

●原 著

実地臨床における anaplastic lymphoma kinase 陽性肺癌に対する クリゾチニブの使用経験

柳谷 典子^a 大柳 文義^a 中富 克己^a 工藤 慶太^a 堀池 篤^a
元井 紀子^b 石川 雄一^b 宝来 威^a 西尾 誠人^a

要旨：2012年3月に anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害薬であるクリゾチニブ (crizotinib) が承認され、我が国でも一般診療に使用できるようになった。しかし、ALK 陽性肺癌は頻度が低く、実地臨床でのまとまった報告はない。そこで、承認後の2012年3～7月の期間に、がん研有明病院において実地臨床としてクリゾチニブの治療を行った12例について効果と有害事象を検討した。男/女は5/7例、年齢中央値49歳、非喫煙者/軽喫煙者は6/6例で、腺癌であった。奏効率は81.8%で、有害事象は、視覚異常、肝機能障害、消化器症状、間質性肺炎などを認めた。

キーワード：非小細胞肺癌、ALK 陽性肺癌、クリゾチニブ

non-small cell lung cancer (NSCLC) , anaplastic lymphoma kinase (ALK) -positive lung cancer, crizotinib

緒 言

肺癌の分野でも分子標的治療薬の登場により、特定の分子プロファイルによる個別化治療が進んでいる。非小細胞肺癌においては、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異に対する EGFR-リン酸化酵素阻害薬 (TKIs) に次いで、未分化リンパ腫リン酸化酵素 (anaplastic lymphoma kinase : ALK) 融合遺伝子は2番目の oncogene addiction を示す遺伝子異常であり、ALK 阻害薬のクリゾチニブ (crizotinib) が、第 I/II 相試験で良好な成績を示したことから、我が国でも2012年3月に承認された。しかし、ALK 陽性肺癌症例は頻度が低いことから、我が国での実地臨床でのクリゾチニブ使用経験は少なく、報告もほとんどない。そこで、がん研有明病院でクリゾチニブを投与した ALK 陽性肺癌症例の診断方法、クリゾチニブの治療効果と有害事象について後方視的に検討した。

研究対象および方法

2012年3月末から7月までに、当院でクリゾチニブによる治療を行った、12例の ALK 陽性非小細胞肺癌患者について検討した。12症例の腫瘍検体すべてで遺伝子解析が可能であり、ALK 融合遺伝子は高感度免疫組織化学 (IHC) 法と fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法を用いて検出した。12例中10例は、前医ですでに ALK 陽性肺癌が診断または疑われ、当院に紹介された症例であった。他の2例のうち、1例は2010年の手術時点で ALK 陽性が判明しており、今回再発を認めたためクリゾチニブを開始した症例であった。もう1例は、この期間に当院で ALK 陽性肺癌の検索を施行した80例の中で、陽性であった5例のうちの1例であった。

治療方法は、クリゾチニブ500mg/日 (分2) を連日経口投与した。その後、クリゾチニブによる治療効果と、有害事象 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE version 4.0¹⁾を用いた) を評価した。

結 果

12例の患者背景は、年齢中央値49歳 (範囲26～76)、男性5例、女性7例、全例が非喫煙者または軽喫煙者 (pack-year < 20) で、組織型はすべて腺癌であった (Table 1)。ALK 融合遺伝子の検出は、高感度 IHC 法でスクリーニングを行い、その後 FISH 法で確認された。一方、EGFR 遺伝子変異検索は、polymerase chain reaction

連絡先：柳谷 典子

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

^a 公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科

^b 同 研究所病理部

(E-mail: noriko.yanagitani@jfcr.or.jp)

(Received 21 Nov 2012 / Accepted 31 Jan 2013)

