4 (2.0%)	0
気管支炎	15 (1.6%)	1 (0.1%)	7 (3.4%)	0
鼻炎	15 (1.6%)	0	3 (1.5%)	0
咽頭炎	14 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0
皮膚感染	12 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0
腔感染	9 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
創傷感染	9 (1.0%)	2 (0.2%)	2 (1.0%)	0
インフルエンザ	8 (0.9%)	0	11 (5.4%)	0
胃腸炎	8 (0.9%)	3 (0.3%)	2 (1.0%)	0
帯状疱疹	8 (0.9%)	0	1 (0.5%)	0
膀胱炎	7 (0.8%)	0	3 (1.5%)	0
中耳炎	7 (0.8%)	0	0	0
乳腺炎	7 (0.8%)	3 (0.3%)	0	0
肺炎	5 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (1.0%)	0
歯感染	5 (0.5%)	0	0	0
膿疱性皮疹	5 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ウイルス感染	4 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0
口腔ヘルペス	4 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
扁桃炎	4 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
喉頭炎	4 (0.4%)	0	0	0
爪囲炎	4 (0.4%)	0	0	0
尿道炎	4 (0.4%)	0	0	0
気道感染	3 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (1.5%)	0
結膜炎	3 (0.3%)	0	0	0
医療機器関連感染	3 (0.3%)	3 (0.3%)	0	0
歯肉炎	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)	0
口唇感染	3 (0.3%)	0	0	0
下気道感染	2 (0.2%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	2 (0.2%)	0	2 (1.0%)	0
虫垂炎	2 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳感染	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
眼感染	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
膿瘍	2 (0.2%)	0	0	0
子宮頸管炎	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
陰部ヘルペス	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
単純ヘルペス	2 (0.2%)	0	0	0
麦粒腫	2 (0.2%)	0	0	0

## 5. 臨床成績

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
末梢神経感染	2 (0.2%)	0	0	0
軟部組織感染	2 (0.2%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.1%)	0	2 (1.0%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
消化管感染	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
粘膜感染	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
歯周炎	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
白癬感染	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
気管炎	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
カンジダ感染	1 (0.1%)	0	0	0
細菌性膣症	1 (0.1%)	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.1%)	0	0	0
憩室炎	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼感染	1 (0.1%)	0	0	0
毛包炎	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.1%)	0	0	0
せつ	1 (0.1%)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1%)	0	0	0
歯根部膿瘍	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
咬傷感染	1 (0.1%)	0	0	0
リンパ管炎	1 (0.1%)	0	0	0
爪感染	1 (0.1%)	0	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.1%)	0	0	0
外耳炎	1 (0.1%)	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.1%)	0	0	0
咽頭扁桃炎	1 (0.1%)	0	0	0
ロタウイルス感染	1 (0.1%)	0	0	0
足部白癬	1 (0.1%)	0	0	0
子宮感染	1 (0.1%)	0	0	0
外陰部炎	1 (0.1%)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	15 (7.3%)	0
細菌感染	0	0	1 (0.5%)	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
遊走性紅斑	0	0	1 (0.5%)	0
大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
真菌感染	0	0	1 (0.5%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0
肺感染	0	0	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	1 (0.5%)	0
外陰腔真菌感染	0	0	1 (0.5%)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>				
関節痛	89 (9.8%)	2 (0.2%)	22 (10.7%)	1 (0.5%)
背部痛	62 (6.8%)	2 (0.2%)	24 (11.7%)	3 (1.5%)
四肢痛	62 (6.8%)	0	12 (5.9%)	1 (0.5%)
筋肉痛	50 (5.5%)	1 (0.1%)	8 (3.9%)	0
筋骨格系胸痛	26 (2.9%)	1 (0.1%)	11 (5.4%)	1 (0.5%)
骨痛	24 (2.6%)	0	7 (3.4%)	0
頸部痛	15 (1.6%)	0	7 (3.4%)	1 (0.5%)

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
筋痙縮	15(1.6%)	0	4(2.0%)	0
骨粗鬆症	8(0.9%)	0	0	0
筋力低下	7(0.8%)	0	5(2.4%)	0
関節可動域低下	5(0.5%)	0	0	0
関節炎	4(0.4%)	0	0	0
筋骨格痛	3(0.3%)	0	13(6.3%)	0
側腹部痛	3(0.3%)	0	2(1.0%)	1(0.5%)
関節腫脹	3(0.3%)	0	1(0.5%)	0
筋骨格不快感	3(0.3%)	0	1(0.5%)	0
脊椎痛	2(0.2%)	0	3(1.5%)	0
尾骨痛	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0
関節硬直	2(0.2%)	1(0.1%)	0	0
筋骨格硬直	2(0.2%)	0	0	0
関節周囲炎	2(0.2%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	2(0.2%)	0	0	0
関節滲出液	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
四肢不快感	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
顎痛	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
増幅筋骨格痛症候群	1(0.1%)	0	0	0
関節拘縮	1(0.1%)	0	0	0
四肢腫瘤	1(0.1%)	0	0	0
側弯症	1(0.1%)	0	0	0
滑液嚢腫	1(0.1%)	0	0	0
腱障害	1(0.1%)	0	0	0
弾発指	1(0.1%)	0	0	0
椎間板突出	0	0	4(2.0%)	0
筋攣縮	0	0	1(0.5%)	0
病的骨折	0	0	1(0.5%)	0
血清反応陰性関節炎	0	0	1(0.5%)	0
腱炎	0	0	1(0.5%)	0
腱鞘炎	0	0	1(0.5%)	0
椎間孔狭窄	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)
<b>神経系障害</b>				
頭痛	179(19.6%)	2(0.2%)	41(20.0%)	2(1.0%)
味覚不全	107(11.7%)	0	0	0
浮動性めまい	104(11.4%)	1(0.1%)	16(7.8%)	0
末梢性感覚ニューロパシー	29(3.2%)	1(0.1%)	2(1.0%)	0
錯感覚	20(2.2%)	0	0	0
注意力障害	13(1.4%)	1(0.1%)	0	0
傾眠	8(0.9%)	0	4(2.0%)	0
末梢性運動ニューロパシー	8(0.9%)	0	0	0
嗜眠	7(0.8%)	0	1(0.5%)	0
記憶障害	7(0.8%)	0	1(0.5%)	0
神経痛	7(0.8%)	0	1(0.5%)	0
認知障害	6(0.7%)	0	0	0
失神	5(0.5%)	3(0.3%)	1(0.5%)	0
健忘	4(0.4%)	0	0	0
片頭痛	4(0.4%)	0	0	0
失神寸前の状態	4(0.4%)	1(0.1%)	0	0
味覚障害	3(0.3%)	0	0	0
嗅覚錯誤	2(0.2%)	0	2(1.0%)	0

