

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌に対する オラパリブの安全性および有効性の検討

—使用成績調査（全例調査）の報告—

石川 和 宏¹⁾ 新 居 正 博²⁾
田 雑 礼 子³⁾ 時 本 敏 充¹⁾

はじめに

わが国の卵巣癌の罹患数および死亡数は年々増加傾向にあり、2018年の罹患数は13,049例、2020年の死亡数は4876例と死亡数では婦人科悪性腫瘍の中で最も多い¹⁾。直近の報告による卵巣癌の5年生存率（2014年治療開始例）は、進行期Ⅲ期患者では53.1%、Ⅳ期患者では30.8%²⁾で、予後不良である。また、卵巣癌の初期は自覚症状に乏しく早期診断は困難であり、2019年の治療開始例ではⅢ・Ⅳ期の進行例が25.8%を占めている³⁾。卵巣癌治療において、進行例の治療成績の向上が極めて重要な課題となっている。

現在、卵巣癌に対する標準的な初回化学療法としては白金製剤カルボプラチンとタキサン系微小管阻害薬パクリタキセルの併用療法（TC療法）が推奨されている⁴⁾。Ⅲ・Ⅳ期患者では、TC療法と血管内皮増殖因子（VEGF）に対する分子標的薬ベバシズマブの併用/維持療法も推奨されている⁴⁾。初回治療として腫瘍減量手術の実施後にTC療法を3～6サイクル行う標準療法⁴⁾は奏効率が高いが、3年以内に約70%の患

者で再発が認められる⁵⁾。白金製剤感受性の再発には白金製剤を含む多剤併用の化学療法が推奨されるが、再発卵巣癌に対する化学療法の奏効期間が初回化学療法の奏効期間を超えることはなく、治療目標は症状緩和と延命とされている⁴⁾。再発を繰り返すにつれて後治療のベネフィットを享受できる期間は短くなる⁶⁾ことから、卵巣癌に対する新たな治療選択肢が求められていた。

オラパリブ（リムパーザ[®]錠、以下、本剤）は、DNA一本鎖切断修復の主要酵素であるポリアデノシン5'二リン酸リボースポリメラーゼ（PARP）を選択的に阻害する経口の分子標的薬である⁷⁾。

2008年より実施された白金製剤感受性の再発漿液性卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（Study 19）⁸⁾、およびその後2013年より実施された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国際共同第Ⅲ相試験（SOLO2試験）（日本人患者含む）^{9,10)}により、本剤の有効性及び安全性が確認された。これらの結果に基づき、わが国において本剤は、2018年1月19日に「白金系抗悪性腫瘍剤

Key words : オラパリブ, PARP 阻害薬, 使用成績調査, 白金製剤感受性再発卵巣癌, 維持療法

¹⁾アストラゼネカ株式会社サイエンス&データアナリティクス統括部セーフティサイエンス部 ²⁾アストラゼネカ株式会社サイエンス&データアナリティクス統括部バイオメトリクス部 ³⁾アストラゼネカ株式会社サイエンス&データアナリティクス統括部セーフティフィジシャン部

感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能または効果として承認された。また、2013年より実施されたBRCA遺伝子変異を有する進行卵巣癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SOLO1試験)(日本人患者含む)¹¹⁾では、初回化学療法後の維持療法で有効性と安全性が確認されたことから、2019年6月に「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」の効能または効果が追加承認された。

初回承認時点では、わが国での治験患者数が限られていることから、承認条件および国内の医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動として、実臨床下での本剤の安全性および有効性を確認することを目的に、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者全例を対象に使用成績調査(以下、本調査)を実施した。

I 対象と方法

1 調査対象

本剤を投与したすべての患者を対象とした。

2 調査方法

本調査は中央登録方式による全例調査として実施し、本剤販売開始日の2018年4月18日から2018年7月31日までに本剤の投与を開始した全症例を対象とした。観察期間は本剤投与開始後1年間あるいは本剤中止から30日後までとし、本剤投与中止例では可能なかぎり中止から30日後まで有害事象を調査した。本調査は、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(GPSP省令:平成16年12月20日厚生労働省令第171号)を遵守して実施した(ClinicalTrials.gov登録番号:NCT03505307)。

3 調査項目

患者背景は、性別、年齢、身長、体重、喫煙習慣、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)、原疾患に対する抗癌剤の投与歴、既往歴および合併症の有無(肝機能障害の既往・合併および重症度、腎機能障害の既往・合併および重症度、その他の既往・合併)、罹病期間、卵巣癌の組織型、遠隔転

移の有無、原疾患に対する手術の有無などを調査した。

本剤の投与状況は、本剤投与開始日、1回投与量、1日投与回数を調査した。用法・用量を変更した場合は、変更後の1回投与量・1日投与回数、用法・用量変更日、用法・用量変更理由を、継続の場合は、直近の投与日を、中止の場合は、最終投与日および中止理由を調査した。

安全性は、本剤投与との因果関係の有無にかかわらず、観察期間中に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気を有害事象とし、その詳細を調査した。ただし、卵巣癌の病変の悪化および卵巣癌死は、有害事象として取り扱わなかった。有害事象が認められた場合は、有害事象名、発現日、転帰、転帰日、重症度(CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] Grade)、重篤性、本剤との因果関係の有無、本剤以外の要因の有無、投与中止の有無、本剤以外の要因と考えられる併用薬(薬剤名、投与量、使用理由、投与期間)、有害事象と関連がある臨床検査値(検査項目、施設基準値、単位、検査日、検査値)を調査した。有害事象の転帰が「死亡」の場合は、死亡日、死因、本剤と死亡との関連の有無を確認した。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象を副作用とした。また、本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項として、重要な特定されたリスクに設定した「骨髄抑制」と「間質性肺疾患」、重要な潜在的リスクに設定した「二次性悪性腫瘍」、「胚・胎児毒性」、ならびに「腎機能障害患者への投与」は、本調査においても安全性検討事項とした。

有効性は、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン(第1.1版)を参考とした観察期間1年満了時または本剤投与中止時点の最良総合効果(完全奏効[CR]、部分奏効[PR]、安定[SD]、進行[PD]、不明)ならびに病勢進行(病変の悪化)の有無を評価した。

4 解析方法

有害事象および副作用は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.1 を使用し、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) 別に集計した。

初回減量/休薬時期は、初回 1 日投与量が 600 mg で、用法・用量が変更された症例のうち最初の変更が減量/休薬であった症例数とその減量/休薬理由、減量/休薬理由が有害事象の場合には PT 別に集計した。また、初回減量/休薬後の再開 1 日用量 (カテゴリー化) 別に減量/休薬実施例数とその理由を集計した。さらに、投与開始日から減量/休薬までの期間別に減量/休薬実施例数とその理由を集計した。

投与中止時期は、投与中止例数とその理由を集計した。投与中止理由が有害事象の場合には PT 別に集計した。さらに、投与開始日から投与中止までの期間別に投与中止例数とその理由を集計した。また、初回 1 日投与量が 600 mg の症例のうち、減量および休薬なしに投与中止した例数とその理由を集計した。投与中止理由が有害事象の場合には PT 別に集計した。さらに、投与開始日から投与中止までの期間別に投与中止例数とその理由を集計した。

連続変数のデータは、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値で示した。カテゴリカル変数のデータは、各カテゴリーの例数および割合で示し、割合の 95% 信頼区間は二項比率に関する Clopper-Pearson 法を用いて算出した。データの統計解析は、Statistical Analysis System[®] (SAS) Ver. 9.4 を用いた。

II 結 果

1 症例構成

2018 年 4 月 18 日から 2020 年 12 月 15 日までに調査票を固定した症例を解析した。症例構成を図 1 に示す。調査施設数は 303 施設で、登録症例は 846 例、うち調査票を収集した症例は 842 例であった。このうち契約違反などの 4 例を除く 838 例を安全性解析対象症例とした。さらに有効性データ未記載などの 30 例を除く 808

例を有効性解析対象症例とした。

2 患者背景および観察期間と本剤投与状況

安全性解析対象症例の患者背景および観察期間と本剤投与状況を表 1 に示す。年齢の中央値は 63.0 歳で、ECOG PS スコアは「0」が 606 例 (72.3%)、「1」が 204 例 (24.3%)、「2」が 20 例 (2.4%)、「3」が 5 例 (0.6%)、「4」が 2 例 (0.2%) であった。卵巣癌の組織型は、漿液性腺癌が 664 例 (79.2%) と最も多く、次いで類内膜腺癌が 75 例 (8.9%)、明細胞腺癌が 43 例 (5.1%)、粘液性腺癌が 12 例 (1.4%) であった。合併症を有する症例は 371 例 (44.3%) で、うち腎機能障害を有する症例は 133 例 (35.8%) であった。腎機能障害の重症度の内訳は「軽度」40.6% (54/133 例)、「中等度」50.4% (67/133 例)、「重度」9.0% (12/133 例) であった。