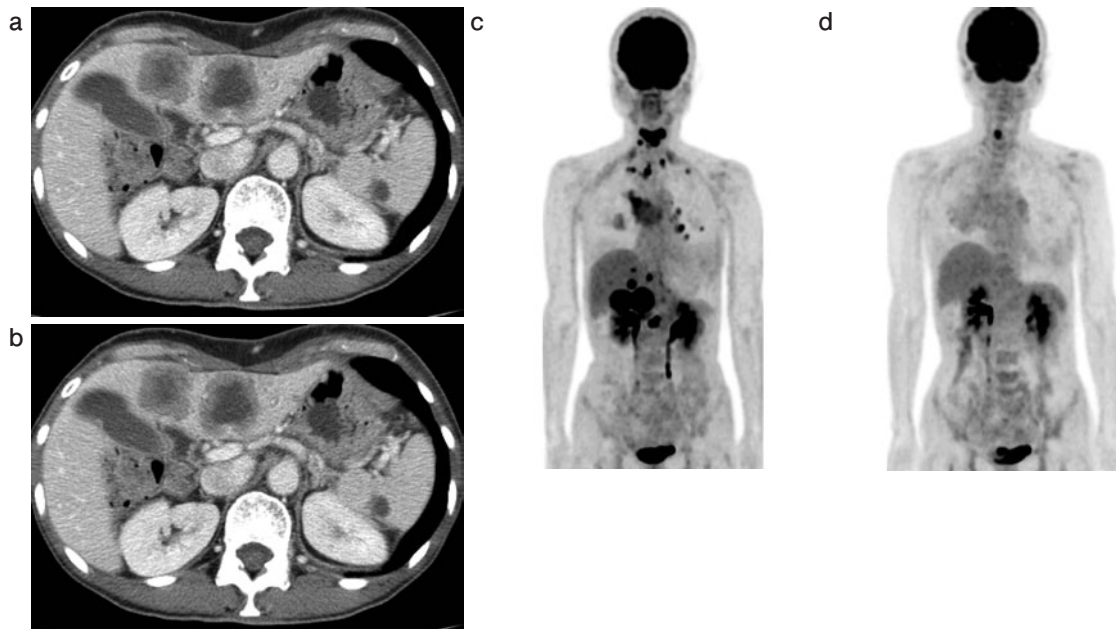


Fig. 1 Abdominal CT scans before (a) and at 1 month after the initiation of treatment with crizotinib (b). FDG-PET image before (c) and at 1 month after the initiation of treatment with crizotinib (d).

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	No. of patients
Total	12
Age (years)	
Median (range)	49 (26-76)
Gender	
Male/female	5/7
Smoking history	
Nonsmoker/light smoker/smoker	6/6/0
Histology	
Adenocarcinoma/others	12/0
Stage	
IV/recurrence	8/4
Performance status	
0/1/2/3/4	1/10/1/0/0

(PCR) 法を用いて検出し、すべて陰性であった。

効果は、partial response (PR) 9例、progressive disease (PD) 2例、not evaluable (NE) 1例で、奏効率は81.8%であった。劇的な腫瘍縮小効果を認めた症例もあり、クリゾチニブ投与前と治療後1ヶ月後の腹部 computed tomography (CT) と¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) の画像を示す (Fig. 1)。

クリゾチニブの有害事象は、これまでの臨床試験で報告されている、視覚異常、肝機能障害、消化器症状、間質性肺炎などが認められた²⁾³⁾ (Table 2)。悪心、嘔吐