## 5. 臨床成績

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
第6脳神経障害	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
痙攣発作	1 (0.1%)	0	3 (1.5%)	1 (0.5%)
異常感覚	1 (0.1%)	0	2 (1.0%)	0
感覚鈍麻	1 (0.1%)	0	2 (1.0%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.1%)	0	2 (1.0%)	0
坐骨神経痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (1.0%)	0
灼熱感	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
不全片麻痺	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
感覚障害	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
副神経障害	1 (0.1%)	0	0	0
運動失調	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
頭部不快感	1 (0.1%)	0	0	0
過眠症	1 (0.1%)	0	0	0
筋痙直	1 (0.1%)	0	0	0
嗅神経障害	1 (0.1%)	0	0	0
振戦	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
味覚異常	0	0	19 (9.3%)	0
錯感覚	0	0	3 (1.5%)	0
ホルネル症候群	0	0	2 (1.0%)	0
自律神経失調	0	0	1 (0.5%)	0
中枢痛症候群	0	0	1 (0.5%)	0
複合性局所疼痛症候群	0	0	1 (0.5%)	0
構語障害	0	0	1 (0.5%)	0
てんかん	0	0	1 (0.5%)	0
頭蓋内圧上昇	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
不随意性筋収縮	0	0	1 (0.5%)	0
反回神経麻痺	0	0	1 (0.5%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.5%)	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
<b>臨床検査</b>				
好中球数減少	147 (16.1%)	45 (4.9%)	23 (11.2%)	10 (4.9%)
白血球数減少	144 (15.8%)	27 (3.0%)	33 (16.1%)	7 (3.4%)
リンパ球数減少	62 (6.8%)	12 (1.3%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)
血小板数減少	36 (4.0%)	2 (0.2%)	12 (5.9%)	5 (2.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (2.6%)	3 (0.3%)	23 (11.2%)	3 (1.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (2.5%)	2 (0.2%)	19 (9.3%)	5 (2.4%)
血中クレアチニン増加	18 (2.0%)	0	6 (2.9%)	0
体重減少	15 (1.6%)	0	8 (3.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.3%)	0	8 (3.9%)	2 (1.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.5%)	2 (0.2%)	12 (5.9%)	3 (1.5%)
体重増加	5 (0.5%)	0	3 (1.5%)	0
血中ビリルビン増加	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (1.5%)	0
ビタミンD減少	4 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
血中コレステロール増加	4 (0.4%)	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	3 (0.3%)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.2%)	0	0	0
平均赤血球容積増加	2 (0.2%)	0	0	0
好中球数増加	2 (0.2%)	0	0	0
超低比重リポ蛋白減少	2 (0.2%)	0	0	0
血中葉酸減少	1 (0.1%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1%)	0	0	0



器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
CD4リンパ球減少	1 (0.1%)	0	0	0
心雑音	1 (0.1%)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.1%)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.1%)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.1%)	0	0	0
臨床検査異常	1 (0.1%)	0	0	0
低比重リポ蛋白減少	1 (0.1%)	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (0.1%)	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.1%)	0	0	0
血中コレステロール減少	1 (0.1%)	0	0	0
平均血小板容積増加	1 (0.1%)	0	0	0
単球数増加	1 (0.1%)	0	0	0
赤血球分布幅増加	1 (0.1%)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.1%)	0	0	0
超低比重リポ蛋白	1 (0.1%)	0	0	0
ビタミンB <sub>12</sub> 減少	1 (0.1%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
アミノ酸濃度増加	0	0	1 (0.5%)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中抗利尿ホルモン増加	0	0	1 (0.5%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.5%)	0
血中マグネシウム減少	0	0	1 (0.5%)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.5%)	0
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (0.5%)	0
赤芽球数増加	0	0	1 (0.5%)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.5%)	0
単球百分率減少	0	0	1 (0.5%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.5%)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
咳嗽	77 (8.5%)	0	35 (17.1%)	0
呼吸困難	38 (4.2%)	2 (0.2%)	16 (7.8%)	2 (1.0%)
口腔咽頭痛	30 (3.3%)	0	8 (3.9%)	0
アレルギー性鼻炎	12 (1.3%)	0	1 (0.5%)	0
湿性咳嗽	10 (1.1%)	0	4 (2.0%)	0
鼻閉	8 (0.9%)	0	2 (1.0%)	0
肺臓炎	7 (0.8%)	0	1 (0.5%) *	0
鼻漏	6 (0.7%)	0	4 (2.0%)	0
発声障害	5 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
上気道咳症候群	4 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
しゃっくり	4 (0.4%)	0	0	0
鼻乾燥	4 (0.4%)	0	0	0
副鼻腔痛	3 (0.3%)	0	2 (1.0%)	0
鼻出血	3 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0
副鼻腔障害	3 (0.3%)	0	0	0
くしゃみ	3 (0.3%)	0	0	0
胸膜痛	2 (0.2%)	0	0	0
喉頭の炎症	2 (0.2%)	0	0	0
喉頭痛	2 (0.2%)	0	0	0
喀血	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
喘息	1 (0.1%)	0	0	0

\* データカットオフ日後に「病勢進行に関連した事象」であったことが判明した

## 5. 臨床成績

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
咽喉乾燥	1 (0.1%)	0	0	0
咽頭知覚不全	1 (0.1%)	0	0	0
喉頭不快感	1 (0.1%)	0	0	0
肺障害	1 (0.1%)	0	0	0
鼻の炎症	1 (0.1%)	0	0	0
ラ音	1 (0.1%)	0	0	0
気道うっ血	1 (0.1%)	0	0	0
喘鳴	1 (0.1%)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	3 (1.5%)	0
肺塞栓症	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
胸水	0	0	1 (0.5%)	0
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲減退	119 (13.1%)	2 (0.2%)	33 (16.1%)	0
低カルシウム血症	7 (0.8%)	0	6 (2.9%)	2 (1.0%)
高血糖	7 (0.8%)	1 (0.1%)	4 (2.0%)	0
低カリウム血症	6 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)	0
高尿酸血症	5 (0.5%)	0	0	0
低ナトリウム血症	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (1.5%)	0
低マグネシウム血症	4 (0.4%)	0	0	0
低アルブミン血症	3 (0.3%)	0	4 (2.0%)	0
低血糖	3 (0.3%)	0	0	0
脱水	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (1.0%)	0
高カリウム血症	2 (0.2%)	0	2 (1.0%)	0
高カルシウム血症	2 (0.2%)	0	0	0
ビタミンD欠乏	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
高脂血症	2 (0.2%)	0	0	0
食欲亢進	2 (0.2%)	0	0	0
栄養障害	2 (0.2%)	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.1%)	0	0	0
アシドーシス	1 (0.1%)	0	0	0
糖尿病	1 (0.1%)	0	0	0
食物不耐性	1 (0.1%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.1%)	0	0	0
低クロール血症	1 (0.1%)	0	0	0
低尿酸血症	1 (0.1%)	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	1 (0.5%)	0
痛風	0	0	1 (0.5%)	0
低リン酸血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
斑状丘疹状皮疹	27 (3.0%)	1 (0.1%)	2 (1.0%)	0
そう痒症	25 (2.7%)	1 (0.1%)	6 (2.9%)	0
脱毛症	23 (2.5%)	0	6 (2.9%)	0
ざ瘡様皮膚炎	18 (2.0%)	0	0	0
皮膚乾燥	13 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0
発疹	13 (1.4%)	0	8 (3.9%)	0
多汗症	6 (0.7%)	0	2 (1.0%)	0
湿疹	5 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
多形紅斑	4 (0.4%)	0	0	0
爪の障害	3 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0
爪変色	3 (0.3%)	0	0	0
皮膚炎	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
紅斑	2(0.2%)	0	5(2.4%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	2(0.2%)	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	2(0.2%)	0	0	0
嵌入爪	2(0.2%)	0	0	0
爪甲剥離症	2(0.2%)	0	0	0
紫斑	2(0.2%)	0	0	0
爪甲脱落症	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
皮膚疼痛	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
乾癬	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
蕁麻疹	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0
皮膚嚢腫	1(0.1%)	0	0	0
異汗性湿疹	1(0.1%)	0	0	0
環状肉芽腫	1(0.1%)	0	0	0
肥厚性癬痕	1(0.1%)	0	0	0
ケロイド癬痕	1(0.1%)	0	0	0
扁平苔癬	1(0.1%)	0	0	0
脂肪組織萎縮症	1(0.1%)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1(0.1%)	0	0	0
汗疹	1(0.1%)	0	0	0
爪甲点状凹窩	1(0.1%)	0	0	0
爪線状隆起	1(0.1%)	0	0	0
口囲皮膚炎	1(0.1%)	0	0	0
光線過敏性反応	1(0.1%)	0	0	0
色素沈着障害	1(0.1%)	0	0	0
ばら色靴襠疹	1(0.1%)	0	0	0
紅斑性皮疹	1(0.1%)	0	0	0
毛孔性皮疹	1(0.1%)	0	0	0
そう痒性皮疹	1(0.1%)	0	0	0
脂漏	1(0.1%)	0	0	0
皮膚硬結	1(0.1%)	0	0	0
皮膚腫瘤	1(0.1%)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	2(1.0%)	0
結節性紅斑	0	0	1(0.5%)	0
爪ジストロフィー	0	0	1(0.5%)	0
爪破損	0	0	1(0.5%)	0
丘疹	0	0	1(0.5%)	0
点状出血	0	0	1(0.5%)	0
皮膚感作	0	0	1(0.5%)	0
皮膚毒性	0	0	1(0.5%)	0
皮膚潰瘍	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)
顔面腫脹	0	0	1(0.5%)	0
<b>精神障害</b>				
不眠症	67(7.4%)	1(0.1%)	11(5.4%)	0
うつ病	32(3.5%)	0	8(3.9%)	0
不安	29(3.2%)	2(0.2%)	8(3.9%)	0
易刺激性	4(0.4%)	0	1(0.5%)	0
気分変化	4(0.4%)	0	1(0.5%)	0
激越	2(0.2%)	0	0	0
睡眠障害	2(0.2%)	0	0	0
抑うつ気分	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0

