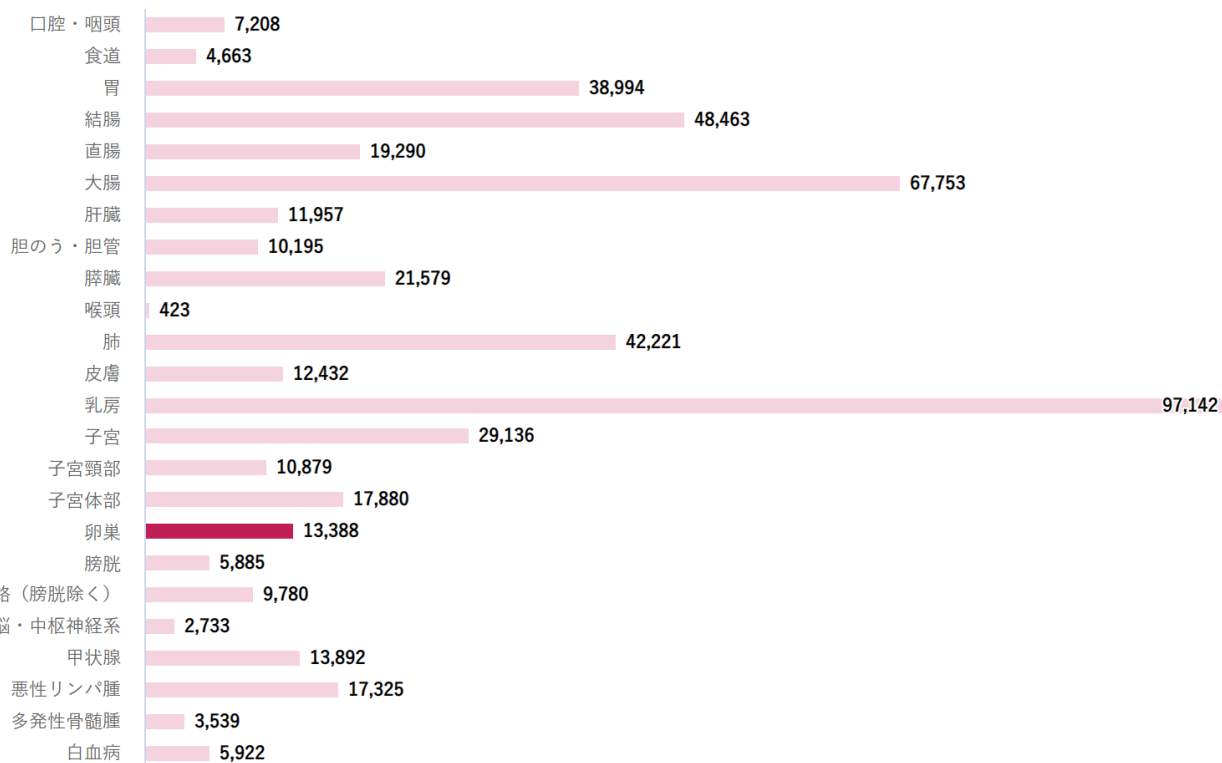


# 卵巣がん治療(リムパーザ<sup>®</sup>とゼジューラ<sup>®</sup>)の 内服薬について

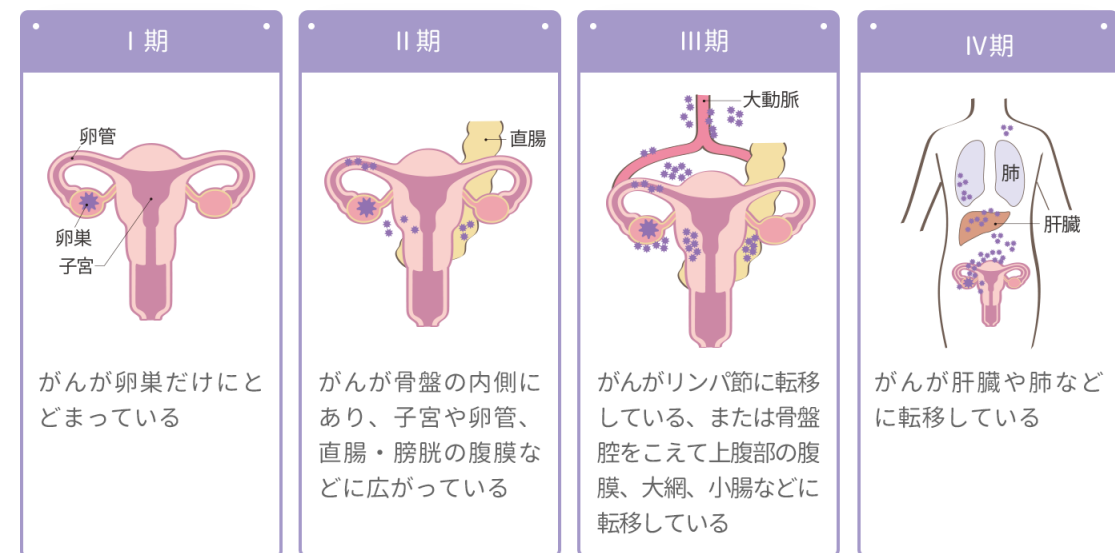
大阪国際がんセンター薬局 瀧澤 あつ実

# 卵巣がんの疫学

部位別がん罹患数  
【女性 2019年】



## 病気分類:FIGO(国際産婦人科連合)進行期分類



自覚症状が乏しく  
