

●症 例

クリゾチニブの減量投与により奏効した *ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌の1例

高橋 晴香^{a,b} 石川 立^b 塩野谷洋輔^b
橋本みどり^b 道免 寛充^c 西山 薫^b

要旨：症例は65歳男性。肺腺癌術後再発に対し、*ROS1*融合遺伝子陽性のため、クリゾチニブ (crizotinib) を開始。腫瘍は縮小したが、Grade 3の肝機能障害、発熱、皮疹、好酸球増多のため中止。50mg連日からの増量を試みたが、肝機能障害のみ再燃した。休薬し改善後、50mg連日、100mg隔日、200mg週2回と1回投与量を7日ごとに増量した。有害事象の再燃なく完全奏効が13ヶ月間維持された。クリゾチニブは*ROS1*融合遺伝子陽性肺癌におけるkey drugであり、貴重な症例と思われたため報告する。

キーワード：クリゾチニブ、*ROS1*融合遺伝子、減量投与

Crizotinib, ROS proto-oncogene 1, Dose reduction therapy

緒 言

*ROS1*融合遺伝子陽性の頻度は非小細胞肺癌の約1~2%と稀であり、*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対しクリゾチニブ (crizotinib) は高い治療効果を示す治療薬である。2014年に報告された臨床試験では72%の奏効率と19.2ヶ月間の無増悪生存期間中央値というきわめて良好な治療効果が得られた¹⁾。クリゾチニブの有害事象に薬疹や肝機能障害等があるが、対処法については確立されていない。今回、クリゾチニブによる有害事象に対して、減量投与により完全奏効を13ヶ月間維持できた症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて、報告する。

症 例

患者：65歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：慢性硬膜外血腫，橋本病。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20本/日×38年間。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：20XX年2月に胸部異常陰影を指摘され当科へ紹介となり、胸部CTで左下葉に35mm大の腫瘍影を

認めた。精査の結果、肺腺癌cT2aN0M0 Stage IBの診断となり、同年3月に左下葉切除術+リンパ節郭清が施行され、肺腺癌pT2aN2M0 Stage IIIAの診断となった。術後化学療法 [シスプラチン (cisplatin)+ビノレルビン (vinorelbine) 計4コース] を施行したが、術後10ヶ月の胸部CTで肺内多発結節影と縦隔リンパ節腫大を認め、術後再発の診断となった。手術検体にて*ROS1*融合遺伝子陽性であったため、クリゾチニブ導入目的に当科へ入院となった。

入院時現症：身長167.2cm，体重78.2kg，意識清明，体温36.1℃，脈拍78回/分・整，血圧139/80mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音清，心音整。腹部は平坦・軟，圧痛なし。神経学的異常所見なし。

検査所見：血液検査ではAST 37U/Lと軽度高値を認めた。腫瘍マーカーはCEA 24.6ng/mLと上昇を認めた。HBs抗原，HBs抗体，HBc抗体，HCV抗体はすべて陰性であった。

画像所見 (Fig. 1a, b)：胸部CTでは#7リンパ節腫大と右上葉・左上葉に小結節影を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：第2病日よりクリゾチニブ500mg/日 (250mg 1日2回) を開始した。第13病日から38℃台の発熱を認め、細菌感染症を疑い、抗生剤を投与したが効果はなかった。同時期より好酸球比率が9%と増加、四肢体幹に掻痒を伴う紅斑 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0でGrade 2]，ビリルビンの上昇を伴わない肝機能障害 (CTCAE Version 5.0でGrade 3) を認めたため、第25病

連絡先：高橋 晴香

〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東1丁目

^a JR札幌病院呼吸器内科

^b NTT東日本札幌病院呼吸器内科

^c 同 呼吸器外科

(E-mail: haru.picky@gmail.com)

(Received 29 Jul 2022/Accepted 11 Oct 2022)

