

Olaparibによる薬剤性間質性肺疾患： 適切な治療管理により安全に投与再開した2例

山崎菜々子・福島瑠璃子・片桐 浩・片桐 敦子

益田赤十字病院 産婦人科

Olaparib-induced interstitial lung disease: 2 cases safely restarted with appropriate treatment management

Nanako Yamasaki · Ruriko Fukushima · Hiroshi Katagiri · Atsuko Katagiri

Department of Obstetrics and Gynecology, Masuda Red Cross Hospital

PARP阻害剤 (poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors) であるolaparibは進行・再発卵巣癌治療における維持療法で長期的な内服を前提とする治療薬である。コントロール可能な副作用が多い中、薬剤性間質性肺疾患 (drug-induced interstitial lung disease: DI-ILD) は稀な発生率にも関わらず、重症化すると時に致死的であり、適切な管理が肝要である。本論文では当院で経験したolaparibによるDI-ILDの2症例の転帰を報告し、既報をもとにDI-ILDの臨床的特徴や投与再開について考察する。症例1は74歳女性、子宮体癌ⅠB期と卵管癌ⅠB期の重複癌で、卵管癌再々発に対してパクリタキセル・カルボプラチニ (TC) 療法後にolaparib維持療法を開始した。約4.5ヶ月後に発熱と乾性咳嗽を初期症状としてDI-ILDを発症し、olaparibの休薬とステロイド治療により寛解に至った。その後olaparibを再開し、1年以上DI-ILDは再燃せず経過した。症例2は58歳女性、左卵巣癌IVB期でTC療法、bevacizumab併用/維持療法後の再発症例に対し、TC療法後にolaparib維持療法を開始した。約4ヶ月後に発熱と労作時の呼吸困難を初期症状としてDI-ILDを発症した。Olaparibの休薬とステロイド治療で寛解に至り、olaparibを再開した。その後は再々発までの約2.5ヶ月の間、DI-ILDは再燃せず経過した。DI-ILDはolaparib維持療法開始から数ヶ月後に非特異的で軽微な症状で発症することが多く、早期診断のためには常に本疾患を念頭に置き、躊躇せず精査することが重要である。適切に介入することで約半数は寛解に至るとされ、本症例のようにDI-ILD発症後も安全にolaparibを再開し、長期内服が可能な症例は一定数存在すると考えられるが、報告数は限られており今後の症例の蓄積が待たれる。

Olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, is an oral maintenance therapy used for the long-term treatment of ovarian cancer. Although drug-induced interstitial lung disease (DI-ILD) is rare, appropriate management is essential. We report two cases of DI-ILD encountered at our institution and discuss their clinical features and the safe resumption of olaparib therapy.

Case 1: A 74-year-old woman with recurrent stage IB uterine and fallopian tube cancers received olaparib following TC therapy. After 4.5 months of treatment, she developed DI-ILD, presenting with fever and dry cough. Remission was achieved with steroid therapy after discontinuation of olaparib, which was later safely resumed without recurrence for more than a year.

Case 2: A 58-year-old woman with recurrent stage IVB left ovarian cancer received olaparib after treatment with TC and bevacizumab. After 4 months, she developed DI-ILD with fever and dyspnea. Steroid therapy led to remission, and olaparib was successfully resumed without recurrence during the subsequent 2.5 months of follow-up.

Since DI-ILD presents with nonspecific symptoms several months after olaparib initiation, early suspicion and detailed evaluation are crucial for diagnosis. Approximately half of the patients with olaparib-induced DI-ILD achieve remission, and some can safely resume olaparib therapy and continue long-term treatment, as demonstrated in these cases. Further case studies are needed to confirm these findings.