## 5. 臨床成績

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
感情不安定	1 (0.1%)	0	0	0
双極性障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
不快気分	1 (0.1%)	0	0	0
リビドー減退	1 (0.1%)	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.1%)	0	0	0
自殺企図	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
絶望感	0	0	1 (0.5%)	0
ストレス	0	0	1 (0.5%)	0
<b>眼障害</b>				
霧視	13 (1.4%)	0	8 (3.9%)	0
ドライアイ	11 (1.2%)	0	0	0
眼痛	3 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0
流涙増加	3 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0
眼瞼痙攣	2 (0.2%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.2%)	0	0	0
眼そう痒症	2 (0.2%)	0	0	0
視力障害	2 (0.2%)	0	0	0
眼充血	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
眼瞼湿疹	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼痛	1 (0.1%)	0	0	0
眼瞼知覚障害	1 (0.1%)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.1%)	0	0	0
網膜障害	1 (0.1%)	0	0	0
強膜障害	1 (0.1%)	0	0	0
眼乾燥	0	0	3 (1.5%)	0
複視	0	0	2 (1.0%)	0
白内障	0	0	1 (0.5%)	0
眼脂	0	0	1 (0.5%)	0
眼刺激	0	0	1 (0.5%)	0
角膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.5%)	0
光視症	0	0	1 (0.5%)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.5%)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>				
乳房痛	28 (3.1%)	1 (0.1%)	5 (2.4%)	0
外陰腔乾燥	11 (1.2%)	0	1 (0.5%)	0
骨盤痛	8 (0.9%)	0	0	0
腔出血	7 (0.8%)	1 (0.1%)	0	0
不規則月経	3 (0.3%)	0	5 (2.4%)	0
重度月経出血	3 (0.3%)	0	0	0
月経中間期出血	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
腔分泌物	3 (0.3%)	0	0	0
異常子宮出血	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
乳房腫脹	2 (0.2%)	0	0	0
乳房分泌	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
卵巣嚢胞	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)	0
子宮付属器痛	1 (0.1%)	0	0	0
乳房変色	1 (0.1%)	0	0	0
乳房障害	1 (0.1%)	0	0	0
乳房腫瘤	1 (0.1%)	0	0	0
子宮内膜増殖症	1 (0.1%)	0	0	0

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
閉経期症状	1 (0.1%)	0	0	0
卵巣出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
子宮出血	1 (0.1%)	0	0	0
子宮ポリープ	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
外陰腔痛	1 (0.1%)	0	0	0
無月経	0	0	1 (0.5%)	0
乳房不快感	0	0	1 (0.5%)	0
月経困難症	0	0	1 (0.5%)	0
子宮内膜肥厚	0	0	1 (0.5%)	0
<b>血管障害</b>				
ほてり	72 (7.9%)	0	6 (2.9%)	0
高血圧	21 (2.3%)	5 (0.5%)	1 (0.5%)	0
リンパ浮腫	19 (2.1%)	0	2 (1.0%)	0
低血圧	10 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
潮紅	8 (0.9%)	0	0	0
塞栓症	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0	0
血腫	2 (0.2%)	0	0	0
静脈炎	2 (0.2%)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.1%)	0	0	0
表在性静脈炎	1 (0.1%)	0	0	0
血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
大動脈瘤	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.5%)	0
鎖骨下動脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.5%)	0
<b>腎および尿路障害</b>				
頻尿	7 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0
排尿困難	4 (0.4%)	0	6 (2.9%)	0
尿意切迫	4 (0.4%)	0	2 (1.0%)	0
非感染性膀胱炎	4 (0.4%)	0	0	0
慢性腎臓病	3 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0
腎結石症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)	0
血尿	3 (0.3%)	0	0	0
尿失禁	3 (0.3%)	0	0	0
腎仙痛	1 (0.1%)	0	0	0
急性腎障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
膀胱痙攣	1 (0.1%)	0	0	0
白血球尿	1 (0.1%)	0	0	0
神経因性膀胱	1 (0.1%)	0	0	0
多尿	1 (0.1%)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.1%)	0	0	0
腎臓痛	1 (0.1%)	0	0	0
切迫性尿失禁	1 (0.1%)	0	0	0
尿路痛	1 (0.1%)	0	0	0
水腎症	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
腎静脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>				
転倒	6 (0.7%)	0	0	0
創合併症	5 (0.5%)	1 (0.1%)	0	0
挫傷	4 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	4 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0

## 5. 臨床成績

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
創離開	4 (0.4%)	2 (0.2%)	0	0
足関節部骨折	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
骨折	3 (0.3%)	0	0	0
靭帯捻挫	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
肋骨骨折	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
熱傷	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
放射線皮膚損傷	2 (0.2%)	0	0	0
処置後血腫	2 (0.2%)	0	0	0
術後創合併症	2 (0.2%)	0	0	0
放射線肺臓炎	2 (0.2%)	0	0	0
漿液腫	2 (0.2%)	0	0	0
手首関節骨折	2 (0.2%)	0	0	0
肉離れ	1 (0.1%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.1%)	0	0	0
軟骨損傷	1 (0.1%)	0	0	0
凍瘡	1 (0.1%)	0	0	0
上顎炎	1 (0.1%)	0	0	0
顔面骨折	1 (0.1%)	0	0	0
半月板損傷	1 (0.1%)	0	0	0
処置後不快感	1 (0.1%)	0	0	0
処置合併症	1 (0.1%)	0	0	0
リコール現象	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚創傷	1 (0.1%)	0	0	0
尿管損傷	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
創傷	1 (0.1%)	0	0	0
乳房損傷	0	0	1 (0.5%)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (0.5%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
外傷後疼痛	0	0	1 (0.5%)	0
放射線損傷	0	0	1 (0.5%)	0
腱断裂	0	0	1 (0.5%)	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
外傷性血腫	0	0	1 (0.5%)	0
<b>耳および迷路障害</b>				
回転性めまい	21 (2.3%)	1 (0.1%)	6 (2.9%)	0
耳鳴	10 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
耳痛	8 (0.9%)	0	0	0
耳そう痒症	2 (0.2%)	0	0	0
外耳痛	1 (0.1%)	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.1%)	0	0	0
突発性難聴	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
<b>心臓障害</b>				
動悸	24 (2.6%)	0	3 (1.5%)	0
洞性頻脈	6 (0.7%)	0	1 (0.5%)	0
狭心症	5 (0.5%)	0	0	0
洞性徐脈	3 (0.3%)	0	0	0
心不全	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0
心停止	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
心障害	1 (0.1%)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

