

REVIEW ARTICLE

実臨床での ALK 阻害剤投与
—症例選択と副作用マネージメント—

里内美弥子¹

Use of ALK Inhibitors in the Clinical Setting
—Patient Selection and Side Effect Management—

Miyako Satouchi¹

¹Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — Crizotinib (March 2012) and alectinib (July 2014) represent the ALK inhibitors that have been approved for use in Japan. For advanced NSCLC, the Japan Lung Cancer Society guidelines recommend to devise a treatment strategy after determining the EGFR mutation status and whether a patient is ALK fusion gene-positive. Both of the above-mentioned agents are used upon a diagnosis of whether a patient is ALK fusion gene-positive. However, the two drugs differ because they both have their own companion diagnostic agent. This can create issues in the clinical setting. For instance, if a doctor wishes to administer alectinib to a patient for whom crizotinib has been effective after an ALK fusion gene-positive diagnosis, the doctor must re-test with the alectinib companion diagnostic. Several issues come to light when one considers how to diagnose whether a patient is ALK fusion gene-positive accurately with the shortest turn around time possible in order to provide patients with the most suitable drug therapy. It is important to manage the side effects of these drugs to maximize upon their effects. In order to properly manage the side effects, it is also important to engage in treatment while ascertaining the latest side effect data as well as information such as the “Treatment guide” supplied by the pharmaceutical companies. This paper touches upon case selection and side effect management when using ALK inhibitors based upon a similarly titled presentation at the 55th Annual Meeting of the Japan Lung Cancer Society (November 2014).

(JLCC. 2015;55:956-961)

KEY WORDS — Alectinib, Crizotinib, Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene, Immunohistochemistry (IHC), Fluorescent *in situ* hybridization (FISH)

要旨 — 本邦では ALK 阻害剤としてクリゾチニブが 2012 年 3 月、アレクチニブは 2014 年 7 月に承認され使用可能になっている。日本肺癌学会のガイドラインでは、進行期非小細胞肺癌においてはまず EGFR 遺伝子変異とともに ALK 融合遺伝子の有無を確認して、それをもとに治療戦略を立てることが推奨されている。両剤ともに ALK 融合遺伝子の有無を診断して使用される薬剤であるが、コンパニオン診断薬が薬剤との 1 対 1 対応のため 2 剤で異なっており、「ALK 融合遺伝子陽性と診断してクリゾチニブが有効であった症例にアレクチニブを投与しようとする」と、アレクチニブのコンパニオン診断薬での再検査が必要になる」などの実臨床での不都合も生

じている。「ALK 融合遺伝子の有無をいかに正確に、いかに turn around time を短く診断し、適切な症例に治療薬を届けるのか」を考えると、いくつかの課題がある。これらの薬剤の効果を最大限に得ていくには、その副作用のマネージメントも重要である。副作用マネージメントには、最新の副作用情報や製薬企業が提供している「治療の手引き」などの情報を把握して、治療に当たることが重要と考えられる。本稿では第 55 回日本肺癌学会学術集会 (2014 年 11 月) に ALK 阻害剤の症例選択とその副作用マネージメントについてお話しした内容をもとに、ALK 阻害剤における症例選択と副作用マネージメントについて述べる。

¹兵庫県立がんセンター呼吸器内科。

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 8「ALK 肺がん治

療の現状と課題」。

索引用語 — アレクチニブ, クリゾチニブ, Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子, 免疫染色, Fluorescent *in situ* hybridization (FISH)

はじめに

肺癌の分子標的治療薬として, EGFR (epidermal growth factor receptor; 上皮成長因子受容体)-チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) と ALK (anaplastic lymphoma kinase)-TKI が臨床導入されている。最初に臨床導入された EGFR-TKI は, non-selective population での開発・上市後にそのバイオマーカーである EGFR 遺伝子変異が発見されたのに対し, ALK-TKI は ALK 融合遺伝子が肺癌患者の約 5% に driver oncogene として存在することが報告されてから, target を定めて開発された薬剤であり, 薬剤開発時と合わせてコンパニオン診断薬を開発し, 現在上市されている 2 薬剤ともに薬剤承認と同時にコンパニオン診断薬が承認されている。クリゾチニブの承認から 3 年余りが経過した現在でも, 臨床現場で, ALK-TKI の効果が期待される患者さんに早期に届けるという, 適切な患者選択がいつでもどこでも可能になっているとは言いがたい状況である。本稿では ALK-TKI の患者選択の現状と, クリゾチニブ, アレクチニブそれぞれの副作用の profile とそのマネジメントについて記載する (基本的に 2014 年 11 月発表当時のデータでの報告である)。