キーワード：オラパリブ、PARP阻害薬、薬剤性間質性肺疾患、副腎皮質ステロイド

Key words : Olaparib, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, drug induced interstitial lung disease, corticosteroids

緒 言

OlaparibはPARP阻害薬 (poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors) として、進行・再発卵巣癌の維

持療法に使用される。Olaparibによる薬剤性間質性肺疾患 (drug-induced interstitial lung disease: DI-ILD) は時に重篤となり死亡率は4.6%¹⁾と報告されているが、発症率は約0.7%²⁾と稀であり報告数は少ない。

また、DI-ILD発症後にolaparibを再開した報告はさらに少数である。本論文はolaparibによるDI-ILDを発症後、olaparibの投与再開が可能であった2例を報告し、DI-ILDの早期診断やolaparibの再開について既報を基に考察する。なお、本論文で使用しているCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)については、各種臨床試験及びolaparib適正使用のためのガイド²⁾がCTCAE v4.0を基準としているため、改訂後のCTCAE v5.0ではなくv4.0を使用した。

症 例 1

74歳女性、身長156 cm、体重35 kg。子宮体癌ⅠB期 (pT1bN0M0, grade 2 endometrioid carcinoma) に対してX-5年に腹腔鏡下子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節郭清術（当該時期における先進医療A：子宮体がんに対する腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清術を適用）を施行した結果、術後永久病理検査で両側卵管癌ⅠB期 (pT1bN0M0, high-

grade serous carcinoma: HGSC) の重複癌を認めた。X-3年に肺腫瘍に対して胸腔鏡下右下葉部分切除術を施行し、病理検査でHGSCを認めたため卵管癌再発と診断した。パクリタキセル・カルボプラチニ (TC) 療法を6サイクル施行後、完全寛解に至った。X年に腹膜播種を認め、卵管癌再々発に対してTC療法を3サイクル施行し、カルボプラチナアレルギーのためパクリタキセル・シスプラチニ (TP) 療法に変更して2サイクル施行後部分寛解に至り、olaparib 600 mg/日で維持療法を開始した。Olaparib開始から約4.5ヶ月後に、37度台の発熱と乾性咳嗽を主訴に近医を受診して急性上気道炎と診断された。感冒薬と解熱鎮痛薬が処方されたが、その後も症状が改善しないため、発症5日目に当科を受診した。血液検査でCRP 3.17 mg/dLと軽度上昇していたが、胸部X線検査で明らかな肺野異常所見を認めなかつた。発症8日目の再診時も発熱が持続しており、撮影した胸部CT検査で発症前（図1A）と比較して右上葉胸膜直下、左肺にびまん性のすりガラス陰影（図1B）が



