

添付文書改訂のお知らせ

《2020年12月》

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

オラパリブ錠

リムパーザ[®]錠 100mg

リムパーザ[®]錠 150mg

Lynparza[®] Tablets 100mg・150mg

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

プロモーション提携

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

この度、リムパーザ錠100mg、150mgの添付文書を、承認事項一部変更承認により改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに日数を要すると存じますので、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の添付文書(2020年12月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

(1)「4.効能又は効果」に、以下を追記しました。

「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法」

「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」

(2)「5.効能又は効果に関連する注意」に、(1)で新たに追記した効能又は効果に対して適応患者を適切に選択いただくための注意喚起を追記しました。

(3)「6.用法及び用量」に、「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法」における用法及び用量を追記しました。また、1日の用量を明確にするために300mgが1回の用量であることを明記しました。

(4)「7.用法及び用量に関連する注意」に、(1)で新たに追記した効能又は効果に対する用法及び用量に関する注意喚起を追記しました。

(5)「11.副作用」に記載している副作用の発現頻度を改訂しました。

(6)「17.臨床成績」に、国際共同第III相試験(PAOLA-1試験)、国際共同第III相試験(PROfound試験)及び海外第III相試験(POLO試験)の臨床成績を追記しました。

(7)「23.主要文献」の項を改訂しました。

なお、上記以外に医療用医薬品添付文書の新記載要領に対応した改訂を行いました。

2. 改訂箇所

(1)4. 効能又は効果

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
○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	○白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法 ○BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法 ○がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

<改訂理由>

PAOLA-1試験の結果より「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」、PROfound試験の結果より「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」、またPOLO試験の結果より「BRCA遺伝子変異陽性の治療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」に対する有用性が示されました。

(2)5. 効能又は効果に関連する注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
〈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〉 5.1～5.2 (略) 〈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 (略) 5.4 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^(注)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 (略) 〈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^(注)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〉 5.8～5.9 (略) 5.10 承認された体外診断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。 〈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〉 5.11 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。 5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^(注)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。 5.13 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「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。 〈BRCA遺伝子変異陽性の治療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〉 5.14 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。 5.15 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。 5.16 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。 5.17 承認された体外診断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	〈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〉 5.1～5.2 (略) 〈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 (略) 5.4承認された体外診断薬等を用いた検査により、BRCA遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。 5.5 (略) 〈がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉 5.6～5.7 (略) 5.8承認された体外診断薬等を用いた検査により、生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)を有することが確認された患者に投与すること。

<改訂理由>

(1)で新たに追記した効能又は効果に対して、適応患者を適切に選択いただくための注意喚起を追記しました。また、体外診断用医薬品又は医療機器に関して記載整備を行いました。

(3)6.用法及び用量

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
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の場合、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。	通常、成人にはオラパリブとして300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<改訂理由>

「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」における併用薬剤と用法及び用量を追記しました。

また、本剤の1回投与量300 mg及び1日投与量600 mgであることを明確にするため、300mgが1回投与量であることを明記しました。

(4)7.用法及び用量に関連する注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前																																				
〈効能共通〉 7.1 (略) 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・減量すること。 副作用発現時の用量調節基準 <table><tr><th>副作用</th><th>程度^注</th><th>処置</th><th>再開時の投与量</th></tr><tr><td>貧血</td><td>ヘモグロビン値がGrade 3又は4の場合</td><td>ヘモグロビン値≧9g/dlに回復するまで最大4週間休薬する。</td><td>・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。</td></tr><tr><td>好中球減少</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬する。</td><td rowspan="3">減量せずに投与する。</td></tr><tr><td>血小板減少</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで最大4週間休薬する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬する。</td></tr></table> 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〉 7.3 (略) 〈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〉 7.4～7.5 (略) 〈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〉 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(遺伝子組換え)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。 〈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〉 7.8 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 外科的又は内科的去勢術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。	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≧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。	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。	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。	〈効能共通〉 7.1 (略) 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・減量すること。 副作用発現時の用量調節基準 <table><tr><th>副作用</th><th>程度^注</th><th>処置</th><th>再開時の投与量</th></tr><tr><td>貧血</td><td>ヘモグロビン値がGrade3又は4の場合</td><td>ヘモグロビン値≧9g/dlに回復するまで最大4週間休薬する。</td><td>・1回目の再開の場合、減量せずに投与する。 ・2回目の再開の場合、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。</td></tr><tr><td>好中球減少</td><td>Grade3又は4の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで休薬する。</td><td rowspan="3">減量せずに投与する。</td></tr><tr><td>血小板減少</td><td>Grade3又は4の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade3又は4の場合</td><td>Grade1以下に回復するまで休薬する。</td></tr></table> 注: GradeはNCI-CTCAE ver4.0に準じる。 7.3 (略) 〈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 (略)	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Grade3又は4の場合	ヘモグロビン値≧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、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。	好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。	血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。	上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。
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≧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。	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。																																			
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。																																			
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Grade3又は4の場合	ヘモグロビン値≧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、250mg1日2回で投与する。 ・3回目の再開の場合、200mg1日2回で投与する。																																		
好中球減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。																																		
血小板減少	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで最大4週間休薬する。																																			
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。																																			