1. ALK-TKI の症例選択

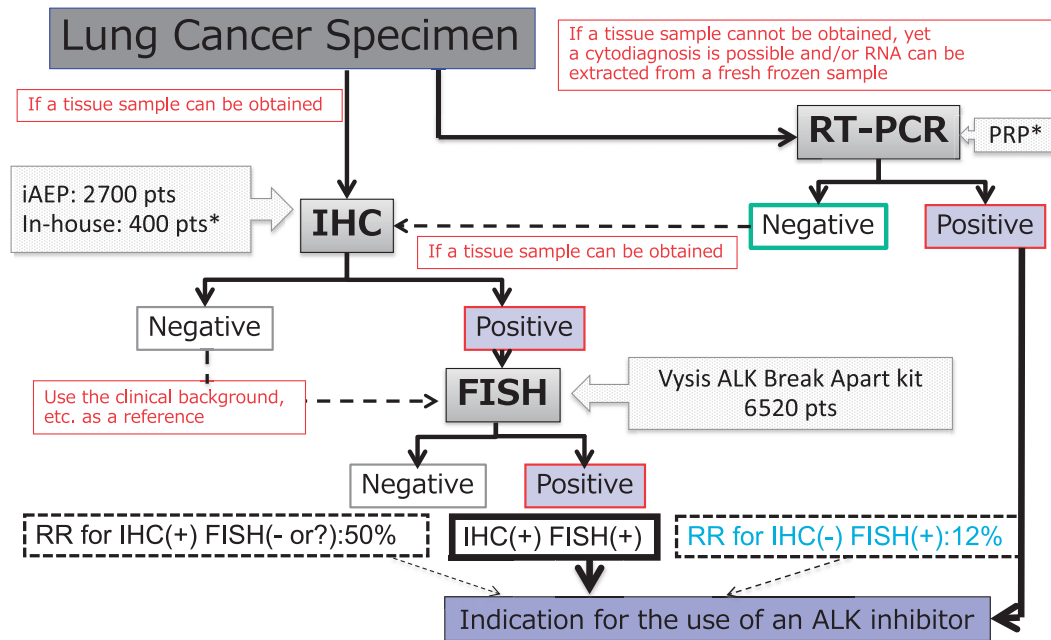
1) ALK 融合遺伝子検索を行う対象症例

日本肺癌学会診療ガイドラインでは, 非小細胞非扁平上皮癌の樹形図の最初の分岐が EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子の有無であり, これらの検索が必須とされている。これに対し扁平上皮癌の分岐では「EGFR 遺伝子変異, ALK 遺伝子転座の検索は必須ではない」と記載されている。しかし, これには「診断が生検・細胞診などの微量検体の場合においては腺癌が含まれない組織でも EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子転座の検索を考慮する」と注記されている (https://www.haigan.gr.jp/guideline/2014/2/140002050100.html#a2-5-1_02)。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでも “small biopsy” の場合には molecular testing を考慮するとされているが, この small biopsy は手術検体に対する言葉で, すべての部分的検体 (生検検体) が含まれる (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)。したがって, 内科的検体での診断が行われた大部分の内科症例においては, 非小細胞肺癌と診断さ

れば ALK 融合遺伝子の検索を考慮することになる。また, ALK 融合遺伝子陽性症例の組織学的特徴として, ① cribriform acinar pattern, ② intracellular mucin, ③ extracellular mucin, ④ solid pattern があげられており, solid pattern とされる比較的低下分化なものも多いことにも注意が必要である。ALK 融合遺伝子検索を考慮する際に検討材料になる組織型診断では, HE 染色だけでなく免疫染色を加えて判断することが推奨される。また免疫染色においては扁平上皮癌のマーカーとされている p63 染色が ALK 融合遺伝子陽性肺癌で多いことも報告されており,^{1,2} ALK 融合遺伝子検索の適否判断には p63 を拠りどころとしない (p40 などを用いる) ことも重要である。