図1 症例1 胸部CT検査画像
A：発症前 B：発症時（右上葉、左肺にびまん性のすりガラス陰影） C：寛解時

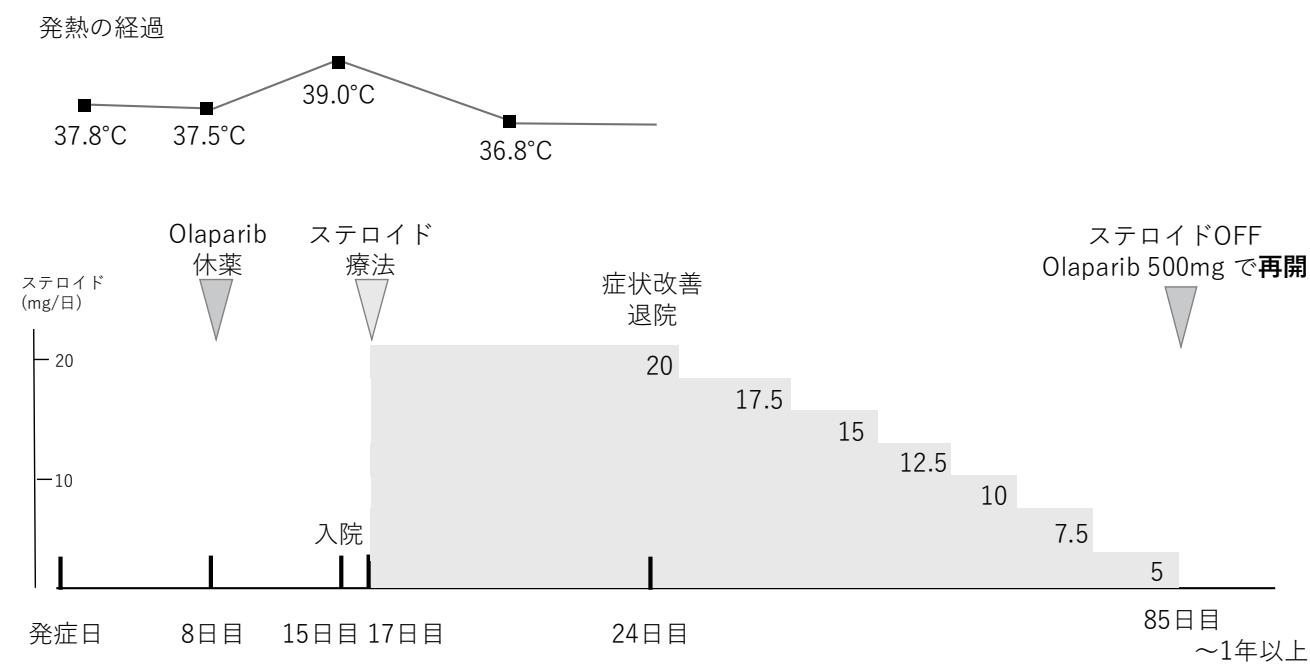


図2 症例1の治療経過

新規に出現した。SpO₂ 99%（室内気）で酸素投与を要さず、呼吸器症状は軽微であったことから、呼吸器内科医と協議の上、DI-ILDを疑い同日よりolaparibを休薬し、3日後の外来受診を指示した。症状が軽微であったことから患者の自己判断により3日後の来院はなく、発症15日目（olaparib休薬後7日目）に既存の症状に加え労作時の呼吸困難、食欲低下の症状が出現して当院救急外来受診となり、入院管理下で抗生素治療が開始された。入院時、体温38.8度、血圧 154/65 mmHg、脈拍数 95/分、SpO₂ 93%（室内気）、呼吸状態平穏、呼吸音は清であった。動脈血液ガス所見はpH 7.452、pO₂ 92.1 mmHg、pCO₂ 30.2 mmHg、HCO₃⁻ 20.3 mmol/L、入院後は室内気でSpO₂ 95%以上を維持しており酸素投与は不要であった。血液検査は白血球 3,900 /μL、赤血球 216万 /μL、Hb 6.8 g/dL、CRP 6.36 mg/dL、LDH 380 U/L、KL-6 492 U/mL（基準値<500 U/mL）であった。各種感染症検査および各種抗体検査の結果から鑑別疾患である日和見感染症や呼吸器感染症、膠原病が否定された。発症17日目（olaparib休薬後9日目）に施行した気管支肺胞洗浄検査の白血球分画はリンパ球が優位に上昇しており、CTCAE v4.0 Grade 2のDI-ILDと診断した。Olaparibを休薬したもののが発熱や呼吸器症状の改善が乏しく、同日よりメチルプレドニゾロン125 mg/日の点滴投与を開始した。翌日には解熱傾向となり、プレドニゾロン20 mg/日の内服投与に変更した。発症21日目（olaparib休薬後13日目）に呼吸器症状の改善を認め、ステロイドを漸減して発症24日目（olaparib休薬後16日目）に退院となった。発症85日目（olaparib休薬後77日目）に施行した胸部CT検査（図1C）ですりガラス陰影の消失を確認し、ステロイド治療を終了した。同日olaparibを再開する方針としたが、DI-ILDの発症時にCTCAE v4.0 Grade 3の貧血（Hb 6.8 g/dL）を認めており、DI-ILD発症前に貧血により1回目の休薬を行っていたため、適正使用ガイド²⁾に従い、500 mg/日に減量して再開した。その後は1年以上DI-ILDは再燃せず、olaparib維持療法の継続が可能であった。症例1の経過を図2に示す。

症 例 2

58歳、女性、身長160 cm、体重55 kg。左卵巣癌IVB期に対してY-2年に初回腫瘍減量術として両側付属器摘出術、子宮全摘出術、大網部分切除術を施行（pT3cN0M1（縦隔リンパ節転移）、HGSC）した。その後TC療法6サイクル、bevacizumab併用/維持療法を15サイクル施行した。Y年にCT検査で腸間膜リンパ節転移を認め、再発と診断した。TC療法4サイクル施行後、部分寛解に至りolaparib 600 mg/日を開始した。Olaparib開始から約4ヶ月経過時に38度の発熱

