

## ●症 例

## 簡易懸濁法によるアレクチニブの投与が 長期生存につながったALK融合遺伝子陽性肺腺癌

才野 壽子<sup>a</sup> 佐藤明日香<sup>a</sup> 三好美似菜<sup>b</sup>  
三登 峰代<sup>c</sup> 北原 良洋<sup>c,\*</sup> 中野喜久雄<sup>c</sup>

**要旨：**症例は52歳男性。多発脳転移を伴う肺腺癌 Stage IVB に対し全脳照射とシスプラチン (cisplatin : CDDP) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) の化学療法を施行したが、全身痙攣により意識レベルと performance status (PS) の悪化 (1→4) を認め、嚥下困難となった。ALK融合遺伝子陽性が判明し簡易懸濁法によりアレクチニブ (alectinib) を経鼻胃管から投与した。原発巣と脳転移の縮小、意識レベルとPSの改善 (4→1)、嚥下機能の改善を認めた。無増悪生存期間は3年2ヶ月で、アレクチニブの内服治療を5年8ヶ月間継続できた。現在ロルラチニブ (lorlatinib) で治療継続中である。

**キーワード：**嚥下困難, ALK融合遺伝子, 簡易懸濁法, アレクチニブ, 経鼻胃管

Dysphagia, Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene, Simple suspension method, Alectinib, Nasogastric tube

### 緒 言

近年、内服が困難な anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性の肺癌患者に対して簡易懸濁法により ALK 阻害剤を投与し、急性期から回復した報告が増えているが、長期予後に関する報告は少ない<sup>1)~6)</sup> (Table 1)。今回我々は嚥下困難となった ALK 融合遺伝子陽性の肺癌患者に対して簡易懸濁法<sup>7)</sup>を用いて経鼻胃管からアレクチニブ (alectinib) を投与し、診断から6年以上経過した現在まで長期生存を得ている症例を経験したので、簡易懸濁法の手順と併せて報告する。

### 症 例

患者：52歳，男性。

主訴：左側視野障害，構語障害，腰背部痛，体重減少。

既往歴：花粉症，十二指腸潰瘍，虫垂炎。

喫煙歴：現喫煙者，30本/日×32年。

職業：自動車のレッカー作業に従事。

現病歴：2016年秋より乾性咳嗽，2017年1月頃より記憶力低下と左側の視野障害も出現した。腰背部痛も出現し，2月中旬より会話中に言葉が出にくくなった。数ヶ月で10kgの体重減少も認め，3月中旬に近隣の脳神経外科を受診した。頭部MRIで多発脳腫瘍が疑われ，翌日当院脳神経外科に紹介受診となった。胸腹部の造影CTで右肺門部に腫瘤影を認め，原発性肺癌と多発脳転移が疑われ，同日精査加療目的で当院に入院となった。

入院時現症：意識レベル清明，身長164.6cm，体重66.0kg，血圧121/90mmHg，脈拍92回/分・整，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，心音は正常，呼吸音は右背部で軽度減弱，腹部は平坦・軟，四肢に浮腫なし，performance status (PS) は1。

神経学的症状：会話に集中すると軽度の失語が出現，嚥下障害なし，協調運動障害あり，測定障害あり。

入院時検査所見：白血球数は9,000/μLと軽度増加し，好中球比率は67.1%と正常範囲内であった。CRPは0.97mg/dLと軽度上昇していた。CEAは414.5ng/mLと高値でCYFRAは2.5ng/mL，ProGRPは32.7pg/mLと正常範囲内であった。

画像所見：入院日の造影CTでは右肺動脈への浸潤を伴う右肺門・縦隔リンパ節腫大と一塊となった腫瘤影 (75×89mm) を右下葉に認め，原発巣と考えた (Fig. 1A, B)。両肺野に多発小粒状影を認め多発脳転移と考えた (Fig. 1A)。右鎖骨上窩，上下部気管傍，右肺門，気管分岐下リンパ節転移も認めた (Fig. 1B)。同日に再検

連絡先：北原 良洋

〒730-0844 広島県広島市中区舟入幸町14-11\*

<sup>a</sup> 呉医療センター・中国がんセンター薬剤部

<sup>b</sup> 市立東大阪医療センター薬剤部

<sup>c</sup> 呉医療センター・中国がんセンター呼吸器内科

\*現所属：広島市立舟入市民病院内科

(E-mail: mayunachinase@gmail.com)

(Received 7 Apr 2023/Accepted 31 Jul 2023)