診断時には40%以上がⅢ,Ⅳ期

# 卵巣がんの治療

治療方針: 基本的にどの進行期でも手術を行う

手術で診断確定、進行期を決定し最大限の腫瘍量を減らす

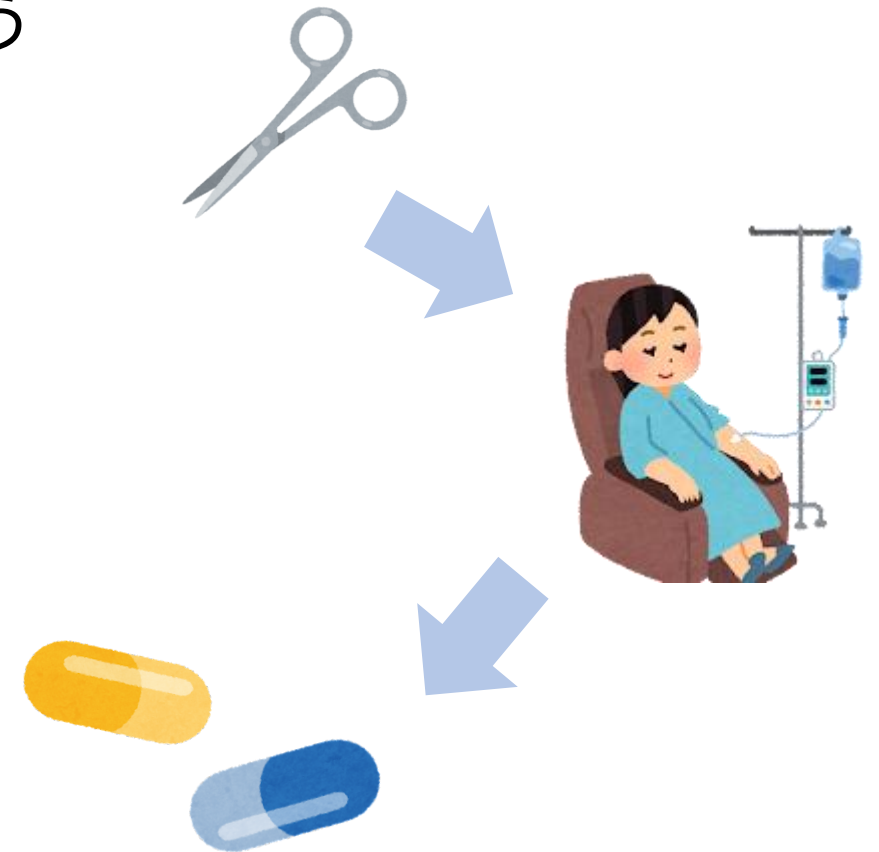
その後必要に応じて化学療法を行う

(初回は主にTC±Bev療法)

内服薬維持療法を行う患者背景として

術後の排便障害、排尿障害、下腿浮腫

化学療法後の末梢神経障害など…



# 卵巣がんの内服薬

- ・ リムパーザ®錠(オラパリブ)