器官別大分類/基本語 OlympiA試験:MedDRA/J Ver 24.0 OlympiAD試験:MedDRA/J Ver 19.1	OlympiA試験		OlympiAD試験	
	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象	有害事象	CTCAE Grade 3以上の有害事象
冠動脈疾患	1 (0.1%)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
心室性頻脈	1 (0.1%)	0	0	0
頻脈	0	0	3 (1.5%)	0
心房細動	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
<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>				
急性骨髄性白血病	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
基底細胞癌	1 (0.1%)	0	0	0
乳癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
子宮内膜腺癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
悪性黒色腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
腫瘍疼痛	0	0	3 (1.5%)	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.5%)	0
<b>肝胆道系障害</b>				
肝機能異常	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0
脂肪肝	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
肝臓痛	1 (0.1%)	0	0	0
胆嚢ポリープ	1 (0.1%)	0	0	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.5%)	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.5%)	0
<b>免疫系障害</b>				
過敏症	6 (0.7%)	0	0	0
薬物過敏症	4 (0.4%)	0	0	0
季節性アレルギー	2 (0.2%)	0	1 (0.5%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)	0
造影剤アレルギー	0	0	1 (0.5%)	0
<b>内分泌障害</b>				
甲状腺機能亢進症	3 (0.3%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
副腎機能不全	1 (0.1%)	0	0	0
高プロラクチン血症	0	0	1 (0.5%)	0
<b>外科および内科処置</b>				
皮膚手術	1 (0.1%)	0	0	0
<b>社会環境</b>				
閉経	1 (0.1%)	0	0	0
<b>製品の問題</b>				
医療機器位置異常	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
医療機器機能不良	1 (0.1%)	0	0	0

データカットオフ日  
 OlympiA試験:2021年7月12日  
 OlympiAD試験:2016年12月9日

## 5. 臨床成績

### ■ リンパの毒性の管理(OlympiA試験プロトコルより一部抜粋)

用量変更に関する注意で特別な指示が無い限り、有害事象がGrade 1以下に回復するまで休薬する。有害事象またはその他の理由による休薬期間が4週間を超えた場合、本剤の投与は中止する。

本剤を減量する際には、本剤をまず250mg 1日2回に、次いで200mg 1日2回に減量する。

用量を減量した後の再増量は禁止する。

#### 血液毒性の管理

	毒性	対処法
貧血	CTCAE Grade 2 (8.0~9.5 g/dL)	> 9.5g/dLとなるまで休薬する。赤血球輸血を行わずに、回復に1-2週間を要した場合、用量を維持し、回復に3-4週間を要した場合、250mg 1日2回に減量。赤血球輸血を行い回復した場合は、250mg 1日2回に減量。
	CTCAE Grade 3-4	> 9.5g/dLとなるまで休薬する。その後回復したならば、初発であれば250mg 1日2回に減量。再発であれば、200mg 1日2回に減量するか、治験責任医師等の判断に従って投与を中止。
好中球数減少 (発熱性好中球減少症を含む)	CTCAE Grade 3	$\geq 1,200/\text{mm}^3$ となるまで休薬する。その後回復したならば、250mg 1日2回に減量。
	CTCAE Grade 4	$\geq 1,200/\text{mm}^3$ となるまで休薬する。その後回復したならば、200mg 1日2回に減量。
血小板数減少	CTCAE Grade 2	$\geq 75,000/\text{mm}^3$ となるまで休薬する。その後回復したならば、250mg 1日2回に減量。
	CTCAE Grade 3-4	$\geq 75,000/\text{mm}^3$ となるまで休薬する。その後回復したならば、200mg 1日2回に減量。

貧血再発の別の理由が考えられず、200mg 1日2回で投与していてヘモグロビン値を9.5g/dLに維持するのに輸血が必要な場合、本剤の投与を中止し、血液学的検査を実施する。

発熱性好中球減少症を発症した場合、休薬する。実施医療機関の診療手順に従って、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤の使用を含む適切な管理を行う。

Grade 3または4の貧血、好中球減少症または血小板減少症が発現した場合、ヘモグロビンが9.5g/dLを超える、絶対好中球数(ANC)が $1,200/\text{mm}^3$ を超える、血小板が $75,000/\text{mm}^3$ を超え回復するまで、網状赤血球数および末梢血塗抹標本を含む分画血球数の測定を週1回行う。

血液毒性が持続して本剤の投与を中止した場合、血液専門医による詳しい検査を実施する。網状赤血球数および末梢血塗抹標本を含む分画血球数の測定は、回復または安定するまで少なくとも2週間に1回実施する。

この段階で、血液学の標準診療に従って、骨髄検査および/または血液細胞遺伝学的検査の実施を検討する。

#### 新たに出現または悪化した肺症状の管理

肺症状(呼吸困難等)の新たな出現または悪化が認められた場合、または画像検査において異常が認められた場合は休薬し、肺臓炎の鑑別のため、精密検査(高解像度CTを含む)を実施する。検査後、CTで異常の徴候が認められず、症状が消失した場合、治験責任医師等が適切であると判断すれば、本剤の投与を再開してもよい。重大な肺の異常が確認された場合、臨床試験実施チーム医学専門家またはMedical Teamと協議する。

呼吸困難、肺臓炎出現時は、以下に従う。

	毒性	対処法
呼吸困難	CTCAE Grade 1-3	休薬し、原因を明らかにする(肺臓炎を除外)。他の臨床診断に関する指示で禁止されていない限り、Grade 0または1になった時点で、本剤の投与を再開する。
	CTCAE Grade 4	投与中止
肺臓炎	CTCAE Grade 2	休薬し、原因を明らかにする。他の臨床診断に関する指示で禁止されていない限り、Grade 1以下になった時点で、本剤の投与を再開する。
	CTCAE Grade 3-4	投与中止

#### 悪心および嘔吐の管理

本剤投与開始時に、制吐剤の予防的投与は不要であるが、悪心または嘔吐の初回発現時には、適切な制吐剤投与を行い、その後は国内の標準治療ガイドラインに従って、必要に応じた投与を行う。癌患者における制吐剤の使用に関する国際的なガイダンス(European Society for Medical Oncology [ESMO]、National Comprehensive Cancer Network [NCCN])に従って、一般的には1種類の制吐剤を考慮する。



## ■ リンパがんの毒性の管理(OlympiAD試験プロトコールより一部抜粋)

治験中に認められた毒性は、本剤の休薬または減量によって管理することができる。必要に応じて休薬を繰り返すことは、1回につき最大4週間まで許可される。

本剤を減量する際には、本剤をまず250mg 1日2回に、次いで200mg 1日2回に減量すること。200mg 1日2回に減量しても忍容されない場合、さらなる減量は許可されず、本剤の投与を中止する必要がある。