**Table 1** Studies reporting the clinical effects of ALK inhibitor administration via GT or NGT

Author (year)	Age/Sex Smoking history	Histological type	Previous treatment	Status prior to administration of ALK inhibitor via GT or NGT	ALK inhibitor administrated via GT or NGT	Clinical course
Ahn, et al. (2013) <sup>1)</sup>	① 40 years/Female Never smoked	Adenocarcinoma	1) CDDP+PEM 2) Erlotinib	ARF requiring MV	Crizotinib	PFS was 3 months.
	② 44 years/Female Never smoked	Adenocarcinoma	1) CDDP+PEM 2) Erlotinib 3) GEM 4) CDDP+VNR	ARF requiring MV	Crizotinib	PFS was 8 months.
	③ 49 years/Female Never smoked	Adenocarcinoma	1) CDDP+GEM 2) PEM+Afinatinib 3) Gefitinib 4) Palliative radiotherapy	Upper airway obstruction owing to paradoxical movement, and paralysis of vocal cord requiring MV	Crizotinib	PFS was 3 months.
Tamai, et al. (2013) <sup>2)</sup>	68 years/Female Never smoked	Adenocarcinoma	1) Chemotherapy including VNR (7 courses) 2) Crizotinib (orally, 7 days)	Bilateral recurrent nerve paralysis, SVC syndrome, deterioration in PS and dysphagia	Crizotinib	Effect of treatment, assessed on the 31st day of treatment, was considered a PR.
Hao, et al. (2015) <sup>3)</sup>	43 years/Male Never smoked	Signet-ring cell adenocarcinoma	None	ARF requiring MV owing to massive pleural and pericardial effusion	Crizotinib	Died 3 months post-initiation of crizotinib.
Watanabe, et al. (2016) <sup>4)</sup>	38 years/Male Never smoked	Adenocarcinoma	1) CBDCA+albumin-combined paclitaxel (1 course) 2) Crizotinib (orally, 5 days)	ARF requiring MV owing to drug induced pneumonia by crizotinib and tumor growth	Alectinib	Discharged on the 22nd day of treatment.
Kanai, et al. (2017) <sup>5)</sup>	76 years/Female Smoking history unknown	Adenocarcinoma	1) Whole-brain radiotherapy (30 Gy/10 fractions) 2) Crizotinib (orally, 16 months) 3) PEM	Deterioration in PS to 4 owing to severe general malaise	Alectinib	Despite a modest tumor shrinkage, the patient could reside at home with her family for > 14 months.
Goto, et al. (2022) <sup>6)*</sup>	71 years/Male Previously smoked	Adenocarcinoma	1) Crizotinib (orally, 10 months) 2) Alectinib (orally, 57 months)	Esophagus narrowing owing to metastatic paraesophageal lymph node swelling	Lorlatinib Brigatinib	Died 8 months post-initiation of lorlatinib.

\*: article in Japanese. ALK: anaplastic lymphoma kinase, GT: gastrostomy tube, NGT: nasogastric tube, CDDP: cisplatin, PEM: pemetrexed, GEM: gemcitabine, VNR: vinorelbine, CBDCA: carboplatin, ARF: acute respiratory failure, MV: mechanical ventilation, SVC: superior vena cava, PS: performance status, PFS: progression-free survival, PR: partial response.