と労作時の呼吸困難を主訴に、発症5日目に当科を受診したが、呼吸器症状が軽微でありCRP 1.6 mg/dLと軽度の上昇に留まったため3日後の外来受診を指示した。発症8日目の外来で発熱、呼吸器症状が持続しており入院管理とした。体温 37.2度、血圧 96/53 mmHg、脈拍数 85回/分、SpO₂ 96%（室内気）、呼吸状態平穏であった。呼吸音は清で左右差は認めなかった。動脈血液ガス所見はpH 7.469、pO₂ 91.7 mmHg、pCO₂ 33.7 mmHg、HCO₃⁻ 24.1 mmol/L、SpO₂の低下はなく酸素投与は不要であった。血液検査は白血球1,700/μL（総好中球数 1,310 /μL、好中球 79.0%、リンパ球 10.8%、単球 7.8%、好酸球 1.8%、好塩基球 0.6%）、赤血球 240万 /μL、Hb 8.0 g/dL、血小板 8.9万 /μL、CRP 1.8 mg/dL、LDH 307 U/L、KL-6 612 U/mL（基準値<500 U/mL）であった。入院当日に撮影した胸部CT検査では、発症前（図3D）と比較して両側肺野にびまん性のすりガラス陰影が新規に出現（図3E）しており、DI-ILDが疑われたため同日olaparibを休薬した。呼吸器内科医に紹介し、抗生素治療開始と同時に施行した各種感染症検査と各種抗体検査により日和見感染症や膠原病は否定され、発症15日目（olaparib休薬7日目）に施行した気管支肺胞洗浄検査の結果、白血球分画はリンパ球が優位に上昇しており、CTCAE v4.0 Grade 2のDI-ILDの診断に至った。Olaparibの休薬後も発熱が持続し、同日よりステロイド治療（プレドニゾロン 20 mg/日内服投与）を開始した。翌日には解熱し、発症20日目（olaparib休薬12日目）に呼吸器症状も改善したため退院となった。発症25日目（olaparib休薬17日目）にステロイドを漸減し、発症32日目（olaparib休薬24日目）にステロイド治療を終了した。発症95日目（olaparib休薬87日目）に施行したCT検査（図3F）で完全にすりガラス陰影が消失したことを確認したためolaparibを再開した。DI-ILDの経過中にCTCAE v4.0 Grade 3の貧血（Hb 7.7 g/dL）を認めており、DI-ILD発症前に貧血により1回目の休薬を行っていたため、適正使用のためのガイド²⁾に従い、500 mg/日に減量して再開した。その後は再々発までの約2.5ヶ月の間、DI-ILDは再燃せず、olaparib維持療法の継続が可能であった。症例2の治療経過を図4に示す。

考 案

OlaparibはPARP阻害剤のひとつであり、PARPの酵素活性阻害薬としてPARPの一本鎖DNA切断修復機構を阻害することで二本鎖DNA損傷を誘導し、特にその修復機構である相同組み換え修復欠損（homologous recombination deficiency: HRD）がある場合に細胞死を誘導する。BRCA1/2 遺伝子変異陽性の再発卵巣癌を対象としたSOLO2試験³⁾および、BRCA1/2 遺伝子