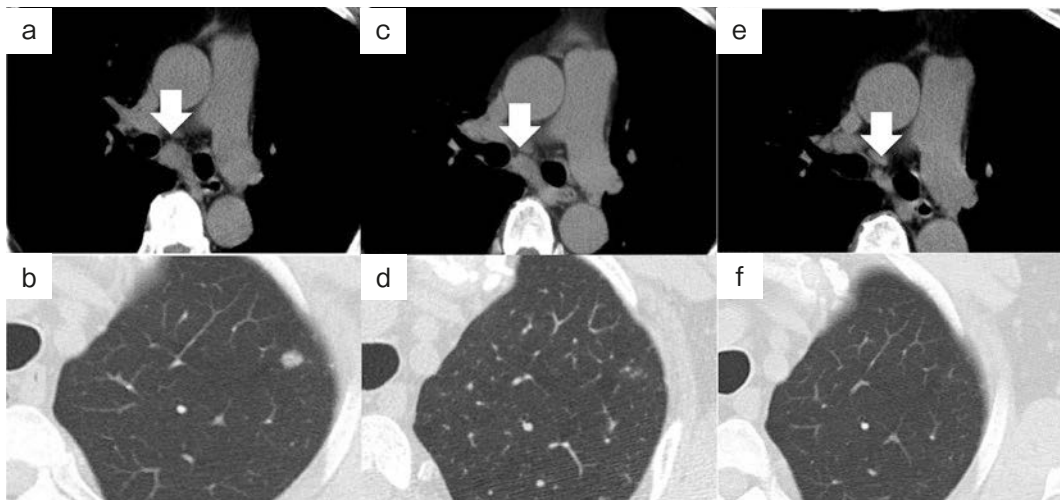


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) findings. (a, b) CT findings on admission showed mediastinal lymphadenopathy (arrow), and nodules in the right upper lobe and left upper lobe. (c, d) CT performed 22 days after the start of crizotinib showed the disappearance of nodules and shrinkage of mediastinal lymphadenopathy (arrow). (e, f) CT performed 3 days after discontinuation of crizotinib 100 mg daily (day 102): mediastinal lymphadenopathy had shrunk further and the nodules had not reappeared (arrow).

日にクリゾチニブを中止した。グリチルリチン酸アンモニウム (monoammonium glycyrrhizinate) 40~80mg 静脈投与を併用しながら、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 15mg/日を開始し (第27~29病日)、肝機能障害、皮疹、発熱、好酸球増多は速やかに改善した。クリゾチニブの開始22日後に施行した胸部CT (Fig. 1c, d) では、縦隔リンパ節腫大の縮小、肺内多発結節影の消失を認め、標的病変の径和が約77%縮小で部分奏効と判定され、CEAは8.7ng/mLと低下した。クリゾチニブの再投与が必要と考え、倫理委員会の承認を得、患者に説明同意を得たうえで以下の治療を選択した。すなわち、本症例では安全性を考慮し、結核治療における減感作療法を参考として²⁾、50mg/日から開始し、7日ごとに50mg/日ずつ漸増する方針とした。なお、初回投与量は薬剤内服チャレンジテストを参考に、推奨投与量の10分の1である50mg/日とした。また、クリゾチニブは市販剤形と粉末・即時放出錠剤の間で薬物動態に差がないことが示されており³⁾、本症例でも脱カプセル化・粉末化を行うこととし、クリゾチニブ投与中断後62日目に治療を再開した。発熱や皮疹、好酸球増多の再燃は認められなかったが、100mg/日に増量後6日目で再度Grade 3の肝機能障害を認め、クリゾチニブを中止した。グリチルリチン酸アンモニウムとウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid) を併用し、肝機能障害は改善傾向となった。中止後に施行した胸部CTでは縦隔リンパ節は短径10mm以下とさらに縮小、肺内多発結節影も消失を維持しており (Fig. 1e, f)、低用量でも抗腫瘍効果を維持できる可能性があると考えられた。患者の治療継続希望が強く、

50mg/日連日投与からの減量投与を行い、100mg/日隔日、200mg/日週2回と7日ごとに1回投与量を増量することとし、肝機能障害の改善を確認し、再中断後23日目に治療を再開した。100mg/日隔日投与で肝機能障害の再燃はなく、350~400mg/週程度の用量であれば有害事象の再燃なく継続可能と考え、200mg/日週2回投与を継続した。外来にて治療を継続し、200mg/日週2回投与で13ヶ月間完全奏効を維持できた。その後、肺内転移の増悪を認め、化学療法 [カルボプラチン (carboplatin)、ペメトレキセド (pemetrexed)、ベバシズマブ (bevacizumab)] へ変更した。術後再発と診断してから約3年半時点で通院継続できている。

考 察

本症例ではクリゾチニブによる発熱、好酸球増多を伴う皮疹、肝機能障害を認めたが、投与法の工夫により有害事象の再燃なく13ヶ月間完全奏効を維持できた。本症例における臨床的意義として、低用量からの減量投与で有害事象の再燃なく、抗腫瘍効果を維持できたことが挙げられる。薬剤性肝機能障害の機序としては主に中毒性とアレルギー性が考えられるが、本症例では発症時期や肝機能障害に好酸球増多や皮疹も併存していたこと、ステロイド投与で急速に改善したことから、アレルギー性の機序が考えられる⁴⁾。

クリゾチニブによる肝機能障害への対応については、血中ビリルビン増加の程度により2つに分けられ、本症例のように血中ビリルビン増加がGrade 1以下でALTまたはAST増加がGrade 3以上の場合はGrade 1以下また