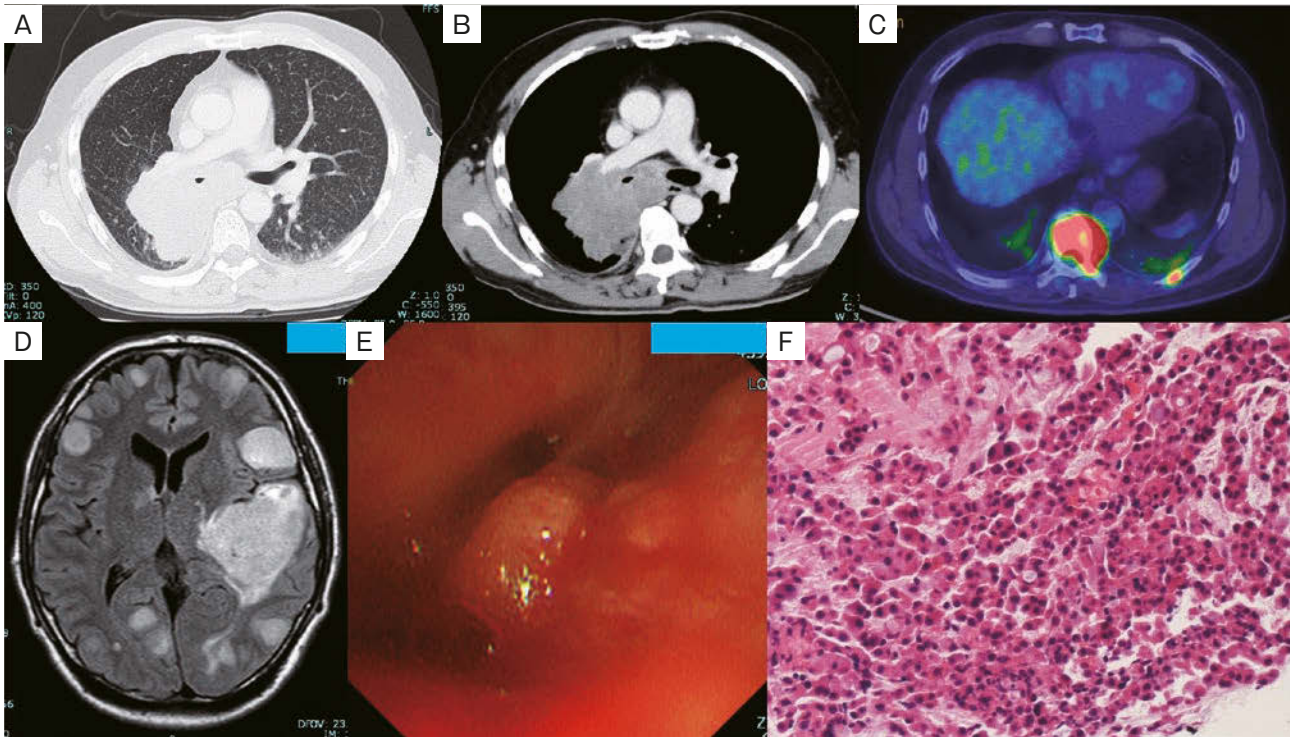
した頭部単純MRIで両側の脳半球や小脳半球に最大39×54mmの多発腫瘍影を認めた。脳浮腫は軽微であった (Fig. 1D)。入院10日目の<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographyでは多発骨転移も認め、第9胸椎椎体から左椎弓の骨転移巣では脊柱管への軽度進展を呈していた (Fig. 1C)。

臨床経過：入院当日から23日目にかけて、多発脳転移に対してsimultaneous integrated boost法を用いた全脳照射 (左側頭葉・右側頭葉病変に45Gy/15 fractions, その他の全脳に37.5Gy/15 fractionsを照射)を行った。また入院9日目から25日目にかけて、脊髄横断症状の予防を目的として第9胸椎の骨転移巣に対して放射線治療 (39Gy/13 fractions)を行った。

入院翌日の気管支鏡検査では、右主気管支の壁外性圧排と内腔の高度狭窄を認め、右中間気管支幹内腔に突出した腫瘍 (Fig. 1E)に対して経気管支肺生検を施行した。

生検組織のヘマトキシリン・エオジン染色では、小胞巣構造を呈する腺癌細胞を認め (Fig. 1F)、原発性肺腺癌cT4N3M1c (脳・骨・肺)、Stage IVBと診断した。

ドライバー遺伝子変異/転座とprogrammed cell death ligand 1 (PD-L1)の結果を待って治療薬剤を決定する予定であったが、ご本人とご家族が早期の治療開始を強く希望された。脳転移症例での全脳照射とシスプラチン (cisplatin : CDDP) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) による化学放射線療法<sup>8)</sup>の良好な治療成績から、入院14日目に1コース目のCDDP (75mg/m<sup>2</sup>) + PEM (500mg/m<sup>2</sup>)による化学療法を開始した。出血の危険性を考慮しベバシズマブ (bevacizumab)は併用しなかった。1コース目day 12 (入院25日目)のCEAは232.4ng/mLと低下していた。同日のCTとMRIでは原発巣のサイズは72×88mm (Fig. 2A)、脳転移巣のサイズは最大32×47mmと軽度縮小傾向を認め、脳浮腫の増強も認め