図3 症例2 胸部CT検査画像
D:発症前 E:発症時(両側びまん性すりガラス陰影) F:寛解時

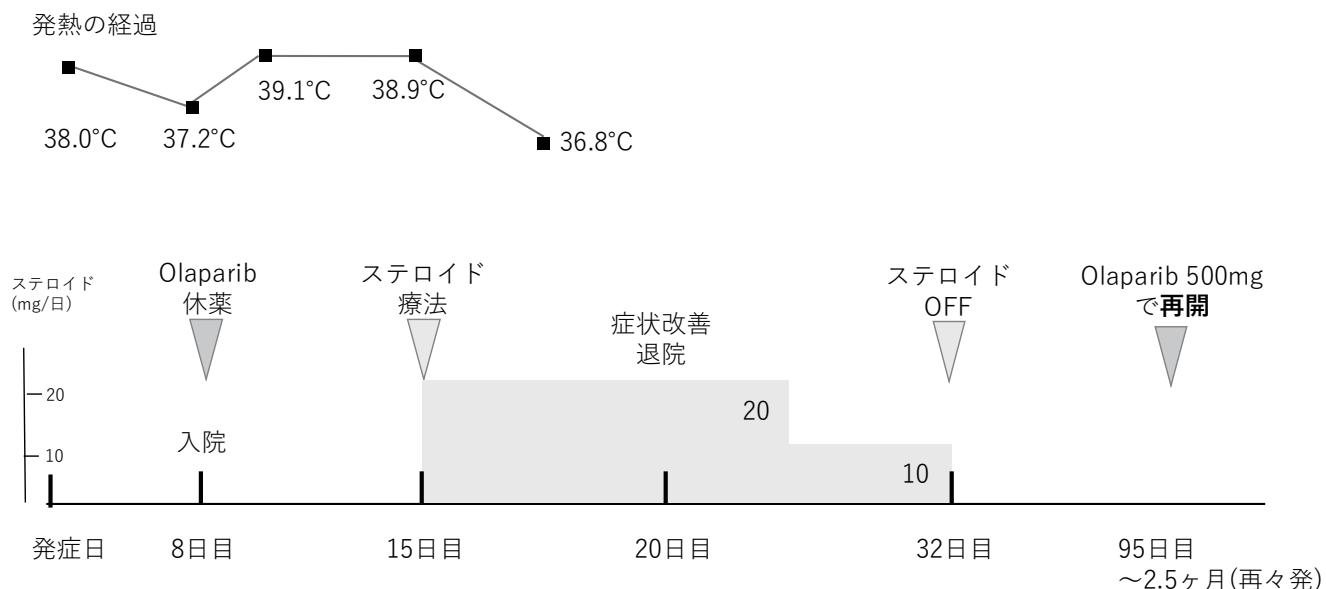


図4 症例2の治療経過

変異の有無を問わない再発卵巣癌を対象としたStudy19試験⁴⁾の結果を踏まえ、本邦ではプラチナ感受性再発の卵巣癌において直近のプラチナ製剤による治療が奏効した場合、olaparib維持療法が保険適応となった。その後、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性進行卵巣癌の初回化学療法後の維持療法を検討したSOLO1試験⁵⁾および、HRDを有する進行卵巣癌のbevacizumab/olaparib併用維持療法を検討したPAOLA-1試験⁶⁾の結果を踏まえ、進行卵巣癌の初回化学療法後の*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性例に対するolaparib維持療法、HRD例に対するbevacizumab/olaparib併用維持療法が適応追加となっている。本報告の2症例はいずれもプラチナ感受性再発卵巣癌に対し、プラチナ製剤による治療が奏効したため、維持療法としてolaparibを使用した。

本症例で経験したolaparibによるDI-ILDはCTCAE v4.0でGrade 1は症状がなく臨床所見または検査所見のみ、Grade 2は症状があり内科的治療を要する、Grade 3は酸素投与を要する高度の症状を有する、Grade 4は生命を脅かすものと規定されており、前述

のSOLO1試験⁵⁾では260例中1例(Grade記載なし)、SOLO2試験³⁾では195例中3例(2例Grade 1-2, 1例Grade 3)に認められ、他の臨床試験を含めた単剤使用時のDI-ILDの頻度は0.7%²⁾と稀な有害事象である。しかし、FDA(food and drug administration)の報告によるとolaparibによるDI-ILDの死亡率は4.6%¹⁾と楽観できない。

Olaparibは維持療法として長期服用を前提としており、副作用の管理は重要な課題であるため、本症例とともにolaparibによるDI-ILDについて過去の文献報告を検討した。具体的に、PubMedで「olaparib」「interstitial lung disease」を、医中誌で「オラパリブ」「薬剤性肺障害」「間質性肺疾患」をキーワードとして検索し、さらにSaito et alの参考文献で引用されていた1例¹⁰⁾を加えて、発症時期、初期症状、検査所見、経過について表1にまとめた⁷⁻¹¹⁾。これらの報告では発症時期が様々であり、最も早い例は投与開始後3週間、最も遅い例で13ヶ月であった。FDAのデータベースでは、olaparib服用開始からDI-ILD発症までの期間は中央値121日であ

