

# リムパーザ錠 100mg、リムパーザ錠 150mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

## リムパーザ錠100mg、リムパーザ錠150mgに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	リムパーザ錠 100mg リムパーザ錠 150mg	有効成分	オラパリブ
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	874291
提出年月		令和3年3月	

### 1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">骨髄抑制</a>	3	<a href="#">二次性悪性腫瘍</a>	8	<a href="#">なし</a>	11
<a href="#">間質性肺疾患</a>	6	<a href="#">胚・胎児毒性</a>	10		
		<a href="#">腎機能障害患者への投与</a>	10		

### 1.2. 有効性に関する検討事項

<a href="#">なし</a>	11頁
--------------------	-----

#### ↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	11
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査</a>	11
<a href="#">がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査</a>	12
<a href="#">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の患者を対象とした一般使用成績調査</a>	13
<a href="#">BRCA遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者を対象とした製造販売後臨床試験[試験D0818C00001、SOLO1試験]</a>	15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">なし</a>	15

#### ↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	15
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">なし</a>	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和3年 3月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪府大阪市北区大深町3番1号

氏 名：アストラゼネカ株式会社

代表取締役社長 ステファン・ヴォックストラム 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018年1月19日	薬効分類	874291
再審査期間	① 8年 ② 2019年6月18日～2026年1月18日(①の残余期間) ③ 2020年12月25日～2026年1月18日(①の残余期間) ④ 10年 ⑤ 2020年12月25日～2026年1月18日(①の残余期間) ⑥ 10年	承認番号	(1) 23000AMX00022000 (2) 23000AMX00023000
国際誕生日	2014年12月16日		
販売名	(1) リムパーザ錠 100 mg (2) リムパーザ錠 150 mg		
有効成分	オラパリブ		
含量及び剤型	(1) 1錠中にオラパリブ 100 mg を含有 (2) 1錠中にオラパリブ 150 mg を含有		
用法及び用量	通常、成人にはオラパリブとして1回300 mg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の場合、ベバシズマブ(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300 mg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。		

<p>効能又は効果</p>	<p>① 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法          ② <i>BRCA</i> 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          ③ 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          ④ がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌          ⑤ <i>BRCA</i> 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          ⑥ <i>BRCA</i> 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</p>
<p>承認条件</p>	<p>1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。          2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（上記効能又は効果の①）</p>
<p>備考</p>	<p>「がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌」の効能・効果追加（承認年月日：2018年7月2日）          「<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」の効能・効果追加（承認年月日：2019年6月18日）          「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」、「<i>BRCA</i> 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」及び「<i>BRCA</i> 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」の効能・効果追加（承認年月日：2020年12月25日）</p>

<p>変更の履歴</p>
<p>前回提出日：  <u>2021年3月3日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>「2 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後臨床試験「<u>SOLO2 試験</u>」を削除</li> <li>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の製造販売後臨床試験「<u>SOLO2 試験</u>」における「<u>実施状況</u>」及び「<u>報告書の作成予定日</u>」の変更</li> </ol>
<p>変更理由：          1.2 <u>製造販売後臨床試験「SOLO2 試験」の終了に伴う変更</u></p>

