

膵癌* 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)

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

*: 4. 効能又は効果 (膵癌)
BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

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. 5

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. 6

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. 7~8

腎機能障害のある患者への投与や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

本剤投与前には血液検査を実施してください。 P. 9

リムパーザの投与開始

投与期間中の注意事項

本剤の投与期間中は、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. 10

副作用対策の実施

- 貧血、好中球減少、血小板減少 P. 12~20
- 間質性肺疾患 P. 21
- 静脈血栓塞栓症 P. 22
- 感染症 P. 23
- 悪心・嘔吐 P. 24~26
- 臨床試験で頻度が高かった有害事象 P. 27~30

※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. 36~37

投与中

目次

1. 治療の流れ	2
2. ご使用にあたって	5
適正な投与患者の選択	5
● 投与対象の患者	5
患者または家族への説明	6
投与量の検討・注意が必要な患者の確認	7
● 用法及び用量	7
● 投与に際し注意が必要な患者	7
● 併用に際し注意が必要な薬剤	8
投与前に確認すること	9
● 臨床検査	9
投与期間中の注意事項	10
● 投与期間中に行う検査	10
● 併用に際し注意が必要な薬剤	11
3. 注意を要する副作用とその対策	12
貧血、好中球減少、血小板減少	12
間質性肺疾患	21
静脈血栓塞栓症	22
感染症	23
悪心・嘔吐	24
臨床試験で頻度が高かった有害事象	27
4. Q&A	32
5. 臨床成績	38
参考資料／引用文献	49
Drug Information	50

適正使用に関するお願い

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、以下の効能又は効果(膵癌)に対して承認されました。

「BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」(2020年12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、アストラゼネカ社安全性情報サイト(<https://med.astrazeneca.co.jp/safety/LYN.html>)にも掲載しています。



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	
生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(gBRCA遺伝子変異)陽性の遠隔転移を有する膵腺癌と診断され、プラチナ製剤を含む一次化学療法後の患者	POLO試験	海外第Ⅲ相試験

POLO試験 データカットオフ日:2019年1月15日

当該カットオフ日以外のデータを使用する場合は、当該箇所に使用したデータカットオフ日を記載

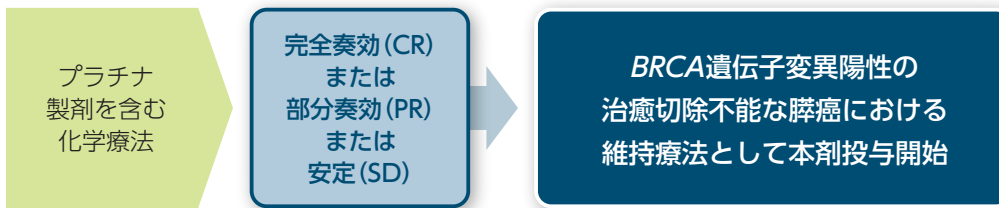
2 ご使用にあたって

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

〈BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉



以下の条件を満たす膵癌患者*が本剤による治療対象となります

- 治癒切除不能な膵癌と診断され、gBRCA遺伝子変異陽性
- プラチナ製剤を含む化学療法を実施し、疾患進行が認められていない (CR、PRまたはSD)

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〉

*評価試験の対象集団

- ・ POLO試験: gBRCA遺伝子変異陽性、遠隔転移を有する膵腺癌

参考 POLO試験における対象集団の詳細は、5.臨床成績 P.38~を参照

1 治療の流れ
2 ご使用にあたって
3 注意を要する副作用とその対策
4 Q & A
5 臨床成績

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。

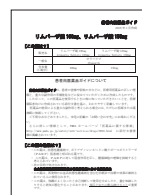
● 患者向け資料 (リムパーザを服用される患者さんにご家族へ)



● 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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/guide-for-patients/0001.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。

男性には、本剤投与中および最終投与後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。

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(腫瘍)

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。
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・減量してください。
- 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。

Q&A Q10 P.33

参考

腎機能障害患者における用量調節(海外添付文書) P.7
CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書) P.8


● 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>

重度の肝機能障害のある患者 Q&A Q13 P.34	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。
腎機能障害のある患者 Q&A Q12 P.34	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、減量を考慮してください。 <p>参考 腎機能障害患者における用量調節(海外添付文書) P.7</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。
妊娠する可能性のある女性	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与中及び最終投与後6ヵ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。
妊婦/妊娠している可能性のある女性	<ul style="list-style-type: none"> ● 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)が報告されています。 <p>参考 臨床試験における妊娠に関する確認や検査、対応は、P.9の「POLO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.10の「POLO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>
男性	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与中及び最終投与後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。
授乳中の患者	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。
高齢者	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[®](olaparib) tablets]の米国における添付文書(2023年11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 

● 併用に際し注意が必要な薬剤

電子添文：〈10. 相互作用〉

<p>強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール リトナビル ポリコナゾール等</p> <p>中程度のCYP3A阻害剤 シプロフロキサシン ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール ベラパミル等</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 <p style="text-align: right;">参考 CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書) P.8</p>
<p>グレープフルーツ含有食品</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
<p>CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品等</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。

Q&A Q14 P.35

参考 CYP3A阻害剤併用における用量調節(海外添付文書)

本剤[LINPARZA®(olaparib) tablets]の米国における添付文書(2023年11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)で正しく服薬できるよう、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® (olaparib) tablets]の米国における添付文書(2023年11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 POLO試験における臓器および骨髄機能に関する選択基準¹⁾

治験薬投与前28日以内に、以下の基準を満たす患者

ヘモグロビン(Hb)	9.0g/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]
好中球絶対数(ANC)	1,500/ μ L以上
白血球数	3,000/ μ L超
血小板数	100,000/ μ L以上
総ビリルビン	実施医療機関の基準値上限(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

POLO試験における選択基準として、上記以外に、「末梢血塗抹標本で骨髄異形成症候群(MDS)/急性骨髄性白血病(AML)を示唆する特徴を認めない」、「妊娠が可能な患者は、尿検査または血清検査により妊娠していないことが確認されている」も設定していました。

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[®] (olaparib) tablets]の米国における添付文書(2023年11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 POLO試験における臨床検査と実施するタイミング(抜粋)¹⁾

日目	ベースライン	1	8	15	22	29	57以降 28日毎 ^a
来院許容範囲			±3日	±3日	±3日	±3日	±3日
ECOG PS	○					○	○
バイタルサイン	○	○				○	○
身体所見	○					○	○
心電図検査	○	必要に応じて実施					
血液学的/血液生化学検査 ^b	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	必要に応じて実施					
妊娠検査 ^c	○	○					

a. POLO試験：無作為割付け日(治療開始日)から起算して29日目までは7日ごとの来院間隔の1日目、その後は4週ごとの来院間隔の1日目に来院と規定していました。

b. 血液学的検査

- ・ヘモグロビン
- ・赤血球数(RBC)
- ・血小板数
- ・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(好中球絶対数)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]

血液凝固検査

- ・APTT(必要時)
- ・INR(ワルファリンを服用していない患者については必要時、ワルファリン服用中の患者については治療開始後1ヵ月間は週1回、以降は月1回実施)

血液生化学検査

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

c. 治験中に妊娠が疑われた場合、再度検査を実施し、陽性的場合、直ちに本剤の投与を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. 相互作用)

投与期間中も、併用に際し注意が必要な薬剤について、P.8をご確認ください。

Q&A Q14 P.35



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.12~20
間質性肺疾患	P.21
静脈血栓塞栓症	P.22
感染症	P.23
悪心・嘔吐	P.24~26
臨床試験で頻度が高かった有害事象	P.27~30

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。

海外第Ⅲ相試験(POLO試験)において、有害事象として発現した貧血は25例、好中球減少は11例、血小板減少は13例でした。いずれも投与中止に至ることはなく、本剤の減量・休薬等により、それぞれ19例、9例、10例が回復しました。

● 発現状況

POLO試験における貧血、好中球減少(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(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

有害事象	POLO試験(91例)	
	全Grade例数(%)	CTCAE Grade 3以上例数(%)
貧血	25(27.5%)	10(11.0%)
貧血	25(27.5%)	10(11.0%)
好中球減少	11(12.1%)	4(4.4%)
好中球減少症	7(7.7%)	3(3.3%)
好中球数減少	4(4.4%)	1(1.1%)
血小板減少	13(14.3%)	3(3.3%)
血小板減少症	7(7.7%)	1(1.1%)
血小板数減少	6(6.6%)	2(2.2%)