2) クリゾチニブ, アレクチニブのコンパニオン診断薬

ALK 融合遺伝子の診断には fluorescent *in situ* hybridization (FISH) 法, 高感度免疫染色 (immunohistochemistry; ALK-IHC), reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法があり, いずれも一長一短があることが報告されている。クリゾチニブは FISH 法を用いて開発治験が行われており, コンパニオン診断薬は Vysis ALK Break Apart FISH である。クリゾチニブ (ザーコリ®) の添付文書の【効能効果に関連する使用上の注意】では, 「十分な経験を有する病理医または検査施設における検査により ALK 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること」との記載にとどまっております。Vysis ALK Break Apart FISH プローブキットの添付文書の方に, 「クリゾチニブの非小細胞肺癌への適応を判断するために用いる」との記載がある。一方アレクチニブは FISH と免疫染色 (ヒストファイン ALK iAEP キット: 5A4 を一次抗体とし iAEP 法で増感する) 両者陽性もしくは RT-PCR 法で ALK 融合遺伝子陽性の症例で開発治験が行われており, Vysis ALK Break Apart FISH と免疫染色 (iAEP) となっている。クリゾチニブと異なりアレクチニブ (アレセンサ®) では, 添付文書の【効能効果に関連する使用上の注意】にクリゾチニブと同様の記載に加えて, 「検査にあたっては免疫組織化学染色法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法を測定原理とする承認された体外診断薬を用いて測定すること」と測定法まで明記されている。また, この記載では RT-PCR での診断ではアレクチニブの投与はできないことになる。コンパニオン診断薬と分子標的治療薬が開発時から 1 対 1 対応となっており, 同じ ALK 融合遺伝子の



Modified from the Guidance for ALK Gene Testing In Lung Cancer Patients By Biomarker Committee, the Japan Lung Cancer Society

Figure 1. Algorithm of ALK-translocated lung cancer diagnosis. * According to the package insert, this test cannot be used to determine alectinib indication. iAEP: test with an iAEP kit, In-house: in-house testing. PRP: test by the “Pre-reimbursement Program”: Provision of the Results of ALK Fusion Gene Detection Using RT-PCR by Pfizer Inc.. IHC: immunohistochemistry. Pts: medical remuneration points. RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction. FISH: fluorescent *in situ* hybridization. RR: response rate.

有無を検索する検査であるのかかわらず、使用予定の ALK 阻害剤によって検査法を変える必要性が生じており、日常臨床上の問題点になっている。たとえば、FISH 法を用いて ALK 融合遺伝子陽性と診断し、クリゾチニブが奏効していた症例が、再発後アレクチニブを使用する際に iAEP での免疫染色を行う必要性が生じている。また、自動免疫装置を用いて iAEP 法を行うためには自動免疫装置としてニチレイヒストステイナーが必要であり、十分な経験を有する病理医がいて院内で ALK-IHC を行っても別の自動免疫染色で行っている限りは、アレクチニブ使用に際して iAEP 法の外注を再度依頼する必要性が生じている。分子標的薬の開発にあたって、その開発当初からバイオマーカーとなるものとともに開発される状況は理解できるが、本来は ALK 融合遺伝子陽性の診断とそれぞれの診断方法が 1 対 1 対応になり、ALK 融合遺伝子陽性例と確認されれば、その治療薬がどれでも使えるのが臨床現場としては望ましいものと考えられる。現在この点に関しては日本肺癌学会理事長名で要望書が出されているところである。

3) ALK 遺伝子検索のアルゴリズム (Figure 1)