休薬期間を含む観察期間の中央値は 8.44 ヶ月で、本剤投与期間の中央値は 7.47 ヶ月であった。投与開始後 1 年時点で本剤の投与継続症例は 305 例 (36.4%)、中止症例は 533 例 (63.6%) であった。中止理由は効果不十分が 68.7% (366/533 例) と最も多く、次いで有害事象が 22.9% (122/533 例) であった。また、本剤を休薬または用量変更した症例は 397 例 (47.4%) で、そのうち休薬・用量変更の理由が有害事象であった症例は 372 例 (93.7%) であった。

3 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 838 例中、副作用は 663 例 (79.1%) に認められた (表 2)。発現割合 5% 以上の副作用は、貧血 332 例、39.6% (Grade 3 以上: 227 例, 27.1%)、悪心 286 例、34.1% (Grade 3 以上: 12 例, 1.4%)、倦怠感 105 例、12.5% (Grade 3 以上: 6 例, 0.7%)、好中球数減少 86 例、10.3% (Grade 3 以上: 47 例, 5.6%)、白血球数減少 66 例、7.9% (Grade 3 以上: 19 例, 2.3%)、腎機能障害 62 例、7.4% (Grade 3 以上: 9 例, 1.1%)、血小板数減少 61 例、7.3% (Grade 3 以上: 20 例, 2.4%)、味覚障害 57 例、6.8% (Grade 3 以上: なし)、嘔吐 47 例、5.6% (Grade 3 以上: 6 例, 0.7%)、および疲労 44 例、

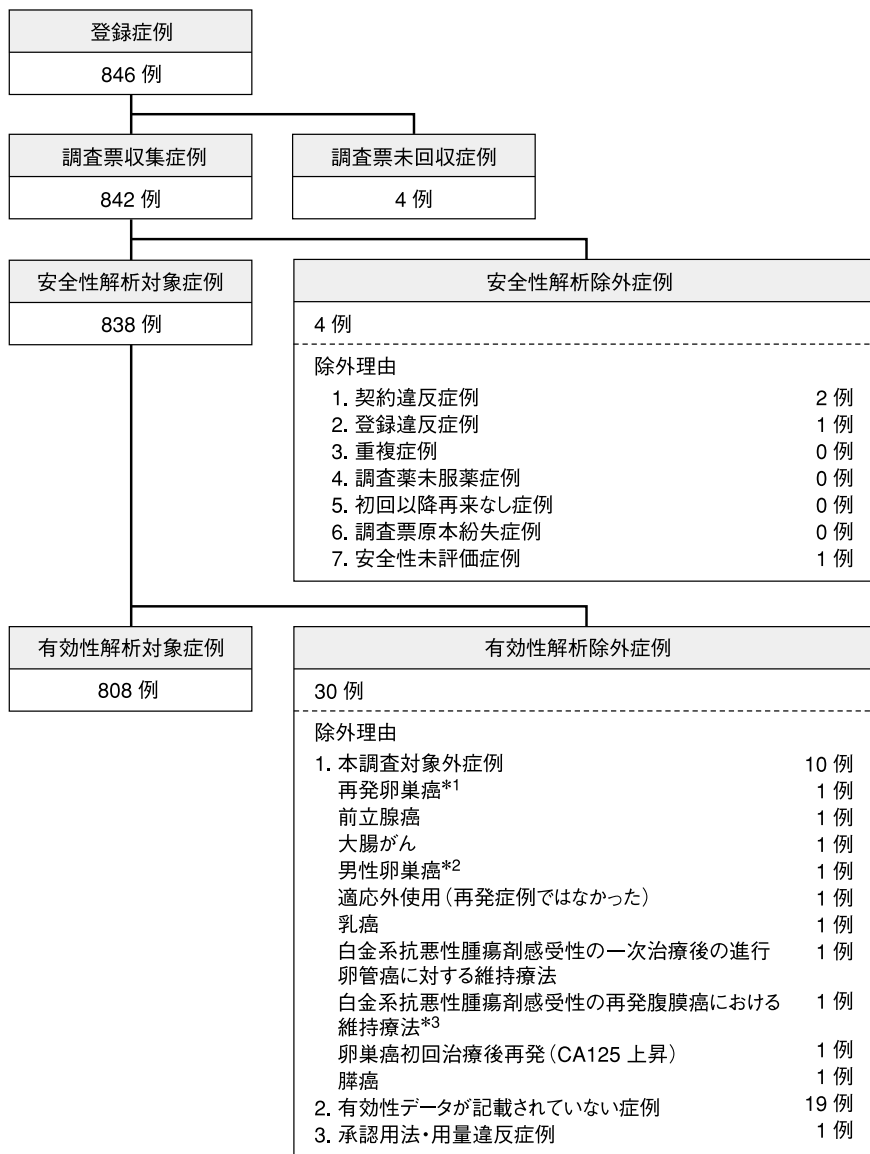


図 1 症例構成

*1 本剤投与開始後まで白金系抗悪性腫瘍剤を投与されているため対象外とした。

*2 白金系抗悪性腫瘍剤の投与が2レジメン以上ないため対象外症例とした。

*3 白金系抗悪性腫瘍剤を本剤投与開始直前に1回しか投与されていないため対象外症例とした。

5.3% (Grade 3 以上: 6 例, 0.7%) であった。

重篤な副作用は 192 例 (22.9%) に認められた。5 例以上報告された重篤な副作用は、貧血 107 例 (12.8%), 悪心 16 例 (1.9%), 血小板数

減少 10 例 (1.2%), 間質性肺疾患および骨髄抑制各 8 例 (1.0%), 腎機能障害および発熱各 7 例 (0.8%), 好中球数減少, 好中球減少症, 疲労および嘔吐各 6 例 (0.7%), 腸閉塞 5 例 (0.6%)

表 1 患者背景および観察期間と本剤投与状況（安全性解析対象症例 838 例）（1）

患者背景		症例数 (% *1)	患者背景		症例数 (% *1)
性別	男	3 (0.4)	既往歴	なし	614 (73.3)
	女	835 (99.6)		あり*3	218 (26.0)
年齢	50 歳未満	130 (15.5)	合併症	肝機能障害	11 (5.0)*5
	50 歳以上 65 歳未満	326 (38.9)		腎機能障害	5 (2.3)*5
	65 歳以上 75 歳未満	275 (32.8)		その他の既往歴	207 (95.0)*5
	75 歳以上	107 (12.8)		不明	6 (0.7)
	中央値 (範囲), 歳	63.0 (18~87)		なし	461 (55.0)
体重	40 kg 未満	51 (6.1)	あり*3	371 (44.3)	
	40 kg 以上 60 kg 未満	555 (66.2)	肝機能障害	24 (6.5)*6	
	60 kg 以上	188 (22.4)	軽度	23 (95.8)*7	
	不明	44 (5.3)	中等度	0	
	中央値 (範囲), kg	52.0 (30~95)	重度	1 (4.2)*7	
BMI	18.5 未満	131 (15.6)	腎機能障害	133 (35.8)*6	
	18.5 以上 25 未満	481 (57.4)	軽度	54 (40.6)*8	
	25 以上 30 未満	150 (17.9)	中等度	67 (50.4)*8	
	30 以上	30 (3.6)	重度	12 (9.0)*8	
	不明	46 (5.5)	その他の合併症	297 (80.1)*6	
喫煙習慣	なし	656 (78.3)	不明	6 (0.7)	
	あり	20 (2.4)	既往歴*9	6 ヶ月未満	75 (8.9)
ECOG PS*2	あり	20 (2.4)	6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	82 (9.8)	
	過去にあり	40 (4.8)	12 ヶ月以上 18 ヶ月未満	48 (5.7)	
	不明	122 (14.6)	18 ヶ月以上 24 ヶ月未満	79 (9.4)	
	0	606 (72.3)	24 ヶ月以上	534 (63.7)	
	1	204 (24.3)	不明	20 (2.4)	
原疾患に対する抗がん剤治療歴	2	20 (2.4)	中央値 (範囲), 月	32.62 (0.5~290.6)	
	3	5 (0.6)	卵巣癌の組織型*3	漿液性腺癌	664 (79.2)
	4	2 (0.2)	類内膜腺癌	75 (8.9)	
	不明	1 (0.1)	明細胞腺癌	43 (5.1)	
	遠隔転移の有無	なし	466 (55.6)	粘液性腺癌	12 (1.4)
あり*3	835 (99.6)	あり*3	361 (43.1)	その他	49 (5.8)
カルボプラチン	827 (99.0)*4	肝	89 (24.7)*10		
パクリタキセル	785 (94.0)*4	肺	67 (18.6)*10		
ペバシズマブ	517 (61.9)*4	骨	10 (2.8)*10		
ドセタキセル	214 (25.6)*4	その他	251 (69.5)*10		
シスプラチン	113 (13.5)*4	不明	11 (1.3)		
その他	403 (48.3)*4	手術の有無	なし	40 (4.8)	
不明	3 (0.4)	あり	794 (94.7)		
		不明	4 (0.5)		