2018年4月発売



- ・ ゼジューラ® (ニラパリブ)

カプセル製剤(冷所)

2020年11月発売

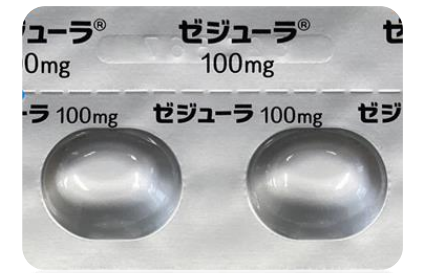
→販売中止

2023年3月に出荷終了



錠剤(常温)

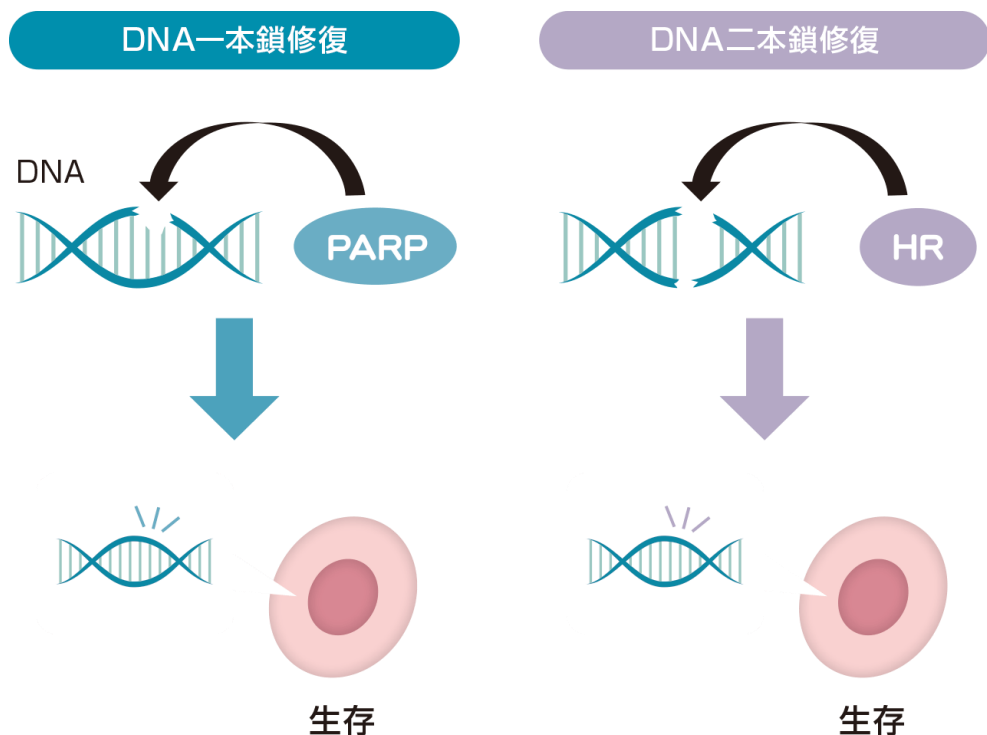
2022年6月発売



どちらもPARP(ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ)阻害薬

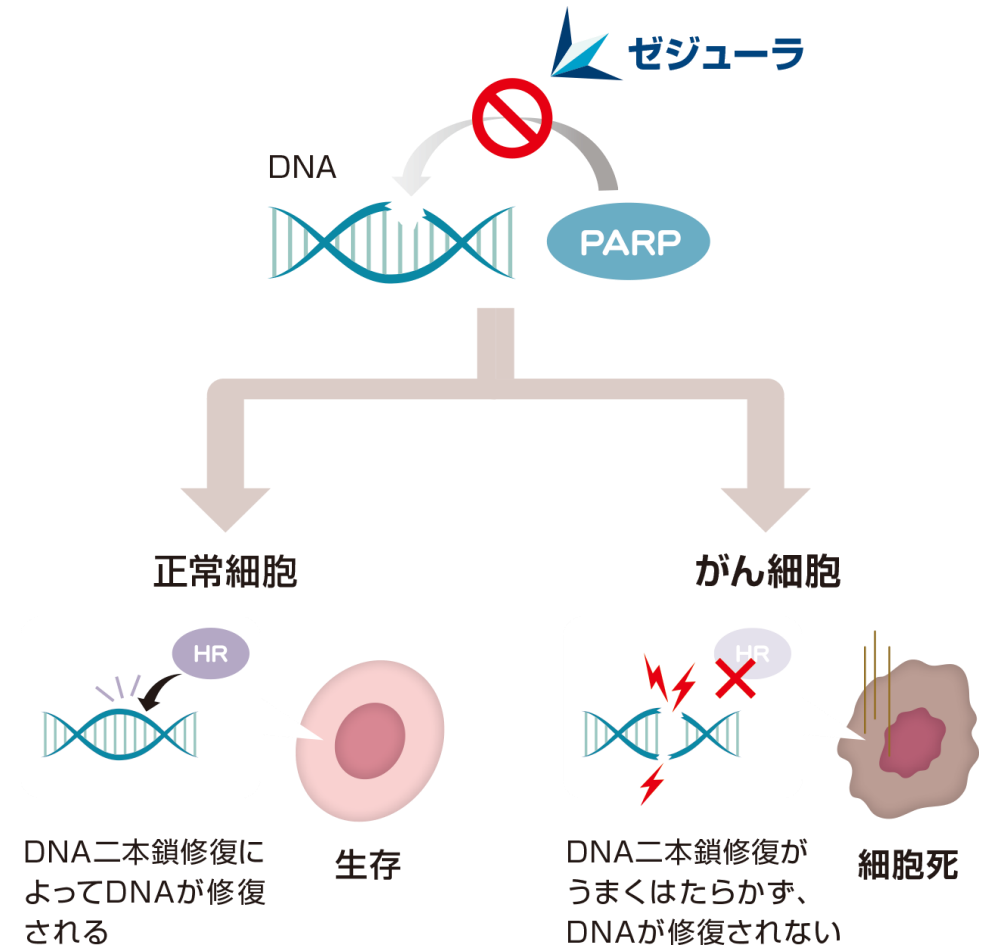
# PARP阻害薬の作用機序

紫外線などによって傷ついたDNAは一本鎖修復機能や二本鎖修復機能によって生存する



HR: 相同組換え修復に関連するタンパク質

一本鎖修復機能を担うPARPを阻害  
二本鎖修復機能をもたないがん細胞は細胞死を起こす



引用: 武田薬品工業株式会社HP ゼジューラについて  
<https://zejula.jp/page01.html>

# リムパーザ®とゼジューラ®の適応

薬剤名	適応(卵巣がんのみ抜粋)
リムパーザ®	<p data-bbox="522 411 1944 461">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</p> <p data-bbox="522 525 2237 629">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> <hr data-bbox="509 706 2247 709"/> <p data-bbox="522 772 1765 822">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</p>
ゼジューラ®	<p data-bbox="522 978 1429 1028">卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</p> <hr data-bbox="509 1085 2247 1088"/> <p data-bbox="522 1149 1765 1199">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</p> <p data-bbox="522 1263 2002 1313">白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌</p>

# リムパーザ®とゼジューラ®の適応

薬剤名	適応(卵巣がんの に奏功した後
リムパーザ® Ⅲ,Ⅳ期の	<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</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> <hr/> <p>に奏功した後</p> <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</p>
ゼジューラ® Ⅲ,Ⅳ期の	<p>卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</p> <hr/> <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</p> <p>白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌</p> <p>3つ以上の化学療法歴のある</p>