<改訂理由>

(1)で新たに追記した効能又は効果に対する用法及び用量に関する注意喚起を追記しました。また、副作用発現時の用量調節基準において、「6.用法及び用量」に1回投与量を明記したことに伴う記載整備を行いました。

(5)11.副作用

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 貧血(33.7%)、好中球減少(14.4%)、白血球減少(12.1%)、血小板減少(8.8%)、リンパ球減少(7.4%)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(0.9%)	11.1 重大な副作用 11.1.1 骨髄抑制 貧血(32.4%)、好中球減少(16.8%)、白血球減少(13.8%)、血小板減少(9.5%)、リンパ球減少(4.0%)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(0.8%)

改訂後(下線部は追記箇所)				改訂前(破線部は変更箇所)			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	10%以上	1%～10%未満	1%未満		10%以上	1%～10%未満	1%未満
皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎	皮膚		発疹	過敏症、皮膚炎
精神神経系		頭痛、浮動性めまい		精神神経系		頭痛、浮動性めまい	
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		呼吸器		咳嗽、呼吸困難	
消化器	悪心(53.2%)、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		消化器	悪心(63.3%)、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			全身	疲労・無力症		
その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加	その他		クレアチニン増加	平均赤血球容積(MCV)増加

<改訂理由>

副作用の発現頻度について、国際共同第III相試験(SOLO2試験、SOLO1試験、PAOLA-1試験、OlympiAD試験、PROfound試験)、海外第II相試験(D0810C00019試験)及び海外第III相試験(POLO試験)における副作用の発現頻度を併合解析した結果をもとに改訂しました。

(6)17.臨床成績(該当試験、改訂後のみ記載)

改訂後(下線部は追記箇所)

＜相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベパシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法＞

17.1.4 国際共同第III相試験(PAOLA-1試験)

新たに進行卵巣癌(FIGO進行期分類III期又はIV期)であると診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベパシズマブによる初回化学療法^[注6]で奏効(画像診断による無病状態、完全奏効又は部分奏効)が維持されている高異型度漿液性又は類内膜卵巣癌(原発性腹膜癌及び卵管癌を含む)患者806例(本剤/ベパシズマブ群537例、プラセボ/ベパシズマブ群269例、うち日本人は本剤/ベパシズマブ群15例、プラセボ/ベパシズマブ群9例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回及びベパシズマブ併用投与^[注7]の有効性及び安全性をプラセボ及びベパシズマブ併用投与と比較する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間において、本剤/ベパシズマブ群はプラセボ/ベパシズマブ群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.59、95%信頼区間0.49～0.72、 $p<0.0001$)。(2019年3月22日データカットオフ)

また、腫瘍検体が入手可能であった755例のうち664例において相同組換え修復欠損に関する検査結果が得られ、探索的に実施された陽性・陰性^[注8]別の解析結果は下表のとおりであった。

注6)白金系抗悪性腫瘍剤とタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用投与が6～9サイクル行われ、少なくとも最後の3サイクルはベパシズマブも併用投与された患者を対象とした。

注7)最長2年間又は原疾患の病勢進行が認められるまで投与した。治験担当医師が治療継続によりさらなるベネフィットが期待できると判断する場合は2年後以降も投与継続可能とした。ベパシズマブは、無作為化前と無作為化後の合計で15カ月間まで投与可能とした。

注8)Myriad社の「Myriad myChoice HRD CDx」を用いた検査により、ゲノム不安定性スコア(GIS)が42以上、又はBRCA遺伝子変異陽性の場合に陽性と判定した。

表 PAOLA-1試験：相同組換え修復欠損陽性・陰性別の無増悪生存期間(相同組換え修復欠損に関する検査結果を有する患者集団、治験担当医師による評価)

相同組換え修復欠損	投与群	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間] [※]
陽性	本剤/ベパシズマブ群	255	37.2[36.0, —]	0.33[0.25, 0.45]
	プラセボ/ベパシズマブ群	132	17.7[15.8, 19.9]	
陰性	本剤/ベパシズマブ群	192	16.6[14.9, 18.0]	1.00[0.75, 1.35]
	プラセボ/ベパシズマブ群	85	16.2[13.8, 18.6]	