用量を減量した後の再増量は禁止する。

### 貧血の管理

毒性	対処法
Hb < 10かつ ≥ 8g/dL (CTCAE Grade 2)	適切な支持療法を行い、因果関係を検討。 治験責任医師等の判断に従って支持療法(輸血等)を行いながら本剤の投与継続、または最長4週間休薬。 Hb < 10かつ ≥ 8g/dLが再発した場合、Hb ≥ 10g/dLとなるまで休薬(最長4週間)。 その後回復したならば250mg 1日2回に、次いで200mg 1日2回に減量してよい。
Hb < 8g/dL (CTCAE Grade 3-4)	適切な支持療法(輸血等)を行い、因果関係を検討。 本剤をHb ≥ 10g/dLとなるまで最長4週間休薬。 Hb減少を繰り返し、その後回復したならば250mg 1日2回に、次いで200mg 1日2回に減量。

貧血の一般的かつ治療可能な原因(鉄、ビタミンB<sub>12</sub>または葉酸の欠乏ならびに甲状腺機能低下症)ではないかを調査し、適切に管理する。場合によっては、貧血の治療に輸血が必要な場合もある。

### 好中球減少、白血球減少および血小板減少の管理

毒性	対処法
CTCAE Grade 1-2	治験責任医師等の判断に従って投与継続、または最長4週間休薬。 適切な支持療法および因果関係を検討。
CTCAE Grade 3-4	CTCAE Grade 1に回復するまで最長4週間休薬。その後250mg 1日2回に、次いで200mg 1日2回に減量すること。

好中球減少症および白血球減少症の有害事象は、治験責任医師等が適切であると判断する方法で管理し、注意深く追跡し必要に応じて本剤の休薬を行う。

G-CSF製剤を用いた一次予防は推奨されないが、発熱性好中球減少症を発症した場合、本剤を中断し、実施医療機関の診療手順に従って、G-CSF製剤を含む適切な管理を行う。G-CSF製剤は、“絶対に必要”でない限り、前回の本剤投与から少なくとも24時間以内(ペグ化G-CSF製剤の場合、7日以内)に使用してはならない。

血小板輸血は、必要な場合、実施医療機関の診療手順に従って行う。

### 持続する血液毒性の管理

患者が下記のような持続する血液毒性を発現した場合、

- Grade 3以上の貧血および/または輸血依存性の発現により、本剤を2週間以上休薬/延期
- Grade 3以上の好中球減少症(ANC < 1,000/ $\mu$ L)により、本剤を2週間以上休薬/延期
- Grade 3以上の血小板減少症(血小板数 < 50,000/ $\mu$ L)により、本剤を2週間以上休薬/延期

網赤血球数を含む血球算定および末梢血スミアによる形態観察を週1回行う。4週間の休薬後も、血液パラメータに依然として臨床的異常が認められる場合、血液専門医に依頼して詳しい検査を実施する。この段階で、血液学の標準診療に従って、骨髄検査および/または血液細胞遺伝学的検査<sup>※</sup>の実施を検討する。

※ 染色体異常の検査など

### 新たに出現または悪化した肺症状の管理

肺症状(呼吸困難等)の新たな出現または悪化が認められた場合、または画像検査において異常が認められた場合は、本剤を休薬することが推奨される。また、肺臓炎の鑑別のため、精密検査(高解像度CTを含む)を実施する。検査後、CT画像で異常の徴候が認められず、症状が消失した場合、治験責任医師等が適切であると判断した患者は、本剤の投与を再開してもよい。重大な肺の異常が確認された場合、臨床試験実施チームの医学専門家と協議する。

### 悪心および嘔吐の管理

本剤投与開始時に、制吐剤の予防的投与は不要であるが、悪心または嘔吐の初回発現時には、適切な制吐剤投与を行い、その後は実施医療機関の標準治療ガイドラインに従って、必要に応じた投与を行う。癌患者における制吐剤の使用に関する国際的なガイダンス(ESMO、NCCN)に従って、一般的には1種類の制吐剤、例えばドーパミン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、デキサメタゾン等を考慮する。

## 5. 臨床成績

### ■ OlympiA試験における主な選択基準

1. 治験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者
2. 年齢18歳以上の男性または女性患者(日本で本治験を実施する場合、年齢20歳以上の男性または女性患者)
- 3A. 手術をしてから術後化学療法を受けた患者
  - ・ TNBC患者の場合は、腋窩リンパ節転移陽性(≥pN1、腫瘍径は問わない)または、腋窩リンパ節転移陰性(pN0)かつ浸潤性原発腫瘍の病理学的サイズが2cmを超える(≥pT2)こと。
  - ・ エストロゲン受容体(ER)および/またはプロゲステロン受容体(PgR)陽性かつHER2陰性患者の場合は、病理学的に確認した陽性リンパ節が4個以上あること。
- 3B. 術前化学療法施行後に手術をした患者
  - ・ TNBC患者の場合は、乳房および/または切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があること(pCRが得られなかった[non-pCR])。
  - ・ ERおよび/またはPgR陽性かつHER2陰性患者の場合は、乳房および/または切除リンパ節に残存浸潤性乳癌があり(non-pCR)、かつCPS&EGスコアが3以上であること。
4. 以下のいずれかの表現型に相当する、組織学的に確認された浸潤性原発乳癌(腺癌)である患者
  - a) 以下の通り定義されるTNBCの患者
    - ・ 核のIHC染色陽性率が1%未満と定義される、ERおよびPgR陰性。かつ
    - ・ 以下の通り定義されるHER2陰性(抗HER2療法に不適格)。
      - IHC 0、1+で、ISH未実施、または
      - IHC 2+で、ISHが2.0未満の非増幅で、報告されているHER2遺伝子コピー数の平均が4シグナル/細胞未満の場合、または
      - IHC未実施で、ISHが2.0未満の非増幅で報告されているHER2遺伝子コピー数の平均が4シグナル/細胞未満の場合
  - b) 以下の通り定義されるERおよび/またはPgR陽性かつHER2陰性乳癌の患者
    - ・ 核のIHC染色陽性率が1%以上と定義される、ERおよび/またはPgR陽性。かつ
    - ・ 以下の通り定義されるHER2陰性(抗HER2療法に不適格)。
      - IHC 0、1+で、ISH未実施、または
      - IHC 2+で、ISHが2.0未満の非増幅で、報告されているHER2遺伝子コピー数の平均が4シグナル/細胞未満の場合、またはIHC未実施で、ISHが2.0未満の非増幅で報告されているHER2遺伝子コピー数の平均が4シグナル/細胞未満の場合
5. 病的変異または病的変異と疑われる(病的/機能の喪失につながるものが既知または推定される)gBRCA1またはgBRCA2の遺伝子変異が記録されている患者
- 6A. 以下に規定する適切な乳房の手術が終了済みの患者
  - ・ 乳房温存術または乳房切除術の切除断端面には、断端後方が大胸筋筋膜である場合または断端前方が真皮である場合を除いて、組織学的に浸潤性乳癌および非浸潤性乳管癌を認めてはならなかった。上皮内小葉癌の切除断端陽性の患者は組入れに適格とした。
  - ・ 乳房温存術を受けた患者は術後放射線療法を受けていなければならなかった。乳房切除術を受けた患者は実施医療機関の方針および/または国際的ガイドラインに従って、術後放射線療法を受けていても可とした。

6B. 以下に規定する適切な腋窩の手術が終了済みの患者

術後化学療法の患者

- ・センチネルリンパ節生検陰性若しくは2.0mm以下の微小転移巣のみ含まれる、または
- ・センチネルリンパ節生検陽性であったが、その後腋窩リンパ節切除若しくは実施医療機関のガイドラインに従って放射線療法を実施、または
- ・腋窩郭清を実施済み