Grade 3とイレウスにて、途中休薬せざるをえなかった症例を各1例ずつ認めた。血液毒性は、好中球減少の頻度が高いが、いずれも軽微であった。また、重篤な有害事象である間質性肺炎が疑われた症例が、12例中2例あった。1例目は42歳、軽喫煙者、女性で、三次化学療法としてクリゾチニブを開始した。治療開始時すでに原疾患の進行に伴う呼吸不全の状態、全身状態は不良であった。投与5日目、胸部X線写真および胸部CTで淡い浸潤影が出現し、lactic dehydrogenase (LDH)、KL-6、SP-Dも上昇した。気管支鏡検査などの詳細な検査は施行できなかったが、喀痰培養陰性で、β-Dグルカン陰性、brain/B-type natriuretic peptide (BNP)は正常範囲内であったことなどから、原因としては感染性や心原性よりも、薬剤性肺障害が疑われた。ステロイドパルス療法、その後プレドニゾロン (prednisolone) 1 mg/kg/dayにより治療を行い、陰影は改善した。2例目は33歳、軽喫煙者、男性で、四次化学療法としてクリゾチニブ内服を開始した。原発巣は右上葉全体を占めるような巨大な腫瘍であったが、クリゾチニブが著効した (Fig. 2a)。しかし、投与14日目にイレウスにて休薬し、19日目に再開するも、肝機能障害が出現したため再度休薬せざるをえなかった。肝機能障害回復後にクリゾチニブを再開した5日目に呼吸困難の自覚症状と胸部X線写真およびCT検査で淡いすりガラス陰影を認めた (Fig. 2b)。I型呼吸不全の状態、気管支鏡検査などは施行できなかったが、クリゾチニブによる薬剤性肺障害

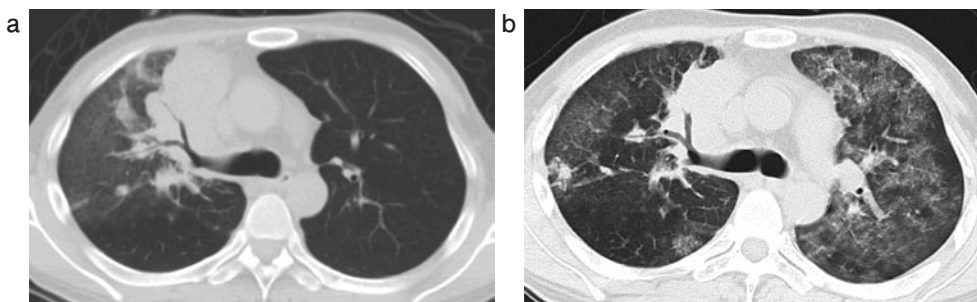


Fig. 2 Chest CT scans at 14 days after initiation of crizotinib (a) and at 5 days after re-challenge with crizotinib (b).

Table 2 Toxicity of crizotinib

	Toxicity (CTCAEv4.0)			Total
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	
Hematologic toxicity				
White blood cell decreased	4	0	0	4 (33%)
Neutrophil count decreased	3	1	0	4 (33%)
Anemia	4	0	0	4 (33%)
Platelet count decreased	1	0	0	1 (8%)
Nonhematologic toxicity				
AST/ALT increased	9	1	0	10 (83%)
Visual disorder	9	0	0	9 (75%)
Nausea/vomiting	6	1	0	7 (58%)
Pneumonitis	0	2	0	2 (17%)

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CTCAEv4, Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.

が疑われ、ステロイドパルス療法を施行した。ステロイドは著効し、陰影および自覚症状は速やかに改善を認め、ステロイド減量後も再燃はみられなかった。2症例とも十分な検査が施行されておらず、クリゾチニブによる薬剤性肺障害の確定診断は得られていないが、治療経過からはクリゾチニブによる薬剤性肺障害の可能性が高いと考えられた。日本人においても、クリゾチニブによる薬剤性肺障害は報告されており⁴⁾、注意が必要な有害事象である。

考 察

ALK 陽性肺癌の頻度は肺癌全体の5%程度とされており、患者背景としては、若年者、非喫煙者あるいは軽喫煙者に多く、組織学的には99%が腺癌である⁵⁾。今回の症例12例においても、同様の患者背景であった。したがって、非喫煙者または軽喫煙者の肺腺癌でEGFR 遺伝子変異陰性であれば、腫瘍組織からALK 融合遺伝子の検索を行うべきである。ALK 陽性肺癌は若年者が多い傾向があるが、今回の症例にも76歳の高齢患者が含まれていたように、臨床背景だけでスクリーニングする症例を絞るべきではないと考える。そのため、どのよ