本剤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。

貧血

● 貧血の発現時期

POLO試験において、貧血は投与開始後早期に発現しました(初回発現までの期間中央値：1.25ヵ月)(図1、図2)。

図1 初回発現時期別にみた貧血の発現例数(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

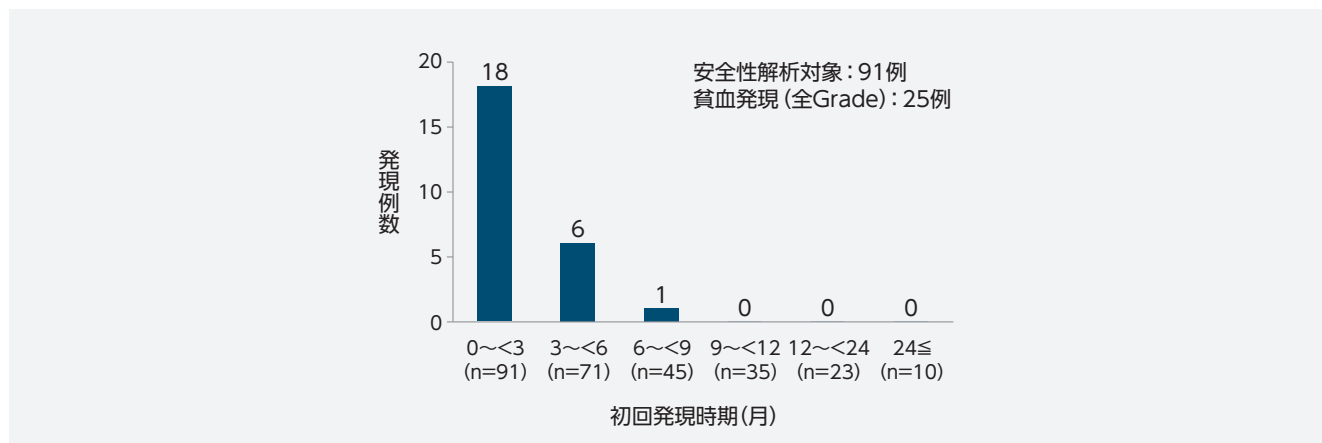
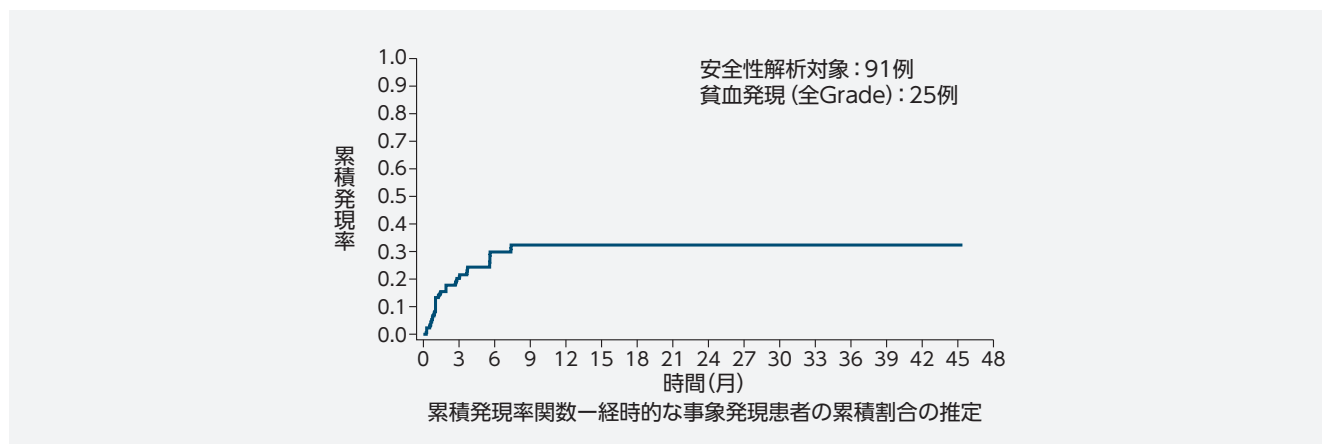


図2 貧血の累積発現率プロット(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験



1 治療の流れ

2 ご使用にあたって

3 注意を要する副作用とその対策

4 Q & A

5 臨床成績

● 貧血に対する処置、転帰

POLO試験において、有害事象として発現した貧血は25例、このうちCTCAE Grade 3以上は10例でした。いずれも投与中止に至ることはなく、本剤の減量・休薬および輸血等の支持療法により、19例が回復しました。

POLO試験において、初回に発現した貧血の持続期間中央値は1.48ヵ月でした。

処置・転帰		POLO試験 (91例)
本剤処置*	減量	4例
	休薬	9例
	中止	0
転帰	回復	19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 POLO試験における血液製剤の使用状況¹⁾

POLO試験では、有害事象として認められた貧血に対する治療が14例に行われました。また、併用薬として15例(16.5%)が全血またはPRBC(濃厚赤血球)の輸血を受けており、1例が赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていました。

血液製剤の使用状況	POLO試験 (91例)
輸血を受けた症例	15 (16.5%)
赤血球造血刺激因子製剤	1 (1.1%)
エポエチン ベータ	1 (1.1%)

参考 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・貧血の管理

1

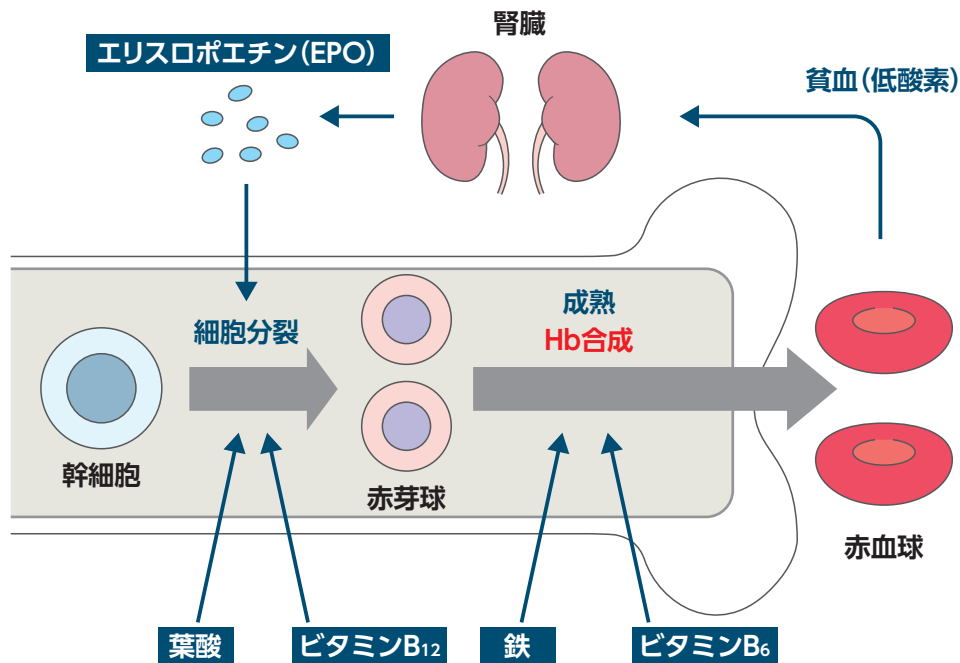
2

3

4

5

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B₆、ビタミンB₁₂、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、腎性貧血をきたすことがあります。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くみられます。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B₆、ビタミンB₁₂、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〉

貧血への対策として、まずはP.15の5つの要因(鉄、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、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)の増加を認めることがありますが、本剤による貧血の原因を特定するには至っていません。MCVの増加を伴う巨赤芽球性の貧血は、一般にはビタミンB₁₂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B₁₂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法と考えられます。

Q&A Q15 P.36

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 \geq 9g/dL ^{注)}		
注) 投与開始時の選択基準は Hb \geq 10g/dL		

*1 Grade 3-4 貧血：Hb<8g/dL

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.30

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遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発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

POLO試験では、プロトコル改訂により、Grade 3-4の毒性発現による休薬後は、1回目の再開時から減量して再開するよう変更された

参考 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・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²⁾。

● 頻回の赤血球輸血に対して注意すべきこと:鉄過剰症

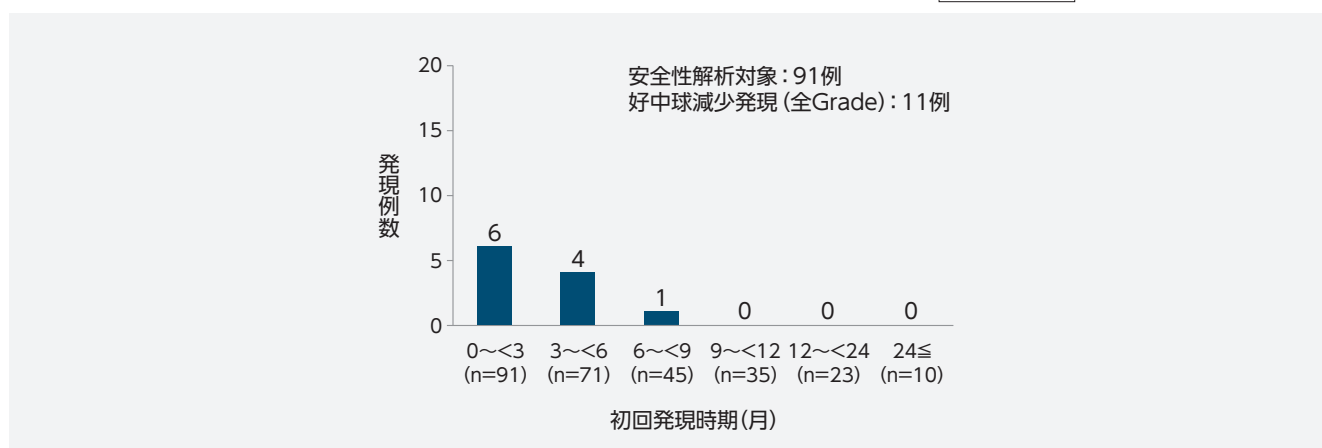
頻回の赤血球輸血は、鉄過剰症を引き起こします。過剰な鉄は、心不全、肝硬変、甲状腺機能低下症、糖尿病など、全身の臓器に障害をきたすため、鉄過剰症患者では鉄キレート療法が必要です。一般に、総赤血球輸血量が40単位を超える、あるいは2ヵ月以上にわたって血清フェリチン値が1,000ng/mLを超える場合には、経口の鉄キレート療法を開始する必要があります³⁾。

好中球減少

● 好中球減少の発現時期

POLO 試験において、好中球減少の発現と本剤投与期間に関連性は認められませんでした(初回発現までの期間中央値：2.17ヵ月)(図3)。

図3 初回発現時期別にみた好中球減少の発現例数(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験



● 好中球減少に対する処置、転帰

POLO 試験において、有害事象として発現した好中球減少は11例、このうちCTCAE Grade 3以上は4例でした。いずれも投与中止に至ることはなく、本剤の減量・休薬およびG-CSF製剤等の支持療法により、9例が回復しました。POLO試験において、初回に発現した好中球減少の持続期間中央値は0.33ヵ月でした。

処置・転帰		POLO試験(91例)
G-CSF製剤の投与		1例
本剤処置*	減量	1例
	休薬	3例
	中止	0
転帰	回復	9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 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・好中球減少および白血球減少の管理

1 治療の流れ

2 ご使用にあたって

3 注意を要する副作用とその対策

4 Q & A

5 臨床成績

● 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.9参照)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/ μ L		

*1 Grade 3-4 好中球減少: ANC<1,000/ μ L

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.30

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遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発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