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク																																									
骨髄抑制																																									
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、本剤投与群の骨髄抑制の有害事象発現率が対照群と比較して高かったため、「重要な特定されたリスク」とした。 各臨床試験における骨髄抑制の有害事象発現状況（CTCAE グレード3以上）は以下のとおりである。</p> <p>BRCA 遺伝子変異を有する白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、SOLO2 試験）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤投与群 (n=195)</th> <th>プラセボ投与群 (n=99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>19.5% (38 例)</td> <td>2.0% (2 例)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）</td> <td>5.1% (10 例)</td> <td>4.0% (4 例)</td> </tr> <tr> <td>発熱性好中球減少症</td> <td>0.5% (1 例)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>1.0% (2 例)</td> <td>1.0% (1 例)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>2.6% (5 例)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少症</td> <td>0.5% (1 例)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第 II 相試験（以下、19 試験）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤投与群 (n=136)</th> <th>プラセボ投与群 (n=128)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>7.3% (10 例)</td> <td>0.8% (1 例)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）</td> <td>3.7% (5 例)</td> <td>1.6% (2 例)</td> </tr> <tr> <td>発熱性好中球減少症</td> <td>0</td> <td>0.8% (1 例)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>0.7% (1 例)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>2.2% (3 例)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>				本剤投与群 (n=195)	プラセボ投与群 (n=99)	貧血	19.5% (38 例)	2.0% (2 例)	好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	5.1% (10 例)	4.0% (4 例)	発熱性好中球減少症	0.5% (1 例)	0	血小板減少症	1.0% (2 例)	1.0% (1 例)	白血球減少症	2.6% (5 例)	0	リンパ球減少症	0.5% (1 例)	0		本剤投与群 (n=136)	プラセボ投与群 (n=128)	貧血	7.3% (10 例)	0.8% (1 例)	好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	3.7% (5 例)	1.6% (2 例)	発熱性好中球減少症	0	0.8% (1 例)	血小板減少症	0.7% (1 例)	0	白血球減少症	2.2% (3 例)	0
	本剤投与群 (n=195)	プラセボ投与群 (n=99)																																							
貧血	19.5% (38 例)	2.0% (2 例)																																							
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	5.1% (10 例)	4.0% (4 例)																																							
発熱性好中球減少症	0.5% (1 例)	0																																							
血小板減少症	1.0% (2 例)	1.0% (1 例)																																							
白血球減少症	2.6% (5 例)	0																																							
リンパ球減少症	0.5% (1 例)	0																																							
	本剤投与群 (n=136)	プラセボ投与群 (n=128)																																							
貧血	7.3% (10 例)	0.8% (1 例)																																							
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	3.7% (5 例)	1.6% (2 例)																																							
発熱性好中球減少症	0	0.8% (1 例)																																							
血小板減少症	0.7% (1 例)	0																																							
白血球減少症	2.2% (3 例)	0																																							

BRCA 遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、SOLO1 試験）

	本剤投与群 (n=260)	プラセボ投与群 (n=130)
貧血	21.5% (56 例)	1.5% (2 例)
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	8.5% (22 例)	4.6% (6 例)
発熱性好中球減少症	0.8% (2 例)	0
血小板減少症	0.8% (2 例)	1.5% (2 例)
白血球減少症	3.1% (8 例)	0
リンパ球減少症	1.5% (4 例)	0.8% (1 例)

新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブによる初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、PAOLA-1 試験）

	本剤／ベバシズマブ投与群 (n=535)	プラセボ／ベバシズマブ投与群 (n=267)
貧血	17.4% (93 例)	0.4% (1 例)
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	6.4% (34 例)	3.0% (8 例)
発熱性好中球減少症	0.7% (4 例)	0
血小板減少症	1.9% (10 例)	0.4% (1 例)
白血球減少症	1.9% (10 例)	1.5% (4 例)
リンパ球減少症	7.1% (38 例)	1.1% (3 例)

生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ HER2 陰性であり、がん化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、OlympiAD 試験）

	本剤投与群 (n=205)	化学療法群 <sup>1)</sup> (n=91)
貧血	16.1% (33 例)	4.4% (4 例)
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	9.3% (19 例)	26.4% (24 例)
発熱性好中球減少症	0	3.3% (3 例)
血小板減少症	3.9% (8 例)	2.2% (2 例)
白血球減少症	5.4% (11 例)	13.2% (12 例)
リンパ球減少症	2.0% (4 例)	1.1% (1 例)

1) カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択

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の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、PROfound 試験）

	本剤投与群 (n=256)	NHA 群 <sup>2)</sup> (n=130)
貧血	21.5% (55 例)	5.4% (7 例)
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	5.9% (15 例)	0.8% (1 例)
発熱性好中球減少症	0.4% (1 例)	0.8% (1 例)
血小板減少症	4.3% (11 例)	0
白血球減少症	1.6% (4 例)	0
リンパ球減少症	1.6% (4 例)	0

2) NHA:エンザルタミド又はアビラテロン酢酸エステル

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後に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を対象とした海外第 III 相試験（以下、POLO 試験）

