

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

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
提出年月日		令和 7 年 3 月 27 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	なし
間質性肺疾患	胚・胎児毒性	
静脈血栓塞栓症	腎機能障害患者への投与	
感染症		
赤芽球癆(デュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時)		
溶血性貧血(デュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時)		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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
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
BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術後薬物療法を対象とした一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成、配布(デュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時)
患者向け資材の作成、配布(デュルバルマブ(遺伝子組換え)併用時)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

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 10年 ⑥ 2020年12月25日～2026年1月18日（①の残余期間） ⑦ 10年 ⑧ 2024年11月22日～2026年1月18日（①の残余期間）	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	<p>〈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腭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>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> <p>〈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〉</p> <p>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>		

	<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、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300 mg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。</p> <p>〈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300 mgを1日2回、経口投与する。他の薬剤と併用する場合は、アビ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。</p> <p>〈ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法後の維持療法〉 デュルバルマブ (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>
<p>効能又は効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 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 ③ 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 ④ 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 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 ⑥ 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 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 ⑧ ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え) を含む化学療法後の維持療法
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<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」の効能・効果追加 (承認年月日: 2018年7月2日)</p> <p>「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」の効能・効果追加 (承認年月日: 2019年6月18日)</p> <p>「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」及び「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」の効能・効果追加 (承認年月日: 2020年12月25日)</p> <p>「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」の効能・効果追加 (承認年月日: 2022年8月24日)</p> <p>「ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え) 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: 2024年11月22日)</p>

変更の履歴
前回提出日： 2024年11月22日
変更内容の概要： 1 「医療従事者向け資材」を改訂（軽微変更）
変更理由： 1 イミフィンジ点滴静注の「限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」の承認事項一部変更承認のため

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割合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>データカットオフ：2016年9月19日</p> <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> <tr> <td>リンパ球減少症</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>データカットオフ：2016年5月9日</p> <p>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）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤投与群 (n=260)</th> <th>プラセボ投与群 (n=130)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>貧血</td> <td>21.5% (56 例)</td> <td>1.5% (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>8.5% (22 例)</td> <td>4.6% (6 例)</td> </tr> <tr> <td>発熱性好中球減少症</td> <td>0.8% (2 例)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>0.8% (2 例)</td> <td>1.5% (2 例)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>3.1% (8 例)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少症</td> <td>1.5% (4 例)</td> <td>0.8% (1 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>データカットオフ：2018年5月17日</p>				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	リンパ球減少症	0	0		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)
	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																																																															
リンパ球減少症	0	0																																																															
	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ペ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／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)
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)

データカットオフ：2019 年 3 月 22 日

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 ¹⁾ (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

データカットオフ：2016 年 12 月 9 日

術前又は術後化学療法歴のある生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、OlympiA 試験）

	本剤投与群 (n=911)	プラセボ投与群 (n=904)
貧血	8.7% (79 例)	0.3% (3 例)
好中球減少症 (発熱性好中球減少症含む)	5.3% (48 例)	0.8% (7 例)
発熱性好中球減少症	0.7% (6 例)	0
血小板減少症	0.2% (2 例)	0.1% (1 例)
白血球減少症	3.0% (27 例)	0.3% (3 例)
リンパ球減少症	1.3% (12 例)	0

データカットオフ：2021 年 7 月 12 日

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 ²⁾ (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

データカットオフ：2019年6月4日

転移性去勢抵抗性となった後に化学療法及び新規ホルモン剤による治療歴のない転移性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、PROpel 試験）

	本剤／アビラテロン投与群 (n=398)	プラセボ／アビラテロン 投与群 (n=396)
貧血	15.1% (60 例)	3.3% (13 例)
好中球減少症 (発熱性好中球減少症含む)	3.8% (15 例)	1.8% (7 例)
発熱性好中球減少症	1.0% (4 例)	0.8% (3 例)
血小板減少症	0.8% (3 例)	0.3% (1 例)
白血球減少症	2.5% (10 例)	0.3% (1 例)
リンパ球減少症	5.0% (20 例)	1.8% (7 例)

データカットオフ：2021年7月30日

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

データカットオフ：2019年1月15日

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する無作為化二重盲検プラセボ対象多施設共同第Ⅲ相試験³⁾（以下、DUO-E試験）：維持療法期