術前化学療法の患者

- ・術前化学療法前にセンチネルリンパ節生検を実施した場合:
    - －センチネルリンパ節生検陰性または2.0mm以下の微小転移巣のみ含まれる場合、追加の腋窩手術は必要なし
    - －センチネルリンパ節生検陽性の場合、術前化学療法の完了後に腋窩リンパ節郭清または腋窩リンパ節放射線療法を実施していること
  - ・術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を実施した場合:
    - －センチネルリンパ節生検陰性の場合、追加の腋窩手術は必須ではない
    - －センチネルリンパ節生検陽性の場合、(微小転移巣は陽性とみなす)、腋窩の代替治療として放射線療法を提唱する第Ⅲ相多施設共同臨床試験に患者が組入れられるのでない限り、追加の腋窩手術が必要
    - －腋窩郭清を実施済み
7. アントラサイクリン系、タキサン系あるいは両剤の併用による少なくとも6サイクルの術前または術後化学療法を終了済みの患者
8. 臓器および骨髄機能検査前の28日間に輸血(赤血球濃縮液および/または血小板輸血)を受けておらず、以下の定義に従い、無作為割付け前28日以内の臓器および骨髄機能が十分であった患者
- ・ヘモグロビンが10.0g/dL以上
  - ・絶対好中球数が1,500/ $\mu$ L以上
  - ・血小板数が100,000/ $\mu$ L以上
  - ・総ビリルビンがULN以下(ジルベール症候群またはビリルビンの抱合を阻害する同様の症候群による総ビリルビンの上昇がULNの1.5倍未満の場合を除く)
  - ・AST/ALTがULNの2.5倍以下
  - ・ALPがULNの2.5倍以下
9. 血清または血漿クレアチニンがULNの1.5倍以下
10. ECOG PSが0~1の患者
11. 閉経前または子宮摘出術を受けていない女性は、無作為割付け前28日以内に妊娠検査で陰性を確認しなければならなかった
- 閉経後とは以下のいずれかの条件を満たしていることとした:
- ・年齢60歳以上
  - ・年齢60歳未満で、化学療法および/またはホルモン療法を受けていないが1年以上無月経である
  - ・60歳未満の患者は、卵胞刺激ホルモンおよび血漿エストラジオール値が閉経後の範囲である
  - ・卵巣照射による卵巣機能抑制がみられ、最終月経から1年が経過している
  - ・両側卵巣摘出術を受けている

## 5. 臨床成績

### ■ OlympiA試験における主な除外基準

1. 病的変異または病的変異と疑われるgBRCA1および/またはgBRCA2遺伝子変異がなく、病的変異ではないと考えられるBRCA1および/またはBRCA2遺伝子変異のみの患者
2. 過去に本試験に無作為割付けされた患者
3. 転移性乳癌の患者。播種性転移(すなわち、局所進行癌患者、臨床的にN2~3と判断されるまたは病理学的にN1~3と判断される患者で、補助療法を受けた後pN1aとなった患者を除く)を有するリスクが高いと考えられる患者は、転移性乳癌を除外するため、胸部/腹部/骨盤部または臨床的に適応となる他の全ての領域のCT/MRI スキャンおよび骨シンチグラフィを現在の乳癌の診断が下された時点から無作為割付けまでの間の任意の時点で受けることとした(骨シンチグラフィの代わりにPET-CTを代替検査として使用可能であった)。スクリーニング時のALT/ASTまたはALPが実施医療機関のULNを超える患者に対しては、肝臓の超音波検査、CTまたはMRI検査を、現在の乳癌の診断が下された時点から無作為割付けまでの間の任意の時点で実施することとした。ALP および/または補正カルシウム値が実施医療機関のULNを超える場合は、スクリーニング時の骨シンチグラフィが必要であった(PET-CTを代替検査として使用可能であった)
4. オラパリブを含むPARP 阻害薬による治療を過去に受けたことがある患者、および/または治験薬の賦形剤に対する過敏症を有する患者
5. 二次性悪性腫瘍の患者。ただし、次に示す場合は組入れ可とした
  - ・適切に治療を受けている悪性黒色腫以外の皮膚癌、根治的治療を受けている子宮頸部上皮内癌、非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma *in situ* of the breast)、I期のGrade 1の子宮内膜癌
  - ・無作為割付けの5年以上前に診断され、一次治療までの化学療法を受け、治療後に再発が認められない他の固形腫瘍およびリンパ腫(骨髄転移のない)
6. 安静時心電図において、24時間以内の2時点以上でQTcが470msecを超える、またはQT延長症候群の家族歴がある患者。心電図のQTcが470msecを超えた場合、心電図の再検査でQTcが470msec以下を示した患者のみ組入れ可とした
7. 無作為割付け前3週間以内に、全身化学療法を受けている患者
8. 無作為割付け前2週間以内に、補助放射線療法を受けている患者
9. 既知の強力なCYP3A 阻害剤(例:イトラコナゾール、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル若しくはコビシタットで増強したプロテアーゼ阻害剤、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、boceprevir、テラプレビル)または中等度のCYP3A 阻害剤(例:シプロフロキサシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、フルコナゾール、ベラパミル)を併用している患者。治験薬の投与開始前に、2週間のウォッシュアウト期間が必要であった。既知の強力なCYP3A 誘導剤(例:フェノバルビタール、エンザルタミド、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン、rifapentine、カルバマゼピン、ネビラピン、セント・ジョーンズ・ワート)または中等度のCYP3A 誘導剤(例:ボセンタン、エファビレンツ、モダフィニル)を併用している患者。治験薬の投与開始前において、エンザルタミドまたはフェノバルビタールは5週間、他の薬剤は3週間のウォッシュアウト期間が必要であった
10. 過去の癌治療による毒性(CTCAE Grade 2以上)が持続している患者。ただし、脱毛症およびCTCAE Grade 2の末梢神経障害を除く
11. 血液悪性腫瘍、または血液悪性腫瘍を発症しやすいクローン性の非悪性血液疾患の現病歴または既往歴がある患者。ただしリンパ腫は除く(除外基準5参照)
12. 無作為割付け前2週間以内に大手術を受けた患者。組入れは、大手術の影響が消失している者
13. 重篤な、コントロールできない疾患、悪性腫瘍以外の全身性疾患または活動性でコントロールできない感染等治療のリスクが高い患者。例えば(ただし、これらに限定しない)コントロールできない心室性不整脈、最近(3ヵ月以内)の心筋梗塞、コントロールできないてんかん大発作、高解像度CT 検査で認められた広範の両側間質性肺疾患または同意取得の妨げとなる精神障害
14. 内服薬を飲み込めない患者および治験薬の吸収を妨げる可能性がある胃腸障害を有する患者
15. 妊娠中および授乳中の患者
16. 活動性肝炎(B型肝炎、C型肝炎等)またはHIV陽性の患者
17. 同種骨髄移植の治療歴がある患者
18. gBRCA 遺伝子検査に影響する可能性があるため、試験組入れ前120日以内に全血輸血を受けた患者(赤血球濃縮液および血小板の輸血は可。実施時期については、選択基準8を参照)