	本剤投与群 (n=91)	プラセボ投与群 (n=60)
貧血	11.0% (10 例)	3.3% (2 例)
好中球減少症（発熱性好中球減少症含む）	4.4% (4 例)	3.3% (2 例)
発熱性好中球減少症	0	1.7% (1 例)
血小板減少症	3.3% (3 例)	0
白血球減少症	1.1% (1 例)	0
リンパ球減少症	1.1% (1 例)	0

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  - 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査
  - がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査
  - *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の患者を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の実臨床下における発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。

**【選択理由】**

副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。

**間質性肺疾患**

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、本剤投与群に間質性肺疾患が認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な症例も含まれたため、「重要な特定されたリスク」とした。

各臨床試験における間質性肺疾患の有害事象発現状況（全体及びCTCAEグレード3以上）は以下のとおりである。

**SOLO2 試験**

	本剤投与群 (n=195)		プラセボ投与群 (n=99)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	1.5% (3例)	0	0	0

**19 試験**

	本剤投与群 (n=136)		プラセボ投与群 (n=128)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	0.7% (1例)	0	0.8% (1例)	0

**SOLO1 試験**

	本剤投与群 (n=260)		プラセボ投与群 (n=130)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	1.9% (5例)	0.4% (1例)	0	0

**PAOLA-1 試験**

	本剤／ペバシズマブ投与群 (n=535)		プラセボ／ペバシズマブ投与群 (n=267)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	1.1% (6例)	0	0	0

### OlympiAD 試験

	本剤投与群 (n=205)		化学療法群 <sup>1)</sup> (n=91)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	0	0	0	0

1) カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択

### PROfound 試験

	本剤投与群 (n=256)		NHA 群 <sup>2)</sup> (n=130)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	2.0% (5例)	0.8% (2例)	1.5% (2例)	0

2) NHA:エンザルタミド又はアピラテロン酢酸エステル

### POLO 試験

	本剤投与群 (n=91)		プラセボ投与群 (n=60)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	1.1% (1例)	0	0	0

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例が死亡に至っている（2020年6月15日時点）。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  - 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査
  - *BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱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の患者を対象とした一般使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後の使用実態下において広く情報を収集し、当該副作用の実臨床下における発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。

## 重要な潜在的リスク

### 二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

相同組換え修復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）の発現に寄与する可能性があるため、「重要な潜在的リスク」とした。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ている。

各臨床試験における骨髄異形成症候群（MDS）／急性骨髄性白血病（AML）及び MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍の有害事象の発現状況は以下のとおりである。

#### SOLO2 試験

	本剤投与群 (n=195)	プラセボ投与群 (n=99)
MDS/AML	2.1% (4 例)	4.0% (4 例)
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	0.5% (1 例)	1.0% (1 例)

#### 19 試験

	本剤投与群 (n=136)	プラセボ投与群 (n=128)
MDS/AML	1.5% (2 例)	0.8% (1 例)
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	2.9% (4 例)	0.8% (1 例)

#### SOLO1 試験

	本剤投与群 (n=260)	プラセボ投与群 (n=130)
MDS/AML	1.2% (3 例)	0
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	1.9% (5 例)	2.3% (3 例)

#### PAOLA-1 試験

	本剤／ペバシズマブ投与群 (n=535)	プラセボ／ペバシズマブ投与群 (n=267)
MDS/AML	0.7% (4 例)	0.4% (1 例)
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	1.1% (6 例)	1.1% (3 例)

### OlympiAD 試験

	本剤投与群 (n=205)	化学療法群 <sup>1)</sup> (n=91)
MDS/AML	0	0
MDS/AML を除く二次性 悪性腫瘍	0.5% (1例)	0

1) カペシタビン、エリブリン、又はビノレルビンのいずれかの化学療法を医師が選択

### PROfound 試験

	本剤投与群 (n=256)	NHA 群 <sup>2)</sup> (n=130)
MDS/AML	0	0
MDS/AML を除く二次性 悪性腫瘍	0.4% (1例)	1.5% (2例)