表1 Olaparibによる薬剤性間質性肺疾患の症例

	年齢	原発 (stage)	発症時期 服用後(ヶ月)	症状	CRP値 (mg/dL)	CT所見	CTCAE v4.0 Grade	ステロイド 治療期間(週)	再開の有無
症例1	74	卵管 (I B)	4.5	発熱 乾性咳嗽 労作時呼吸苦	6.4	びまん性すりガラス影	2	10	○
症例2	58	卵巣 (IVB)	4	発熱 労作時呼吸苦	1.8	びまん性すりガラス影 小結節	2	2	○
Saito et al. ⁷⁾	74	卵巣 (不明)	13	発熱	6.1	びまん性すりガラス影 小葉中心性結節影	記載なし	1	
酒井ら ⁸⁾	61	腹膜 (IV)	4	発熱 健怠感	0.8	斑状すりガラス影 小葉間隔壁肥厚	記載なし	なし	○
	53	卵巣 (III C)	2	発熱	3.1	びまん性小葉中心性 すりガラス影	記載なし	なし	○
Ishimoto et al. ⁹⁾	72	卵巣 (不明)	4	発熱 健怠感	4.8	軽度すりガラス影	2	12	
	51	卵巣 (不明)	8	発熱 健怠感	4.4	びまん性すりガラス影	2	なし	
	78	卵巣 (不明)	3週	発熱 咳嗽 労作時呼吸苦	10.8	斑状すりガラス影 浸潤影	4	24	
Sugimoto et al. ¹⁰⁾ ※	80	卵巣 (IV)	4	労作時呼吸苦	記載なし	すりガラス影	記載なし	記載なし	○ (niraparib)
Brudon et al. ¹¹⁾	72	卵巣 (IV)	3	発熱 咳嗽 呼吸苦	8.6	すりガラス影	記載なし	12	○ (rucaparib)

※10) は7)の参考文献から引用

り¹⁾、olaparibの全副作用発現中央値の61日¹²⁾と比較すると、発症時期が遅く注意を要する。本症例の発症時期は服用開始後4～4.5ヶ月でFDAデータベースの報告と同時期であった。初期症状は発熱や咳嗽、倦怠感といった非特異的で一般的な風邪症候群に類似した軽微な症状が多いが、中には労作時の呼吸困難を認める場合がある(表1)。本症例1も来院当初は発熱、咳嗽など急性上気道炎が疑われるほど軽微であった。また、血液検査におけるCRP上昇の程度は様々であり、中央値は6.3 mg/dL(4.3-8.6 mg/L)¹¹⁾と、CRPの上昇は陽性所見のひとつではあるがDI-ILDに特異的な所見とは言えない。胸部CT画像検査において、一般的にDI-ILDは多彩な所見を呈し、その多くが非特異的とされている。また、症状がなくとも画像所見のみ陽性となる場合もある¹³⁾。本症例はいずれもびまん性すりガラス陰影を認めた。過去の報告においても、胸部CT検査ではほぼ全例で異常陰影が認められ、その中でもびまん性すりガラス陰影を認める症例が多く報告されていた(表1)。Brudon et al.¹¹⁾はolaparibによるDI-ILDでは気管支肺胞洗浄液検査の白血球分画でリンパ球優位の所見を認めることが多く、発症機序としてアレルギー反応を示唆しており診断の一助となると報告しているが、一定の見解は得られていない。以上より、一般的にDI-ILDの診断は症状や検査所見が非特異的であり、病歴や既存の肺疾患の増悪、心不全、および感染症を否定する除外診断をベースとした総合的な判断を要する。本症例2では、発症5日目で発熱と労作時の呼吸困難を認めていたが、CRP 1.6 mg/dLの所見を軽微と判断し3日後の受診を指示した。結果的に発症8日目に症状が継続していたため

胸部CT検査を施行してDI-ILDの診断に至ったが、症状出現から診断までのプロセスは一定の見解がないため、症状や検査所見が軽微であっても発熱や咳嗽、呼吸困難等の症状が認められた場合にはDI-ILDを鑑別診断として挙げ、CT検査を躊躇せずに行い、早期に専門医へ繋ぐことが重要と考える。