**Fig. 1** Findings of imaging, fiberoptic bronchoscopy, and histology of a transbronchial biopsy specimen. (A, B) Computed tomography on the day of admission. A tumorous shadow with a size of 75×89 mm was observed in the right lung lower lobe, which was lumped with right hilar and mediastinal lymph node swellings. It invaded the right pulmonary artery, suggestive of a primary tumor. Multiple micronodular shadows were seen in both the lung fields, suggestive of multiple lung metastases. (C) <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the 10th day of admission. Multiple bone metastases were observed, and bone metastasis of the 9th thoracic vertebrae and vertebral arch revealed mild progression to the vertebral canal. (D) Brain magnetic resonance imaging on the day of admission. Multiple brain metastases with the biggest size of 39×54 mm were observed, and edema formation around the tumor was slight. (E) Fiberoptic bronchoscopy on the 2nd day of admission. The tumor protruded into the lumen of the right bronchus intermedius. (F) Hematoxylin-eosin stain of the transbronchial lung biopsy specimen. The pathological diagnosis was adenocarcinoma.

なかった (Fig. 2D).

Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子変異とPD-L1は陰性 [tumor proportion score (TPS) : 0%]であったが、1コース目 day 7 (入院20日目) に高感度の免疫組織化学 (immunohistochemistry : IHC) 法で *ALK* 融合遺伝子が陽性と判明した。

休業期間終了後の1コース目 day 22 (入院35日目) よりアレクチニブの内服を開始する予定としたが、1コース目 day 15 (入院28日目) に全身痙攣が出現し、意識レベルとPSの悪化 (1→4) をきたした。嚥下も困難となり best supportive care の方針とする予定であったが、肺癌への積極的な治療の継続をご家族が強く希望された。簡易懸濁法によるアレクチニブの投与は適応外使用であることをご家族に説明し同意を得て、痙攣当日より1日2回、アレクチニブ (150mg) 2カプセルを簡易懸濁して胃内に留置した経鼻胃管 (14Fr) から注入した<sup>7)</sup>。栄養剤の注入は行わず<sup>9)</sup>、内服中のボノプラザン (vonopra-

zan) は粉碎と簡易懸濁法により経鼻胃管から継続投与とした<sup>9)</sup>。

#### 〈簡易懸濁法の手順①～⑤〉

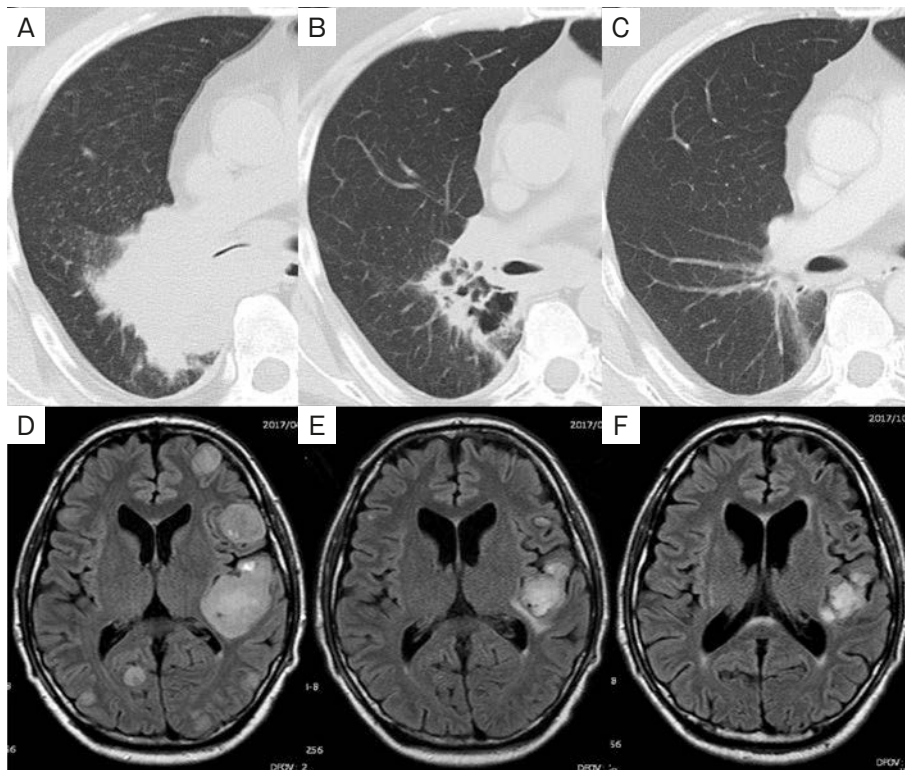
①必要物品 (滅菌ドレープ、カテーテルチップシリンジとキャップ、微温湯の計量カップ) を準備し (Fig. 3A)、マスク、アイガード、手袋、プラスチックガウンを着用して安全キャビネット外で簡易懸濁を行った (Fig. 3B)。