# 相同組換え修復欠損(HRD)、BRCA遺伝子変異陽性とは

HRD:DNA修復機構の一つである

相同組換え修復に異常がある状態のこと

BRCA1/2遺伝子：相同組換え修復機構に関与



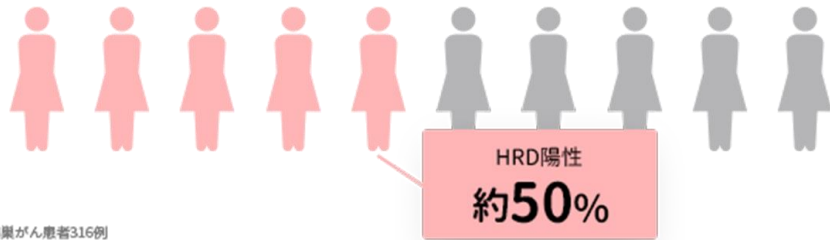
gBRCA:生殖細胞系列由来

HBOC(遺伝性乳がん卵巣がん症候群)に関与

sBRCA:体細胞由来

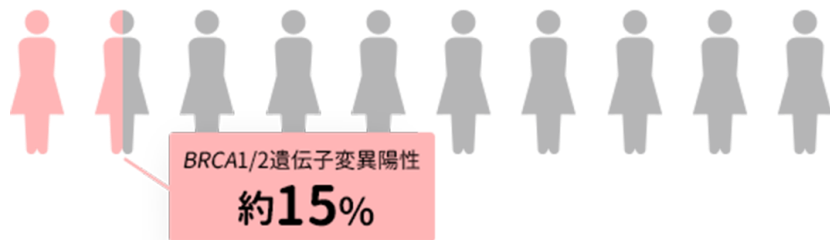
tBRCA(gBRCA + sBRCA):細胞組織由来

卵巣がん患者\*4のHRD陽性率<sup>5)</sup>



\*4:海外の卵巣がん患者316例

日本人卵巣がん患者\*2の gBRCA1/2遺伝子変異



\*2:日本人の卵巣がん患者634例



# 相同組換え修復欠損(HRD)、BRCA遺伝子変異陽性とは

HRDまたはBRCA1/2の診断:myChoice診断(組織診)

①BRCA1or2遺伝子変異(gBRCAかsBRCAか判別不可)→HBOCの診断には使えない

②ゲノム不安定

上記どちらか陽性であればHRDと診断

販売名	成分名	適応	適応判定に利用可能な体外診断用医薬品又は医療機器*	検査項目	
リムパーザ錠100 mg 同 錠150 mg	オラパリブ	乳癌	BRCAAnalysis診断システム	BRCA1/2遺伝子変異 相同組換え修復欠損 BRCA1/2遺伝子変異	
		卵巣癌	BRCAAnalysis診断システム		
			FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル		
			myChoice診断システム		
		前立腺癌	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル		BRCA1/2遺伝子変異
			BRCAAnalysis診断システム		
			FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル		
膵癌	BRCAAnalysis診断システム				