## ■ OlympiAD試験における主な選択基準

1. 治験にかかわる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者
2. 年齢18歳以上の男性または女性患者(日本で本治験を実施する場合、年齢20歳以上の男性または女性患者)
3. 組織診または細胞診により乳癌が確認されている患者で、転移を有する者
4. *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子に病的変異を有するまたは病的変異が疑われる(有害/機能の喪失につながるものが既知または予測される)と記録されている
5. 術前・術後補助療法または転移病変に対する治療としてアントラサイクリン系(禁忌でない場合。例、ドキソルビシン、エピルビシン)およびタキサン系(例、パクリタキセル、ドセタキセル)の投与を受けたことのある患者
6. 進行乳癌に対して白金製剤(シスプラチンまたはカルボプラチン、単独投与または併用療法として)の投与を受けている患者は、白金製剤による化学療法中に病勢進行が認められていない場合、治験への組入りに適格とする
7. 白金製剤による治療歴がある患者は、以下のいずれかに当てはまる場合に適格とする
  - (a) 乳癌以外の先行癌(卵巣癌等)に対する根治的治療として白金製剤による治療歴があり、組入れの前5年以上にわたり再発していない
  - または
  - (b) 乳癌に対する術前/術後補助療法として白金製剤による治療歴があり、白金製剤の最終投与から無作為割付けまでに12ヵ月以上経過している
8. エストロゲン受容体(ER)および/またはプロゲステロン受容体(PgR)陽性病変を有する患者は、内分泌療法による治療(術前・術後補助療法または転移病変に対する治療として)を受けた後に病勢が進行したか、または治療担当医師により内分泌療法が不適切であると考えられた病変を有していなければならない
9. ベースライン時にCT(CTが禁忌の場合は、磁気共鳴画像診断(MRI))検査でRECIST1.1に従って正確に評価することができ、繰り返して評価することに適した1つ以上の測定可能病変および/または測定不能病変を有する患者
10. 以下の定義に従い、投与開始前28日以内の臓器および骨髄機能が正常である患者
  - 過去28日以内に輸血(赤血球濃縮液および血小板の輸血)を受けておらず、ヘモグロビンが10.0g/dL以上
  - 絶対好中球数(ANC)が1,500/ $\mu$ L以上
  - 血小板数が100,000/ $\mu$ L以上
  - 総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍以下
  - AST(SGOT)/ALT(SGPT)が施設基準値上限の2.5倍以下(肝転移がある場合は基準値上限の5倍以下)
  - 血清または血漿クレアチニンが施設基準値上限の1.5倍以下
11. 無作為割付け前21日以内のECOG PSが0~1の患者
12. 閉経後または子宮摘出をした女性患者。妊娠が可能な女性患者は、尿検査または血清検査による妊娠検査において陰性で妊娠していない状態が証明される場合は治験への組入りに適格とする  
閉経後とは以下の定義のいずれかに該当すること
  - 年齢60歳以上
  - 60歳未満の女性患者は化学療法および/またはホルモン療法を受けておらず、1年以上無月経である
  - 60歳未満の女性患者は、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)および血漿エストラジオールの値が閉経後の範囲である
  - 卵巣照射による卵巣機能抑制がみられ、最終月経から1年が経過している
  - 両側卵巣摘出術を受けている

## 5. 臨床成績

### ■ OlympiAD試験における主な除外基準

1. *BRCA1* および／または *BRCA2* 遺伝子変異が病的でないと考えられる(有害／機能の喪失につながらないことが既知または予測される)あるいは現状では判別できない
2. サイクル1の1日目の前21日以内に細胞傷害性化学療法または非ホルモン製剤による標的治療薬を受けた患者は組入れない。内分泌療法はサイクル1の1日目の7日以上前に中止していなければならない。緩和目的の放射線治療はサイクル1の1日目の14日以上前に終了していなければならない。骨転移に対するビスホスホネートまたはデノスマブは、投与開始の5日以上前に開始している場合に限り、試験開始前および試験期間中に安定した用量で使用してもよい  
※ 本試験では、1サイクルを21日とした
3. ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) 陽性病変を有する患者(免疫組織化学3+または *in situ* ハイブリダイゼーション比2.0以上の増幅陽性)
4. 過去に本試験に無作為割付けされた患者
5. 無作為割付け前30日または5半減期(いずれか長い方の期間)以内に試験治療を受けた患者
6. 本剤を含むPARP阻害剤による治療を過去に受けたことがある患者
7. 他の原発性癌を併発している患者。ただし、適切に治療を受けている非黒色腫性皮膚癌、根治治療を受けている子宮頸部上皮内癌、腺管上皮内癌、I期のGrade 1の子宮内膜癌、および根治療法を受け、試験組入れ前5年以上再発が認められないリンパ腫(骨髄浸潤のない)を含む他の固形腫瘍については組入れ可とする
8. 安静時心電図測定において、24時間以内の2時点以上でQTcが470msecを超える、またはQT延長症候群の家族歴がある患者。心電図測定でQTcが470msecを超えた場合でも、心電図再測定時のQTcが470msec以下を示した患者は組入れ可とする
9. 転移病変に対して三次治療以上の細胞傷害性化学療法を受けている患者。ホルモン療法および非ホルモン製剤による標的療法の前治療は可とし、細胞傷害性化学療法の前治療として数えない。本試験では、アロマターゼ阻害剤とエベロリムスの併用は細胞傷害性化学療法とみなさない
10. 既知の強力なCYP3A阻害剤、例えば、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、サキナビル、テリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびネルフィナビル等の併用がある患者
11. 過去の癌治療による毒性(CTCAE Grade 2以上)が持続している患者。ただし、脱毛およびCTCAE Grade 2の末梢神経障害を除く
12. 骨髄異形成症候群(MDS)／治療に関連する急性骨髄性白血病(AML)の患者
13. 投与開始前2週間以内に大手術を受けた患者。組入れは、手術の影響が消失している者でなくてはならない
14. 免疫不全患者(血清学的にヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性の患者等)
15. 重度でコントロールできない悪性腫瘍以外の全身性疾患または活動的でコントロールできない感染など治療のリスクが高い患者。例えば(ただし、これらに限定しない)コントロールできない心室性不整脈、最近(3ヵ月以内)の心筋梗塞、コントロールできないてんかん大発作、不安定な脊髄圧迫、上大静脈症候群、高解像度CTスキャンで確認された広範な両側性肺疾患、試験手順に従う能力を制限する精神障害、および患者を容認できない毒性リスクにさらすと試験責任医師等が判断したその他の内科疾患
16. 中枢神経系転移に対する治療歴のある患者は、以下の基準をすべて満たす場合は適格とする。中枢神経系以外に病変がある。中枢神経系病変に対する治療の終了以降に進行の臨床徴候を認めない。放射線療法の終了からサイクル1の1日目までの期間が少なくとも2週間あり、重大な(Grade 3以上)急性毒性から回復しており、プレドニゾン1日当たり10mgを超えるまたはこれに相当する量の他のコルチコステロイドを必要としていない
17. 内服薬を飲み込めない者および試験薬の吸収を妨げる可能性がある胃腸障害を有する患者
18. 妊娠または授乳中の女性
19. 同種骨髄移植の治療歴がある患者
20. 本剤または本剤の賦形剤に対する過敏症を有する患者
21. *BRCA* 遺伝子検査に影響する可能性があるため、組入れ前120日以内に全血輸血を受けた患者(赤血球濃縮液および血小板の輸血は可。実施時期については、選択基準10 P.61を参照)

## ■ OlympiA試験、OlympiAD試験期間中のCYP3A阻害剤・誘導剤の併用について

自然食品・ハーブ食品またはその他の民間療法で用いられる飲食物の摂取は避けること。ただし、これらの飲食物、ビタミン剤、栄養補助剤を摂取した場合、およびその他の薬剤を併用した場合は記録しなければならない。

本剤はCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6またはCYP2E1に対し*in vitro*で直接的阻害作用をほとんど／まったく示さなかったが、高濃度の本剤を用いた試験でCYP3A4の阻害が認められたことから、肝臓または消化管で他のCYP3A基質と臨床問題となる相互作用を生じる可能性がある。*In vitro*でCYP1A2、CYP2B6およびCYP3A4の誘導が認められており、中でもCYP3A4は臨床問題となる程度の誘導が生じる可能性が高い。