	本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群 ⁴⁾ (n=192)	化学療法／デュルバルマブ投与群 ⁵⁾ (n=183)	化学療法群 ⁶⁾ (n=169)
貧血	18.8% (36例)	0	0.6% (1例)
好中球減少症 (発熱性好中球減少症含む)	6.3% (12例)	0.5% (1例)	0.6% (1例)
発熱性好中球減少症	1.0% (2例)	0	0
血小板減少症	0.5% (1例)	0.5% (1例)	0
白血球減少症	1.0% (2例)	0.5% (1例)	0
リンパ球減少症	2.1% (4例)	1.1% (2例)	0

3)一次治療としてのカルボプラチン+パクリタキセルとデュルバルマブの併用療法及びその後のオラパリブ併用又は非併用下でのデュルバルマブ維持療法

4)本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

5)化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

6)化学療法群：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

データカットオフ：2023年4月12日

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
 - **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
 - **BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術後薬物療法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、電子添文の「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

データカットオフ：2016年9月19日

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

データカットオフ：2016年5月9日

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

データカットオフ：2018年5月17日

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

データカットオフ：2019年3月22日

OlympiAD 試験

	本剤投与群 (n=205)		化学療法群 ¹⁾ (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) カベシタビン、エリブリン、又はビノレルビン

データカットオフ：2016年12月9日

OlympiA 試験

	本剤投与群 (n=911)		プラセボ投与群 (n=904)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	1.0% (9例)	0	1.2% (11例)	0

データカットオフ：2021年7月12日

PROfound 試験

	本剤投与群 (n=256)		NHA 群 ²⁾ (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

データカットオフ：2019年6月4日

PROpel 試験

	本剤／アビラテロン投与群 (n=398)		プラセボ／アビラテロン投与群 (n=396)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	0.8% (3例)	0.8% (3例)	0.8% (3例)	0.3% (1例)

データカットオフ：2021年7月30日

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

データカットオフ：2019年1月15日

DUO-E 試験：維持療法期

	本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群 ³⁾ (n=192)		化学療法／デュルバルマブ投与群 ⁴⁾ (n=183)		化学療法群 ⁵⁾ (n=169)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
間質性肺疾患	4.2% (8例)	1.6% (3例)	1.6% (3例)	1.1% (2例)	0	0

3)本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

4)化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

5)化学療法群：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

データカットオフ：2023年4月12日

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
 - *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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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。

静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

PROpel 試験等において、静脈血栓塞栓症の有害事象発現割合が対照群と比較して本剤投与群

で高く、また上記試験を含む臨床試験において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静脈血栓塞栓症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
肺塞栓症	2.1% (4例)	1.0% (2例)	0	0
深部静脈血栓症	2.1% (4例)	1.5% (3例)	1.0% (1例)	1.0% (1例)

データカットオフ: 2020年2月3日

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
肺塞栓症	0.7% (1例)	0.7% (1例)	0	0
深部静脈血栓症	0.7% (1例)	0	0.8% (1例)	0.8% (1例)

データカットオフ: 2016年5月9日

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
肺塞栓症	1.5% (4例)	0.8% (2例)	0.8% (1例)	0
深部静脈血栓症	0.4% (1例)	0	0	0

データカットオフ: 2020年3月5日

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
肺塞栓症	1.3% (7例)	1.3% (7例)	0.4% (1例)	0.4% (1例)
深部静脈血栓症	0.9% (5例)	0.2% (1例)	0.4% (1例)	0

データカットオフ: 2020年3月22日

OlympiAD 試験

	本剤投与群 (n=205)		化学療法群 ¹⁾ (n=91)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
肺塞栓症	1.0% (2例)	1.0% (2例)	1.1% (1例)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0

1) カベシタビン、エリブリン、又はビノレルビン

データカットオフ: 2017年9月25日

OlympiA 試験

	本剤投与群 (n=911)		プラセボ投与群 (n=904)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
肺塞栓症	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0

データカットオフ: 2021年7月12日

PROfound 試験

	本剤投与群 (n=256)		NHA 群 ²⁾ (n=130)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
肺塞栓症	4.7% (12例)	2.7% (7例)	0.8% (1例)	0.8% (1例)
深部静脈血栓症	1.6% (4例)	0	1.5% (2例)	0.8% (1例)

2) NHA:エンザルタミド又はアピラテロン

データカットオフ: 2020年3月20日

PROpel 試験

	本剤/アピラテロン投与群 (n=398)		プラセボ/アピラテロン投与群 (n=396)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
肺塞栓症	6.5% (26例)	6.5% (26例)	1.8% (7例)	1.8% (7例)
深部静脈血栓症	1.8% (7例)	0.3% (1例)	0.8% (3例)	0