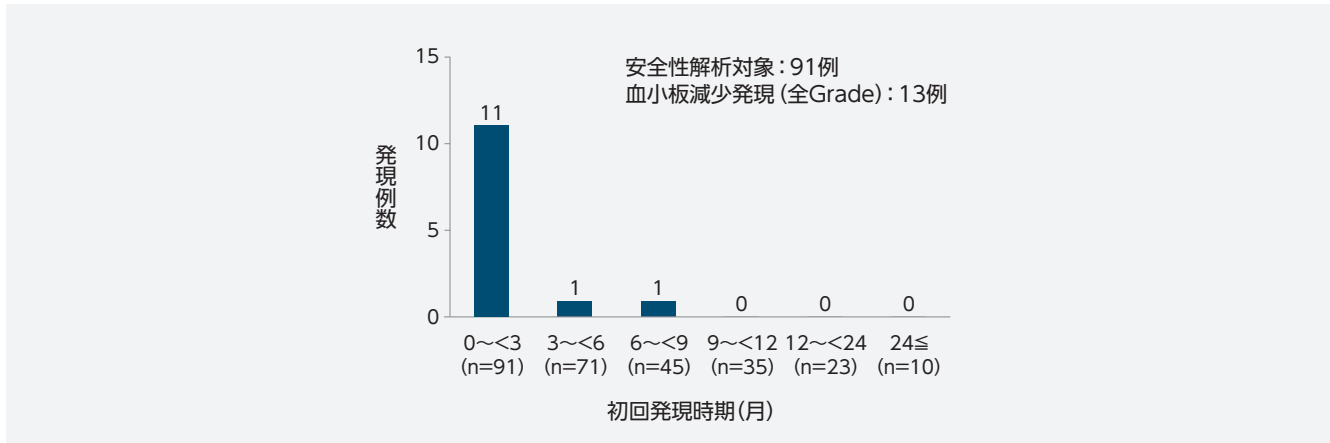
参考 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・好中球減少および白血球減少の管理

血小板減少

● 血小板減少の発現時期

POLO試験において、血小板減少は投与開始後早期に発現しました(初回発現までの期間中央値：0.49ヵ月)(図4)。

図4 初回発現時期別にみた血小板減少の発現例数(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験



● 血小板減少に対する処置、転帰

POLO試験において、有害事象として発現した血小板減少は13例、このうちCTCAE Grade 3以上は3例でした。いずれも投与中止に至ることはなく、本剤の減量・休薬等により、10例が回復しました。

POLO試験において、初回に発現した血小板減少の持続期間中央値は1.05ヵ月でした。

処置・転帰		POLO試験(91例)
治療		1例
本剤処置*	減量	2例
	休薬	4例
	中止	0
転帰	回復	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 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・血小板減少の管理

1 治療の流れ
2 ご使用にあたって
3 注意を要する副作用とその対策
4 Q & A
5 臨床成績

● 血小板減少への対策

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.9参照)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/ μ L ^注		
注) 投与開始時の選択基準は PLT \geq 100,000/ μ L		

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

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.30

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遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発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

POLO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** POLO試験における持続する血液毒性の管理 を参照ください。

参考 POLO試験における持続する血液毒性の管理

POLO試験では、持続する血液毒性(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)について以下の管理方法を設定し、骨髄異形成症候群(MDS)/急性骨髄性白血病(AML)の診断が確定した場合は、オラパリブを投与中止するよう設定しています。

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

休薬期間

2週間

3週間

4週間

週1回 網赤血球数*5および末梢血スミアを含む血球算定を実施

4週間の休薬後も血液パラメータに臨床的異常が認められる場合

- ・患者に血液専門医を紹介し、詳しい検査を実施
- ・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

MDS/AMLの診断が確定した場合 **投与中止**

*3 貧血：Hb $<$ 8g/dL、好中球減少：ANC $<$ 1,000/ μ L、血小板減少：PLT $<$ 50,000/ μ L

*4 貧血において繰り返し輸血を要した場合

*5 網赤血球数指数(RI)を計算する。RI=網赤血球数 \times ヘマトクリット(Hct)/Hct正常値(通常、Hct正常値として45を用いる)

参考 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46

- ・貧血の管理
- ・持続する血液毒性の管理

間質性肺疾患

● 臨床試験における発現状況

- ・ POLO試験
間質性肺疾患(肺臓炎)の有害事象は、1例報告されました(CTCAE Grade 1)。
- ・ 単独投与併合データ*1
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ました。
*1：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(POLO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

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	<p><Grade 2の場合></p> <p><Grade 3-4の場合> 中止(再開しない)</p>	

CTCAE v4.0におけるGrade定義 P.30

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*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 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患者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

参考 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・ 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

POLO試験における静脈血栓塞栓症の発現状況を表2に示しました。

表2 静脈血栓塞栓症の発現状況 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

有害事象	POLO試験 (90例)	
	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)
静脈血栓塞栓症*	2 (2.2%)	1 (1.1%)
肺塞栓症	2 (2.2%)	1 (1.1%)

データカットオフ日:2020年7月21日

*MedDRA標準検索式(SMQ)「静脈の塞栓および血栓」に含まれる事象

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)⁴⁾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 ₂) 60Torr (mmHg) 以下 (経皮的動脈血酸素飽和度;SpO ₂ 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、低血圧例にドブタミン、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

【推奨クラス】I:検査法・手技や治療が有用・有効であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

IIa: データ・見解から有用・有効である可能性が高い。

III: 検査法・手技や治療が有用・有効ではなく、時に有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

【エビデンスレベル】A: 複数のランダム化比較試験、またはメタ解析で実証されたデータ。

B: 単一のランダム化比較試験、または非ランダム化比較試験(大規模コホート試験など)で実証されたデータ。

C: 専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療。

感染症

● 発現状況

POLO試験における感染症のうち、肺炎の発現状況を表3に示しました。

表3 感染症、肺炎の発現状況(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

有害事象	POLO試験(90例)	
	全Grade 例数(%)	CTCAE Grade 3以上 例数(%)
感染症*	39(43.3%)	6(6.7%)
肺炎	4(4.4%)	1(1.1%)

データカットオフ日:2020年7月21日

*MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象

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。POLO試験において、有害事象として発現した悪心・嘔吐はそれぞれ41例・18例でした。必要に応じた標準的な制吐剤の投与または本剤の減量・休薬等により、悪心は24例が回復・軽快し、嘔吐は18例全例が回復しました。

● 悪心・嘔吐の発現状況

表4 悪心・嘔吐の発現状況 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

有害事象	POLO試験 (91例)	
	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)
悪心	41 (45.1%)	0
嘔吐	18 (19.8%)	1 (1.1%)

本剤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

POLO試験において、悪心・嘔吐は投与開始後早期に発現しました (初回発現までの期間中央値:悪心 0.16ヵ月、嘔吐 0.95ヵ月) (図5、図6)。

図5 初回発現時期別にみた悪心・嘔吐の発現例数 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

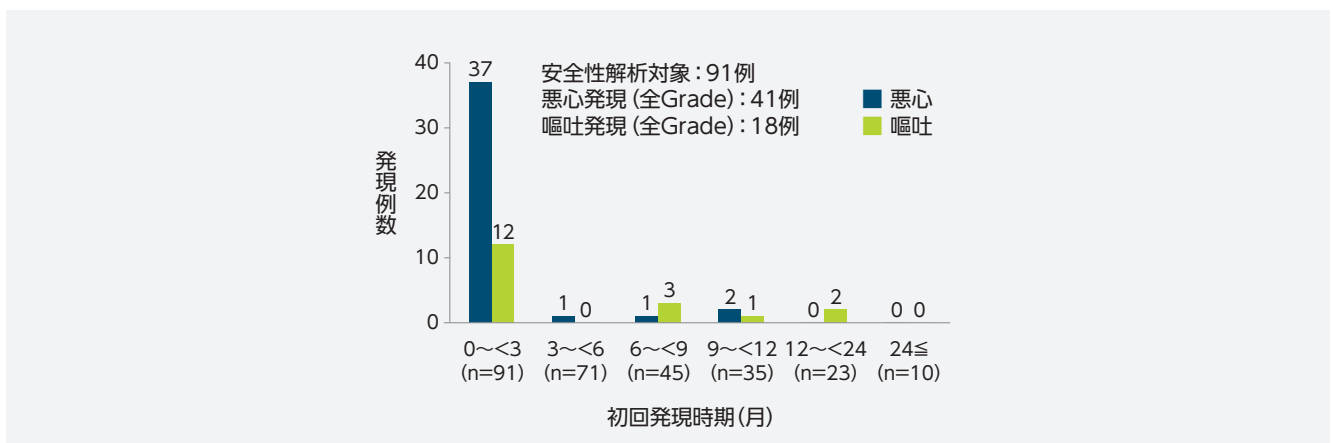
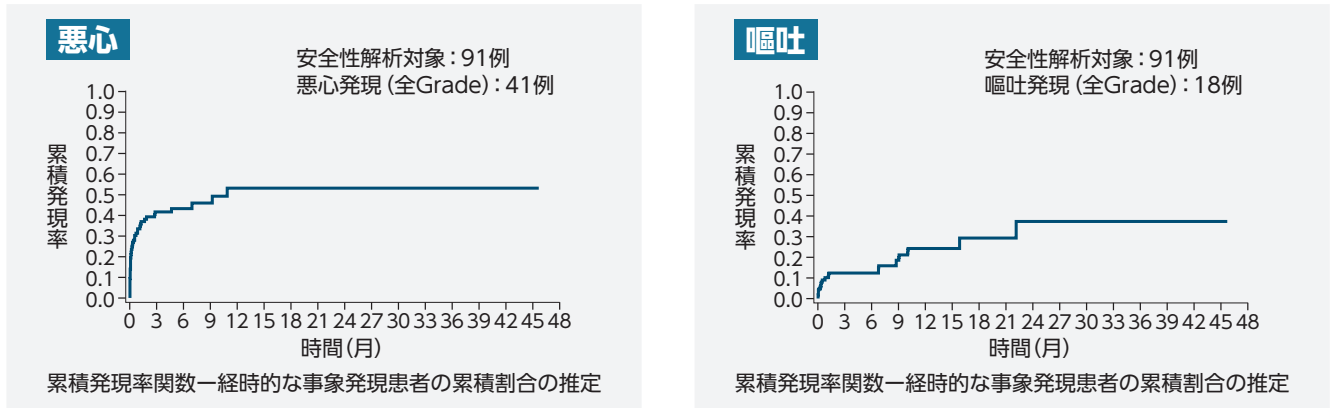