*1 特記しないかぎり、安全性解析対象症例 838 例を母数として算出した。

*2 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

*3 複数選択あり

*4 抗がん剤治療歴「あり」を母数として算出した。

*5 既往歴「あり」を母数として算出した。

*6 合併症「あり」を母数として算出した。

*7 肝機能障害「あり」を母数として算出した。

*8 腎機能障害「あり」を母数として算出した。

*9 再発確定診断時期から本剤投与開始までの期間

*10 遠隔転移「あり」を母数として算出した。

表 1 患者背景および観察期間と本剤投与状況（安全性解析対象症例 838 例）（2）

観察期間		症例数 (% *1)	本剤投与状況（続き）		症例数 (% *1)
観察期間*11	3 ヶ月以下	183 (21.8)	各症例の 最大 1 日 投与量	400 mg 未満	17 (2.0)
	3 ヶ月超 6 ヶ月以下	142 (16.9)		400 mg 以上 500 mg 未満	50 (6.0)
	6 ヶ月超 9 ヶ月以下	107 (12.8)		500 mg 以上 600 mg 未満	7 (0.8)
	9 ヶ月超 12 ヶ月以下	215 (25.7)		600 mg	763 (91.1)
	12 ヶ月超	191 (22.8)		600 mg 超	1 (0.1)
	中央値（範囲），月	8.44 (0~24.1)			
本剤投与状況		症例数 (% *1)	各症例の 最小 1 日 投与量	400 mg 未満	80 (9.5)
投与期間*12	3 ヶ月以下	200 (23.9)		400 mg 以上 500 mg 未満	184 (22.0)
	3 ヶ月超 6 ヶ月以下	148 (17.7)		500 mg 以上 600 mg 未満	88 (10.5)
	6 ヶ月超 9 ヶ月以下	123 (14.7)		600 mg	486 (58.0)
	9 ヶ月超 12 ヶ月以下	243 (29.0)		600 mg 超	0
	12 ヶ月超	124 (14.8)		休薬・用量 変更の有無	なし
	中央値（範囲），月	7.47 (0~18.4)	あり		397 (47.4)
		有害事象	372 (93.7) *13		
		その他	25 (6.3) *13		
本剤の 初回 1 日 投与量	400 mg 未満	29 (3.5)	継続		305 (36.4)
	400 mg 以上 500 mg 未満	53 (6.3)	中止	中止理由 効果不十分 有害事象 途中から来院せず (転院, 転居等) 本剤投与開始日以降, 一度も来院せず その他の中止理由	533 (63.6)
	500 mg 以上 600 mg 未満	6 (0.7)			
	600 mg	749 (89.4)			
	600 mg 超	1 (0.1)			
各症例の 平均 1 日 投与量	400 mg 未満	52 (6.2)			366 (68.7) *14
	400 mg 以上 500 mg 未満	140 (16.7)			122 (22.9) *14
	500 mg 以上 600 mg 未満	160 (19.1)			18 (3.4) *14
	600 mg	485 (57.9)			0
	600 mg 超	1 (0.1)			27 (5.1) *14

*1 特記しないかぎり，安全性解析対象症例 838 例を母数として算出した。

*11 休薬期間含む

*12 休薬期間除く

*13 休薬・用量変更「あり」を母数として算出した。

*14 中止症例数を母数として算出した。

であった。

投与中止に至った主な副作用は，貧血 31 例，悪心 27 例，倦怠感 17 例，嘔吐 12 例，疲労 7 例，腎機能障害および間質性肺疾患が各 6 例，血小板数減少 5 例であった。

2) 主な副作用の発現時期と転帰

発現割合 5% 以上の副作用の初回発現時期を表 3 に，転帰を表 4 に示す。

貧血の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下が 332 例中 264 例，転帰は回復が 63.3% (210/332 例)，軽快が 27.7% (92/332 例) であった。

好中球数減少と白血球数減少の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下がそれぞれ 86 例中 64 例と 65 例中 53 例であった。好中球数減少の転帰

は回復が 74.4% (64/86 例)，軽快が 18.6% (16/86 例) であった。白血球数減少の転帰は回復が 75.8% (50/66 例)，軽快が 10.6% (7/66 例) であった。

悪心と嘔吐の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下がそれぞれ 278 例中 271 例と 46 例中 42 例であった。悪心の転帰は回復が 58.0% (166/286 例)，軽快が 31.1% (89/286 例) であった。嘔吐の転帰は回復が 70.2% (33/47 例)，軽快が 17.0% (8/47 例) であった。

倦怠感と疲労の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下がそれぞれ 101 例中 87 例と 42 例中 36 例であった。倦怠感の転帰は回復が 64.8% (68/105 例)，軽快が 25.7% (27/105 例) であった。

表 2 副作用発現状況 (安全性解析対象症例 838 例) (1)

副作用 (SOC/PT)*1	発現症例数 (%*2)		副作用 (SOC/PT)*1	発現症例数 (%*2)	
	全体	Grade 3 以上		全体	Grade 3 以上
全副作用	663 (79.1)	-	神経系障害	79 (9.4)	0
感染症および寄生虫症	14 (1.7)	4	感覚鈍麻	2 (0.2)	0
肺炎	3 (0.4)	1	味覚不全	1 (0.1)	0
細菌性肺炎	2 (0.2)	1	錐体外路障害	1 (0.1)	0
菌血症	1 (0.1)	1	頭蓋内出血	1 (0.1)	0
腎盂腎炎	1 (0.1)	1	過眠症	1 (0.1)	0
敗血症性ショック	1 (0.1)	1	味覚減退	1 (0.1)	0
陰部ヘルペス	1 (0.1)	0	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0
感染	1 (0.1)	0	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)	0
インフルエンザ	1 (0.1)	0	坐骨神経痛	1 (0.1)	0
リンパ管炎	1 (0.1)	0	感覚障害	1 (0.1)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.1)	0	眼障害	2 (0.2)	0
皮膚感染	1 (0.1)	0	眼瞼下垂	2 (0.2)	0
サイトメガロウイルス性胃炎	1 (0.1)	0	耳および迷路障害	3 (0.4)	0
口腔ヘルペス	1 (0.1)	0	耳鳴	2 (0.2)	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーブを含む)	11 (1.3)	10	頭位性回転性めまい	1 (0.1)	0
骨髄異形成症候群	4 (0.5)	4	心臓障害	4 (0.5)	0
急性骨髄性白血病	2 (0.2)	2	動悸	2 (0.2)	0
急性白血病	1 (0.1)	1	狭心症	1 (0.1)	0
乳癌	1 (0.1)	1	心房細動	1 (0.1)	0
パーキッソリンパ腫	1 (0.1)	1	心嚢液貯留	1 (0.1)	0
結腸癌	1 (0.1)	1	頻脈	1 (0.1)	0
再発舌癌	1 (0.1)	1	血管障害	2 (0.2)	2
悪性新生物進行	1 (0.1)	0	高血圧	1 (0.1)	1
血液およびリンパ系障害	358 (42.7)	247	深部静脈血栓症	1 (0.1)	1
貧血	332 (39.6)	227	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	22 (2.6)	4
骨髄抑制	17 (2.0)	12	間質性肺疾患	12 (1.4)	4
好中球減少症	17 (2.0)	8	呼吸困難	3 (0.4)	0
血小板減少症	6 (0.7)	4	咳嗽	2 (0.2)	0
白血球減少症	3 (0.4)	0	胸水	2 (0.2)	0
血球減少症	2 (0.2)	2	肺障害	1 (0.1)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	1	くしゃみ	1 (0.1)	0
汎血球減少症	1 (0.1)	1	口腔咽頭痛	1 (0.1)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1)	0	胃腸障害	326 (38.9)	23
免疫系障害	1 (0.1)	0	悪心	286 (34.1)	12
免疫応答低下	1 (0.1)	0	嘔吐	47 (5.6)	6
代謝および栄養障害	40 (4.8)	3	口内炎	28 (3.3)	1
食欲減退	35 (4.2)	2	下痢	18 (2.1)	2
高カリウム血症	2 (0.2)	0	便秘	7 (0.8)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.1)	1	腸閉塞	5 (0.6)	4
低アルブミン血症	1 (0.1)	0	腹痛	5 (0.6)	0
低カリウム血症	1 (0.1)	0	上腹部痛	5 (0.6)	0
精神障害	9 (1.1)	2	腹部不快感	4 (0.5)	0
抑うつ症状	4 (0.5)	0	亜イレウス	3 (0.4)	0
うつ病	2 (0.2)	1	イレウス	2 (0.2)	2
希死念慮を有するうつ病	1 (0.1)	1	腹部膨満	2 (0.2)	0
不安	1 (0.1)	0	消化不良	2 (0.2)	0
不快気分	1 (0.1)	0	胃炎	2 (0.2)	0
不眠症	1 (0.1)	0	小腸閉塞	1 (0.1)	1
神経系障害	79 (9.4)	0	小腸穿孔	1 (0.1)	1
味覚障害	57 (6.8)	0	下腹部痛	1 (0.1)	0
頭痛	11 (1.3)	0	慢性胃炎	1 (0.1)	0
傾眠	7 (0.8)	0	口内乾燥	1 (0.1)	0
浮動性めまい	3 (0.4)	0	胃潰瘍	1 (0.1)	0
			口腔内痛	1 (0.1)	0