ALK 遺伝子変異検査のアルゴリズムは日本肺癌学会バイオマーカー委員会による「肺癌患者における ALK

遺伝子検査の手引き」に示されている (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1012.pdf>)。組織がある場合はまず IHC を行い、それが陽性であればその後 FISH を行い、こちらも陽性であれば ALK 遺伝子変異陽性と考えられ、ALK 阻害剤の適応となる。このアルゴリズムでは、組織がない場合には RT-PCR を行い、陽性であれば ALK 阻害剤の適応であると示されているが、現在、RT-PCR は ALK 阻害剤のコンパニオン診断薬になっておらず、保険診療では行えないために、通常の実臨床では RT-PCR は ALK 阻害剤のための症例選択に用いられず、細胞診での診断は困難ということになる。細胞診検体しか得られない場合に、セルブロックを作製することで、FISH や IHC が可能になることは多く経験され、報告もされてきている。³ 経気管支鏡吸引細胞診や胸水からはセルブロック作製が比較的容易と考えられ、気管支鏡からの組織診断が困難な場合にはセルブロック作製を念頭にこれらの検査を追加するのの一法である。

クリゾチニブ上市時に承認から薬価収載までの間 (2012.4.4~2012.5.28)、製造販売元のファイザー株式会社が ALK 融合遺伝子の検査結果を提供していた。その際に FISH と IHC が不一致となった症例が 2337 例中 48 症例で認められたことが報告されており (<https://www.>

Table 1. Adverse Events

	Alectinib (n = 58) (>10%)* ¹		Crizotinib (n = 128) (>10%)* ²	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	≥Grade 3/4
Nausea	9 (15.5)	0	83 (64.8)	2 (1.6)
Vomiting	1 (1.7)	0	72 (56.3)	1 (0.8)
Diarrhea	5 (8.6)	--	84 (65.6)	0
Visual disorders	--	--	89 (69.5)	--
Dysgeusia	20 (34.5)	0	64 (50)	--
Constipation	17 (29.3)	0	49 (38.3)	1 (0.8)
Rash	17 (29.3)	0	16 (12.5)	1 (0.8)
Edema			14 (10.9)	0
Neutropenia	15 (25.9)	4 (6.9)	28 (21.9)	21 (16.4)
Elevated AST	19 (32.8)	0	35 (27.3)	13 (10.2)
Elevated ALT	15 (25.9)	0	29 (22.7)	7 (5.5)
Elevated bilirubin	21 (36.2)	2 (3.4)	--	--
Elevated creatinine	18 (31.0)	0	--	--
Elevated CPK	12 (20.7)	2 (3.4)	--	--
Interstitial lung disease	(1.6)* ³	(1.5)* ³	(5.6)* ³	(4.6)* ³

*¹: Data from the Af-001 trial. *²: Data from the PROFILE trial (1001, 1005, 1007 Japanese subset). *³: Data from post-marketing surveillance.

haigan.gr.jp/uploads/photos/589.pdf), どの検査でも偽陽性、偽陰性の可能性があることから、陽性例の確認にはFISH、IHC 両者を行った上で適応を判断する方が良いと考えられる。しかし、ALK 融合遺伝子陽性症例ではときに進行が急速であったり、中枢気道の狭窄があるなどで治療を急ぐ症例があり、turn around time を可能な限り短くしたいところである。その意味ではIHC→FISHではなく、同時オーダーにした方が良い可能性もある。しかし、iAEPでのIHCとFISHの保険点数は9220点になり、患者負担や医療経済的には好ましくない。ALKの診断に精通した病理医の協力が得られる施設では院内でのALK-IHCでスクリーニングを行い、陽性例にのみIHCとFISHの外注検査を行うことも一法である。また、上述のごとく緊急に治療を行う必要性のある症例においては、IHC(場合によっては院内でのIHCスクリーニング)の結果だけでALK阻害剤の投与に踏み切ることが患者の救命につながる場合もある。そのような場合に、IHCの結果でALK阻害剤の投与を検討することは可能と考えられるが、その際にはvalidationされたIHCとFISHの検査をオーダーしておいて、その信頼性を担保することが必要と考えられる(保険上、コンパニオン診断薬での検査なしに治療を行うと治療自体が査定される可能性はあり得るので、実地臨床上はその配慮・確認が必要と思われる)。

2. ALK-TKIの副作用マネジメント

両薬剤ともに「適正使用ガイド」が販売元の製薬企業から提供されているので、頻度などの最新データと推奨

される対処法については、それを参照いただきたい(http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/alc_cap00040/guide/PDF/lg/alc_guide_lg.pdf#search=アレンセンサ+手引き、<http://pfizerpro.jp/cs/sv/lc-pro/safety/xalkori.html>)。