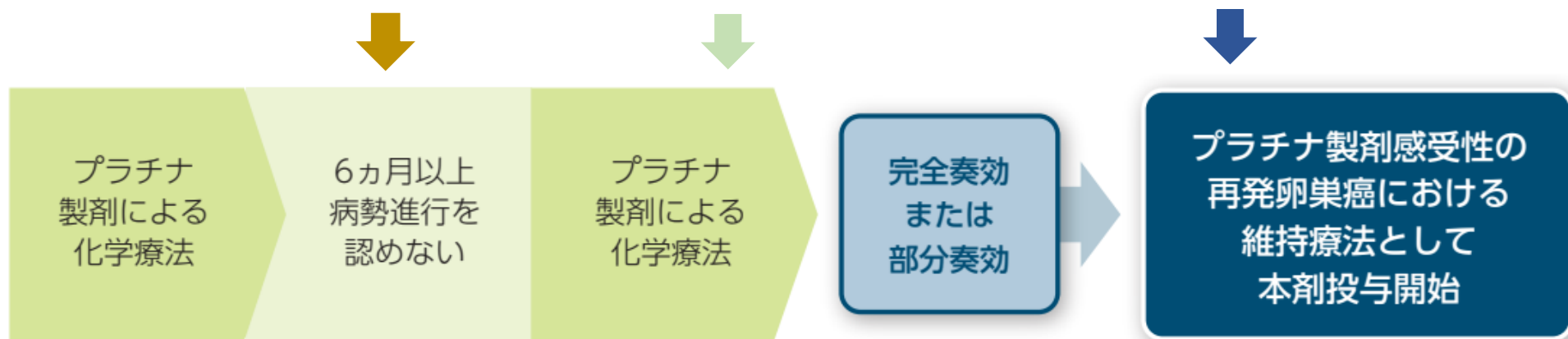
引用:PMDA コンパニオン診断薬等の情報

<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とは

白金系製剤による治療後、6か月以上病勢進行のない状態

【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】



# リムパーザ®とゼジューラ®の違い

	リムパーザ®	ゼジューラ®
成分名	オラパリブ	ニラパリブ
用法・用量	1回300mg1日2回  ・腎機能障害患者には減量を考慮 (海外添付文書) CCr:31 – 50mL/min1回200mg1日2回 CCr:30mL/min以下での使用経験なし	1回200mg1日1回  ・投与開始前の体重77kg以上かつ 血小板数が150,000/ $\mu$ L以上の 成人には1回300mg
注意事項	・100mg錠は減量時のみ使用 <b>×1回100mg×3錠1日2回</b> 100mg錠は150mg錠に比べ吸収速度が速いため、互換使用は適切ではない	・カプセル製剤は2 – 8℃で保管 (持ち運びは専用保冷遮光ポーチが必要) →販売中止、2023年3月に出荷終了 (2024年3月まで経過措置予定) ・2022年6月に錠剤(常温保管)が発売

# リムパーザ®とゼジューラ®の違い

	リムパーザ®	ゼジューラ®
代謝	CYP3A4/5で代謝	カルボキシエステラーゼで代謝
併用注意	<p>強い/中程度のCYP3A阻害剤 やむを得ず上記併用する際は減量考慮 (海外添付文書)</p> <p>強いCYP 3 A阻害剤:1回100mg1日2回 中程度のCYP3A阻害剤:1回200mg1日2回</p> <p>グレープフルーツ含有食品 CYP3A誘導剤</p>	記載なし

# リムパーザ®とゼジューラ®の副作用(添付文書より抜粋)

	リムパーザ®	ゼジューラ®
骨髄抑制	貧血(29.2%) 血小板減少(7.0%) 好中球減少(14.7%)	貧血(55.1%) 血小板減少(62.0%) 好中球減少(21.2%)
消化器	悪心(52.8%)	悪心(59.1%) 嘔吐(20%)

# リムパーザ®とゼジューラ®の副作用—貧血—

	全Grade	Grade3以上(Hb < 8g/dL) (= 休薬を要する)
SOLO1試験 (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)	38.8%	21.5%
SOLO2試験 (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)	43.6%	19.5%

図1 初回発現時期別にみた貧血の発現例数 (SOLO1試験: 安全性解析対象集団)<sup>1)</sup> 日本を含む国際共同試験

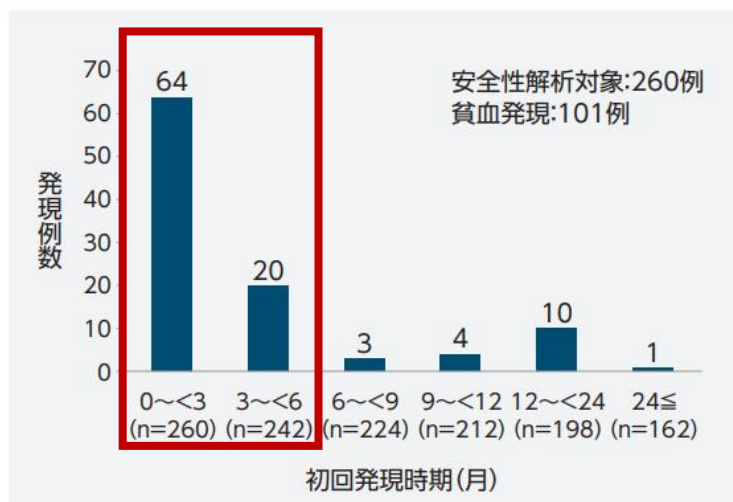
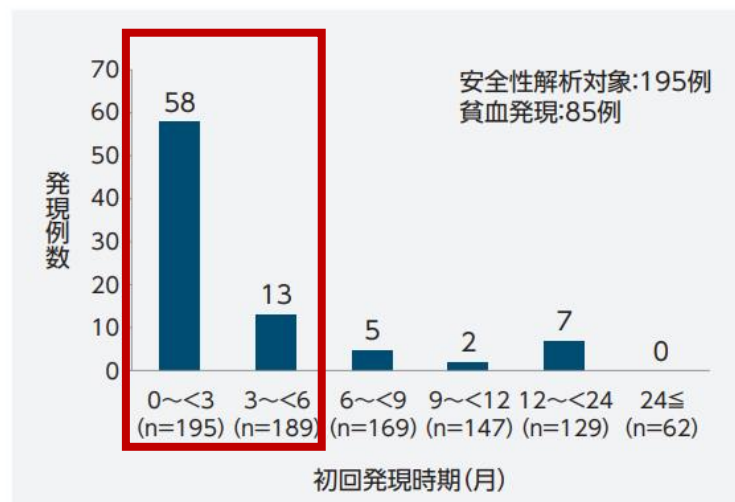