*1 SOC (器官別大分類), PT (基本語): MedDRA/J version 23.1

*2 安全性解析対象症例 838 例を母数として算出した。

表 2 副作用発現状況（安全性解析対象症例 838 例）（2）

副作用 (SOC/PT)*1	発現症例数 (%*2)		副作用 (SOC/PT)*1	発現症例数 (%*2)	
	全体	Grade 3 以上		全体	Grade 3 以上
胃腸障害	326 (38.9)	23	一般・全身障害および投与部位の状態	164 (19.6)	13
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	倦怠感	105 (12.5)	6
舌色素沈着	1 (0.1)	0	疲労	44 (5.3)	6
軟便	1 (0.1)	0	発熱	15 (1.8)	2
肝胆道系障害	9 (1.1)	3	無力症	6 (0.7)	0
肝機能異常	7 (0.8)	2	異常感	2 (0.2)	0
肝障害	1 (0.1)	1	浮腫	2 (0.2)	0
肝胆道系疾患	1 (0.1)	0	末梢性浮腫	2 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (4.2)	1	体調不良	2 (0.2)	0
発疹	18 (2.1)	0	死亡	1 (0.1)	1
多形紅斑	4 (0.5)	0	冷感	1 (0.1)	0
紅斑	2 (0.2)	0	粘膜の炎症	1 (0.1)	0
そう痒症	2 (0.2)	0	末梢腫脹	1 (0.1)	0
薬疹	1 (0.1)	1	臨床検査	201 (24.0)	84
結節性紅斑	1 (0.1)	0	好中球数減少	86 (10.3)	47
皮下出血	1 (0.1)	0	白血球数減少	66 (7.9)	19
多汗症	1 (0.1)	0	血小板数減少	61 (7.3)	20
丘疹	1 (0.1)	0	血中クレアチニン増加	27 (3.2)	2
光線過敏性反応	1 (0.1)	0	ヘモグロビン減少	11 (1.3)	6
壊疽性膿皮症	1 (0.1)	0	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	0
日光皮膚炎	1 (0.1)	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0
蕁麻疹	1 (0.1)	0	血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	12 (1.4)	1	リンパ球数減少	1 (0.1)	1
関節痛	5 (0.6)	0	肝酵素上昇	1 (0.1)	1
四肢痛	2 (0.2)	1	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0
筋肉痛	2 (0.2)	0	血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	0
筋痙攣	1 (0.1)	0	C-反応性蛋白増加	1 (0.1)	0
横紋筋融解症	1 (0.1)	0	肝機能検査異常	1 (0.1)	0
筋骨格硬直	1 (0.1)	0	赤血球数減少	1 (0.1)	0
急速進行性変形性関節症	1 (0.1)	0	体重減少	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	69 (8.2)	10	傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.2)	1
腎機能障害	62 (7.4)	9	癱痕ヘルニア	1 (0.1)	1
腎障害	2 (0.2)	1	転倒	1 (0.1)	0
慢性腎臓病	2 (0.2)	0	大腿骨骨折	1 (0.1)	0
血尿	1 (0.1)	0			
尿閉	1 (0.1)	0			
急性腎障害	1 (0.1)	0			

*1 SOC (器官別大分類), PT (基本語): MedDRA/J version 23.1

*2 安全性解析対象症例 838 例を母数として算出した。

疲労の転帰は回復が 59.1% (26/44 例), 軽快が 22.7% (10/44 例) であった。

腎機能障害の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下が 61 例中 53 例, 転帰は, 回復が 46.8% (29/62 例), 軽快が 27.4% (17/62 例) であった。

血小板数減少の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下が 60 例中 53 例, 転帰は, 回復が 73.8% (45/61 例), 軽快が 19.7% (12/61 例) であった。

味覚障害の発現時期は投与開始から 3 ヶ月以下が 57 例中 51 例, 転帰は, 回復が 68.4% (39/57 例), 軽快が 12.3% (7/57 例) であった。

なお, 発現割合 5% 以上の副作用発現状況について, 年齢および BMI のカテゴリー別に集計した結果をそれぞれ別表 1 および別表 2 に示す。

3) 安全性検討事項

安全性検討事項の集計結果を表 5 に示す。間質性肺疾患に関する副作用は 12 例 (1.4%) に認められ, 死亡例はなかった。転帰の内訳は回

表3 5%以上発現していた副作用の初回発現時期（安全性解析対象症例 838 例）

副作用 (PT)*1	発現症例数	初回発現時期*2				
		3 ヶ月以下	3 ヶ月超 6 ヶ月以下	6 ヶ月超 9 ヶ月以下	9 ヶ月超 12 ヶ月以下	12 ヶ月超
貧血	332	264	51	10	5	2
悪心	278	271	5	1	0	1
倦怠感	101	87	13	0	0	1
好中球数減少	86	64	8	12	2	0
白血球数減少	65	53	6	4	2	0
腎機能障害	61	53	5	3	0	0
血小板数減少	60	53	3	2	2	0
味覚障害	57	51	6	0	0	0
嘔吐	46	42	2	1	1	0
疲労	42	36	3	3	0	0

*1 PT（基本語）：MedDRA/J version 23.1

*2 同一事象が複数回発現した症例については、初発の発現時期を示した。本剤投与開始日および副作用発現日が不明の場合は、集計の対象から除外した。

表4 5%以上発現していた副作用の転帰（安全性解析対象症例 838 例）

副作用 (PT)*1	発現症例数 (%*2)		転帰*3 症例数 (%*4)						
	全体	Grade 3 以上	回復	軽快	回復したが 後遺症あり	未回復	死亡	不明	未記載
貧血	332(39.6)	227(27.1)	210(63.3)	92(27.7)	0	28(8.4)	0	2(0.6)	0
悪心	286(34.1)	12(1.4)	166(58.0)	89(31.1)	0	23(8.0)	0	7(2.4)	1(0.3)
倦怠感	105(12.5)	6(0.7)	68(64.8)	27(25.7)	0	7(6.7)	0	2(1.9)	1(1.0)
好中球数減少	86(10.3)	4(5.6)	64(74.4)	16(18.6)	0	6(7.0)	0	0	0
白血球数減少	66(7.9)	19(2.3)	50(75.8)	7(10.6)	0	6(9.1)	0	3(4.5)	0
腎機能障害	62(7.4)	9(1.1)	29(46.8)	17(27.4)	0	16(25.8)	0	0	0
血小板数減少	61(7.3)	20(2.4)	45(73.8)	12(19.7)	0	2(3.3)	0	2(3.3)	0
味覚障害	57(6.8)	0	39(68.4)	7(12.3)	0	5(8.8)	0	6(10.5)	0
嘔吐	47(5.6)	6(0.7)	33(70.2)	8(17.0)	0	3(6.4)	0	2(4.3)	1(2.1)
疲労	44(5.3)	6(0.7)	26(59.1)	10(22.7)	0	6(13.6)	0	2(4.5)	0

*1 PT（基本語）：MedDRA/J version 23.1

*2 安全性解析対象症例 838 例を母数として算出した。

*3 同一事象が複数回発現した症例については、下記優先順位による転帰を示した。

優先順位：死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復

ただし、転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

*4 各副作用の発現症例数を母数として算出した。

復が12例中7例(58.3%)、軽快が4例(33.3%)、回復したが後遺症あり(CT画像に陰影残存)が1例(8.3%)と、すべての症例で臨床上的改善

が認められた。間質性肺疾患により本剤の投与を中止した症例は12例中6例(50.0%)であった。

表 5 安全性検討事項 (安全性解析対象症例 838 例)