DI-ILDの治療原則は、被疑薬の休止(もしくは中止)、副腎皮質ステロイドの投与、呼吸不全管理である¹³⁾。上述した過去のDI-ILDの報告は、被疑薬の休薬のみで改善した例も散見されるが、多くの場合ステロイド治療を要した(表1)。ステロイドの治療期間、投与量、減量などの判断には専門的知識を要し、呼吸器内科医との連携が必須である。He et al.¹⁾によるメタアリシスではPARP阻害剤によるDI-ILDは91.9%がPARP阻害薬の治療中止となるも51.6%が寛解に至っていることから、DI-ILD治療後にolaparib再開可能な症例は一定数存在すると考えられる。しかし一般にDI-ILDを発症した場合、被疑薬を速やかに中止し再投与を行わないことが原則であるが、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など一部の薬剤は条件によって再投与を可能とされる¹³⁾。DI-ILD発症におけるolaparibの継続、中止、再開基準については適正使用ガイド²⁾に記載されており、CTCAE v4.0でGrade 1の場合は同量継続、Grade 2ではolaparib休薬後にGrade 1までの改善が認められれば休薬前と同量でのolaparib投与再開が可能、Grade 3-4の場合はolaparibの再開は不可とされる。そのため、DI-ILDの早期診断および治療は、olaparibの投与再開の観点からも重要であり、初期の軽微な症状であっても、DI-ILDに多く認められる発熱、咳嗽、呼吸困難が

みられる場合は、早期受診を促す患者指導が重要である。Olaparibを再開した症例の報告数は限られるが、酒井ら⁸⁾はolaparibを減量し、原疾患の増悪までの7ヶ月間投与可能であった症例、および同量で再投与し、投与後5ヶ月時点でDI-ILDの再燃を認めなかった症例を報告している。Brudon et al.¹¹⁾は、DI-ILD Grade 2の症例でolaparib再投与後にDI-ILDの再燃を認めたが、減量により症状が改善し、投与継続が可能であった症例を報告している。また同報告ではrucaparibに薬剤変更して再投与し、9ヶ月後の原疾患の再発までDI-ILDの再燃なく投与継続が可能であった症例も報告されている。また、Sugimoto et al.¹⁰⁾は進行卵巣癌の初回維持療法でolaparibによるDI-ILDを発症し、再発後の維持療法でniraparibを使用したところDI-ILDの再燃を認めた症例を報告している。DI-ILD発症後の被疑薬の変更は報告数が少なく、一定の見解は得られていない。前述のように、適正使用ガイドにはDI-ILD発症時のolaparibの投与再開基準が設けられているものの、DI-ILD再燃のリスクは十分に考慮する必要がある。本症例は2例ともDI-ILDの診断時はCTCAE v4.0 Grade 2でありolaparibの休薬、ステロイド治療によりCT検査で異常所見の残存はあるものの比較的早期に症状が消失している状態(Grade 1)まで改善を認めた。しかし、前述のとおり一般的にはDI-ILDの被疑薬は再開しないことが推奨されており、本症例は被疑薬の投与再開後にDI-ILD再燃のリスクを考慮して呼吸器内科医と協議の結果、画像所見が完全に消失するまで経過を観察した上で慎重にolaparibの投与を再開した。また再開後も、DI-ILDの再燃がないか注意深く経過観察を行っている。

結 語

OlaparibによるDI-ILDを発症後に適切な休薬と治療によりolaparib維持療法を再開し得た2例を経験した。OlaparibによるDI-ILDは投与開始後数ヶ月で発症し、非特異的で軽微な症状であっても躊躇せずCT検査を行い速やかに専門医につなげることが重要である。Olaparibの投与再開時にはDI-ILDの再燃に注意が必要だが、DI-ILD発症後にolaparibの投与を再開した報告は少なく、今後の症例の蓄積が待たれる。