②アレクチニブ (150mg) 2カプセルを入れたシリンジに55℃ (10分間静置してもカプセルの溶解に必要な37℃以上を保てる最低温度)<sup>7)</sup> の微温湯40mLを入れ10分間静置した (Fig. 3C)。

③静置後の白濁液内でカプセルの溶解が不十分と判断したときはシリンジをゆっくり10回転倒混和し、さらに15分間静置した (Fig. 3D)。

④カプセルが完全に溶解したことを確認し経鼻胃管から注入した。





**Fig. 2** Changes in the findings of computed tomography (CT) and brain magnetic resonance imaging (MRI) over time. (A) CT on the 12th day of treatment with cisplatin and pemetrexed showed a mild reduction in primary tumor size ( $72 \times 88$  mm). (B) CT on the 16th day of alectinib treatment showed a reduction in primary tumor size ( $48 \times 36$  mm) with cavity formation, and marked improvement in multiple micronodular shadows in both the lung fields which had been suggestive of multiple lung metastases. (C) CT on the 192nd day of alectinib treatment showed a further reduction in primary tumor size ( $13 \times 9$  mm), and further improvement in the bilateral multiple micronodular shadows which had been suggestive of multiple lung metastases. (D) Brain MRI on the 12th day of treatment with cisplatin and pemetrexed showed a mild reduction in the size of brain metastases, with the biggest size being  $32 \times 47$  mm. There was no increase in brain edema after whole-brain radiotherapy. (E) Brain MRI on the 33rd day of alectinib treatment showed a reduction in the size of brain metastases, with the biggest size being  $21 \times 30$  mm. (F) Brain MRI on the 194th day of alectinib treatment showed a further reduction in the size of brain metastases, with the biggest size being  $17 \times 26$  mm.

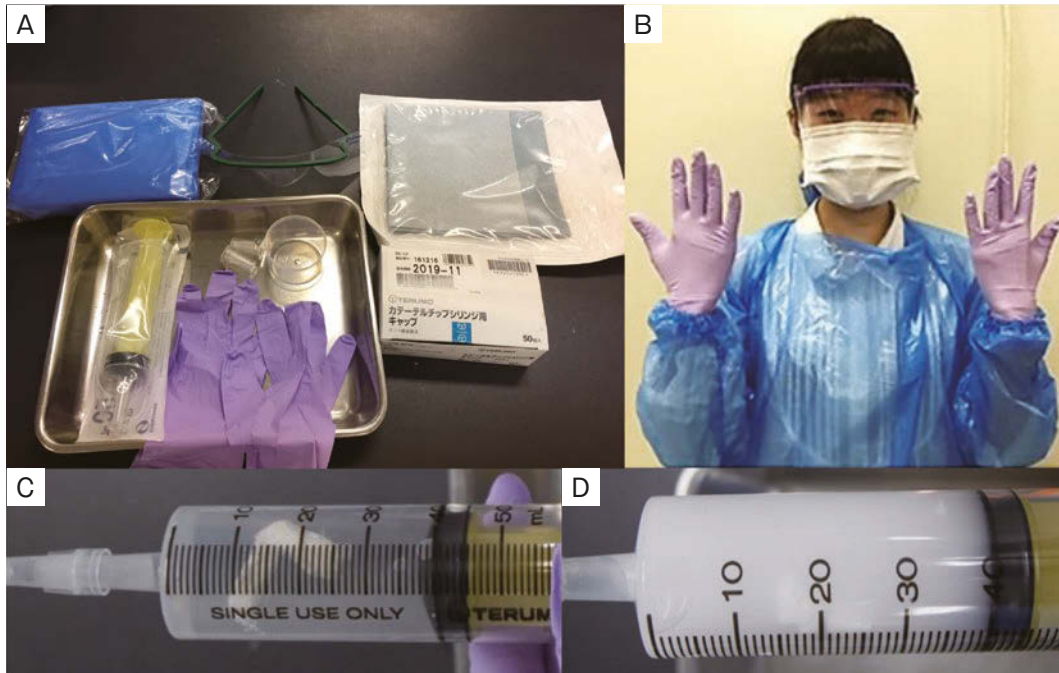
⑤チューブの洗浄とシリンジ内に残存するアレクチニブの胃内への注入をかねて、注射用水30mLを追加注入した。