	発現症例数 (% *2)	転帰*3 症例数 (% *4)						投与中止 症例数 (% *4)
		回復	軽快	回復したか ⁵ 後遺症あり	未回復	死亡	不明	
間質性肺疾患に関する副作用*1	12(1.4)	7(58.3)	4(33.3)	1(8.3) *5	0	0	0	6(50.0)
二次性悪性腫瘍に関する副作用*1,6	10(1.2)	2(20.0)	0	0	2(20.0)	5*7 (50.0)	1(10.0)	6(60.0)
骨髄抑制に関する副作用*1	415(49.5)	258(62.2)	118(28.4)	0	37(8.9)	0	2(0.5)	37(8.9)
	発現症例数 (% *9) n=133	重症度 症例数 (% *9)						
		軽度 n=54	中等度 n=67	重度 n=12				
腎機能障害患者*8の全副作用	113(85.0)	45(83.3)	60(89.6)	8(66.7)				

*1 MedDRA/J version 23.1

*2 安全性解析対象症例 838 例を母数として算出した。

*3 同一事象が複数回発現した症例については、下記優先順位による転帰を示した。

優先順位：死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復

ただし、転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

*4 各副作用の発現症例数を母数として算出した。

*5 CT画像に陰影残存が認められた。

*6 骨髄異形成症候群 (MDS) が 4 例 (0.5%)、急性骨髄性白血病 (AML) が 2 例 (0.2%)、急性白血病、乳癌、バーキットリンパ腫、結腸癌および再発舌癌が各 1 例 (0.1%) に認められた。

*7 AML 2 例、急性白血病/MDS、乳癌および MDS が各 1 例に認められた。

*8 腎機能障害を有していた患者

*9 各区分の症例数を母数として算出した。

二次性悪性腫瘍に関する副作用は 10 例 (1.2%) に認められ、内訳は骨髄異形成症候群 (MDS) が 4 例 (0.5%)、急性骨髄性白血病 (AML) が 2 例 (0.2%)、急性白血病、乳癌、バーキットリンパ腫、結腸癌、および再発舌癌が各 1 例 (0.1%) であった。死亡例は 10 例中 5 例 (AML が 2 例、急性白血病/MDS、乳癌および MDS が各 1 例) に認められた。死亡例以外の転帰は回復が 10 例中 2 例 (20.0%) (結腸癌、再発舌癌)、未回復が 2 例 (20.0%) (バー

キットリンパ腫、MDS)、不明が 1 例 (10.0%) (MDS) であった。二次性悪性腫瘍に関する副作用により本剤の投与を中止した症例は 10 例中 6 例 (60.0%) であった。

骨髄抑制に関する副作用は 415 例 (49.5%) に認められ、内訳は貧血が 332 例 (39.6%)、好中球数減少が 86 例 (10.3%)、白血球数減少が 66 例 (7.9%)、血小板数減少が 61 例 (7.3%)、骨髄抑制および好中球減少症が各 17 例 (2.0%)、ヘモグロビン減少が 11 例 (1.3%)、白血球減少

症が3例(0.4%)、発熱性好中球減少症および血球減少症が各2例(0.2%)、リンパ球数減少、汎血球減少症、および赤血球数減少が各1例(0.1%)であった。死亡例は認められなかった。転帰の内訳は回復が415例中258例(62.2%)、軽快が118例(28.4%)、未回復が37例(8.9%)、不明が2例(0.5%)であった。骨髄抑制に関する副作用により本剤の投与を中止した症例は415例中37例(8.9%)であった。

なお、胚・胎児毒性に関する副作用は認められなかった。

本剤投与開始時に腎機能障害なしの症例では、副作用の発現割合は78.0%(545/699例)であった。腎機能障害を有する症例の副作用発現割合は85.0%(113/133例)で、腎機能障害の重症度別では、軽度が83.3%(45/54例)、中等度が89.6%(60/67例)、重度が66.7%(8/12例)であった。腎機能障害を有する症例で発現した主な副作用は、貧血39.1%(52/133例)[腎機能障害なし39.6%(277/699例)]、腎機能障害33.1%(44/133例)[同2.6%(18/699例)]、悪心24.1%(32/133例)[同36.1%(252/699例)]、倦怠感9.8%(13/133例)[同13.2%(92/699例)]、血小板数減少7.5%(10/133例)[同7.2%(50/699例)]、血中クレアチニン増加6.8%(9/133例)[同2.6%(18/699例)]、好中球数減少5.3%(7/133例)[同11.3%(79/699例)]、味覚障害5.3%(7/133例)[同7.2%(50/699例)]であった。

4) 各有害事象における本剤の休薬/減量時期および投与中止時期

各有害事象における本剤の初回休薬時期について図2Aに示す。本剤の初回1日投与量が600mgであった症例749例中、初回用法・用量変更イベントが「休薬」であった症例は242例(減量なしで休薬した症例)で、そのうち休薬理由が「有害事象」であった症例は230例であった。休薬理由として最も多い有害事象は「貧血」の133例であり、本剤投与開始後休薬までの時期は「2週間超4週間以下」が7例、「4週間超6週間以下」が19例、「6週間超8週間以下」が

29例、「8週間超10週間以下」が25例、「10週間超12週間以下」が18例と、12週間以内に「貧血」を理由に休薬となる傾向が認められた。また、休薬理由として次に多い有害事象は「好中球数減少」47例、「悪心」32例であり、「貧血」と同様に12週間以内に休薬となる傾向が認められた。本剤投与開始後「4週間以下」で休薬した理由では、「悪心」が最も多く9例であった。

また、各有害事象における初回休薬後の再開1日用量を別表3に示す。休薬理由として多かった有害事象「貧血」では、休薬後の再開用量は「600mg」が98例、「500mg以上600mg未満」が24例、「400mg以上500mg未満」が7例、「400mg未満」が4例であった。「好中球数減少」による休薬後の再開用量は「600mg」が39例、「500mg以上600mg未満」が7例、「400mg以上500mg未満」が1例で、「悪心」では「600mg」が25例、「500mg以上600mg未満」が4例、「400mg以上500mg未満」が3例であった。

各有害事象における本剤の初回減量時期について図2Bに示す。本剤の初回1日投与量が600mgであった症例749例中、初回用法・用量変更イベントが「減量」であった症例は108例(休薬なしで減量した症例)で、そのうち減量理由が「有害事象」であった症例は102例であった。減量理由として最も多い有害事象は、「貧血」と「悪心」でともに30例であった。また、減量理由として次に多い有害事象は「腎機能障害」22例、「倦怠感」12例であった。本剤投与開始後、「4週間以下」で減量した理由では、「腎機能障害」が最も多く10例であった。

また、各有害事象における初回減量後の再開1日用量を別表4に示す。減量理由として多かった有害事象「貧血」では、減量後の再開用量は「500mg以上600mg未満」が14例、「400mg以上500mg未満」が16例であった。「悪心」による減量後の再開用量は「500mg以上600mg未満」が15例、「400mg以上500mg未満」が10例、「400mg未満」が5例で、「腎機能障害」

A. 初回休業例における休業時期²

症例数¹ ■ 最も多い時期 ■ 2番目に多い時期

有害事象 (PT)	症例数	2週間以下	2週超 4週時点	4週超 6週時点	6週超 8週時点	8週超 10週時点	10週超 12週時点	12週超 24週時点	24週超 36週時点	36週超 48週時点	48週超
貧血	133	0	7	19	29	25	18	30	5	0	0
悪心	32	5	4	4	3	4	5	4	3	0	0
倦怠感	24	1	5	2	4	2	3	7	0	0	0
好中球数減少	47	3	5	13	4	7	5	5	5	0	0
白血球数減少	16	0	0	4	4	3	1	3	1	0	0
腎機能障害	4	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0
血小板数減少	21	1	4	10	3	2	1	0	0	0	0
味覚障害	13	2	3	2	1	2	0	2	1	0	0
嘔吐	5	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	5	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0

B. 初回減量例における減量時期³

貧血	30	1	4	3	3	6	1	9	2	1	0
悪心	30	5	4	5	5	3	0	5	2	1	0
倦怠感	12	0	6	1	1	0	1	2	1	0	0
好中球数減少	3	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
白血球数減少	6	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0
腎機能障害	22	2	8	4	4	2	0	0	2	0	0
血小板数減少	7	0	2	2	2	0	0	0	0	1	0
味覚障害	4	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0
嘔吐	4	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0
疲労	7	0	0	2	0	0	0	3	2	0	0