2) NHA:エンザルタミド又はアピラテロン酢酸エステル

### POLO 試験

	本剤投与群 (n=91)	プラセボ投与群 (n=60)
MDS/AML	0	0
MDS/AML を除く二次性 悪性腫瘍	0	0

国内外の製造販売後において、MDS/AML は 167 例、MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍が 25 例報告されている (2020 年 6 月 15 日時点)。

本剤の治療用量の単独投与併合データ<sup>※</sup>における MDS/AML の発現が 1.0% (28/2901 例) に認められた。このうち 18 例が、MDS/AML が主要死因又は二次的死亡の死亡例として報告された。

なお、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 *BRCA* 遺伝子変異、白金製剤を含む化学療法の複数サイクルによる前治療歴、DNA 傷害剤による前治療歴を有していた。

注) 本邦未承認のカプセル剤を含む

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  - 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査
  - *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の患者を対象とした一般使用成績調査

#### 【選択理由】

本剤との関連性は明確ではないことから、使用成績調査及び本剤の使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集し、これらの情報により新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全対策の実施を検討するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 二次性悪性腫瘍の発現状況を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>
<b>胚・胎児毒性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： ラットを用いた生殖発生毒性試験において、雌雄の受胎能への影響はみられなかったが、雌への交配前後の投与により胚・胎児生存率の低下が認められていること、また器官形成期におけるオラパリブの投与により、母体に毒性をもたらさない投与量で胚・胎児生存率の低下及び胎児奇形の誘発が認められていることから「重要な潜在的リスク」とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>◦ <i>BRCA</i> 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の患者を対象とした一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後において、妊婦に使用された場合に、妊婦及び胎児に対する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.4 生殖能を有する者」の項に記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 胚・胎児毒性に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>
<b>腎機能障害患者への投与</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 腎機能障害を有する固形癌患者を対象とした薬物動態試験（試験 D0816C00006）において、腎機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量の増加が認められ、腎機能障害の重症度に伴い有害事象の発現率が増加する可能性が示唆されたため、「重要な潜在的リスク」とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査</li> <li>◦ <i>BRCA</i> 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の患者を対象とした一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>【選択理由】</b> 腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性に関する情報を集積し、検討するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「16. 薬物動態」の項に記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 腎機能障害を有する患者に本剤を投与した際の臨床試験結果及び投与時に注意すべき事項を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>

<b>重要な不足情報</b>
該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常 of 医薬品安全性監視活動</b>
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>
<b>追加 of 医薬品安全性監視活動</b>
<b>白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巢癌患者を対象とした使用成績調査</b>
<p><b>【安全性検討事項】</b> 骨髄抑制、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性、腎機能障害患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 本調査は使用実態下での投与における安全性及び有効性に関して、以下の事項を確認するために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における副作用発現状況の把握</li> <li>• 安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因</li> <li>• 使用上の注意から予測できない副作用</li> </ul>

	<p><b>【実施計画】</b></p> <p>300 例を調査予定症例数と設定し、収集した症例の解析結果を踏まえ、さらに症例を追加して調査実施が必要かどうかを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>調査予定症例数：300 例（安全性解析対象症例として）</li> <li>登録期間*：発売日～承認条件解除まで 2018 年 7 月 31 日までに処方を開始した全症例について、調査票を回収する。 (2018 年 8 月 1 日以降に処方を開始した症例については、全例調査の承認条件が解除されるまでの間、患者登録は継続し、必要に応じて調査票を回収できる体制を維持する。)</li> <li>調査期間*：発売日～2 年半を予定</li> <li>実施方法：中央登録方式にて全例調査として開始する。 * 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者の一部を対象とした倫理的無償供給の期間（承認取得日から薬価収載まで）を含む。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>調査予定症例数：本調査予定症例数の 300 例は、発現率が 1%の副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出が可能な症例数として設定した。 本調査の安全性検討事項である「骨髄抑制」及び「間質性肺疾患」に関連する有害事象の SOLO2 試験における発現状況が、貧血：43.6%、好中球減少症：19.5%、血小板減少症：13.8%、白血球減少症：15.9%、リンパ球減少症：1.0%、間質性肺疾患：1.5%であったことから、これらの事象について必要な情報を収集し観察することが可能になると考える。また、300 例を収集することで、発現率が 0.5%の副作用を 1 例以上観察できる確率は 77.8%である。</li> <li>観察期間：本調査の安全性検討事項に設定している事象の多くは、SOLO2 試験、19 試験において本剤投与開始から 1 年以内に発現していた。また、グレード 3 以上の事象についても同様に多くが本剤投与開始から 1 年以内に発現していたことから、本調査の観察期間を 1 年間で設定することで、本調査の安全性検討事項に設定している事象の発現状況が適切に把握できると考える。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。</li> <li>最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな安全性検討事項の有無の検討</li> <li>新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否</li> <li>現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否</li> </ul>
	<p>がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査</p>
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>骨髄抑制</p>