図6 悪心・嘔吐の累積発現率プロット(POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験



● 悪心・嘔吐に対する処置、転帰

POLO試験において、有害事象として発現した悪心・嘔吐はそれぞれ41例・18例で、このうち15例で悪心・嘔吐の両方が認められました。CTCAE Grade 3以上の悪心・嘔吐は、それぞれ0例・1例でした。悪心・嘔吐に対しては、必要に応じた標準的な制吐剤の投与または本剤の減量・休薬等により、悪心を発現した41例中24例が回復・軽快し、嘔吐を発現した18例全例が回復しました。

POLO試験において、初回に発現した悪心・嘔吐の持続期間中央値は、それぞれ46日・1.5日でした。

悪心

処置・転帰		POLO試験 (91例)
治療		19例
本剤処置*	減量	0
	休薬	1例
	中止	0
転帰	回復・軽快	24例

嘔吐

処置・転帰		POLO試験 (91例)
治療		5例
本剤処置*	減量	2例
	休薬	4例
	中止	1例
転帰	回復	18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

1 治療の流れ
2 ご使用にあたって
3 注意を要する副作用とその対策
4 Q & A
5 臨床成績

参考

悪心・嘔吐について、NCCNガイドラインおよび日本癌治療学会 制吐薬適正使用ガイドラインにおける記載を以下に紹介します。

NCCNガイドライン⁵⁾

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-HT₃受容体拮抗薬(グラニセトロン、オンダンセトロン等)の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⁶⁾

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 POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細) P.45~46
・悪心および嘔吐の管理

臨床試験で頻度が高かった有害事象

疲労・無力症

● 発現状況

表5 疲労・無力症の発現状況 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

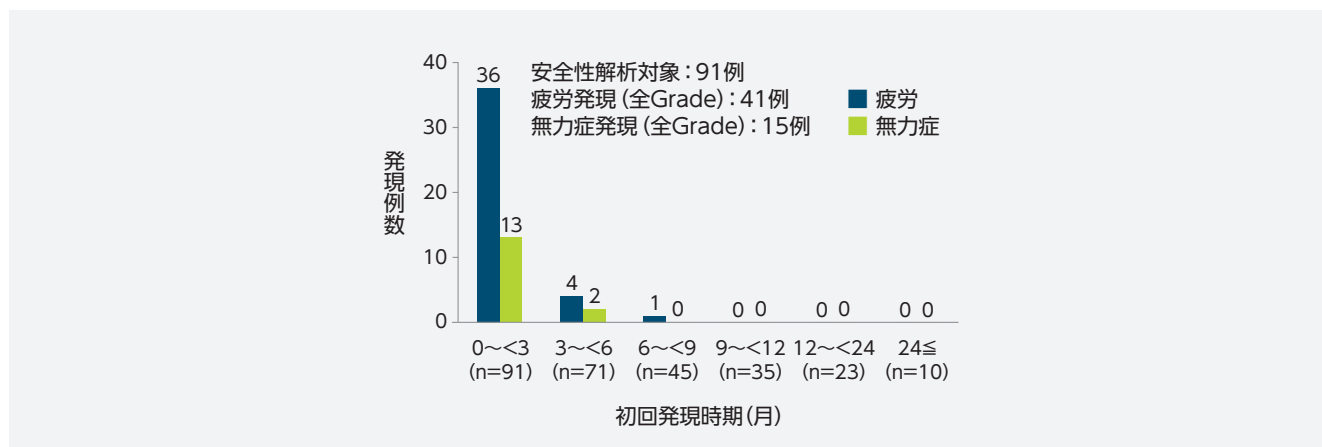
有害事象	POLO試験 (91例)	
	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)
疲労・無力症	55 (60.4%)	5 (5.5%)
疲労	41 (45.1%)	4 (4.4%)
無力症	15 (16.5%)	1 (1.1%)

本剤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

POLO試験において、疲労・無力症は投与開始後早期に発現しました (初回発現までの期間中央値: 0.49ヵ月) (図7)。

図7 初回発現時期別にみた疲労・無力症の発現例数 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験



● 疲労・無力症に対する処置、転帰

POLO試験において、初回に発現した疲労・無力症の55例中19例 (34.5%) が回復しました。初回に発現した疲労・無力症の持続期間中央値は4.14ヵ月でした。

処置・転帰		POLO試験 (91例)
治療		3例
本剤処置	減量	5例
	休薬	4例
	中止	2例
転帰	回復	19例

1 治療の流れ

2 ご使用にあたって

3 注意を要する副作用とその対策

4 Q & A

5 臨床成績

下痢

● 発現状況

表6 下痢の発現状況 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験

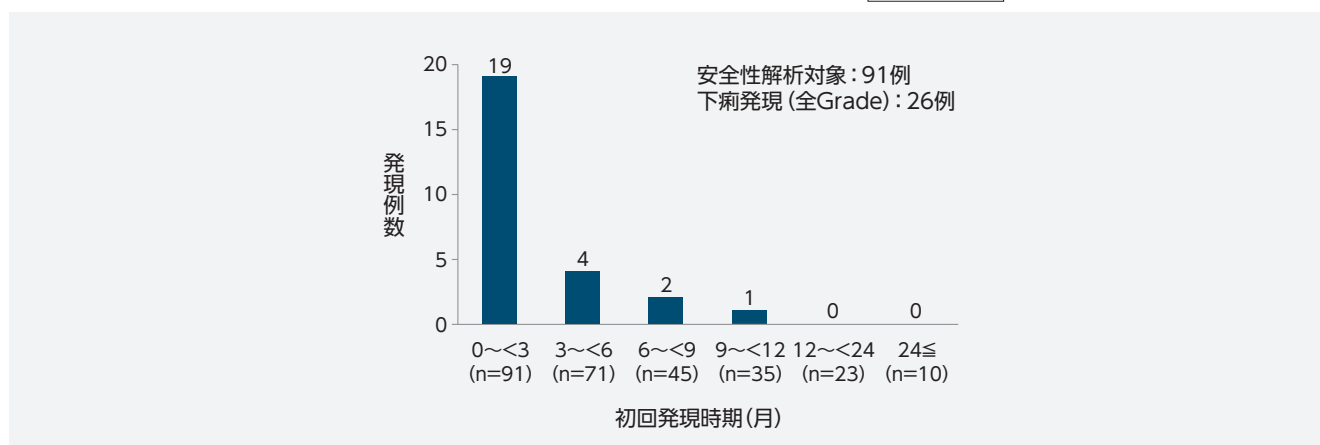
有害事象	POLO試験 (91例)	
	全Grade 例数 (%)	CTCAE Grade 3以上 例数 (%)
下痢	26 (28.6%)	0

本剤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

POLO試験において、下痢は投与開始後早期に発現しました (初回発現までの期間中央値: 0.54ヵ月) (図8)。

図8 初回発現時期別にみた下痢の発現例数 (POLO試験:安全性解析対象集団)¹⁾ 海外第Ⅲ相試験



● 下痢に対する処置、転帰

POLO試験において、初回に発現した下痢の26例中19例 (73.1%) が回復しました。初回に発現した下痢の持続期間中央値は0.31ヵ月でした。

処置・転帰		POLO試験 (91例)
本剤処置	減量	0
	休薬	1例
	中止	0
転帰	回復	19例

● 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		<pre> graph TD A[休薬] -- Grade 1以下に回復 --> B[減量せず再開可能 1回300mg 1日2回] B -- 副作用再発 --> C[副作用再発] C -- Grade 1以下に回復 --> B C -- Grade 3-4に回復 --> D[減量再開可能] C -- Grade 1以下に回復 --> E[休薬] </pre>

*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.30

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遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発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

1 治療の流れ
2 ご使用にあたって
3 注意を要する副作用とその対策
4 Q & A
5 臨床成績

参考 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0におけるGrade定義⁷⁾

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 ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	—
発熱性好中球減少症	—	—	ANC<1,000/mm ³ 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 ³ ; <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /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	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

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(POLO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

治療の流れ

1

ご使用にあたって

2

注意を要する副作用とその対策

3

Q & A

4

臨床成績

5

4 Q&A

● 投与方法について

Q1 なぜ100mg錠は減量の際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}^{*1} 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。

POLO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回服用し、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時間毎を目安として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 リムパーザの服用は、食後または空腹時のいずれの服用が適切ですか？

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、空腹時投与に比べて本剤の C_{max} は21%(90%信頼区間: 0.72~0.86)低下し、 AUC^{*2} は8%(90%信頼区間: 1.01~1.16)増加しました。 AUC の増加は統計学的に有意ではありませんでしたが、90%信頼区間は生物学的同等性基準(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、プラチナ製剤を含む化学療法後、いつから投与開始するのですか？

A5 POLO試験では、プラチナ製剤を含む一次化学療法の最終投与から4~8週間の間と設定していました。

POLO試験においては、プラチナ製剤を含む一次化学療法の最終投与(最終投与とは最終の点滴投与日)から4~8週間の間本剤の投与を開始することと設定していました。

Q6 リムパーザはいつまで投与したらよいですか？

A6 本剤の有効性や安全性を確認した POLO 試験では、本剤の投与期間に制限はなく、疾患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、POLO 試験では、2019年1月15日のデータカットオフ時点で、6ヵ月以上本剤の投与を受けていた患者は48.4% (44/91例)、1年以上投与を受けていた患者は25.3% (23/91例) でした。

Q7 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？

A7 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。

Q8 リムパーザを分包することは可能ですか？

A8 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。

Q9 リムパーザと化学療法の併用は可能ですか？

A9 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。

電子添文：〈7. 用法及び用量に関連する注意〉

参考 POLO試験における主な選択基準・除外基準 P.46~47
POLO試験における併用禁止薬 P.48

Q10 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？

A10 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、血小板減少が回復した場合)、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〉

Q11 リムパーザと放射線療法の併用は可能ですか？

A11 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 POLO試験における主な選択基準・除外基準 P.46~47
POLO試験における併用禁止薬 P.48

● 特定の背景を有する患者への投与

Q12 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？

A12 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:〈7. 用法及び用量に関連する注意〉、〈9.2 特定の背景を有する患者に関する注意/腎機能障害患者〉、〈16.6.2 薬物動態/腎機能障害のある患者〉

参考 腎機能障害患者における用量調節(海外添付文書) P.7

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_{max} 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_{max} は26%(90%信頼区間:6%~48%)、AUCは44%(90%信頼区間:10%~89%)高値を示しました。