図2 初回発現時期別にみた貧血の発現例数 (SOLO2試験: 安全性解析対象集団)<sup>2)</sup> 日本を含む国際共同試験



- 5人に1人は休薬を要する
- 大多数は6か月以内に発症
- 休薬後Hb > 9g/dLで同量再開可  
(2回目以降は減量再開)

# リムパーザ<sup>®</sup>とゼジューラ<sup>®</sup>の副作用—血小板減少—

	全Grade	Grade3以上
NOVA試験 (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)	61.9%	34.3%
PRIMA試験 (卵巣癌における初回化学療法後の維持療法)	66.3%	38.8%

体重、血小板値関係なく  
1回300mgと日本の添付文書  
より多い量を服用

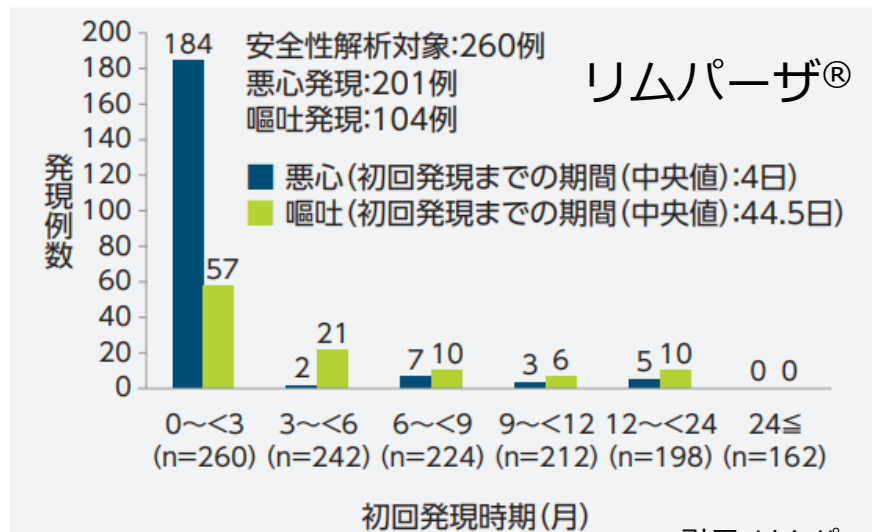
個別化開始用量 (1回200mg or 300mg)	全Grade
血小板減少症	33.7%
血小板減少	22.5%

- Grade 1 (Plt < 100,000/ $\mu$ L)で休薬
- 休薬後Plt > 100,000/ $\mu$ Lで同量  
もしくは1段階減量で再開可  
(2回目以降は減量再開)