上記の工程において医療者へのアレクチニブの曝露を認めることなく注入を行うことが可能であった。アレクチニブ投与5日目（入院32日目）には意識レベルが回復し、構語障害も改善した。PSも1に回復し、投与8日目（入院35日目）には経鼻胃管を抜去してアレクチニブの内服と食事摂取が可能となった。アレクチニブによる有害事象を認めず、本剤投与17日目（入院44日目）に退院し、外来でアレクチニブ300mg $\times$ 2/dayの内服治療を継続した。

アレクチニブ投与16日目（入院43日目）のCTでは原発巣は内部には空洞性変化を認めつつ $48 \times 36$ mmに縮小

し（Fig. 2B）、投与192日目には $13 \times 9$ mmとさらに縮小していた（Fig. 2C）。肺内転移巣の多くも縮小し（Fig. 2B, C）、新規の転移の出現を認めなかった。また投与33日目の頭部MRIで脳転移は最大 $21 \times 30$ mmと著明に縮小し（Fig. 2E）、投与194日目には最大 $17 \times 26$ mmとさらに縮小していた（Fig. 2F）。アレクチニブ治療の効果判定はpartial responseと考えた。投与250日目にはCEAも5.0ng/mLと正常範囲まで低下した。

アレクチニブの投与開始から約3年2ヶ月後に右鎖骨上窩リンパ節転移巣の再増大を認めるまで無増悪生存期間を維持した。同リンパ節転移に対する放射線治療（65 Gy/26 fractions）や、3年10ヶ月後、4年3ヶ月後に認められた新規の脳転移に対する2度のガンマナイフ治療 [1回目（3病変）、2回目（2病変）：いずれも辺縁線量23Gy] を



**Fig. 3** Protective equipment and procedures for a simple suspension method. (A, B) The simple suspension method was performed using a sterile drape, catheter tip syringe, syringe cap, and measuring cup while wearing a face mask, an eye guard, disposable gloves, and a plastic gown. (C) Two alectinib capsules (150 mg per capsule) were placed into a syringe along with 40 mL of lukewarm water at a temperature of 55°C, the lowest initial temperature required to maintain a final temperature of  $\geq 37^{\circ}\text{C}$  after allowing it to sit for 10 minutes. The syringe was then left undisturbed for 10 minutes. (D) If capsule dissolution was insufficient in the milky and cloudy lukewarm water, we gently mixed the syringe by inversion with our hands 10 times and allowed it to sit for a further 15 minutes.

併用しながらアレクチニブの内服による外来治療を約5年8ヶ月間継続することができた。診断から6年後の現在、ロルラチニブ (lorlatinib) による治療を継続中である。

## 考 察

簡易懸濁法は薬剤が管内の閉塞をきたす問題を解決することを目的に、消化管内で錠剤が崩壊あるいはカプセルが溶解するように製造されていることを利用して倉田らが2001年に考案した薬剤投与方法である<sup>7)</sup>。アレクチニブはPS 2~4のALK融合遺伝子陽性肺癌に対して唯一推奨されているALK阻害剤 (ALK inhibitor) であり<sup>10)</sup>、内服困難なPS不良例では簡易懸濁法が本剤の有効な投与方法となるが、有効性や安全性、薬物動態に関するデータがないという理由で、脱カプセルや簡易懸濁してのアレクチニブの投与は行わないよう適正使用ガイド<sup>11)</sup>に記載されている。

健康成人にアレクチニブ600mgと主要代謝物のM-4を単回投与した場合の、無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve from time of dosing extrapolated to infinity:  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) と最高血中濃度 (maximum drug concentration:  $C_{\text{max}}$ ) を通常

内服と懸濁内服で比較した研究では、空腹時では $\text{AUC}_{0-\infty}$ は2.6倍で $C_{\text{max}}$ は3.0倍、食後では $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $C_{\text{max}}$ ともに1.7倍懸濁内服で高くなることが報告されている<sup>12)</sup>。本例でも簡易懸濁法によって $\text{AUC}_{0-\infty}$ や $C_{\text{max}}$ が内服時よりも高値を示しアレクチニブの効果増強につながった可能性はあるが、本法による有害事象の発生リスクの上昇にも注意が必要と考えた。本例では幸いにも有害事象を認めなかったが、簡易懸濁法を用いた先行研究でもロルラチニブによる認知障害<sup>6)</sup>やブリグチニブ (brigatinib) による薬剤性肺障害<sup>6)</sup>の報告がある。PSが不良な患者では有害事象が致死転帰につながる可能性が高くなるため、PS不良例に簡易懸濁法を用いてALK阻害剤を経管投与する際は、PS良好例における通常内服時以上に有害事象に対する慎重な対応が必要である。