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いません。

Q13 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？

A13 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:〈9.3 特定の背景を有する患者に関する注意/肝機能障害患者〉、〈16.6.1 薬物動態/肝機能障害のある患者〉

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_{max} は13%(90%信頼区間:-18%~56%)、AUCは15%(90%信頼区間:-28%~83%)と高値を示しました。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_{max} は13%(90%信頼区間:-22%~37%)低値を示しましたが、AUCは8%(90%信頼区間:-34%~74%)と高値を示しました。軽度および中等度の肝機能障害により臨床上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いません。

● 相互作用

Q14 併用に注意する薬剤について教えてください。

A14 **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.8)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.8

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、臨床上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_{max} および $AUC_{(0-t)}$ をそれぞれ1.33倍および1.54倍に増加させ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. 2011⁸⁾)、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」(平成30年7月)

1

2

3

4

5

● 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

Q15 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。

A15 POLO 試験を含むオラパリブの治療用量での単独投与併合データ*³ 4,098 例において、34 例 (0.8%) の MDS/AML が報告されています。

POLO 試験では、オラパリブ群、プラセボ群ともに、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*⁴ 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 ヶ月未満～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 発症に関与する因子、すなわち DNA に損傷を与える化学療法歴を有しており、34 例中 29 例が 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たものの、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。

*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 (POLO 試験を含む)

*⁴: BRCA 遺伝子変異を有する白金製剤感受性再発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

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 POLO 試験におけるオラパリブの毒性の管理 (詳細) P.45～46
・持続する血液毒性の管理

1

2

3

4

5

Q16 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。

A16 POLO 試験を含むオラパリブの治療用量での単独投与併合データ*³ 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、確認された BRCA 遺伝子変異 (BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子)、カルボプラチン、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広範な化学療法による前治療歴、ならびに放射線療法の前治療歴等を有していました。

BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣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、オラパリブの 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) の発現に関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でした。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、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。

*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 (POLO 試験を含む)

電子添文:〈15. その他の注意〉

〈BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法〉

海外第Ⅲ相試験 (POLO 試験) (海外データ)^{1,9)}

1) 承認時評価資料・社内資料 (生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異を有する転移性膵癌患者を対象としたオラパリブの海外第Ⅲ相試験, 2019)

9) Golan T, et al. N Engl J Med. 2019; 381: 317-27.

[利益相反: 本試験はAstraZeneca社の支援により行われた。著者には、AstraZeneca社、MSD社より研究費、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。]

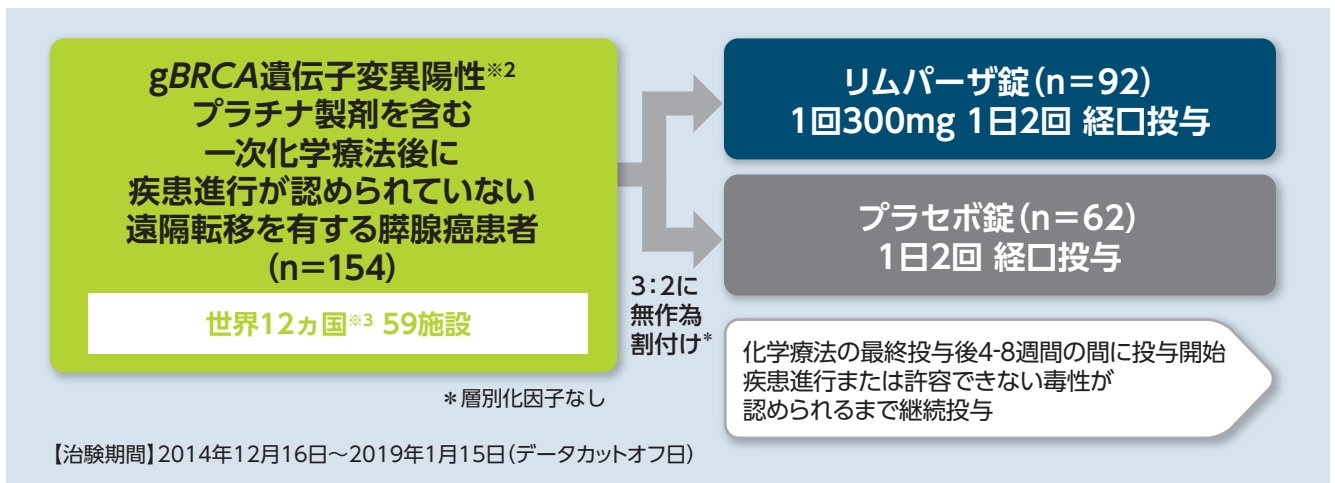
● 試験概要

【目的】 生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異 (gBRCA遺伝子変異) 陽性の遠隔転移を有する膵腺癌患者における単剤維持療法としてのリムパーザの有効性をプラセボと比較検討する。

【対象】 gBRCA1/2遺伝子変異陽性で、プラチナ製剤を含む一次化学療法^{*1}後に疾患進行が認められていない (CR、PRまたはSD)、遠隔転移を有する膵腺癌患者154例

※1: 16週間以上施行

【方法】 無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験 (優越性検証試験)



※2: 登録前に各施設で確認 (可能であれば、無作為割付け後にMyriad検査で中央判定)、または登録の過程でMyriad社のBRCAAnalysis[®]またはBRCAAnalysis CDx[®]を用いて中央判定で確認した。

※3: 米国、フランス、イスラエル、ドイツ、イタリア、スペイン、英国、韓国、ベルギー、カナダ、オランダ、オーストラリア (日本人患者は含まれていない)

【主要評価項目】 無増悪生存期間 (PFS) [mRECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央評価]

【副次評価項目】 全生存期間 (OS)、客観的奏効率 (ORR: ベースライン時に測定可能病変が認められた患者を評価対象とし、最良総合効果がCRまたはPRであった患者の割合) [mRECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央評価] など

【安全性評価項目】 有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査

【解析計画】 ・無作為割付けされた154例 (リムパーザ群92例、プラセボ群62例) を最大解析対象集団とし、治験薬が1回以上投与された151例 (リムパーザ群91例、プラセボ群60例) を安全性解析対象集団とした。

- ・主要評価項目のPFSにおいてプラセボ群に対するリムパーザ群の優越性を検証した。
- ・PFS、OSは、Kaplan-Meier法を用いて生存関数を図示し、log-rank検定で群間比較を行った。
- ・主要評価項目 (PFS) と重要な副次評価項目 (OS) に多重検定手順を用いた [まず全ての有意水準 (両側5%) を用いてPFSを検定し、有意な結果が得られた場合にOSについて有意水準を再利用した]。
- ・PFSの主要解析は、約87例のPFSイベントに達した時点で実施する計画とした (データカットオフ時のPFSイベント発現例数: 104例)。OSの中間解析はPFSの主要解析時点で実施し、最終解析は約106例のOSイベント (イベント発現割合: 69%) に達した時点で実施予定である。

本試験は、重要な副次評価項目であるOSを評価するため、盲検下で試験を継続しています。

● 患者背景

		リムパーザ群 (n=92)	プラセボ群 (n=62)
年齢	中央値	57.0歳	57.0歳
	範囲	37~84歳	36~75歳
	65歳以上	28 (30.4%)	13 (21.0%)
性別	男性	53 (57.6%)	31 (50.0%)
	女性	39 (42.4%)	31 (50.0%)
ECOG PS	0	65 (70.7%)	38 (61.3%)
	1	25 (27.2%)	23 (37.1%)
	不明	2 (2.2%)	1 (1.6%)
gBRCA遺伝子変異 (Myriad検査)	gBRCA遺伝子変異陽性*1	89 (96.7%)	61 (98.4%)
	gBRCA1	29 (31.5%)	16 (25.8%)
	gBRCA2	59 (64.1%)	45 (72.6%)
	gBRCA1+gBRCA2	1 (1.1%)	0
	不明	3 (3.3%)	1 (1.6%)
一次化学療法レジメン	FOLFIRINOX (類似レジメン含む)	79 (85.9%)	50 (80.6%)
	ゲムシタピン+シスプラチン*2	2 (2.2%)	3 (4.8%)
	その他のプラチナ製剤を含むレジメン	10 (10.9%)	8 (12.9%)
	不明	1 (1.1%)	1 (1.6%)
一次化学療法の治療期間	16週~6ヵ月	61 (66.3%)	40 (64.5%)
	>6ヵ月	30 (32.6%)	21 (33.9%)
	不明	1 (1.1%)	1 (1.6%)
一次化学療法の最良総合効果	CRまたはPR	46 (50.0%)	30 (48.4%)
	SD	45 (48.9%)	31 (50.0%)
	不明	1 (1.1%)	1 (1.6%)
診断から無作為割付けまでの期間	中央値	6.87ヵ月*3	6.97ヵ月*4
	範囲	3.6~38.4ヵ月*3	4.1~30.2ヵ月*4

*1: Myriad BRCAAnalysis[®]またはMyriad BRCAAnalysis CDx[®]による検査で「病的変異」または「病的変異疑い」に該当

*2: 膀胱癌の適応は本邦未承認

*3: n=91 *4: n=61

4. 効能又は効果(膀胱癌)

BRCA遺伝子変異陽性の治癒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(膀胱癌)

(BRCA遺伝子変異陽性の治癒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薬用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、生殖細胞系列の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。