本剤は酵素誘導を通じてCYP3A4基質の曝露量を減らす可能性があるため、本剤と併用するとホルモン避妊薬の有効性が低下する可能性がある。*In vitro*データから、本剤の3種の主代謝物の生成には主にCYP3A4/5が関与することが示されており、*in vivo*データからはイトラコナゾール(CYP3A阻害剤)と併用投与すると本剤のAUCが平均2.7倍増加することが明らかになっているので、患者の安全性を確保するため、以下に示す強力なCYP3A阻害剤は試験期間中に本剤の投与を受ける患者は使用してはならない。

全てのCYP3A阻害剤を網羅しているわけではないが、過去に臨床問題となる薬物相互作用が報告されている強力な阻害剤を以下に示す。

- ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、サキナビル、テリスロマイシン、クラリスロマイシン、ネルフィナビル

上記いずれかを服用している患者については、本剤の投与開始前に1週間の休薬期間を設ける。

さらに、*in vivo*データからリファンピシン(CYP誘導剤)を併用投与すると本剤のAUCが平均87%減少することが明らかになっているので、薬物相互作用による本剤の曝露量低下を避けるため、以下のCYP3A誘導剤の使用を避けること。

- フェニトイン、リファンピシン、refapentine、リファブチン、カルバマゼピン、phenobarbitone、ネビラピン、モダフィニル、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)

上記いずれかを服用している患者については、本剤の投与開始前に以下の休薬期間を設ける。

- Phenobarbitone—5週間、その他—3週間

## ■ OlympiA試験、OlympiAD試験における併用禁止薬

患者は、その他の抗癌治療を併用してはならない(患者は、試験治療中に他の試験薬を含む抗癌療法を併用してはならない。骨転移を有する患者では、骨関連事象予防のためのビスホスホネート製剤またはRANKL阻害剤は使用可能であるが、無作為割付けの5日以上前から開始すること)。

本剤の投与期間中および30日間の追跡期間中、生ウイルスおよび生菌ワクチンを投与してはならない。ウイルスまたは細菌の生ワクチン投与による感染症リスクの増大が従来の化学療法剤で認められており、本剤での影響は不明である。

- 1) 承認時評価資料・社内資料(生殖細胞系列 *BRCA 1/2* 遺伝子変異陽性 HER2 陰性高リスク原発乳癌に術後薬物療法としてオラパリブを投与する国際共同第Ⅲ相試験)
- 2) 承認時評価資料・社内資料 (*BRCA* 遺伝子変異を有する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)
- 3) 「血液製剤の使用指針」(一部改定)(平成31年3月 厚生労働省医薬・生活衛生局)
- 4) 「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」(厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究(平成20年度))
- 5) 日本循環器学会/日本医学放射線学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本血栓止血学会/日本呼吸器学会/日本静脈学会/日本心臓血管外科学会/日本心臓病学会/日本肺高血圧・肺循環学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2017年改訂版), 2020年8月28日更新
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis (Version 2.2023-May 24, 2023)
- 7) 日本癌治療学会制吐薬適正使用ガイドライン[2015年10月(第2版)一部改訂版 ver.2.2(2018年10月)]
- 8) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0-(v4.03: Jun. 14, 2010)  
「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG版 MedDRA/J v20.1」(2017年9月12日)
- 9) Nies AT, et al. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 201: 105-67.
- 10) Leone G, et al. *Haematologica.* 1999; 84: 937-45.
- 11) Kalis JA, et al. *J Oncol Pract.* 2015; 11: e139-43.
- 12) Kaplan H, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 137: 863-7.
- 13) Tutt ANJ, et al. *N Engl J Med.* 2021; 384: 2394-405.
- 14) Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017; 377: 523-33.





# リムパーザ錠

100mg  
150mg  
(オラパリブ錠)



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	2022年8月	
国際誕生	2014年12月	
貯法	室温保存	
有効期間	4年	

## 1. 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。

## 2. 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
有効成分	1錠中 オラパリブ100mg	1錠中 オラパリブ150mg
添加剤	コポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、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	コポビドン、軽質無水ケイ酸、D-マンニトール、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、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

### 3.2 製剤の性状

販売名	リムパーザ錠100mg	リムパーザ錠150mg
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)		
大きさ(長径)	約14.7mm	約14.7mm
大きさ(短径)	約7.6mm	約7.6mm
大きさ(厚さ)	約4.7mm	約6.8mm
質量	約0.41g	約0.62g
識別コード	OP 100	OP 150

## 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療切除不能な膀胱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

- (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)
- 5.1 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。
  - 5.2 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、「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を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
  - (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)
  - 5.3 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。
  - 5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>2)</sup>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。

- 5.5 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、「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を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

(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)

- 5.6 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及びペバシズマブ(遺伝子組換え)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。
- 5.7 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>2)</sup>を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。
- (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)
- 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ること。
- 5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>2)</sup>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。

(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 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
  - \*5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、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を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]
  - \*5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>2)</sup>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。
- (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<sup>2)</sup>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療切除不能な膀胱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 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
  - 5.17 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。
  - 5.18 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「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を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9参照]
  - 5.19 承認された体外診断用医薬品又は医療機器<sup>2)</sup>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。
- 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

(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、BRCA遺伝子変異陽性の治療切除不能な膀胱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)

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。

(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)

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プ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。

## 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。

#### 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 $\geq 9\text{g/dL}$ に回復するまで最大4週間休薬する。	・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、1回250mgを1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、1回200mgを1日2回で投与する。
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。	減量せずに投与する。
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。
* 間質性肺疾患	Grade 2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。
	Grade 3又は4の場合	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。

注：GradeはNCI-CTCAE ver.4.0に準じる。

〔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、BRCA遺伝子変異陽性の治療切除不能な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 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。

〔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〕

7.4 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。

7.5 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。

〔相同相換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ（遺伝子相換え）を含む初回化学療法後の維持療法〕

7.6 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。

7.7 ペバシズマブ（遺伝子相換え）の投与期間等について、「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を十分に理解した上で投与すること。〔17.1.4参照〕

〔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 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。

\*7.9 内分泌療法剤との併用の必要性について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。〔17.1.6参照〕

〔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 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。

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 外科的又は内科的処置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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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。〔11.1.1参照〕

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.2 腎機能障害患者

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。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）患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。〔16.6.2参照〕

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 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）患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。〔16.6.1参照〕

\*\*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〕

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。〔9.4.1参照〕

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機

能が低下している。

## 10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。〔16.4参照〕

### 10.2 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 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 ペラパミル等 〔16.7.1参照〕	副作用の発現率及び重症度が増加するおそれがある。弱いCYP3A阻害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。	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 セイヨウトギソウ（St. John's Wort）含有食品等 〔16.7.2参照〕	本剤の有効性が減弱するおそれがある。CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 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%）

\*\*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。

\*\*11.2 その他の副作用

	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
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（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（37.9%）			
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積（MCV）増加	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

### 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〕

## 20. 取扱い上の注意

防湿のためPTP包装のまま保存すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

〈リムパーザ錠100mg〉

56錠 [8錠 (PTP) × 7]

〈リムパーザ錠150mg〉

56錠 [8錠 (PTP) × 7]

\*\*2023年8月改訂 (第5版)

\*2022年8月改訂 (第4版)

詳細は電子添文をご参照下さい。  
電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売元〔文献請求先〕

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

（問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター）

®：アストラゼネカグループの登録商標です。

製造販売元[文献請求先]

**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

(問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

LYB402@G  
2023年9月作成