データカットオフ: 2021年7月30日

POLO 試験

	本剤投与群 (n=90)		プラセボ投与群 (n=61)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
肺塞栓症	2.2% (2例)	1.1% (1例)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1.6% (1例)	1.6% (1例)

データカットオフ: 2020年7月21日

DUO-E 試験: 維持療法期

	本剤/化学療法/ デュルバルマブ投与群 ³⁾ (n=192)		化学療法/デュルバルマブ 投与群 ⁴⁾ (n=183)		化学療法群 ⁵⁾ (n=169)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
肺塞栓症	2.1% (4例)	1.0% (2例)	1.6% (3例)	0.5% (1例)	0	0
深部静脈血栓症	1.6% (3例)	0.5% (1例)	0.5% (1例)	0	0	0

3) 本剤/化学療法/デュルバルマブ投与群: 化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

4) 化学療法/デュルバルマブ投与群: 化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

5) 化学療法群: 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

データカットオフ: 2023年4月12日

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

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、電子添文の「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。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

PROpel 試験において、Grade3 以上及び重篤な感染症の有害事象発現割合が対照群と比較して本剤投与群で高く、また、上記試験を含む臨床試験において、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感染症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
感染症*	59.5% (116 例)	5.1% (10 例)	40.4% (40 例)	1.0% (1 例)
肺炎	4.6% (9 例)	0.5% (1 例)	0	0

データカットオフ：2020 年 2 月 3 日

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
感染症*	52.9% (72 例)	2.9% (4 例)	36.7% (47 例)	0.8% (1 例)
肺炎	2.9% (4 例)	1.5% (2 例)	0	0

データカットオフ：2016 年 5 月 9 日

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
感染症*	56.9% (148 例)	3.1% (8 例)	51.5% (67 例)	3.1% (4 例)
肺炎	2.3% (6 例)	0	3.8% (5 例)	0.8% (1 例)

データカットオフ：2020 年 3 月 5 日

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
感染症*	43.9% (235 例)	5.8% (31 例)	44.9% (120 例)	6.4% (17 例)
肺炎	1.5% (8 例)	0.6% (3 例)	1.9% (5 例)	0.7% (2 例)

データカットオフ：2020 年 3 月 22 日

OlympiAD 試験

	本剤投与群 (n=205)		化学療法群 ¹⁾ (n=91)	
	全体	グレード 3 以上	全体	グレード 3 以上
感染症*	40.5% (83 例)	3.9% (8 例)	30.8% (28 例)	3.3% (3 例)
肺炎	1.5% (3 例)	0	0	0

1) カベシタビン、エリブリン、又はビノレルビン

データカットオフ：2017年9月25日

OlympiA 試験

	本剤投与群 (n=911)		プラセボ投与群 (n=904)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
感染症*	31.4% (286例)	2.3% (21例)	33.8% (306例)	2.0% (18例)
肺炎	0.5% (5例)	0.1% (1例)	0.3% (3例)	0.1% (1例)

データカットオフ: 2021年7月12日

PROfound 試験

	本剤投与群 (n=256)		NHA 群 ²⁾ (n=130)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
感染症*	31.6% (81例)	7.8% (20例)	25.4% (33例)	8.5% (11例)
肺炎	5.1% (13例)	3.1% (8例)	3.1% (4例)	2.3% (3例)

2) NHA:エンザルタミド又はアビラテロン

データカットオフ: 2020年3月20日

PROpel 試験

	本剤/アビラテロン投与群 (n=398)		プラセボ/アビラテロン投与群 (n=396)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
感染症*	43.5% (173例)	11.8% (47例)	36.9% (146例)	8.8% (35例)
肺炎	4.0% (16例)	1.8% (7例)	2.5% (10例)	0.8% (3例)

データカットオフ: 2021年7月30日

POLO 試験

	本剤投与群 (n=90)		プラセボ投与群 (n=61)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
感染症*	43.3% (39例)	6.7% (6例)	23.0% (14例)	1.6% (1例)
肺炎	4.4% (4例)	1.1% (1例)	0	0

データカットオフ: 2020年7月21日

DUO-E 試験: 維持療法期

	本剤/化学療法/ デュルバルマブ投与群 ³⁾ (n=192)		化学療法/デュルバルマブ 投与群 ⁴⁾ (n=183)		化学療法群 ⁵⁾ (n=169)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
感染症*	45.3% (87例)	7.8% (15例)	32.2% (59例)	2.7% (5例)	36.1% (61例)	5.9% (10例)
肺炎	1.6% (3例)	0.5% (1例)	0	0	0.6% (1例)	0.6% (1例)