両者の副作用の頻度をTable 1に示す。消化器症状、浮腫、肝障害がクリゾチニブに多く、CPK上昇がアレクチニブに多く、好中球減少は両者同様の頻度である。最も懸念すべき毒性の間質性肺炎のデータはより症例数の多い市販後調査の状況を参照すべきと思われる。各薬剤の項目で記載する。

好中球減少、肝障害、QT延長、間質性肺炎に対する休薬・減量・中止基準は米国でのザーコリの添付文書に記載があり、両剤の副作用マネージメントに参考になるものと考えられる(Table 2)。

1) クリゾチニブ

クリゾチニブの副作用でよくみられるものとして、嘔気・嘔吐、下痢・便秘、味覚障害といった消化器症状、視覚障害、浮腫があげられる。消化器症状と視覚障害は過半数の患者さんで認められ、発現も投与開始後早期であり、QOLの低下や治療への意欲にも関わることになる。以下に、主な副作用とその対策について簡単に紹介するが、おおよその症状発現時期や、症状発現時の対処法などをあらかじめ患者さんに伝えておくことが、副作用マネージメントと治療薬継続に重要と考えられる。

1. 視覚障害

投薬開始後3~4日目頃に発現することが多く、朝、夕方の光量が変わるときや、ライトが急にあたたかくな

Table 2. Dose Modification Scheme

CTCAE* ¹ Grade	XALKORI Dosing
Hematologic Toxicities* ²	
Grade 3	Withhold until recovery to Grade ≤ 2 , then resume at the same dose schedule
Grade 4	Withhold until recovery to Grade ≤ 2 , then resume at 200 mg twice daily* ³
Non-Hematologic Toxicities	
Grade 3 or 4 ALT or AST elevation with Grade ≤ 1 total bilirubin	Withhold until recovery to Grade ≤ 1 or baseline, then resume at 200 mg twice daily* ⁴
Grade 2, 3 or 4 ALT or AST elevation with Grade 2, 3 or 4 total bilirubin elevation (in the absence of cholestasis or hemolysis)	Permanently discontinue
Any Grade pneumonitis* ⁵	Permanently discontinue
Grade 3 QTc prolongation	Withhold until recovery to Grade ≤ 1 , then resume at 200 mg twice daily* ⁴
Grade 4 QTc prolongation	Permanently discontinue

Quoted from "Prescribing Information (US) for Xalkori".

*¹: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events. *²: Except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections). *³: In case of recurrence, withhold until recovery to Grade ≤ 2 , then resume at 250 mg once daily. Permanently discontinue in case of Grade 4 recurrence. *⁴: In case of recurrence, withhold until recovery to Grade ≤ 1 , then resume at 250 mg once daily. Permanently discontinue in case of further Grade 3 or 4 recurrence. *⁵: Not attributable to NSCLC progression, other pulmonary disease, infection, or radiation effect.

どに生じやすい。羞明、残像、複視などの症状が出現するが、器質的異常はなく、投与中止で軽快するとされる。

2. 嘔気、嘔吐

投与開始後2日以内に起こることが多く、服用直後のこともある。「慣れる」ことも多いとされ、また、「動く」と起こる、「特定の体位で起こる」など日常動作に関連して増悪・軽快することもあるため、症状の説明、詳細な問診と生活動作や服薬時間の調整などが有用のことも多い。薬剤としてはメトクロプラミドなどの制吐剤（場合によっては5HT₃阻害剤の頓用使用）、抗不安薬などが用いられるが、上手に休薬することで投与継続ができることもある。

3. 下痢

投薬開始後1週間以内に起こることが多く、通常の整腸剤、ロペミンなどの止瀉薬で対応となる。

4. 味覚異常

投薬開始後14日以内に出現することが多く、「何を食べても苦い/甘い」など様々な味覚異常が出現し、投与中続くことが多い。亜鉛製剤などが試されるが、明らかな効果はなく、含嗽などの口腔ケアや唾液分泌の促進でレモン、プラムなどの摂取をすすめるなど生活上の工夫で対応するが、なかなか症状コントロールが困難な副作用である。