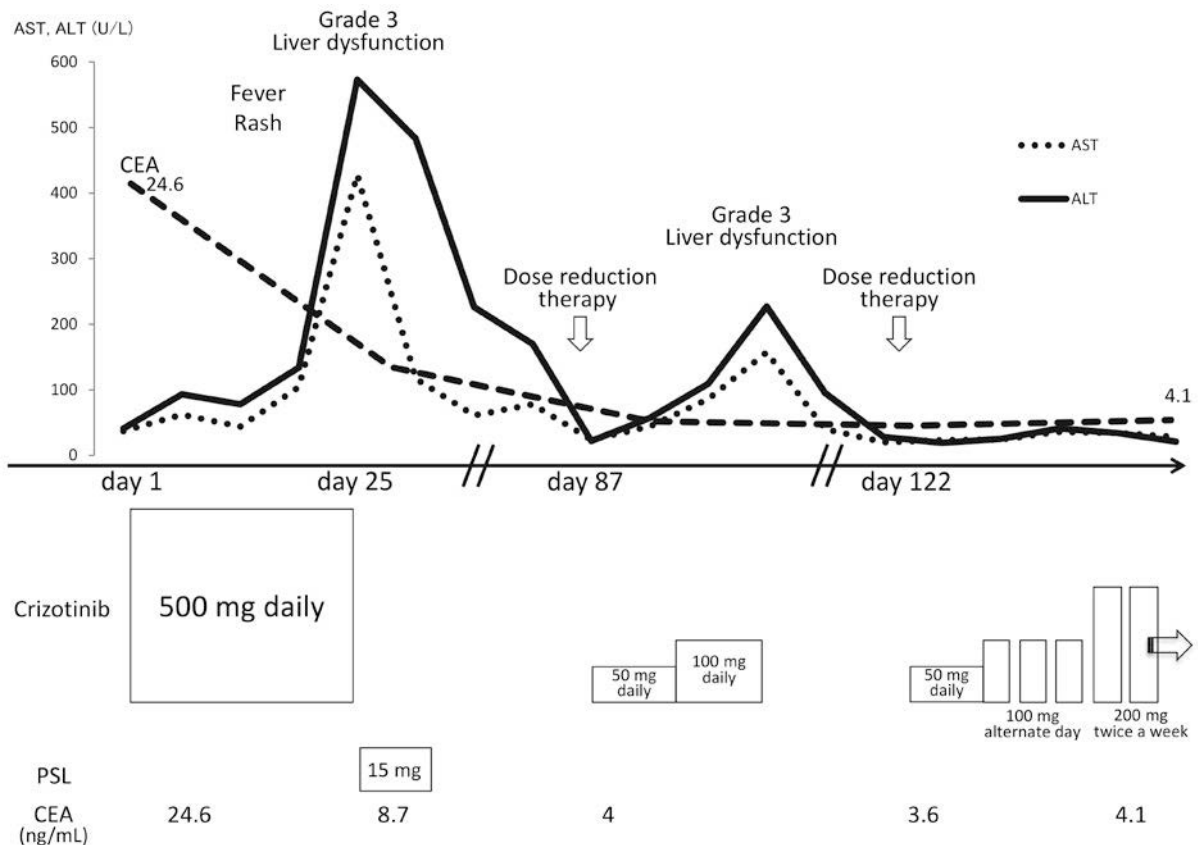


Fig. 2 Clinical course. PSL: prednisolone.

はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は400mg/日への減量での再開が推奨されている。しかし、アレルギー性薬剤性肝機能障害の発症率は低用量で低く、高用量では高いとされ⁴⁾、クリゾチニブによる肝機能障害に対して、250~400mg/日と比較的高用量で再開した結果、肝機能障害が再燃したという報告がある⁴⁾。また、クリゾチニブによる過敏反応、皮疹、好酸球増多を伴うアレルギー性薬剤性肝機能障害に対して、回復後に低用量からクリゾチニブが再投与され、治療継続可能となった報告がある^{5)~8)}。再投与方法についてはさまざまで、クリゾチニブを極低用量から開始し2~3時間かけて増量し、総投与量を200~250mg/日とした例、50mg/日から1週間隔で増量し、57日かけて250mg/日まで到達できた例、75日かけて400mg/日まで到達できた例が確認できた^{5)~8)}。

薬剤性のアレルギー反応に対する減感作療法の適応としては被疑薬の代替薬がない場合、被疑薬が代替薬よりも臨床的に有効な場合や他にない作用機序を有する場合などが挙げられ、プラチナ製剤といった悪性腫瘍の化学療法でも有効とされる⁹⁾。本症例の治療時点ではクリゾチニブがROSI融合遺伝子陽性肺癌に対する唯一の治療薬であり、アレルギー性の有害事象に対して減感作療法により免疫寛容を獲得できれば有害事象の再燃なく治療継