**【目的】**

市販後の使用実態下で、がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において骨髄抑制の副作用発現状況を把握する。

**【実施計画】**

- 調査予定症例数：90 例（安全性解析対象症例として）
- 登録期間：製造販売承認日～2 年
- 調査期間：製造販売承認日～4 年
- 実施方法：中央登録方式

**【実施計画の根拠】**

- 調査予定症例数：乳癌患者における白血球数減少の有害事象発現率が卵巣癌患者に比べて 10%以上高かったことから、本調査の対象患者における白血球減少の真の発現率が 22.4%（*OlympiAD* 試験における白血球減少の副作用発現率）であると仮定し、発現率の 95%信頼区間の幅が 20%より小さくなる確率を 90%以上とするための必要症例数として本調査の予定症例数を 90 例と設定した。これにより、本調査の対象患者における白血球減少の副作用発現率の推定精度を、90%以上の確率で±10%以内とすることができ、卵巣癌患者との当該事象の発現率と比べ、本調査においても発現率が 10%以上高いかどうかを確認することができる。

なお、90 例の調査を実施することで、発現率 22.9%の好中球減少については発現率の 95%信頼区間の幅が 20%より小さくなる確率を 90%以上とすることが可能であり、発現率 32.7%の貧血については発現率の 95%信頼区間の幅が 22%より小さくなる確率を 90%以上とすることが可能である。また、発現率 9.3%の血小板減少については、発現率の 95%信頼区間の幅が 16%より小さくなる確率を 90%以上とすることが可能である。発現率 4.9%のリンパ球減少については 98.9%の確率で少なくとも 1 例以上検出することが可能である。

- 観察期間：本調査の安全性検討事項に設定している骨髄抑制の多くは、*OlympiAD* 試験において、本剤投与開始から 1 年以内に発現していた。また、グレード 3 以上の事象についても同様に、多くが本剤投与開始から 1 年以内に発現していたことから、本調査の観察期間を 1 年間と設定することで、本調査の安全性検討事項に設定している事象の発現状況が適切に把握できると考える。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- 最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で報告書を作成、提出する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 本調査の計画内容の変更要否
- 本調査の安全性検討事項（骨髄抑制）に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否

***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の患者を対象とした一般使用成績調査**

**【安全性検討事項】**

骨髄抑制、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性、腎機能障害患者への投与

#### 【目的】

使用実態下における *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の患者での安全性検討事項\*に関連する有害事象の発現状況を収集、把握する。

\*：骨髄抑制、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性

#### 【実施計画】

- 調査予定症例数：110 例（安全性解析対象症例として）
- 登録期間：効能・効果の一部変更承認日（2020 年 12 月 25 日）～2023 年 12 月（調査予定症例数に到達するための登録期間として約 3 年を予定）  
ただし、登録症例数が調査予定症例数に達した時点で登録受付を終了する予定である。
- 調査期間（調査票固定までの期間）：効能・効果の一部変更承認日（2020 年 12 月 25 日）～2025 年 9 月（約 4 年 9 ヶ月を予定）
- 実施方法：連続調査方式  
なお、本調査の契約締結前であっても効能・効果の一部変更承認日（2020 年 12 月 25 日）以降に本剤を初めて投与した症例は登録対象とし、契約施設における最初の登録症例以降の全症例を登録する。