うな患者にどのようなALK 検索検査を用いてスクリーニングするかが、今後の課題である。1つの方法としては、簡便な高感度IHC法⁶⁾を用いてスクリーニングを行い、FISHで確認することが考えられている。今回の当院の症例でも、12例すべてで高感度IHC法によるスクリーニングを行い、その後FISHで確認を行ったが、結果はすべて一致していた。しかし、ALK 融合遺伝子検査としてFISHと高感度IHC法が行われた2,337検体中、両者の不一致が48検体存在することが判明し、日本肺癌学会バイオマーカー委員会もホームページ上でお知らせと対応策を発表している⁷⁾。それにも記されているように、高感度IHC法によるスクリーニングが陰性であっても、臨床病理学的背景、EGFR 変異陰性、治療の緊急性、他の治療の可能性の有無などの臨床的判断によっては、FISHまで行うことを検討する。また、高感度IHCとFISHの結果が不一致であっても、クリゾチニブが劇的に奏効した症例も報告されており⁸⁾、必ずしも両者一致でなくとも、実地臨床ではクリゾチニブ投与の可否は臨床的な功罪のバランスで判断してよいと著者らは考えている。

クリゾチニブの効果は、これまでの第I/II相試験で、

奏効率 57~60%, progression-free survival (PFS) 約 10ヶ月, overall survival (OS) 16~18ヶ月と報告されている²³⁾。また、既治療の ALK 陽性肺癌に対し、クリゾチニブと標準化学療法を比較した第 III 相試験 (PROFILE1007 試験) では、PFS はクリゾチニブ群で 7.7ヶ月、化学療法群で 3.0ヶ月、ハザード比 0.49, $p < 0.0001$ とクリゾチニブが有意に延長していた⁹⁾。奏効率も、クリゾチニブ群が 65.3%, 化学療法群が 19.5% で、クリゾチニブ群が有意に高い結果であった。

NCCN ガイドライン¹⁰⁾では、すでに ALK 陽性肺癌患者に対しては、一次化学療法でクリゾチニブを使用することが推奨されている。一方、2012 年版日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン¹¹⁾では、ALK 陽性肺癌患者に対する一次化学療法に関しては「クリゾチニブ単剤も選択肢になるが、一次治療における十分なデータはない」と記されており、推奨グレード C1 にとどまっている。

今回の検討では、12 例中 9 例で効果がみられており、これまでの第 I/II 相試験より高い奏効率であった。また、EGFR 遺伝子陽性症例に対するゲフィチニブ (gefitinib) やエルロチニブ (erlotinib) のように、短期間で劇的に腫瘍の縮小がみられる症例もあった。一方、12 例中 2 例は、ALK 陽性肺癌症例であるにもかかわらず、クリゾチニブにより腫瘍縮小効果はみられなかった。それらの症例の背景として、1 例は全身状態不良の症例で、もう 1 例はクリゾチニブ以外の ALK 阻害薬である治験薬投与後の症例であった。

クリゾチニブの有害事象⁹⁾については、視覚障害と消化器症状の頻度が高い。視覚障害は 50% 以上にみられ、明暗順応障害が多く残像が残るなどの症状がみられるが、一過性で軽症のことが多い。当院の症例においても 75% と高頻度に見られたが、残像が見える、チカチカするなど Grade 1 程度で、治療は継続可能であった。悪心嘔吐や食欲不振などの消化器毒性も多く、58% にみられた。悪心嘔吐は初回投与直後から数日以内にみられることが多いが、ドンペリドン (domperidone) やメトクロプラミド (metoclopramide) などの各種制吐剤で制御可能であった。しかし、一部に消化器症状が強い症例や長期間持続する症例があり、その場合は経口 5-ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine) (別名セロトニン) 受容体拮抗薬を使用することにより制御できた。しかし保険診療上の制限があり、長期に継続使用できないことが問題である。肝障害は 10% 程度の頻度であるが、肝不全による死亡が 2 例、予後不良である Hy's Law case [ビリルビン上昇を伴う Grade 3 以上の aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 上昇] 該当症例が 2 例報告されており、治療期間中は定期的な肝機能検査を行うなど、添付文書上も注