アレクチニブ300mgを1日2回、食後に10日間反復投与した場合の $C_{\text{max}}$ とAUCは、空腹時投与と比較して約1.2倍と上昇は軽度で<sup>9)</sup>、胃内のpHを上昇させるエソメプラゾール (esomeprazole) を併用した場合のアレクチニブの $C_{\text{max}}$ とAUCの上昇も非併用時の1.16倍と1.22倍と軽度と報告されている<sup>9)</sup>。ボノプラザン併用時のデータはないが、本剤と空腹時投与が本例のアレクチニブの吸収

に及ぼした影響はごく軽微と考えた。インタビューフォームではアレクチニブは消化管で吸収されると記載されているが<sup>13)</sup>、腸肝循環がほとんどない<sup>14)</sup>ことから十二指腸での吸収はわずかで主に胃で吸収されると考えられ、胃内への経鼻胃管の留置は適切であったと考えた。

*ALK* 融合遺伝子陽性肺癌は診断時に脳転移を認める頻度が24.9%と高い<sup>15)</sup>。脳転移に対するアレクチニブの治療効果が優れている<sup>16)</sup>理由の一つとして、アレクチニブが薬剤トランスポーターのP-糖タンパクの基質にならず排出されにくいことから血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を通過しやすく、脳転移巣への移行性が良いことが挙げられる<sup>17)</sup>。

Johungらは、*ALK* 遺伝子陽性肺癌患者において、脳転移が出現してからの全生存期間の中央値は49.5ヶ月と良好であったと報告し<sup>18)</sup>、放射線治療と*ALK*阻害剤による脳転移巣の制御の重要性を示している。放射線治療によるBBBの破壊<sup>17)</sup>や数週間持続するP-糖タンパクの発現低下<sup>17)</sup>により腫瘍内の*ALK*阻害剤が高濃度に維持されることが、良好な治療効果の機序として推察される。

脳転移周囲の浮腫の程度は個人差が大きい。腫瘍性脳浮腫の機序として、①正常な脳組織の血管と異なりBBBが存在しない腫瘍内の新生血管や、②腫瘍が産生するセロトニン、アラキドン酸等の種々の生化学的物質による腫瘍内の血管透過性亢進が考えられている<sup>19)</sup>。この点から考えると、腫瘍性脳浮腫の存在は腫瘍内の血管透過性の亢進を反映し、脳浮腫が高度な例では、軽度な例と比較して*ALK*阻害剤の脳転移への移行性が良くなり、抗腫瘍効果が高まる可能性がある。本例では脳浮腫は軽微であったが (Fig. 1D)、全脳照射により腫瘍内部や辺縁のBBBが破壊されることで血管透過性が亢進し、アレクチニブの抗腫瘍効果の増強につながった可能性を考えた。

本例は*ALK*融合遺伝子陽性の可能性が高い若年者の肺腺癌症例であり<sup>20)</sup>、陽性結果の判明を待ってアレクチニブを一次治療で開始していれば全身状態の悪化を防げた可能性があった。ここは大きな反省点であったが、50代のStage IVB、PS 4の肺腺癌患者に診断から6年以上の長期生存につなげることができたという点で、本例の臨床的意義は大きいと考えた。

今後PS不良例への投与が推奨される*ALK*阻害剤の種類も増えてくることが予想されるが、実臨床ではすでにクリゾチニブ (crizotinib) やアレクチニブ以外にもロラチニブ、ブリグチニブなどさまざまな*ALK*阻害剤が簡易懸濁法により経管投与されている<sup>1)~6)</sup> (Table 1)。簡易懸濁法を用いた*ALK*阻害剤の経管投与は、死の危機に直面している内服困難な*ALK*融合遺伝子陽性肺癌患者を救命し得る現時点で唯一の治療法であるため、使用の機会は稀であるが必要時には迅速に行えるよう、肺癌診療