#### 【実施計画の根拠】

- 調査予定症例数：「骨髄抑制」に関する有害事象のうち最も有害事象発現率の高い貧血の真の発現率が 30%である（治癒切除不能な膵癌 POLO 試験における貧血の発現率と同等）と仮定し、発現率の 95%信頼区間の上限及び下限が点推定値から $\pm 10\%$ 以内となる確率を 95%以上とするための必要症例数は 105 例である。また、これまでの主な臨床試験を含めて検討したところ、「間質性肺疾患」に関する有害事象発現率は 0.7～2.0%であり、日本の膵癌患者においてこれらの試験と同等に 1.5%程度で発現すると仮定した場合、「間質性肺疾患」の有害事象を 80%以上の確率で少なくとも 1 例収集するための必要症例数は 107 例である。よって、調査予定症例数を 110 例と設定した。
- 観察期間：本調査の安全性検討事項に設定している事象の多くは、治癒切除不能な膵癌 POLO 試験及び他の主な臨床試験において本剤投与開始から 1 年以内に発現していたことから、本調査の観察期間を 1 年間と設定することで、本調査の安全性検討事項に設定している事象の発現状況が適切に把握できると考える。

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- 中間報告書作成時：安全性解析対象症例として 50 例以上の観察期間終了時または投与中止時の調査票データ固定が終了した時点で中間報告書を作成、提出する。
- 最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

#### 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否
- 新たな安全性検討事項の有無も含めた、計画内容の変更要否
- 新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否

**BRCA 遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者を対象とした製造販売後臨床試験 [試験 D0818C00001、SOLO1 試験]**

BRCA 遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者を対象とした国際共同第 III 相試験を「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験に切り替え、試験を継続する。

**【目的】**

BRCA 遺伝子変異陽性で、新たに進行卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法後の患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する。

**【実施計画】**

実施期間：「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」の承認取得日～2024 年 3 月予定

目標症例数：「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」の承認取得日の時点で試験継続中の患者数（国内症例：12 例）

**【実施計画の根拠】**

予後情報を追跡する被験者における有効性、安全性を確認するため。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 安全性定期報告時
- 報告書作成時（試験終了後）

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

### 4 リスク最小化計画の概要

**通常のリスク最小化活動**

通常のリスク最小化活動の概要：  
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供

**追加のリスク最小化活動**

該当なし

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした市販直後調査	該当なし	販売開始6カ月後	終了	作成済（2018年12月提出）
がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした市販直後調査	該当なし	承認6カ月後	終了	作成済（2019年2月提出）
白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした使用成績調査	300例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時 調査終了後（2021年3月予定）
がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした使用成績調査	90例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時 調査開始5年後 （2023年3月予定）
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の患者を対象とした一般使用成績調査	110例	安全性定期報告時 中間報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時 調査開始5年後を 予定 調査開始6年半後 を予定
BRCA遺伝子変異を有する白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨床試験〔試験D0816L00006〕	10例	安全性定期報告時 報告書作成時	終了	作成済（2019年3月提出）
BRCA遺伝子変異を有する白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後臨	本剤の投与継続例（国内症例1例）	安全性定期報告時 報告書作成時	終了	作成済（2021年3月提出）

床試験 [試験 D0816C00002、 SOLO2 試験]				
<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性 で、新たに進行卵巣癌と 診断され、白金系抗悪性 腫瘍剤を含む初回化学療 法後の患者を対象とした 製造販売後臨床試験 [試 験 D0818C00001、SOLO1 試験]	試験継続例 (国内症例 12 例)	安全性定期報告時 報告書作成時	実施中	試験終了後 (2024 年 3 月予 定)
生殖細胞系列の <i>BRCA</i> 遺 伝子変異 (病的変異又は 病的変異疑い) 陽性かつ HER2 陰性であり、がん 化学療法歴のある手術不 能又は再発乳癌患者を対 象とした製造販売後臨床 試験 [試験 D0819C00003、 OlympiAD 試験]	試験継続例 (国内症例 11 例)	安全性定期報告時 報告書作成時	終了	作成済 (2020 年 9 月提出)

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例 数/目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

## 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者 を対象とした市販直後調査による情報提供	販売開始 6 カ月後	終了
がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性 かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 を対象とした市販直後調査による情報提供	承認 6 カ月後	終了