3) 本剤/化学療法/デュルバルマブ投与群: 化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

4) 化学療法/デュルバルマブ投与群: 化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

5) 化学療法群: 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

データカットオフ: 2023年4月12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」

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

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、電子添文の「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。

赤芽球癆（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤とデュルバルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された臨床試験において、本剤とデュルバルマブとの併用投与により発現した可能性が考えられる重篤な赤芽球癆の症例が認められたため、「重要な特定されたリスク」とした。

DUO-E 試験：維持療法期

	本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群 ¹⁾ (n=192)		化学療法／デュルバルマブ投与群 ²⁾ (n=183)		化学療法群 ³⁾ (n=169)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
赤芽球癆	1.6% (3例)	1.6% (3例)	0	0	0	0

1)本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

2)化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

3)化学療法群：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

データカットオフ：2023年4月12日

DUO-E 試験を含む国内外の臨床試験において、医師の評価により本剤又はデュルバルマブ（遺伝子組換え）との因果関係が否定できない、デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の重篤な赤芽球癆が6例認められている（2024年4月5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

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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1 医療従事者向け資材（イミフィンジ・イジユド適正使用ガイド）に本剤とデュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の当該リスクに関する情報を追加し、デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用時に配布する
 - 2 患者向け資材（イミフィンジの治療を受けられる方へ）に本剤とデュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の当該リスクに関する情報を追加し、デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用時に配布する

【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。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

溶血性貧血（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤とデュルバルマブ（遺伝子組換え）が併用投与された臨床試験において、本剤とデュルバルマブとの併用投与により発現した可能性が考えられる重篤な自己免疫性溶血性貧血の症例が認められたため、「重要な特定されたリスク」とした。

DUO-E 試験：維持療法期

	本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群 ¹⁾ (n=192)		化学療法／デュルバルマブ投与群 ²⁾ (n=183)		化学療法群 ³⁾ (n=169)	
	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
溶血性貧血 ⁴⁾	1.6% (3例)	1.6% (3例)	0	0	0	0

1)本剤／化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

2)化学療法／デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

3)化学療法群：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

4)溶血性貧血：MedDRA 基本語 溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血

データカットオフ：2023年4月12日

DUO-E 試験を含む国内外の臨床試験において、医師の評価により本剤又はデュルバルマブ（遺伝子組換え）との因果関係が否定できない、デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の重篤な溶血性貧血⁵⁾が7例認められている（2024年4月5日時点）。

5)MedDRA 基本語「溶血性貧血」の患者については、クームス試験が陽性であるとの情報が得られている患者

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

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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1 医療従事者向け資材（イミフィンジ・イジウド適正使用ガイド）に本剤とデュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の当該リスクに関する情報を追加し、デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用時に配布する
 - 2 患者向け資材（イミフィンジの治療を受けられる方へ）に本剤とデュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の当該リスクに関する情報を追加し、デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用時に配布する

【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。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

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	PFS 解析時	2.1% (4 例)	4.0% (4 例)
	OS 解析時 (5 年間追跡)	8.2% (16 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)

データカットオフ：2016 年 9 月 19 日

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)

データカットオフ：2016 年 5 月 9 日

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)

データカットオフ：2018 年 5 月 17 日

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)

データカットオフ：2019 年 3 月 22 日

OlympiAD 試験

		本剤投与群 (n=205)	化学療法群 ¹⁾ (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

データカットオフ：2016 年 12 月 9 日

OlympiA 試験

	本剤投与群 (n=911)	プラセボ投与群 (n=904)
MDS/AML	0.2% (2 例)	0.3% (3 例)
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	2.2% (20 例)	3.9% (35 例)

データカットオフ：2021 年 7 月 12 日

PROfound 試験

	本剤投与群 (n=256)	NHA 群 ²⁾ (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

データカットオフ：2019 年 6 月 4 日

PROpel 試験

	本剤/アピラテロン投与群 (n=398)	プラセボ/アピラテロン 投与群 (n=396)
MDS/AML	0	0
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	3.0% (12 例)	2.5% (10 例)