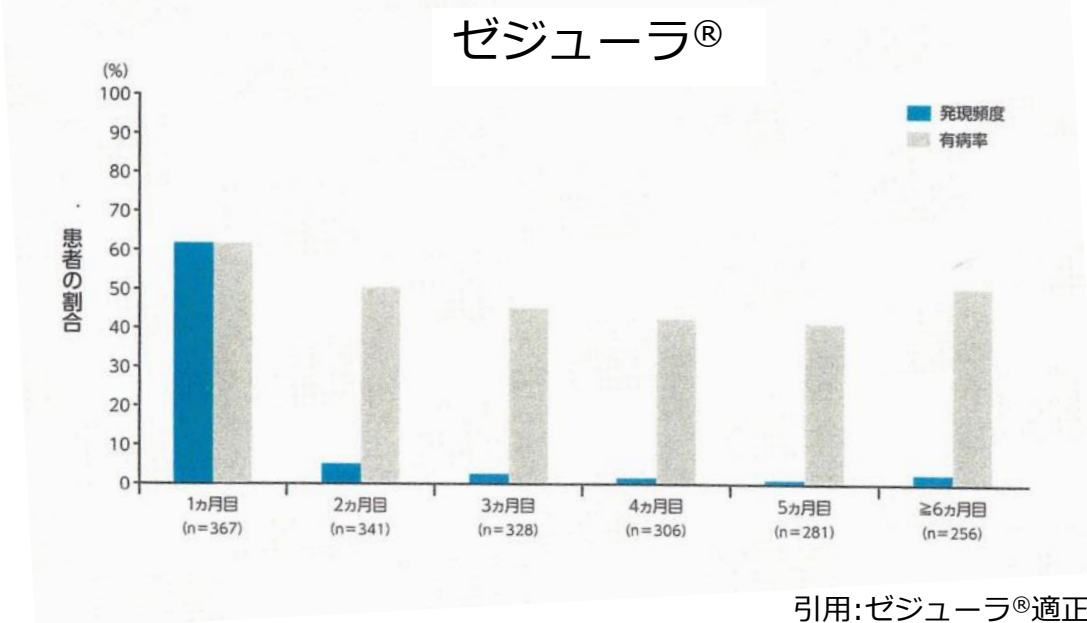
# リムパーザ®とゼジューラ®の副作用—悪心—

	全Grade	Grade3以上
リムパーザ® (SOLO1試験)	77.3%	0.8%
ゼジューラ® (PRIMA試験)	57.4%	1.2%

図12 初回発現時期別にみた悪心・嘔吐の発現例数 (SOLO1試験:安全性解析対象集団)<sup>1)</sup> 日本を含む国際共同試験



● 投与開始後経過月別の悪心・嘔吐の発現頻度及び有病率  
・悪心 (NOVA試験) (海外データ)





# リムパーザ®とゼジューラ®の副作用—悪心—

制吐薬適正使用ガイドライン(2015年)では…

- ・ **軽度**催吐性リスクに分類(ゼジューラ®は記載なし)

「CQ1 経口抗がん薬による悪心・嘔吐をどのように治療するか」

→がん薬物療法のエビデンスを示した臨床試験のプロトコールを参考に、**日常臨床で使用されている薬剤を使用**するほか、…**Grade 3**以上の悪心・嘔吐を**発現させず**、**Grade 2**の悪心・嘔吐が**継続しないよう**に内服を継続することが求められる。

# リムパーザ®とゼジューラ®の副作用—悪心—

制吐薬適正使用ガイドライン(2023年10月草案)では…

- ・ **軽度**催吐性リスクに分類

「FQ.2:経口抗がん薬による悪心・嘔吐の予防に対して、予防的制吐薬の投与は推奨されるか？」

→経口抗がん薬による悪心・嘔吐**予防**として、制吐薬の投与を**推奨できる根拠はない**。**救済治療薬の処方**と適切な休薬・減量による対応を行う。

# リムパーザ®とゼジューラ®の副作用—悪心—

NCCNガイドライン(2022年)では…

- **中等~高度**催吐性リスク(催吐頻度 $\geq 30\%$ )に分類

予防投薬として5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬

(グラニセトロン等)の投与を推奨

→悪心に関して、日本と海外とのリスク分類は異なり

制吐剤の予防投与を行うこともある。

## Guide 3

### Cancer drugs with moderate to high risk of nausea and vomiting

#### Oral drugs (pills, tablets, capsules)

Generic name	Brand name
avapritinib	Ayvakit
azacitidine	Onureg
binimetinib	Mektovi
bosutinib*	Bosulif
busulfan*	Busulfex
cabozantinib	Cabometyx
ceritinib	Zykadia
crizotinib	Xalkori
cyclophosphamide*	-
dabrafenib	Tafinlar
enasidenib	Idhifa
encorafenib	Braftovi
estramustine	Emcyt
etoposide	-
fedratinib	Inrebic
imatinib*	Gleevec
lenvatinib*	Lenvima
lomustine	Gleostine
midostaurin	Rydapt
mitotane	Lysodren
mobocertinib	Exkivity
niraparib	Zejula
olaparib	Lynparza
procarbazine	Matulane
rucaparib	Rubraca
selinexor	Xpovio
temozolomide*	Temodar

\* higher dose version