文 献

- He Z, Mo J, Jiang W, Zhu J, Yang S, Gao S, Lam K, Li Y, Qiu K, Huang M, Wu J. Interstitial lung disease in patients treated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi): analysis of results from clinical trials and the FDA Adverse Events Reporting System database. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1237-1246.
- アストラゼネカ株式会社/MSD株式会社. 適正使用のためのガイド リムパーザ[®]錠100mg/150mg (卵巣癌). 大阪：アストラゼネカ株式会社/MSD株式会社, 2023.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann J, Selle F, Gebski V, Penson R, Oza A, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe E, Bloomfield R, Pautier P, Korach J, Huzarski T, Byrski T, Pautier P, Harter P, Colombo N, Scambia G, Nicoletto M, Nussey F, Clamp A, Penson R, Poveda Velasco A, Rodrigues M, Lotz J, Selle F, Provencher D, Prat Aparicio A, Vidal Boixader L, Scott C, Tamura K, Yunokawa M, Lisyanskaya A, Medioni J, Pécuchet N, Dubot Cde la Motte Rouge T, Kaminsky M, Weber B, Lortholary A, Parkinson CLedermann J, Williams S, Banerjee S, Cosin J, Hoffman J, Penson R, Plante M, Covens A, Sonke G, Joly F, Floquet A, Banerjee S, Hirte H, Amit A, Park-Simon T, Matsumoto K, Tjulandin S, Kim J, Gladieff L, Sabbatini R, O'Malley D, Timmins P, Kredentser D, Laínez Milagro N, Barretina Ginesta M, Tibau Martorell A, Gómez de Liaño Lista A, Ojeda González B, Mileshkin L, Mandai M, Boere I, Ottevanger P, Nam J, Filho E, Hamizi S, Cognetti F, Warshal D, Dickson-Michelson E, Kamelle S, McKenzie N, Rodriguez G, Armstrong D, Chalas E, Celano P, Behbakht K, Davidson S, Welch S, Helpman L, Fishman A, Bruchim I, Sikorska M, Słowińska A, Rogowski W, Bidziński MŚpiewankiewicz B, Casado Herraez A, Mendiola Fernández C, Gropp-Meier M, Saito T, Takehara K, Enomoto T, Watari H, Choi C, Kim B, Kim J, Hegg R, Vergote I. 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: 1274-1284.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A,

- Sonke G, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe E, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495–2505.
- 6) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía E, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416–2428.
- 7) Saito Y, Yamaguchi R, Suzuki T, Sato J, Nishijima N, Saito S, Aoyama J, Taniuchi N, Seike M, Katsumata N. Interstitial lung disease with prolonged fever that occurred during long-term administration of olaparib in a 74-year-old ovarian cancer patient: Radiological features and considerations for preventing delayed diagnosis. *Radiol Case Rep* 2024; 19: 2100–2105.
- 8) 酒井菜摘, 木村陽介, 林正周, 小屋俊之, 榎本隆之, 菊地利明. 再投与し得たオラパリブによる薬剤性肺障害の2例. *日呼吸会誌* 2020; 9: 200–204.
- 9) Ishimoto H, Sakamoto N, Kido T, Ozasa M, Tsutsui S, Mori M, Setoguchi D, Takemoto S, Obase Y, Ishimatsu Y, Tomonaga C, Matsumoto K, Morisaki S, Miura K, Mukae H. Drug-induced interstitial lung disease caused by olaparib: three case reports and review of the Japanese Adverse Drug Event Report database and literature. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 289.
- 10) Sugimoto H, Enomoto T, Okuno M, Chayahara N, Morita H, Nakata K. Drug-Induced Interstitial Lung Disease From PARP Inhibitors (Olaparib and Niraparib) for Ovarian Cancer. *Ann Intern Med Clin Cases* 2023; 2: e220711.
- 11) Brudon A, Fournier D, Selle F, Seront E, Conforti R, Veyrac G, Gouraud A, Lebrun-Vignes B, Khalil A, Zalcman G, Gounant V. Clinical and radiological pattern of olaparib-induced interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 2024; 24: 448.
- 12) Shu Y, He X, Liu Y, Wu P, Zhang Q. A Real-World Disproportionality Analysis of Olaparib: Data Mining of the Public Version of FDA Adverse Event Reporting System. *Clin Epidemiol* 2022; 14: 789–802.
- 13) 日本呼吸器学会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版2018. 東京：メディカルレビュー社, 2018.

【連絡先】

山崎菜々子
益田赤十字病院産婦人科
〒698-8501 島根県益田市乙吉町1 103-1
電話：0856-22-1480 FAX：0856-22-3991
E-mail：nanaym91513@gmail.com