C. 初回中止例における中止時期⁴

貧血	12	1	0	2	4	1	1	3	0	0	0
悪心	18	9	3	4	1	0	0	0	1	0	0
倦怠感	8	3	2	1	2	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚障害	3	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
嘔吐	10	7	1	1	0	0	0	1	0	0	0
疲労	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0

D. 中止例における中止時期⁵

貧血	25	1	0	3	4	1	1	12	1	0	2
悪心	26	9	5	6	2	0	0	1	2	1	0
倦怠感	17	3	3	2	3	1	1	4	0	0	0
腎機能障害	7	1	0	2	0	2	0	1	1	0	0
血小板数減少	3	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
味覚障害	3	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
嘔吐	12	7	1	3	0	0	0	1	0	0	0
疲労	7	0	1	1	0	1	0	3	0	0	1

事象名 (PT) : MedDRA/J version 23.1

図 2 各有害事象における本剤の休業/減量および中止時期

*1 用法・用量変更イベントがあった症例数に基づきセルを色分けした。症例数が最も多い時期を赤色、2番目に多い時期をピンク色で示した。

*2 初回用法・用量変更イベントが休業であった症例（減量なしで休業）を対象としている。複数回休業した症例については、初回の実施時期を示した。投与開始日および休業実施日が不明の場合は、集計の対象から除外した。初回投与量が600 mg の症例のみ集計の対象とした。

*3 初回用法・用量変更イベントが減量であった症例（休業なしで減量）を対象としている。複数回減量した症例については、初回の実施時期を示した。投与開始日および減量実施日が不明の場合は、集計の対象から除外した。初回投与量が600 mg の症例のみ集計の対象とした。

*4 初回用法・用量変更イベントが中止であった症例（休業および減量なしでの中止）を対象としている。初回投与量が600 mg の症例のみ集計の対象とした。

*5 安全性解析対象症例 838 例のうち本剤の投与を中止した症例を対象としている。

による減量後の再開用量は「500 mg 以上 600 mg 未満」が 4 例、「400 mg 以上 500 mg 未満」が 17 例、「400 mg 未満」が 1 例、「倦怠感」による減量後の再開用量は「500 mg 以上 600 mg 未満」が 7 例、「400 mg 以上 500 mg 未満」が 4 例、「400 mg 未満」が 1 例であった。

各有害事象における本剤の投与中止時期を図 2C および図 2D に示す。

本剤の初回 1 日投与量が 600 mg の症例 749 例中、初回用法・用量変更イベントが「中止」であった症例 285 例（休薬または減量せずに中止した症例）のうち、中止理由が「有害事象」であった症例は 85 例であった。休薬または減量なしでの中止理由として最も多い有害事象は、「悪心」で 18 例であった。また、次に多い有害事象は「貧血」12 例、「嘔吐」10 例であった。本剤投与開始後「4 週間以下」で中止とした理由では、「悪心」が最も多く 12 例であった。

本剤投与中止となった 533 例のうち、中止理由が「有害事象」であった症例は 122 例であった。中止理由として最も多い有害事象は「悪心」で 26 例であった。また、次に多い有害事象は「貧血」25 例、「倦怠感」17 例、「嘔吐」12 例であった。本剤投与開始後「4 週間以下」で中止とした理由では、「悪心」が最も多く 14 例であった。

5) 死亡例

安全性解析対象症例 838 例中、本調査における観察期間中の全死亡例は 94 例（11.2%）であった。そのうち、本剤との因果関係が否定できない死亡は 8 例（1.0%）であった。死因の内訳は、急性骨髄性白血病が 2 例、心房細動/心嚢液貯留、腸閉塞、死亡、急性白血病/骨髄異形成症候群、乳癌および骨髄異形成症候群が各 1 例であった。

4 有効性

有効性解析対象症例 808 例における本剤の最良総合効果判定を表 6 に示す。効果判定は 628 例（77.7%）で実施され、客観的奏効率（ORR）は 36.0%（226/628 例）、病勢コントロール率（DCR）は 61.1%（384/628 例）であった。サブ

グループ別では、ECOG PS スコアが「2」以上の症例 15 例において、ORR および DCR がそれぞれ 6.7%（1/15 例）および 26.7%（4/15 例）と低い傾向が認められた。有効性解析対象症例 808 例における病勢進行の有無を別表 5 に示した。病勢進行が認められた症例は 418 例（51.7%）であった。サブグループ別では、ECOG PS スコアが「2」以上の症例 26 例および遠隔転移を有する症例 345 例において、病勢進行なしの割合はそれぞれ 23.1%（6 例）および 40.3%（139 例）であった。

III 考 察

本調査は、使用実態下における本剤投与の安全性および有効性に関して、副作用発現状況を把握し、安全性および有効性に影響を与えると考えられる要因ならびに使用上の注意から予測できない副作用を確認するために実施した。日本人の白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌患者を対象に本剤を投与した初めての大規模な安全性および有効性のデータが得られた。

安全性解析対象症例 838 例のうち 663 例（79.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血 332 例（39.6%）、悪心 286 例（34.1%）、倦怠感 105 例（12.5%）であった。SOLO2 試験と Study 19 においても、同様に悪心、疲労、貧血などが主な副作用として報告されている^{8,9,12}。重篤な副作用は、貧血が最も多く、次いで悪心、血小板数減少などであった。SOLO2 試験でも、貧血が最も多く認められていた¹⁰。投与中止に至った主な副作用は、SOLO2 試験では貧血、AML、MDS、好中球減少症および血小板減少症が報告されている¹²。本調査でも投与中止に至った主な副作用として貧血および血小板数減少が認められた。また、悪心、倦怠感、嘔吐、疲労、腎機能障害および間質性肺疾患などの副作用によっても投与中止に至っており、本剤の投与にあたっては留意が必要である。観察期間中の死亡例で、本剤と関連あり（不明を含む）とされた症例は 838 例中 8 例（1.0%）であった。SOLO2 試験では、本剤と関連ありとさ

表 6 最良総合効果（有効性解析対象症例 808 例）

全体			症例数（%）				
効果判定実施* ¹			なし	180(22.3)			
			あり	628(77.7)			
最良総合効果の評価* ²			CR（完全奏効）	137(21.8)			
			PR（部分奏効）	89(14.2)			
			SD（安定）	158(25.2)			
			PD（進行）	226(36.0)			
			不明	18(2.9)			
ORR（客観的奏効率）* ^{2,3}				226(36.0)			
			95%信頼区間，%	32.2～39.9			
DCR（病勢コントロール率）* ^{2,4}				384(61.1)			
			95%信頼区間，%	57.2～65.0			
サブグループ別		症例数	効果判定実施「あり」症例数	ORR（客観的奏効率）* ^{2,3}		DCR（病勢コントロール率）* ^{2,4}	
				症例数（%）	95%信頼区間，%	症例数（%）	95%信頼区間，%
年齢	65歳未満	443	354	139(39.3)	34.1～44.6	217(61.3)	56.0～66.4
	65歳以上	365	274	87(31.8)	26.3～37.6	167(60.9)	54.9～66.8
ECOG PS* ⁵	0-1	782	613	225(36.7)	32.9～40.7	380(62.0)	58.0～65.8
	2-4	26	15	1(6.7)	0.2～31.9	4(26.7)	7.8～55.1
遠隔転移の有無	なし	454	358	148(41.3)	36.2～46.6	229(64.0)	58.8～68.9
	あり	345	264	77(29.2)	23.8～35.1	153(58.0)	51.7～64.0
	不明	9	6	1(16.7)	0.4～64.1	2(33.3)	4.3～77.7

*¹ 有効性解析対象症例 808 例を母数として算出した。

*² 効果判定実施「あり」を母数として算出した。

*³ CRおよびPRの割合

*⁴ CR, PRおよびSDの割合

*⁵ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

れた死亡例は 195 例中 6 例（3%）と報告されている⁹⁾。

本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである「骨髄抑制」に関する副作用である貧血の発現割合は、本調査では 39.6%（Grade 3 以上 27.1%）で、SOLO2 試験では 39.0%（Grade 3 以上 18.5%）⁷⁾であった。また、本調査で休薬/減量の理由として最も多い有害事象は貧血であったが、これも SOLO2 試験と同様であっ

た¹⁰⁾。マウスを用いた研究では、PARP2 欠損が貧血を誘導することが報告されており^{13,14)}、PARP の阻害が貧血の発症に関与している可能性が考えられる。SOLO2 試験における輸血回数は、プラセボ群の 1 例に対し、オラパリブ群では 1 回以上が 35 例（17.9%）、2 回以上が 19 例（9.7%）であった。また、赤血球造血刺激因子製剤が 7 例に使用された¹⁰⁾。