—:推定不可、※:投与群、相同組換え修復欠損(陽性・陰性)、投与群と相同組換え修復欠損の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

Number of patients at risk															
本剤/ベパシズマブ群	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
プラセボ/ベパシズマブ群	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

図 PAOLA-1試験：無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(相同組換え修復欠損陽性集団、治験担当医師による評価)

本剤が投与された535例(日本人15例を含む)中531例(99.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、悪心285例(53.3%)、疲労283例(52.9%)、高血圧245例(45.8%)、貧血219例(40.9%)であった。(2019年3月22日データカットオフ)

＜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＞

17.1.6 国際共同第III相試験(PROfound試験)

アビラテロン若しくはエンザルタミド又はその両剤の治療歴のある相同組換え修復関連遺伝子変異陽性^[注9]の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者

改訂後(下線部は追記箇所)

387例(本剤群256例、対照群131例、うち日本人は本剤群34例、対照群23例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した治療(エンザルタミド又はアピラテロン)と比較する非盲検無作為化多施設共同第III相試験を実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目であるコホートAにおける盲検下での独立中央評価による画像診断に基づく無増悪生存期間において、本剤群は、対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.34、95%信頼区間0.25~0.47、 $p<0.0001$ (両側))。(2019年6月4日データカットオフ)

また、探索的に実施されたBRCA1、BRCA2、ATM遺伝子変異別(該当する遺伝子変異のみが認められた患者集団)及びBRCA遺伝子変異陽性集団(少なくともBRCA1又はBRCA2遺伝子変異が認められた患者集団)の解析結果はそれぞれ下表①及び②のとおりであった。

注9)コホートAではBRCA1、BRCA2又はATM遺伝子に変異を有する患者、コホートBではBARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、PPP2R2A、RAD51B、RAD51C、RAD51D、又はRAD54Lに変異を有する患者を対象とした。

表① PROfound試験:BRCA1、BRCA2、ATM遺伝子変異別の画像診断に基づく無増悪生存期間(単一の相同組換え修復関連遺伝子変異を有する患者集団、盲検下での独立中央評価)

遺伝子変異	本剤群		対照群		ハザード比 [95%信頼区間]*
	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	例数	中央値(カ月) [95%信頼区間]	
BRCA1	8	2.07 [1.38, 5.52]	5	1.84 [1.71, 3.71]	0.41 [0.13, 1.39]
BRCA2	81	10.84 [9.17, 13.08]	47	3.48 [1.74, 3.65]	0.21 [0.13, 0.32]
ATM	62	5.36 [3.61, 6.21]	24	4.70 [1.84, 7.26]	1.04 [0.61, 1.87]

*:投与群、各遺伝子変異(あり・なし)、投与群と各遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

表② PROfound試験:BRCA遺伝子変異陽性集団における画像診断に基づく無増悪生存期間(最大解析対象集団、盲検下での独立中央評価)

	本剤群	対照群
例数	102	58
イベント数(%)	62(60.8)	51(87.9)
中央値(カ月)[95%信頼区間]	9.79[7.62, 11.30]	2.96[1.81, 3.55]
ハザード比[95%信頼区間]*	0.22[0.15, 0.32]	