5. 浮腫

投与開始後2週間以降に起こることが多く、数ヶ月を

経過して出現することもある。服用中症状が続き、利尿剤などが試されるが、効果がないことも多く、弾性ストッキングなどで対応する。

6. 肝障害

肝障害の出現時は多くの場合（約80%）投与1ヶ月までであるが、24週を過ぎてのGrade 3以上の肝障害の報告もあり注意を要する。死亡例の報告もあり、特にトランスアミナーゼに加えて、ビリルビン上昇が認められる場合には重症化のリスクが高いとされている。

7. 間質性肺炎

2012年3月30日から2015年7月31日までの集計で、2143例中間質性肺疾患119例、うち重篤99例（4.6%）、死亡例が23例（1.1%）となっている。EGFR-TKIによる間質性肺炎と同様に致死的になるリスクのある副作用であり、投与2週間以内に出現した場合に重症化のリスクが高いと考えられている。日本呼吸器学会「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」を参考に、診断・治療を行うことが推奨される。

2) アレクチニブ

副作用に対する対処はクリゾチニブと同様である。アレクチニブに特徴的な副作用はCPK上昇である。

1. 消化器症状

味覚障害、便秘が約3割に認められるが、Grade 3以上になることは少ない。味覚障害、消化器毒性に関しては、上述のクリゾチニブへの対応と同様の対処になる。

2. 肝障害

肝障害に関しては、ビリルビン上昇が36%と高率であるが、クリゾチニブのように重症例でビリルビン上昇が認められるわけではなく、重篤になる症例は少ない。

3. 間質性肺炎

2014年9月5日から2015年3月4日までの市販後調査の集計で、886例中重篤な間質性肺炎は13例(1.5%)とされている。クリゾチニブと同様日本呼吸器学会「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」を参考に、診断・治療を行うことが推奨される。

4. CPK上昇

アレクニブに特徴的な副作用である。筋肉痛を伴うことがある。Table 2の非血液毒性に準じた休薬・減量を行うことになるが、服薬を続行するにつれ、同量の投与でも軽減していく症例も経験される。

おわりに

2012年にクリゾチニブが上市されて3年が経過し、実臨床での知見も多くなってきた。クリゾチニブは、1次治療でのプラチナ併用療法との比較第III相試験で有意に無増悪生存期間が優れることが示され、ALK融合遺伝子陽性肺癌の初回治療において推奨Grade Aで勧められるようになった。また、2014年に上市されたアレクニブはその第II相試験の結果ながら奏効率93.5%、無増悪生存期間27ヶ月ときわめて良好な効果が報告されており、⁴クリゾチニブ耐性例にも奏効率65%と良好な効果が報告されている。⁵しかし、適切に診断できなければ、その効果を必要な患者さんに届けることはできず、見逃すことなく早期に診断できるようにしていくこと、コンパニオン診断薬の問題点を解決していくことは、非常に

重要と思われる。

またその効果を最大限に生かすためには、実臨床で個々の患者さんの状況に合わせた適切な副作用マネジメントが重要で、最新の副作用情報と適切な対処法をしっかりと把握して治療にあたるのが、今後の治療成績向上に不可欠と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：里内美弥子 [講演料など] 中外製薬(株)、ファイザー(株) [委受託研究(治験等)] 中外製薬(株)

REFERENCES

1. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1226-1234.
2. Sakai Y, Nakai T, Ohbayashi C, Imagawa N, Yanagita E, Satake R, et al. Immunohistochemical profiling of ALK fusion gene-positive adenocarcinomas of the lung. *Int J Surg Pathol*. 2013;21:476-482.
3. Zhao C, Li X, Li J, Zhang Y, Ren S, Chen X, et al. Detecting ALK, ROS1 and RET Fusion Genes in Cell Block Samples. *Transl Oncol*. 2014;7:363-367.
4. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
5. Nakagawa K, Hida T, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, et al. Antitumor activity of alectinib (CH5424802/RO5424802) for ALK-rearranged NSCLC with or without prior crizotinib treatment in bioequivalence study. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8103.