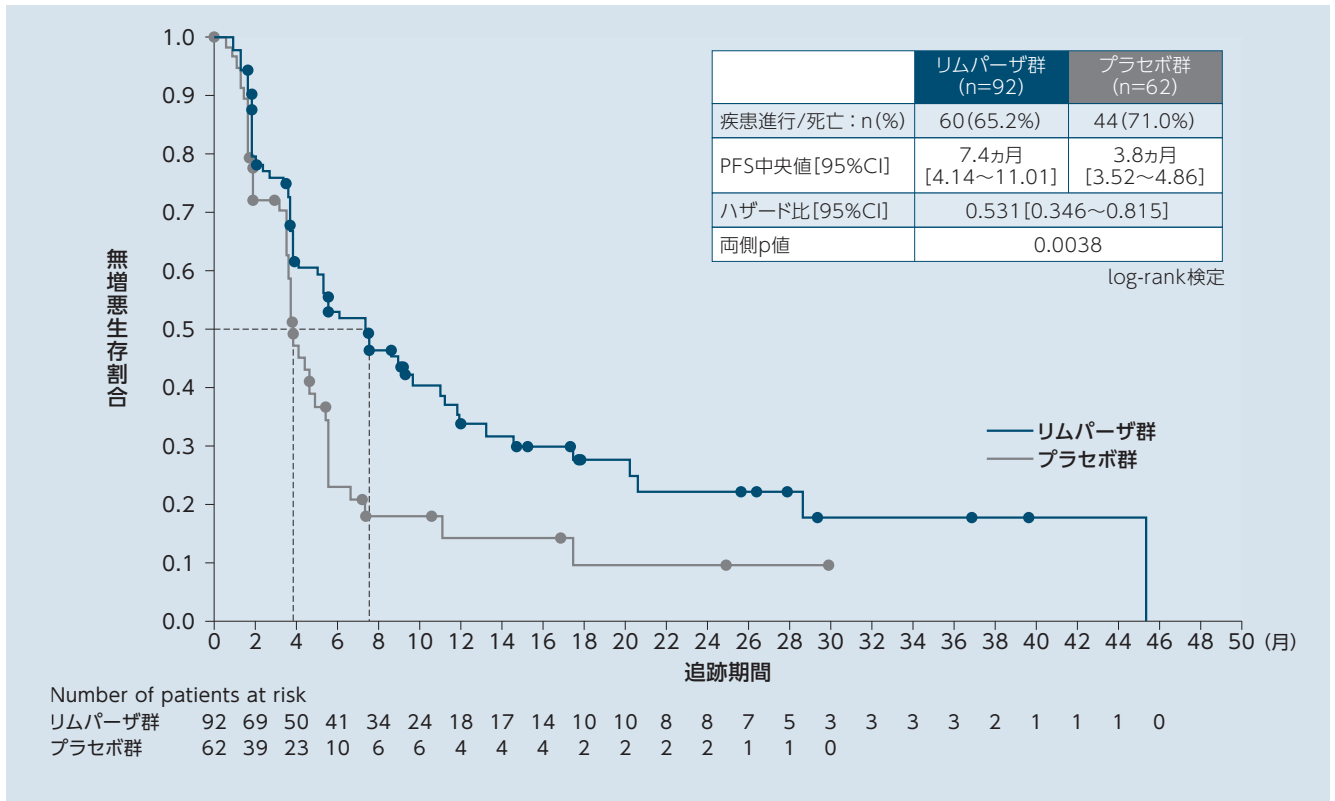
注)承認された体外診断薬用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

● 有効性

リムパーザ群は、プラセボ群に比べて主要評価項目であるPFSを有意に延長し、優越性が検証されました。PFS中央値は、リムパーザ群が7.4ヵ月、プラセボ群が3.8ヵ月でした。

PFSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団)¹⁾ 主要評価項目



PFS: 無作為割付け日から客観的疾患進行が最初に認められた日または死因を問わない死亡日(疾患進行がない場合)までの期間
mRECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央評価

● 有害事象発現状況(安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団における有害事象は、リムパーザ群では91例中87例(95.6%)、プラセボ群では60例中56例(93.3%)に認められました。主な有害事象は下表のとおりでした。

主な有害事象¹⁾

基本語	有害事象*		CTCAE Grade 3以上の有害事象	
	リムパーザ群 (n=91)	プラセボ群 (n=60)	リムパーザ群 (n=91)	プラセボ群 (n=60)
有害事象発現例数	87 (95.6%)	56 (93.3%)	36 (39.6%)	14 (23.3%)
疲労	41 (45.1%)	16 (26.7%)	4 (4.4%)	0
悪心	41 (45.1%)	14 (23.3%)	0	1 (1.7%)
腹痛	26 (28.6%)	15 (25.0%)	2 (2.2%)	1 (1.7%)
下痢	26 (28.6%)	9 (15.0%)	0	0
貧血	25 (27.5%)	10 (16.7%)	10 (11.0%)	2 (3.3%)
食欲減退	23 (25.3%)	4 (6.7%)	3 (3.3%)	0
便秘	21 (23.1%)	6 (10.0%)	0	0

治験薬投与開始日から投与終了後30日以内に発現した有害事象を集計した。

※両群のいずれかで発現率20%以上の有害事象

死亡に至った有害事象は、リムパーザ群、プラセボ群ともに認められませんでした。

重篤な有害事象は、リムパーザ群では22例(24.2%)、プラセボ群では9例(15.0%)に認められました。

各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、リムパーザ群では貧血(6例、6.6%)、腹痛(3例、3.3%)、胆管炎(2例、2.2%)、プラセボ群では嘔吐(3例、5.0%)、発熱(2例、3.3%)でした。

投与中止に至った有害事象は、リムパーザ群では5例[5.5%(疲労2例、食欲減退、十二指腸穿孔、嘔吐、関節痛、筋肉痛、蛋白尿が各1例)]、プラセボ群では1例[1.7%(発熱1例)]に認められました。

有害事象およびCTCAE Grade 3以上の有害事象¹⁾

例数 (%)

器官別大分類/基本語 MedDRA ver 21.1	POLO試験	
	リムパーザ群 1回300mg、1日2回経口投与 (n=91)	
	全Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数	87 (95.6%)	36 (39.6%)
胃腸障害	69 (75.8%)	7 (7.7%)
悪心	41 (45.1%)	0
腹痛	26 (28.6%)	2 (2.2%)
下痢	26 (28.6%)	0
便秘	21 (23.1%)	0
嘔吐	18 (19.8%)	1 (1.1%)
口内炎	7 (7.7%)	0
上腹部痛	6 (6.6%)	0
口内乾燥	6 (6.6%)	0
消化不良	5 (5.5%)	0
腹部膨満	4 (4.4%)	0
胃食道逆流性疾患	4 (4.4%)	0
肺炎	2 (2.2%)	1 (1.1%)
下腹部痛	2 (2.2%)	0
鼓腸	2 (2.2%)	0
胃炎	2 (2.2%)	0
痔核	2 (2.2%)	0
口腔内潰瘍形成	2 (2.2%)	0
歯痛	2 (2.2%)	0
十二指腸穿孔	1 (1.1%)	1 (1.1%)
嵌頓鼠径ヘルニア	1 (1.1%)	1 (1.1%)
大腸閉塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)
胃閉塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)
おくび	1 (1.1%)	0
変色便	1 (1.1%)	0
胃痙	1 (1.1%)	0
胃静脈瘤出血	1 (1.1%)	0
腸静脈瘤	1 (1.1%)	0
大腸狭窄	1 (1.1%)	0
メレナ	1 (1.1%)	0
嚥下痛	1 (1.1%)	0
脂肪便	1 (1.1%)	0
上部消化管出血	1 (1.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	59 (64.8%)	6 (6.6%)
疲労	41 (45.1%)	4 (4.4%)
無力症	15 (16.5%)	1 (1.1%)
発熱	12 (13.2%)	0
末梢性浮腫	8 (8.8%)	1 (1.1%)
悪寒	3 (3.3%)	0
非心臓性胸痛	3 (3.3%)	0
顔面浮腫	2 (2.2%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.2%)	0
疼痛	2 (2.2%)	0
カテーテル留置部位発疹	1 (1.1%)	0
早期満腹	1 (1.1%)	0
全身健康状態悪化	1 (1.1%)	0
粘膜の炎症	1 (1.1%)	0
ポリープ	1 (1.1%)	0

器官別大分類/基本語 MedDRA ver 21.1	POLO試験	
	リムパーザ群 1回300mg、1日2回経口投与 (n=91)	
	全Grade	Grade 3以上
神経系障害	40 (44.0%)	4 (4.4%)
味覚異常	10 (11.0%)	0
末梢性ニューロパチー	7 (7.7%)	1 (1.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (6.6%)	1 (1.1%)
浮動性めまい	6 (6.6%)	0
頭痛	6 (6.6%)	0
多発ニューロパチー	3 (3.3%)	2 (2.2%)
感覚鈍麻	3 (3.3%)	0
手根管症候群	1 (1.1%)	0
脳血管発作	1 (1.1%)	0
不全片麻痺	1 (1.1%)	0
意識消失	1 (1.1%)	0
記憶障害	1 (1.1%)	0
神経毒性	1 (1.1%)	0
錯感覚	1 (1.1%)	0
坐骨神経痛	1 (1.1%)	0
緊張性頭痛	1 (1.1%)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.1%)	0
視野欠損	1 (1.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	38 (41.8%)	1 (1.1%)
背部痛	17 (18.7%)	0
関節痛	14 (15.4%)	1 (1.1%)
筋痙縮	6 (6.6%)	0
四肢痛	6 (6.6%)	0
筋骨格痛	5 (5.5%)	0
筋肉痛	5 (5.5%)	0
関節炎	2 (2.2%)	0
筋骨格系胸痛	2 (2.2%)	0
頸部痛	2 (2.2%)	0
関節障害	1 (1.1%)	0
側腹部痛	1 (1.1%)	0
椎間板突出	1 (1.1%)	0
変形性関節症	1 (1.1%)	0
骨粗鬆症性骨折	1 (1.1%)	0
感染症および寄生虫症	33 (36.3%)	5 (5.5%)
上咽頭炎	11 (12.1%)	0
インフルエンザ	5 (5.5%)	0
上気道感染	4 (4.4%)	0
副鼻腔炎	3 (3.3%)	1 (1.1%)
尿路感染	3 (3.3%)	0
肺炎	2 (2.2%)	1 (1.1%)
膀胱炎	2 (2.2%)	0
麦粒腫	2 (2.2%)	0
ウイルス感染	2 (2.2%)	0
腹部感染	1 (1.1%)	1 (1.1%)
咽頭炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)
尿路性敗血症	1 (1.1%)	1 (1.1%)
四肢膿瘍	1 (1.1%)	0
バルトリン腺炎	1 (1.1%)	0