血小板数減少の発現割合は 7.3%（Grade 3 以上 2.4%）であったが、SOLO2 試験では 5.6%

(Grade 3 以上 1.0%) であった⁷⁾。血小板数減少に対する処置として臨床的に必要な場合は、輸血を実施した。SOLO2 試験では、Grade 2 以上の血小板数低下を示した 7 例に輸血が実施された¹⁰⁾。

安全性検討事項として重要な潜在的リスクとされた「二次性悪性腫瘍」に関する副作用は 10 例 (1.2%) に認められ、このうち MDS が 4 例、AML が 2 例であった。ただし、本調査の観察期間が 1 年間と限定的であったため、その検出には限界がある。SOLO2 試験の全生存期間の結果を報告した最終解析では、観察期間が長くなると、MDS および AML の発現が増えることが報告されている¹²⁾。また、さまざまな癌種で PARP 阻害薬の有用性を検討した複数のランダム化比較試験のメタ解析結果からも、PARP 阻害薬により MDS および AML のリスクが増加することが報告されており (Peto 法によるオッズ比: 2.63, 95% 信頼区間: 1.13~6.14, $p=0.026$)¹⁵⁾、MDS および AML については引き続き注意が必要である。

この他、重要な特定されたリスクである「間質性肺疾患」に関する副作用および重要な潜在的リスクである「腎機能障害患者への投与」についても新たな問題点は認められず、現在の添付文書の記載を超える注意喚起の必要はないと考えられた。「腎機能障害患者への投与」については、本調査における腎機能障害の有無および重症度の違いにより患者数に偏りはあるものの、本剤投与開始時に重度の腎機能障害を有する患者が軽度または中等度の腎機能障害を有する患者より副作用発現割合が高くなることはなかった。なお、本剤投与開始時に腎機能障害を有する患者で、本剤投与開始後に腎機能障害の発現が高くみられたが、年齢、基礎疾患および本剤投与開始時の全身状態が影響した可能性も考えられた。

安全性検討事項以外で発現割合が 5% 以上であった副作用のうち、悪心および嘔吐はそれぞれ 34.1% と 5.6% の患者で認められ、発現割合が比較的高い副作用であった。これらの発現時期

は比較的早く、悪心では 278 例中 271 例が、嘔吐では 46 例中 42 例が投与開始から 3 ヶ月以下の発現であった。また、悪心は本剤の投与中止の理由として最も多い有害事象であり、中止の時期は投与開始後「2 週間以下」が悪心で 26 例中 9 例、嘔吐で 12 例中 7 例といずれも早い時期に中止しており、初回用法・用量変更イベントが中止であった患者においても、中止理由として悪心が最も多い有害事象であった。これらの結果は、投与後早期に発現した悪心や嘔吐で投与中止に至るケースが少なくないことを示唆している。その一因として、悪心と嘔吐は患者が自覚できる有害事象であることがあげられる。一方で本剤の催吐性リスクは、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは中等度~高度¹⁶⁾、日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドラインでは軽度¹⁷⁾に分類されており、必ずしも催吐性リスクが高いとはされていない。悪心や嘔吐の適切な管理により本剤の投与継続を図ることが重要である。たとえば、化学療法により生じる悪心や嘔吐に対する認識は、患者と医療従事者の間で異なることが報告されている¹⁸⁾。したがって、投与開始前からこれらの副作用について患者と十分話し合うことが必要であろう。また、PARP 阻害薬を服用する 1 時間前に制吐薬とともに軽い食事をとることが悪心を抑制するとの報告もあり¹⁹⁾、そのような指導を行うことも有用と考えられる。

倦怠感の発現割合は 12.5% で、本剤の減量や投与中止の理由にもなっていた。倦怠感、貧血や不眠症、うつ病、不安神経症、甲状腺機能低下症などの他の有害事象と関連している可能性があり、倦怠感のマネジメントでは、まずこういった有害事象との関連性を考慮し、その原因を評価することが重要である²⁰⁾。倦怠感の原因となる有害事象が認められる場合は、それに対する治療を行う必要がある²⁰⁾。明らかな原因がない場合には、体力を温存する方法や、体力が最も高いときに活動を合わせる、適度な運動、適切な栄養摂取などに関する患者に対してのガイダンスの実施が効果的である²⁰⁾。NCCN

ガイドラインでは、治療中の倦怠感の管理の一環として体力を温存する方法を詳述しており、倦怠感の状態をセルフモニタリングすること、物事に優先順位をつけること、ペースを調整すること、他の人に任せること、体力の温存をサポートするデバイスを使用すること、必須ではない活動を延期すること、夜間の睡眠を妨げないよう昼寝を調整すること、日常的なルーチンを構造化すること、一度にたくさんの活動をせず一つにすることなどを具体的にあげている²¹⁾。また、支持療法を実施しても倦怠感が続く場合は、本剤を休業し、同じ用量または低用量で本剤を再開することで緩和される可能性がある。軽度から中等度の倦怠感の場合、短期間の本剤休業後に同じ用量で再開、重度の倦怠感または本剤休業後も持続する倦怠感の場合、本剤を低用量で再開することで症状が軽減されることがある²⁰⁾。

味覚障害の副作用は、6.8%の患者に認められた。味覚障害は患者のQOLに大きく影響する。治療開始前に味覚の変化に対するマネジメント方法を指導し、患者が自ら味覚の変化を予測してセルフケアの戦略を立てることができるよう支援する必要がある²²⁾。

有効性に関しては、本調査のORRは36.0% (226/628例)であり、SOLO2試験では41.1% (30/73例)、Study 19では12.3% (7/57例)¹⁰⁾であった。また、サブグループ別の最良総合効果の評価では、年齢や遠隔転移の有無などによる懸念となる傾向は認められなかった。ECOG PSスコアが「2」以上の効果判定を実施した15例において、ORRが6.7% (1例)、DCRが26.7% (4例)と低い傾向が認められたが、本剤投与開始時点の全身状態が影響した可能性もあり、該当症例が少ないため結果の解釈については注意が必要である。以上から、厳密な有効性の比較は困難であると考えるが、本調査で得られた結果からは、SOLO2試験およびStudy 19と比較して有効性低下の懸念は認められなかった。ただし本調査は使用成績調査であり、収集項目に限りがあるため、遺伝子変異状況別や治療ライ

ン別の有効性などについては評価していない。

結 論

本調査の結果から、使用実態下における本剤の安全性および有効性について、新たな注意喚起を要する特記すべき事項は認められなかった。

【利益相反】 本調査はアストラゼネカ株式会社が実施した使用成績調査 (ClinicalTrials.gov 登録番号: NCT03505307) である。本稿の作成には、アストラゼネカ株式会社の資金提供により EMC 株式会社が関与した。本論文の著者はすべてアストラゼネカ株式会社の社員である。

【謝 辞】 本調査にご協力いただきました調査協力医師の方々ならびに関係者の皆さまに、厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)(全国がん登録). https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html (2022年4月8日閲覧)
- 2) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 第62回治療年報. 日本産科婦人科学会雑誌 2021;73:717-95.
- 3) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 2019年患者年報. 日本産科婦人科学会雑誌 2021;73:796-852.
- 4) 日本婦人科腫瘍学会編・著. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版. 金原出版; 2020.
- 5) Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi24-32.
- 6) Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012;23:2605-12.
- 7) アストラゼネカ株式会社. リムパーザ®錠インタビューフォーム. 2022年5月改訂(第9版).
- 8) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.
- 9) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebbski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as

- maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
- 10) アストラゼネカ株式会社. 承認時評価資料・社内資料 (*BRCA* 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).
 - 11) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.
 - 12) Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:620-31.
 - 13) Farrés J, Llacuna L, Martín-Caballero J, Martínez C, Lozano JJ, Ampurdánés C, et al. PARP-2 sustains erythropoiesis in mice by limiting replicative stress in erythroid progenitors. *Cell Death Differ* 2015;22:1144-57.
 - 14) Farrés J, Martín-Caballero J, Martínez C, Lozano JJ, Llacuna L, Ampurdánés C, et al. Parp-2 is required to maintain hematopoiesis following sublethal γ -irradiation in mice. *Blood* 2013;122:44-54.
 - 15) Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol* 2021;8:e122-34.
 - 16) National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Antiemesis. Version 2. 2022—March 23, 2022. https://www.nccn.org/guidelines/category_3 (2022年4月8日閲覧)
 - 17) 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). <http://www.jsco-cpg.jp/guideline/29.html> (2022年4月8日閲覧)
 - 18) Vidall C, Fernández-Ortega P, Cortinovis D, Jahn P, Amlani B, Scotté F. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015; 23:3297-305.
 - 19) LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* 2019;20:e15-28.
 - 20) Friedlander M, Banerjee S, Mileschkin L, Scott C, Shannon C, Goh J. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with *BRCA* mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:323-31.
 - 21) National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Related Fatigue. Version 2. 2022—February 9, 2022. https://www.nccn.org/guidelines/category_3 (2022年4月8日閲覧)
 - 22) Rehwaldt M, Wickham R, Purl S, Tariman J, Blendowski C, Shott S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2009;36:E47-56.