続できる可能性を考え、クリゾチニブ低用量から治療を開始し増量を試みた。本症例では100mg/日に増量後6日目で再度Grade 3の肝機能障害を認め推奨量まで増量できなかったが、発熱や好酸球増多、皮疹といったアレルギー反応を示唆する所見の再燃はなく、ASTとALTのピーク値も1回目と比較すると低値であったことから、多少の免疫寛容が誘導された可能性がある。治療薬が限られている場合やアレルギー性の有害事象が示唆されるようなときには、悪性腫瘍の化学療法であっても低用量からの投与も試みられるべき治療法の一つではないかと考えられた。

分子標的薬は有害事象のために減量投与を余儀なくされることも少なくないが、減量投与の有効性についてのエビデンスは未だ乏しい。分子標的薬の至適投与量・投与方法の決定方法は確立されておらず、症例によっては推奨量よりも低用量の投与が至適量である可能性もある。例として、ゲフィチニブ (gefitinib) において、高感受性群では低濃度であってもある程度以上の血漿濃度やトラフ濃度が確保できれば、臨床上十分な抗腫瘍効果を発揮する可能性があり¹⁰⁾¹¹⁾、隔日投与法は連日投与法で重篤な副作用が生じた際に試みられるべき有効な投与方法とする報告がある¹²⁾。クリゾチニブは250mg 1日2回が推

奨量とされ、有害事象の程度により 250mg 1日1回の減量投与までは添付文書に記載があるが、それ以下の投与量の有効性についての報告はきわめて少ない。本症例では、推奨量よりも低用量での投与でも抗腫瘍効果が発揮された可能性がある。有害事象等で推奨量での投与継続が困難となった場合、減量投与といった投与法の工夫により長期投与を目指すことが、腫瘍増大の抑制、ひいては無増悪生存期間延長や全生存期間延長に寄与すると考えられ、投与量について個々の症例ごとに検討する必要があると思われた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Shaw AT, et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963-71.
- 2) 近藤有好, 他. 抗結核薬の減感作療法に関する提言. *結核* 1997 ; 72 : 697-700.
- 3) Xu H, et al. Evaluation of crizotinib absolute bioavailability, the bioequivalence of three oral formulations, and the effect of food on crizotinib pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 104-13.
- 4) 大沼 仁, 他. クリゾチニブによるアレルギー性肝機能障害に対してステロイド治療が行われた1例. *肺癌* 2015 ; 55 : 48-52.
- 5) 佐野将宏, 他. クリゾチニブの減感作療法により再投与が可能であった肺腺癌の1例. *肺癌* 2016 ; 56 : 215-8.
- 6) Awad MM, et al. Successful desensitization of two patients with *ALK*-positive lung cancer and hypersensitivity to crizotinib. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1726-8.
- 7) Sánchez-López J, et al. Successful oral desensitization in a patient with hypersensitivity reaction to crizotinib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 307-8.
- 8) Yasuda Y, et al. Successful oral desensitization with crizotinib after crizotinib-induced hepatitis in an anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer patient: a case report. *Mol Clin Oncol* 2017; 7: 295-7.
- 9) Cernadas JR, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity — a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357-66.
- 10) Ranson M, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2240-50.
- 11) Wakeling AE, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 2002; 62: 5749-54.
- 12) 岩田輝男, 他. Gefitinib隔日投与6症例の検討. *肺癌* 2013 ; 53 : 25-8.

Abstract

Successful dose reduction therapy with crizotinib for *ROS1*-positive lung cancer

Haruka Takahashi^{a,b}, Tatsuru Ishikawa^b, Yosuke Shionoya^b,
Midori Hashimoto^b, Hiromitsu Doumen^c and Kaoru Nishiyama^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, JR Sapporo Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, NTT-East Sapporo Hospital

^cDepartment of Thoracic Surgery, NTT-East Sapporo Hospital

A 65-year-old man with postoperative recurrent *ROS1*-positive lung cancer was started on crizotinib 250 mg twice a day. However, fever, rash, and liver dysfunction (Grade 3) were observed resulting in discontinuation of crizotinib. The patient was treated with prednisolone which resulted in rapid improvement. After recovery from the adverse effects, we started on crizotinib 50 mg daily. Crizotinib was increased by 50 mg every 7 days, but it was discontinued because of liver dysfunction. Next, dose reduction therapy with crizotinib was selected. It resulted in a good response for 13 months without apparent adverse effects. Dose reduction therapy could be an effective treatment for patients with serious adverse effects.