器官別大分類/基本語 MedDRA ver 21.1	POLO試験	
	リムパーザ群 1回300mg, 1日2回経口投与 (n=91)	
	全Grade	Grade 3以上
気管支炎	1 (1.1%)	0
蜂巣炎	1 (1.1%)	0
結膜炎	1 (1.1%)	0
耳感染	1 (1.1%)	0
感染性腸炎	1 (1.1%)	0
眼感染	1 (1.1%)	0
真菌感染	1 (1.1%)	0
歯肉炎	1 (1.1%)	0
鼠径部感染	1 (1.1%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.1%)	0
口腔ヘルペス	1 (1.1%)	0
中咽頭カンジダ症	1 (1.1%)	0
気道感染	1 (1.1%)	0
鼻炎	1 (1.1%)	0
尿管炎	1 (1.1%)	0
尿道炎	1 (1.1%)	0
外陰膺真菌感染	1 (1.1%)	0
血液およびリンパ系障害	32 (35.2%)	14 (15.4%)
貧血	25 (27.5%)	10 (11.0%)
好中球減少症	7 (7.7%)	3 (3.3%)
血小板減少症	7 (7.7%)	1 (1.1%)
白血球減少症	2 (2.2%)	1 (1.1%)
リンパ球減少症	2 (2.2%)	1 (1.1%)
白血球増加症	1 (1.1%)	1 (1.1%)
汎血球減少症	1 (1.1%)	1 (1.1%)
代謝および栄養障害	32 (35.2%)	4 (4.4%)
食欲減退	23 (25.3%)	3 (3.3%)
高血糖	8 (8.8%)	1 (1.1%)
脱水	1 (1.1%)	0
高カルシウム血症	1 (1.1%)	0
高カリウム血症	1 (1.1%)	0
低アルブミン血症	1 (1.1%)	0
低カルシウム血症	1 (1.1%)	0
低カリウム血症	1 (1.1%)	0
低マグネシウム血症	1 (1.1%)	0
ビタミンD欠乏	1 (1.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	30 (33.0%)	0
発疹	11 (12.1%)	0
そう痒症	9 (9.9%)	0
脱毛症	4 (4.4%)	0
多汗症	3 (3.3%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (2.2%)	0
乾癬	2 (2.2%)	0
皮膚乾燥	1 (1.1%)	0
過角化	1 (1.1%)	0
爪変色	1 (1.1%)	0
爪甲剥離症	1 (1.1%)	0
紅斑性皮疹	1 (1.1%)	0
斑状皮疹	1 (1.1%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1%)	0

器官別大分類/基本語 MedDRA ver 21.1	POLO試験	
	リムパーザ群 1回300mg, 1日2回経口投与 (n=91)	
	全Grade	Grade 3以上
皮膚潰瘍	1 (1.1%)	0
蕁麻疹	1 (1.1%)	0
臨床検査	25 (27.5%)	7 (7.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (8.8%)	3 (3.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.6%)	2 (2.2%)
血小板数減少	6 (6.6%)	2 (2.2%)
血中クレアチニン増加	6 (6.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (5.5%)	1 (1.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.4%)	3 (3.3%)
好中球数減少	4 (4.4%)	1 (1.1%)
体重減少	4 (4.4%)	0
白血球数減少	3 (3.3%)	0
血中ビリルビン増加	2 (2.2%)	1 (1.1%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1%)	0
心電図ST部分下降	1 (1.1%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1%)	0
白血球数増加	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (25.3%)	2 (2.2%)
呼吸困難	10 (11.0%)	0
咳嗽	8 (8.8%)	0
発声障害	2 (2.2%)	0
労作性呼吸困難	2 (2.2%)	0
胸水	1 (1.1%)	1 (1.1%)
肺塞栓症	1 (1.1%)	1 (1.1%)
喘息	1 (1.1%)	0
慢性気管支炎	1 (1.1%)	0
横隔膜痛	1 (1.1%)	0
鼻出血	1 (1.1%)	0
咯血	1 (1.1%)	0
しゃっくり	1 (1.1%)	0
鼻閉	1 (1.1%)	0
鼻浮腫	1 (1.1%)	0
口腔咽頭痛	1 (1.1%)	0
肺臓炎	1 (1.1%)	0
気胸	1 (1.1%)	0
湿性咳嗽	1 (1.1%)	0
鼻漏	1 (1.1%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.1%)	0
精神障害	19 (20.9%)	0
不眠症	7 (7.7%)	0
不安	5 (5.5%)	0
うつ病	5 (5.5%)	0
激越	2 (2.2%)	0
錯乱状態	1 (1.1%)	0
多幸気分	1 (1.1%)	0
睡眠障害	1 (1.1%)	0
血管障害	10 (11.0%)	3 (3.3%)
高血圧	4 (4.4%)	2 (2.2%)
ほてり	2 (2.2%)	0

1 治療の流れ

2 ご使用にあたって

3 注意を要する副作用とその対策

4 Q & A

5 臨床成績

器官別大分類/基本語 MedDRA ver 21.1	POLO試験	
	リムパーザ群 1回300mg, 1日2回経口投与 (n=91)	
	全Grade	Grade 3以上
低血圧	2 (2.2%)	0
血管狭窄	1 (1.1%)	1 (1.1%)
血腫	1 (1.1%)	0
血栓症	1 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (7.7%)	2 (2.2%)
吻合部出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)
輸血反応	1 (1.1%)	1 (1.1%)
転倒	1 (1.1%)	0
上腕骨骨折	1 (1.1%)	0
四肢損傷	1 (1.1%)	0
熱傷	1 (1.1%)	0
手首関節骨折	1 (1.1%)	0
肝胆道系障害	5 (5.5%)	3 (3.3%)
胆管炎	2 (2.2%)	2 (2.2%)
胆管閉塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)
胆嚢炎	1 (1.1%)	0
肝臓痛	1 (1.1%)	0
黄疸	1 (1.1%)	0
腎および尿路障害	5 (5.5%)	1 (1.1%)
蛋白尿	1 (1.1%)	1 (1.1%)
排尿困難	1 (1.1%)	0
糖尿	1 (1.1%)	0
白血球尿	1 (1.1%)	0
頻尿	1 (1.1%)	0
尿閉	1 (1.1%)	0
耳および迷路障害	5 (5.5%)	0
耳鳴	2 (2.2%)	0
片耳難聴	1 (1.1%)	0

器官別大分類/基本語 MedDRA ver 21.1	POLO試験	
	リムパーザ群 1回300mg, 1日2回経口投与 (n=91)	
	全Grade	Grade 3以上
耳部腫脹	1 (1.1%)	0
回転性めまい	1 (1.1%)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.1%)	0
心臓障害	4 (4.4%)	1 (1.1%)
心不全	2 (2.2%)	1 (1.1%)
心嚢液貯留	1 (1.1%)	1 (1.1%)
心血管障害	1 (1.1%)	0
動悸	1 (1.1%)	0
免疫系障害	4 (4.4%)	0
過敏症	2 (2.2%)	0
食物アレルギー	1 (1.1%)	0
ヨウ素アレルギー	1 (1.1%)	0
眼障害	4 (4.4%)	0
眼脂	1 (1.1%)	0
眼窩周囲障害	1 (1.1%)	0
網膜動脈閉塞	1 (1.1%)	0
眼瞼腫脹	1 (1.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物	3 (3.3%)	0
腫瘍疼痛	2 (2.2%)	0
癌疼痛	1 (1.1%)	0
製品の問題	3 (3.3%)	1 (1.1%)
ステント機能不良	1 (1.1%)	1 (1.1%)
医療機器位置異常	1 (1.1%)	0
医療機器閉塞	1 (1.1%)	0
内分泌障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)
甲状腺機能低下症	1 (1.1%)	1 (1.1%)
生殖系および乳房障害	1 (1.1%)	0
前立腺腫大	1 (1.1%)	0

POLO試験 データカットオフ日：2019年1月15日

〈参考:POLO試験プロトコールより(一部抜粋)〉

● POLO試験におけるオラパリブの毒性の管理(詳細)

治験中に認められた毒性は、オラパリブの休薬、減量によって管理する。初回減量時には1回250mgを1日2回に、2回目の減量時には1回200mgを1日2回に減量する。

血液毒性の管理

血液毒性	休薬、減量
Grade 1-2	治験担当医師の判断で休薬、適切な支持療法、薬剤との因果関係を判断
繰り返す Grade 1-2の毒性	Grade 1以下に回復するまで休薬、 初回減量時には1回250mgを1日2回投与、2回目の減量時には1回200mgを1日2回投与
Grade 3-4	Grade 1以下に回復するまで休薬(最大4週間)、 初回減量時には1回250mgを1日2回投与、2回目の減量時には1回200mgを1日2回投与
繰り返す Grade 3-4の毒性	2回減量しても貧血の管理ができない場合は、投与を中止する

CTCAE v4.0

貧血の管理 (※:プロトコール改訂により、Grade 3-4の毒性発現による休薬後は、同一用量での再開から減量再開に変更された)

Grade 1または2の貧血(Hb \geq 8g/dL)に対しては、オラパリブの休薬または用量変更の有無にかかわらず、これまでの貧血の病歴を考慮して、治験担当医師の判断に従い、検査および管理を行う。貧血でよくみられる、治療可能な原因(鉄、ビタミンB₁₂または葉酸の欠乏、甲状腺機能低下症)も考慮し、適切に管理すること。場合によっては、貧血の治療に輸血が必要な場合もある。Grade 3以上の貧血(Hb<8g/dL)が発現した場合には、オラパリブを最大4週間休薬する。Hb \geq 9g/dLに回復した場合、オラパリブを減量して*再開する(上記の表参照)。その後、貧血による休薬が必要になり、それが用量に関連する可能性がある場合、または新たに好中球減少もしくは血小板減少を併発した場合、オラパリブを1回200mg 1日2回に減量しなければならない。オラパリブを休薬せずに、繰り返し輸血が行われ、輸血依存性になったと治験担当医師が判断した場合、オラパリブを最大4週間休薬し、骨髓機能を回復させる。骨髓機能が回復し、オラパリブ投与を再開する場合は、減量して行う。

好中球減少および白血球減少の管理

好中球減少および白血球減少の有害事象は、治験担当医師が適切と判断する方法で管理し、注意深く観察する。Grade 3以上の好中球減少が発現した場合には、オラパリブを休薬する。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)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、オラパリブ投与を中断し、実施医療機関の診療手順に従って、G-CSFを含む適切な管理を行う。G-CSFは、必須の場合を除き、オラパリブ最終投与から少なくとも24時間以内に使用してはならない(ペグ化G-CSFの場合、7日間)。

好中球減少または白血球減少の有害事象がGrade 1以下(ANC \geq 1,500/ μ L)に回復した場合、オラパリブ投与を同一用量で再開することができる。その後再び休薬が必要になった場合、オラパリブをまずは1回250mg 1日2回に、次いで1回200mg 1日2回に減量しなければならない。