Real-world Clinical Experience of the Safety and Efficacy of Olaparib for Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer

All-case Surveillance

Kazuhiro Ishikawa¹⁾, Masahiro Nii²⁾, Ayako Tazoh³⁾ and Toshimitsu Tokimoto¹⁾

¹⁾*AstraZeneca K. K. Science & Data Analytics Division, Safety Science Department*

²⁾*AstraZeneca K. K. Science & Data Analytics Division, Biometrics Department*

³⁾*AstraZeneca K. K. Science & Data Analytics Division, Safety Physician Department*

Background and Objective: Olaparib is an oral molecular-targeted drug that selectively inhibits poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP), the chief enzyme involved in DNA single-strand break repair. An all-patient use-results surveillance of olaparib was conducted to investigate its safety and efficacy in actual clinical use.

Method: Patients who started olaparib during the registration period were registered in this all-cases surveillance using a central registration method. With an observation period of 1 year, patient demographics, olaparib dosing status, adverse drug reactions (ADRs), and best overall response, among other outcomes, were recorded.

Results: Patients with case report forms locked between April 18, 2018 and December 15, 2020 were analyzed. Among 838 patients [age 63.0 years, observation period 8.44 months, duration of exposure 7.47 months (all medians)] included in the safety population, ADRs occurred in 663 patients (79.1%), with the most common being anemia in 332 patients (39.6%), nausea in 286 patients (34.1%), and fatigue in 105 patients (12.5%). The most common serious ADRs were anemia in 107 patients (12.8%), nausea in 16 patients (1.9%), and platelet count decreased in 10 patients (1.2%). ADRs leading to discontinuation were anemia in 31 patients, nausea in 27 patients, fatigue in 17 patients, and vomiting in 12 patients. Interstitial lung disease, secondary malignancies and myelosuppression, which were listed in the safety specifications for olaparib, occurred in 12 patients (1.4%), 10 patients (1.2%) and 415 patients (49.5%), respectively. Among 133 patients with renal impairment, ADRs occurred in 113 patients (85.0%). The best overall response was evaluable in 628 patients in the efficacy population at the end of the 1-year observation period, at which time the objective response rate was 36.0% (226 patients) and the disease control rate was 61.1% (384 patients). In the efficacy population (808 patients), the rate of disease progression at the end of the 1-year observation period was 51.7% (418 patients). The data collected were limited due to the design of the clinical experience investigation; therefore, subgroup analyses of efficacy according to gene mutation or number of prior lines, for example, were not possible.

Conclusion: No new safety signals that would affect the benefit-risk balance of olaparib were found in this all-patient use-results surveillance. The efficacy of olaparib was consistent with prior clinical studies in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer.

<2022年6月28日 受稿>

別表 1 5%以上発現していた副作用における年齢別の発現状況
(安全性解析対象症例 838 例)

副作用 (PT)* ¹	発現症例数 (%) (n=838)	年齢別 症例数 (%* ²)			
		50 歳未満 (n=130)	50 歳以上 65 歳未満 (n=326)	65 歳以上 75 歳未満 (n=275)	75 歳以上 (n=107)
貧血	332(39.6)	44(33.8)	120(36.8)	121(44.0)	47(43.9)
悪心	286(34.1)	61(46.9)	120(36.8)	84(30.5)	21(19.6)
倦怠感	105(12.5)	13(10.0)	43(13.2)	34(12.4)	15(14.0)
好中球数減少	86(10.3)	13(10.0)	32(9.8)	33(12.0)	8(7.5)
白血球数減少	66(7.9)	15(11.5)	20(6.1)	22(8.0)	9(8.4)
腎機能障害	62(7.4)	4(3.1)	18(5.5)	23(8.4)	17(15.9)
血小板数減少	61(7.3)	4(3.1)	18(5.5)	27(9.8)	12(11.2)
味覚障害	57(6.8)	12(9.2)	22(6.7)	20(7.3)	3(2.8)
嘔吐	47(5.6)	15(11.5)	18(5.5)	9(3.3)	5(4.7)
疲労	44(5.3)	12(9.2)	17(5.2)	13(4.7)	2(1.9)

*¹ PT (基本語) : MedDRA/J version 23.1

*² 各区分の症例数を母数として算出した。

別表 2 5%以上発現していた副作用における BMI 別の発現状況 (安全性解析対象症例 838 例)

副作用 (PT)* ¹	発現症例数 (%) (n=838)	BMI 別 症例数 (%* ²)				
		18.5 未満 (n=131)	18.5 以上 25 未満 (n=481)	25 以上 30 未満 (n=150)	30 以上 (n=30)	不明 (n=46)
貧血	332(39.6)	56(42.7)	183(38.0)	63(42.0)	9(30.0)	21(45.7)
悪心	286(34.1)	41(31.3)	166(34.5)	52(34.7)	9(30.0)	18(39.1)
倦怠感	105(12.5)	14(10.7)	66(13.7)	21(14.0)	3(10.0)	1(2.2)
好中球数減少	86(10.3)	15(11.5)	56(11.6)	9(6.0)	2(6.7)	4(8.7)
白血球数減少	66(7.9)	15(11.5)	40(8.3)	9(6.0)	0	2(4.3)
腎機能障害	62(7.4)	10(7.6)	37(7.7)	14(9.3)	0	1(2.2)
血小板数減少	61(7.3)	7(5.3)	37(7.7)	16(10.7)	0	1(2.2)
味覚障害	57(6.8)	9(6.9)	37(7.7)	5(3.3)	3(10.0)	3(6.5)
嘔吐	47(5.6)	6(4.6)	29(6.0)	7(4.7)	2(6.7)	3(6.5)
疲労	44(5.3)	1(0.8)	28(5.8)	9(6.0)	1(3.3)	5(10.9)

*¹ PT (基本語) : MedDRA/J version 23.1

*² 各区分の症例数を母数として算出した。

別表 3 各有害事象における初回休薬後の再開 1 日用量 (安全性解析対象症例 838 例)

有害事象 (PT)* ¹	休薬実施 症例数	休薬および休薬後の再開 1 日用量* ²			
		600 mg	500 mg 以上 600 mg 未満	400 mg 以上 500 mg 未満	400 mg 未満
貧血	133	98	24	7	4
悪心	32	25	4	3	0
倦怠感	24	20	3	1	0
好中球数減少	47	39	7	1	0
白血球数減少	16	12	3	1	0
腎機能障害	4	2	1	0	1
血小板数減少	21	16	3	1	1
味覚障害	13	9	3	0	1
嘔吐	5	5	0	0	0
疲労	5	4	0	1	0

*¹ PT (基本語) : MedDRA/J version 23.1

*² 複数回休薬した症例については、初回の休薬後の再開 1 日用量を示し、初回投与量が 600 mg の症例のみ集計の対象とした。

別表 4 各有害事象における初回減量後の再開 1 日用量 (安全性解析対象症例 838 例)

有害事象 (PT)* ¹	減量実施 症例数	減量および減量後の再開 1 日用量* ²		
		500 mg 以上 600 mg 未満	400 mg 以上 500 mg 未満	400 mg 未満
貧血	30	14	16	0
悪心	30	15	10	5
倦怠感	12	7	4	1
好中球数減少	3	3	0	0
白血球数減少	6	4	1	1
腎機能障害	22	4	17	1
血小板数減少	7	3	3	1
味覚障害	4	3	1	0
嘔吐	4	3	0	1
疲労	7	2	4	1

*¹ PT (基本語) : MedDRA/J version 23.1

*² 複数回減量した症例については、初回の減量後の再開 1 日用量を示し、初回投与量が 600 mg の症例のみ集計の対象とした。

別表 5 病勢進行の有無（有効性解析対象症例 808 例）

		症例数	病勢進行の有無 症例数 (% * ¹)	
			なし	あり
全体		808	390(48.3)	418(51.7)
サブグループ別				
年齢	65 歳未満	443	207(46.7)	236(53.3)
	65 歳以上	365	183(50.1)	182(49.9)
ECOG PS* ²	0-1	782	384(49.1)	398(50.9)
	2-4	26	6(23.1)	20(76.9)
遠隔転移の有無	なし	454	250(55.1)	204(44.9)
	あり	345	139(40.3)	206(59.7)
	不明	9	1(11.1)	8(88.9)

*¹ 全体は有効性解析対象症例 808 例を母数として算出し、サブグループ別は各区分の症例数を母数として算出した。

*² Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status