意が促されている。当院の症例では、10 例 (83%) と高頻度に ALT/AST の上昇がみられたが、ほとんどが Grade 1 であった。さらに重篤な有害事象として、間質性肺炎がある。第 III 相試験 (PROFILE1007 試験) では、クリゾチニブによる Grade 3 以上の肺炎は 172 例中 6 例 (4%) で発症し、2 例 (1%) が死亡しており、注意が必要である。そのため、クリゾチニブ投与に際しては、ゲフィチニブやエルロチニブと同様に間質性肺炎に対する注意が必要である。当院でも 12 例中 2 例と高率に間質性肺炎様の症状を認め、ただちにクリゾチニブの中止とステロイドパルス治療を行い、救命することができた。

クリゾチニブは ALK 陽性肺癌に対する key drug であるが、PFS の中央値は 10ヶ月程度と報告され、すでに耐性化が問題となっている¹²⁾¹³⁾。今回の症例でもすでに 3 例で耐性となっており、クリゾチニブ耐性後の治療を考える必要がある。今後は実地臨床でも、耐性機序の解明とその克服は、クリゾチニブに耐性となった後の治療法に必要である。

謝辞：本症例に対し、当院呼吸器内科レジデントの河野裕子先生、酒谷俊雄先生、市川敦夫先生、谷本 梓先生、西澤弘成先生にご協力をいただきました。誌上にて深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：西尾誠人 (講演料, ファイザー株式会社)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) CT-CAE v4.0: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- 2) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-9.
- 3) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
- 4) Tamiya A, Okamoto I, Miyazaki M, et al. Severe acute interstitial lung disease after crizotinib therapy in a patient with EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 31: e15-7.
- 5) 西尾誠人, 田村友秀. ALK 陽性肺癌に対する治療の開発 (第 5 土曜特集 肺癌 UPDATE). *医学のあゆみ* 2012; 240: 1165-70.
- 6) Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-

- positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3143-9.
- 7) 日本肺癌学会ホームページ. <http://www.haigan.gr.jp/>
 - 8) Sun JM, Choi YL, Won JK, et al. A dramatic response to crizotinib in a non-small-cell lung cancer patient with IHC-positive and FISH-negative ALK. *J Thorac Oncol* 2012; 7: e36-8.
 - 9) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLC (PROFILE 1007). The 37th ESMO Congress. Vienna, Austria. 2012.
 - 10) NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (access date: January 22, 2013).
 - 11) 日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン 2012年版 (日本肺癌学会編). <http://www.haigan.gr.jp/modules/bulletin/index.php?page=article&storyid=53>
 - 12) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363: 1734-9.
 - 13) Doebele RC, et al. 第48回国臨床腫瘍学会 (ASCO 2012). シカゴ, 2012.

Abstract

The use experience of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer in clinical practice

Noriko Yanagitani^a, Fumiyo Ohyanagi^a, Katsumi Nakatomi^a, Keita Kudo^a, Atsushi Horiike^a,
Noriko Motoi^b, Yuichi Ishikawa^b, Takeshi Horai^b and Makoto Nishio^a

^aThoracic Oncology Center, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

^bDivision of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

Crizotinib, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, was approved for clinical practice in Japan in March 2012. ALK-positive lung cancer is rare, and few reports describe the use of crizotinib in Japan. Therefore this report describes its use for 12 ALK-positive lung cancer patients in this hospital from March 2012 to July 2012. Their characteristics were as follows: 7 women and 5 men; median age 49; all 12 presented with adenocarcinoma; 6 were nonsmokers and 6 were light smokers. The response rate to crizotinib in 11 of the 12 patients was 81.8%. The major nonhematological toxicity included visual disorders, serum AST/ALT increase, nausea/vomiting, and drug-induced pneumonitis.