血小板減少の管理

血小板減少の有害事象は、治験担当医師が適切と判断する方法で管理する。Grade 3以上の血小板減少が発現した場合、オラパリブを最大4週間休薬する。血小板減少の管理に、血小板輸血が必要になる場合もあるが、血小板輸血は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

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、オラパリブ投与を2週間以上休薬/延期
- Grade 3以上の好中球減少(ANC<1,000/ μ L)により、オラパリブ投与を2週間以上休薬/延期
- Grade 3以上の血小板減少(PLT<50,000/ μ L)により、オラパリブ投与を2週間以上休薬/延期

網赤血球数および末梢血スミアを含む血球算定を週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、患者に血液専門医を紹介し、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、骨髓検査および/または血液細胞遺伝学的検査の実施を検討する。

MDS/AMLの診断が確定した場合、オラパリブ投与を中止する。

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・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、オラパリブの休薬が推奨される。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、治験担当医師が適切と判断した場合は、オラパリブ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

オラパリブ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。

● POLO試験における主な選択基準

すでにBRCA1またはBRCA2遺伝子に「病的変異」または「病的変異疑い」を有することが判明している患者は、以下の基準を全て満たすこととした。

BRCA遺伝子変異の有無が不明な患者については、BRCA遺伝子検査の前に以下のアスタリスク(*)で示した基準の全てを満たしていることを確認し、その後、BRCA遺伝子変異を有することを確認した上で、全ての選択基準を評価することとした。

1. *文書による同意が得られている。
2. *年齢18歳以上
3. *組織学的または細胞学的に膵腺癌であることが確認され、転移性病変に対して一次化学療法を受けており、治療中に疾患進行のエビデンスが認められていない。
4. ベースライン時にCT(CTが禁忌の場合はMRI)で評価された測定可能病変および/または測定不能病変を有する、または無病状態(NED)である。
5. gBRCA1またはgBRCA2遺伝子に病的変異または病的変異疑いを有することが確認されている。
6. 遠隔転移を有する膵腺癌に対してプラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチン)を含む一次治療レジメンを受けている患者が、16週間以上のプラチナ製剤の継続投与を受けており、治験担当医師の評価により疾患進行のエビデンスが認められていないこととする。ただし、プラチナ製剤レジメンを16週間以上受け、毒性のためにプラチナ製剤を中止したが、レジメンの残りの薬剤を継続した患者も、化学療法の最終投与から4週間以内に疾患進行のエビデンスが認められていない場合には組入れ可とする。
7. 過去に癌(卵巣癌等)に対する治療の可能性のある治療として、または膵腺癌に対する術前/術後補助療法としてプラチナ製剤の投与を受けている場合、プラチナ製剤を含む化学療法の最終投与から遠隔転移を有する膵腺癌に対するプラチナ製剤を含む化学療法の開始までに12ヵ月以上経過している場合に組入れ可とする。
8. 治験薬の投与前4週間以内に評価された臓器および骨髄機能が、以下の定義に基づき正常である。
 - 過去28日間に輸血歴(赤血球濃縮液および血小板の輸血)がなく、ヘモグロビンが9.0g/dL以上
 - 好中球絶対数が1,500/ μ L以上
 - 白血球数が3,000/ μ Lを超える
 - 末梢血塗抹標本で骨髄異形成症候群(MDS)/急性骨髄性白血病(AML)を示唆する特徴を認めない
 - 血小板数100,000/ μ L以上
 - 総ビリルビンが実施医療機関の基準値上限(ULN)の1.5倍以下
 - AST、ALTが実施医療機関のULNの2.5倍以下(肝転移がある場合は、ULNの5倍以下)
 - 血清クレアチニンが実施医療機関のULNの1.5倍以下
9. *同意取得日のECOG PSが0または1である。
10. *閉経後、または妊娠の可能な女性の場合、尿検査または血清検査により妊娠していないことが確認されている。閉経後を以下のように定義した。
 - 外因性ホルモン治療の中止後1年以上無月経
 - 50歳未満の女性は、黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモン値が閉経後の範囲である

- 放射線誘発卵巣摘出術を受けていて、最終月経から1年超経過している
- 化学療法による閉経で、最終月経から1年超経過している
- 外科的不妊手術(両側卵巣摘出術または子宮摘出術)を受けている

● POLO試験における主な除外基準

以下の基準のいずれにも抵触してはならないこととした。

また、アスタリスク(*)の項目は、無作為割付け前にBRCA遺伝子変異状態を判定するためのMyriad検査を受ける予定である患者の除外基準とした。

1. gBRCA1および/またはgBRCA2遺伝子変異が病的変異ではないと考えられる(「臨床的意義不明のバリエーション」、「遺伝子多型の可能性」、「遺伝子多型」)
2. 遠隔転移を有する膵腺癌に対するプラチナ製剤を含む一次化学療法開始から無作為割付けまでに疾患進行を有する。
3. サイクル1の投与1日目前28日以内に細胞毒性を伴う化学療法または非ホルモン標的療法を受けている。サイクル1の投与1日目の14日以上前に症状緩和目的の放射線療法を完了していない。ただし、骨転移に対するビスホスホネート製剤またはデノスマブについては、治験薬投与開始2週間以上前から開始している場合、試験前および試験中に一定量の投与を受けることを可とする。
4. 無作為割付け前30日以内または半減期の5倍の期間内(いずれか長い方)に他の治験薬の投与を受けている。
5. オラパリブを含むPARP阻害剤による治療を過去に受けたことがある。
6. 二次性悪性腫瘍を併発している。ただし、適切に治療を受けている非黒色腫皮膚癌、根治治療を受けている子宮頸部上皮内癌、非浸潤性乳管癌、ステージI、Grade 1の子宮内膜癌または試験組入れ前5年以上再発が認められないリンパ腫(骨髄発生のない)を含むその他の固形腫瘍は組入れ可とする。
7. 安静時心電図検査において、24時間以内の2時点以上でQTcが450msec以上である、またはQT延長症候群の家族歴を有する。ただし、心電図検査で450msec以上のQTcが認められた場合、再測定時のQTcが450msec以下を示した患者は組入れ可とする。
8. 既知の強力なシトクロムP450(CYP)3A4/5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を併用している。
9. 過去の癌治療による毒性(CTCAE Grade 2以上)が持続している。ただし、脱毛症およびGrade 3の末梢神経障害を除く。
10. *MDS/AMLを有する。
11. 治験薬投与開始前2週間以内に大手術を受けている。手術の影響が消失していることを組入れの必要条件とする。
12. *免疫不全患者(血清学的にヒト免疫不全ウイルス陽性の患者等)
13. *臨床的に意義のあるコントロール不良の病態(抗生物質の静脈内投与を必要とする活動性感染症、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、直近3カ月の心筋梗塞、広範な両側間質性肺疾患、患者の試験実施手順の遵守能力を制限すると思われる精神疾患および許容できない毒性のリスクがあると治験担当医師が判断するその他の医学的状態等)を有する。ただし、投薬によりコントロールされている糖尿病は組入れ可とする。
14. *中枢神経系転移に対する治療歴を有する。ただし、以下の基準を全て満たす場合には組入れ可とする。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から試験組入れ時の画像検査までに一時的な進行が認められない、頭蓋内出血または脊髄出血の既往がない、放射線療法の終了からサイクル1の投与1日目までの期間が2週間以上あり、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日あたり10mg以上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。
15. *同種骨髄移植による治療歴を有する。
16. *試験組入れ前120日以内に全血輸血を受けている(gBRCA遺伝子検査に影響する可能性があるため除外)。ただし、治験薬の投与前4週間以内の赤血球濃縮液および血小板の輸血の場合は組入れ可とする。

● POLO試験期間中のCYP3A4/5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。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。

オラパリブの*in vivo*相互作用のデータは現時点では得られていない。

しかし、*in vitro*データから、オラパリブの3種の主要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、患者の安全性を確保するため、以下に示す強いCYP3A4/5阻害剤は治験期間中の患者は使用してはならない。

全てのCYP3A4/5阻害剤を網羅しているわけではないが、過去に臨床上問題となる薬物相互作用が報告されている強い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、オラパリブの投与開始前に1週間の休薬期間を設けること。

さらに、薬物相互作用によるオラパリブの曝露量低下を避けるため、以下のCYP3A4/5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、rifapentine、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、セント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)

上記いずれかを服用している患者については、オラパリブ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

● POLO試験における併用禁止薬

患者はオラパリブの投与期間中、その他の抗癌治療[化学療法、免疫療法、ホルモン療法(ホルモン補充療法を除く)、放射線療法、生物学的製剤またはその他の新規化合物の投与]を受けてはならない。

オラパリブ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、オラパリブでの影響は不明である。

参考資料／引用文献

- 1) 承認時評価資料・社内資料(生殖細胞系列のBRCA 遺伝子変異を有する転移性膵癌患者を対象としたオラパリブの海外第Ⅲ相試験, 2019)
- 2) 「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)
- 3) 「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」(厚生労働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))
- 4) 「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 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)
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis (Version 2.2023-May 24, 2023)
- 6) 「制吐薬適正使用ガイドライン」(一部改訂版 ver.2.2)(2015年10月 日本癌治療学会)
- 7) 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 v19.0](2016年3月10日)
- 8) Nies AT, et al. Handb Exp Pharmacol. 2011; 201: 105-67.
- 9) Golan T, et al. N Engl J Med. 2019; 381: 317-27.



監修(50音順)

近畿大学医学部 血液・膠原病内科
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

主任教授 松村 到 先生
医長 森實 千種 先生

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²⁾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²⁾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²⁾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²⁾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²⁾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²⁾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 ^注	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値がGrade 3又は4の場合	ヘモグロビン値 $\geq 9g/dL$ に回復するまで最大4週間休薬する。	・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。	
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 ver4.0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肺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・胎児死亡及び椎奇形性（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ため、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず中程度又は強いCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	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 セイヨウトゲリソウ（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ため、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）

プロモーション提携〔文献請求先〕

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

http://www.msd.co.jp/

〔MSDカスタマーサポートセンター〕

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

®：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)

プロモーション提携 [文献請求先]
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>
【MSD カスタマーサポートセンター】
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

LYNPA23PH1011
2023年11月作成