に従事する医療者が習熟しておくことは大切であると考えた。

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) Ahn HK, et al. Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with *ALK* positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 250-3.
- 2) Tamai K, et al. Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of *ALK*-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. *Respir Investig* 2013; 51: 46-8.
- 3) Hao YQ, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung treated with crizotinib: a case report. *Oncol Lett* 2015; 9: 2205-7.
- 4) Watanabe Y, et al. Successful alectinib treatment for a mechanically ventilated patient with *ALK*-positive non-small cell lung cancer. *Ann Cancer Res Ther* 2016; 24: 47-51.
- 5) Kanai O, et al. Nasogastric tube-administered alectinib achieved long-term survival in a crizotinib-refractory nonsmall cell lung cancer patient with a poor performance status. *Clin Case Rep* 2017; 5: 927-30.
- 6) 後藤広樹, 他. 簡易懸濁法を用いて胃瘻より投与したブリグチニブが有効であった*ALK*陽性肺癌の1例. *肺癌* 2022; 62: 341-4.
- 7) 日本服薬支援研究会. 倉田なおみ, 他編. 簡易懸濁法マニュアル 第2版. 東京: じほう. 2021.
- 8) Dinglin XX, et al. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Neurooncol* 2013; 112: 461-6.
- 9) 東恩納 司, 他. 薬物相互作用 (36—肺癌領域における経口分子標的治療薬). *岡山医学会誌* 2016; 128: 141-6.
- 10) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2022年版. 7-1-2. *ALK*融合遺伝子陽性. CQ55. PS 2-4の場合, 一次治療として*ALK*-TKIが勧められるか? 2022年発行.
- 11) 中外製薬株式会社. *ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に用いる際に, 抗悪性腫瘍剤/*ALK*阻害剤 アレクチニブ塩酸塩カプセル アレセンサ®カプセル 150mg 適正使用ガイド. 2020



- 年2月改訂：25.
- 12) Liu S, et al. 2022 Annual meeting American college of clinical pharmacology®. ACCP abstract booklet. Special populations in clinical trials & clinical practice. Poster number 112. Clin Pharmacol Drug Dev 2022; 11 (Suppl 1): 53-4.
  - 13) 中外製薬株式会社. 抗悪性腫瘍剤/ALK阻害剤アレクチニブ塩酸塩カプセル アレセンサ®カプセル150mg. 医薬品インタビューフォーム2020年2月改訂(第11版)：31-2.
  - 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬食品局審査管理課. アレクチニブ塩酸塩審議結果報告書(2014年6月10日)：17.
  - 15) Doebele RC, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive non-small cell lung cancer. Cancer 2012; 118: 4502-11.
  - 16) Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated *ALK*-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377: 829-38.
  - 17) Zhang I, et al. Targeting brain metastases in *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2015; 16: e510-21.
  - 18) Johung KL, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. J Clin Oncol 2016; 34: 123-9.
  - 19) 池田幸穂. 脳浮腫とフリーラジカル. 日医大医学会誌 2017; 13: 120-9.
  - 20) Inamura K, et al. *EML4-ALK* fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. J Thorac Oncol 2008; 3: 13-7.

### Abstract

#### A case of long-term survived *ALK* fusion gene-positive lung adenocarcinoma treated with alectinib using a simple suspension method

Sumiko Saino<sup>a</sup>, Asuka Sato<sup>a</sup>, Miina Miyoshi<sup>b</sup>, Mineyo Mito<sup>c</sup>,  
Yoshihiro Kitahara<sup>c,\*</sup> and Kikuo Nakano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

<sup>b</sup>Department of Pharmacy, Higashiosaka City Medical Center

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

\* Present address: Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

A 52-year-old man was diagnosed with primary lung adenocarcinoma with multiple brain, bone, and lung metastases (clinical stage IVB, T4N3M1c). A mild reduction in primary tumor size was observed following whole-brain radiotherapy against brain metastases and systemic chemotherapy with cisplatin and pemetrexed. Following a systemic seizure, he lost consciousness and his performance status (PS) deteriorated from 1 to 4. Given a positive anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) fusion gene and his dysphagia, alectinib was administered via a nasogastric tube using a simple suspension method. The size of the primary tumor and brain metastases reduced markedly. His dysphagia improved with an improvement in his consciousness level. His PS improved from 4 to 1. Progression-free survival duration was 38 months with a preserved partial response. Good disease control was maintained with oral alectinib treatment for 68 months in outpatient care. Currently, he is undergoing oral lorlatinib treatment. Administration of *ALK* inhibitors via tube using the simple suspension method is the only means of treatment for patients with *ALK* fusion gene-positive lung cancer facing a life-threatening crisis. Medical staff involved in lung cancer management should be proficient in this treatment method.