*:投与群、BRCA遺伝子変異(陽性・陰性)、投与群とBRCA遺伝子変異の交互作用項を含めたCox比例ハザードモデルにより算出

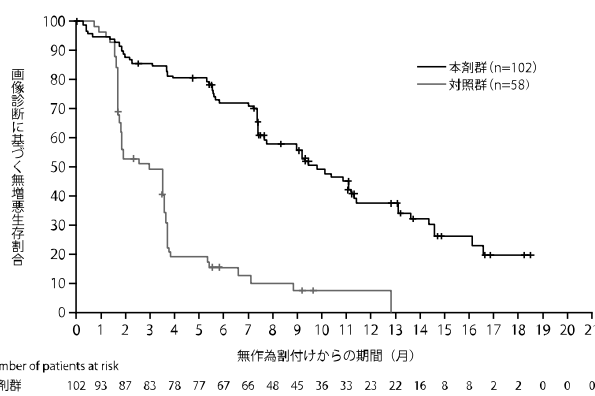


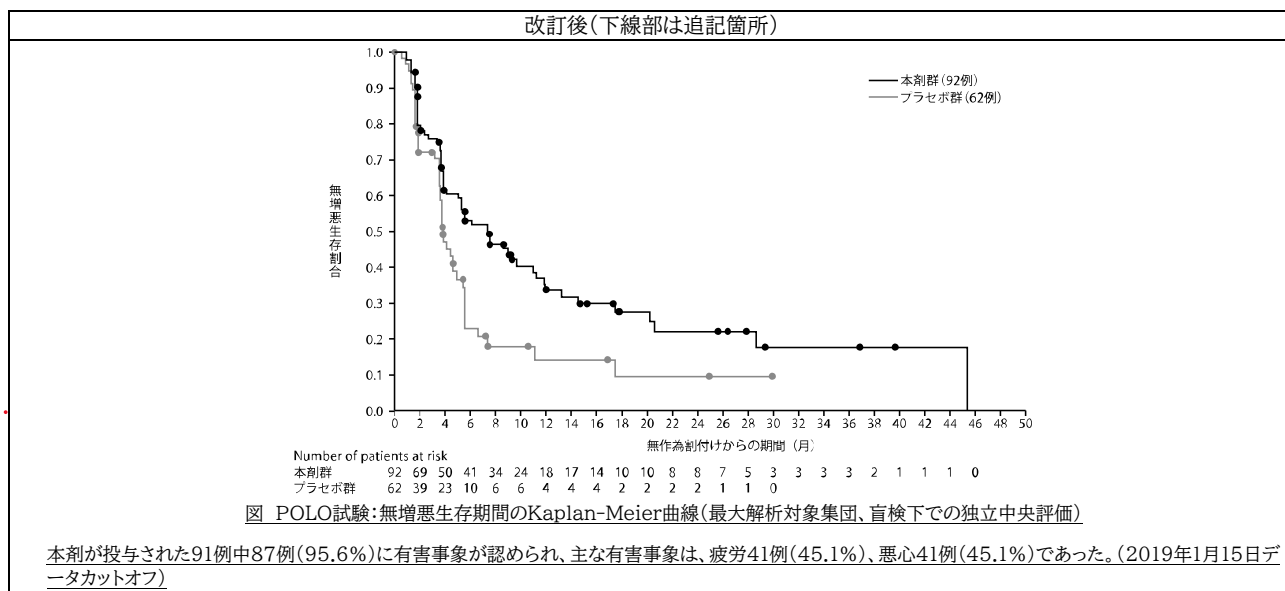
図 PROfound試験:画像診断に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(BRCA遺伝子変異陽性集団、盲検下での独立中央評価)

本剤が投与された256例(日本人34例を含む)中244例(95.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、貧血118例(46.1%)、悪心106例(41.4%)、食欲減退77例(30.1%)であった。(2019年6月4日データカットオフ)

〈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〉

17.1.7 海外第III相試験(POLO試験)

生殖細胞系列のBRCA遺伝子変異陽性(病的変異又は病的変異疑い)で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が16週間以上継続された後、疾患進行が認められていない遠隔転移を有する膵腺癌患者154例(本剤群92例、プラセボ群62例)を対象として、本剤(錠剤)300mg1日2回投与の維持療法における有効性及び安全性をプラセボと比較する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。主要評価項目である盲検下での独立中央評価による無増悪生存期間において、本剤はプラセボと比較して統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.53、95%信頼区間0.35~0.82、 $p=0.0038$ 、中央値:本剤群7.4カ月、プラセボ群3.8カ月)。(2019年1月15日データカットオフ)



<改訂理由>

PAOLA-1試験、PROfound試験及びPOLO試験の臨床成績を追記しました。

(7)23.主要文献(該当箇所のみ記載)

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
12)社内資料(UGTに対する阻害作用[<i>in vitro</i> 試験], 2019)(2020年12月25日承認, CTD2.6.4.7.1, 2.6.5.15.1) 16)Pujade-Lauraine E, et al. Lancet Oncol. 2017;18:1274-84. 17)Ledermann J, et al. N Engl J Med. 2012;366:1382-92. 18)Moore K, et al. N Engl J Med. 2018;279:2495-2505. 19)Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med. 2019;381:2416-28. 20)Robson M, et al. N Engl J Med. 2017;377:523-33. 21)de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102 22)Golan T, et al. N Engl J Med. 2019;381:317-27.	12)社内資料(UGT1A1に対する阻害作用[<i>in vitro</i> 試験], 2014)(2018年1月19日承認, CTD2.7.2.4.2.3.7) 16)社内資料(<i>BRC</i> A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, 2017). 17)社内資料(白金製剤感受性再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第II相試験, 2013及び2014). 18)社内資料(<i>BRC</i> A変異を有する進行卵巣癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2018). 19)社内資料(生殖細胞系列 <i>BRC</i> A変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第III相試験, 2017).

<改訂理由>

SOLO2試験、D0810C00019試験、SOLO1試験及びOlympiAD試験の書誌情報を記載整備しました。また、PAOLA-1試験、PROfound試験及びPOLO試験の書誌情報を追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.296(2021年2月発行予定)」に掲載されます。
 最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

問合せ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
 TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>