データカットオフ：2021 年 7 月 30 日

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

データカットオフ：2019 年 1 月 15 日

DUO-E 試験：維持療法期

	本剤/化学療法/デュ ルバルマブ投与群 ³⁾ (n=192)	化学療法/デュ ルバルマブ投与群 ⁴⁾ (n=183)	化学療法群 ⁵⁾ (n=169)
MDS/AML	0	0	0
MDS/AML を除く二次性悪性腫瘍	0.5% (1 例)	1.1% (2 例)	1.2% (2 例)

3) 本剤/化学療法/デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブ及びオラパリブの維持療法

4) 化学療法/デュルバルマブ投与群：化学療法とデュルバルマブの併用療法の後、デュルバルマブの維持療法

5) 化学療法群：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

データカットオフ：2023 年 4 月 12 日

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^{注)}における MDS/AML の発現が 0.9% (40/4499 例) に認められた。このうち 21 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

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ◦ <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患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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>
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ◦ <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患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「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>【選択理由】</p> <p>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>
腎機能障害患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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割合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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ◦ <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患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「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>【選択理由】</p> <p>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>

重要な不足情報	
	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

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
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	
<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>*：骨髄抑制、間質性肺疾患、二次性悪性腫瘍、胚・胎児毒性</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>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。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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±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。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 	

	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>【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】</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"> 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
<p>BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術後薬物療法を対象とした一般使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>骨髄抑制</p> <p>【目的】</p> <p>市販後の使用実態下で、BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者に対する本剤による術後薬物療法における骨髄抑制の副作用発現状況を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査予定症例数：104 例（安全性解析対象症例として） 登録期間：2023 年 1 月～2025 年 3 月（2 年 3 カ月） ただし、予定登録症例数に達した時点で登録を終了する。 調査期間（調査票固定までの期間）：2023 年 1 月～2026 年 12 月（4 年） 観察期間：1 年間 実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：OlympiA 試験で認められた有害事象の大部分が CTCAE Grade 1 又は 2 であり、現時点で得られているデータから、本薬の日本人患者における安全性プロファイルは、外国人患者の安全性プロファイルと比較して概ね同様であると考えられるものの、OlympiA 試験において日本人集団で多く認められた貧血（43.8%）及び白血球数減少（32.8%）の副作用発現割合が外国人集団と比較して高かったことより、「骨髄抑制」を安全性検討事項として設定する。 調査予定症例数：本調査の対象患者における貧血の真の副作用発現割合が 43.8%（OlympiA 試験における日本人集団での貧血の副作用発現割合）であると仮定し、発現割合の Clopper-Pearson 法による正確な 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 104 例と設定した。安全性解析対象として 104 例を収集することで、本調査の安全性検討事項である貧血及び白血球数減少を含めた「骨髄抑制」に関連する副作用の発現状況について、貧血と同じ精度で評価することが可能となる。 観察期間：OlympiA 試験において、骨髄抑制は本剤投与開始から 1 年以内に発現していた症例が多かった。また、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に対する本剤の投与期間は 1 年間までとすると定められており、本調査の観察期間を 1 年間と設定することで、骨髄抑制に関する副作用の発現状況が適切に把握できると考える。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

	<ul style="list-style-type: none"> 最終報告書作成時：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（2027年の安全性定期報告時を予定）。 <p>【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】</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"> 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、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更要否
--	---

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： 電子添文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	
医療従事者向け資材の作成、配布（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）	
	<p>【安全性検討事項】 赤芽球癆（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）、溶血性貧血（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）</p> <p>【目的】 デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用時の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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（イミフィンジ・イジユド適正使用ガイド）にデュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の副作用の発現状況に関する情報を追加する。 MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>
患者向け資材の作成、配布（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）	
	<p>【安全性検討事項】 赤芽球癆（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）、溶血性貧血（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）</p>

<p>【目的】 患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材（イミフィンジの治療を受けられる方へ）にデュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時の副作用の症状等の情報を追加する。 納入施設に対し、患者への資材の提供・活用を依頼する。 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>

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	終了	作成済（2022 年 3 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使用成績調査	90 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	終了	作成済（2022 年 9 月提出）
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	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 作成済（2023 年 3 月提出）

療法の患者を対象とした一般使用成績調査				調査開始 6 年半後を予定
BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術後薬物療法を対象とした一般使用成績調査	104 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 (2027 年予定)

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		
電子添文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 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による情報提供	承認 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材の作成、配布（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成、配布（デュルバルマブ（遺伝子組換え）併用時）	安全性定期報告時	実施中