

CASE REPORT

アレクチニブにより Grade 4 の好中球数減少を生じた 1 例
—AF-001JP 試験デザインに準じた用量減少による対応—

三浦篤史¹・大浦也明²・杉山昌秀¹・
篠原佳祐¹・両角延聡²・木村哲郎²

A Case of Alectinib-associated Grade 4 Neutropenia That Was
Managed with a Dose Reduction in Accordance
with the Criteria of the AF-001JP Trial

Atsushi Miura¹; Nariaki Oura²; Masahide Sugiyama¹;
Keisuke Shinohara¹; Nobutoshi Morozumi²; Tetsuo Kimura²

¹Department of Pharmacy, ²Department of Pulmonology, Saku Central Hospital Advanced Care Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib and alectinib are therapeutic agents that are used for the treatment of ALK fusion-gene-positive non-small cell lung cancer. It is important to use the limited number of ALK inhibitors safely. We experienced a case of grade 4 neutropenia, which has not been reported to date. **Case.** A female patient in her forties with stage IV ALK fusion-gene-positive lung adenocarcinoma was treated with carboplatin and pemetrexed as a first-line treatment and crizotinib as a second-line treatment. Alectinib (600 mg/day) was administered as a third-line treatment. Grade 3 and 4 neutropenia occurred on the fifth and ninth days of alectinib therapy, respectively. Alectinib therapy was discontinued after the development of grade 4 neutropenia. After the patient recovered from myelosuppression, alectinib therapy was resumed at a reduced dose of 480 mg/day. Myelosuppression did not recur after the dose was reduced. **Conclusion.** In the AF-001JP trial, there were no cases of neutropenia that required a dose reduction. In our case, neutropenia was avoided by a one-step dose reduction (in accordance with the trial design). In the AF-001JP trial, alectinib was found to be effective, even at doses of less than 600 mg/day. Dose adjustment is a necessary treatment option for the safe and effective utilization of alectinib.

(JLCC. 2016;56:119-123)

KEY WORDS — ALK fusion-gene positive non-small cell lung cancer, Alectinib, Grade 4, Neutropenia, Dose reduction

Reprints: Atsushi Miura, Medicine Management Information Center, Jisenkai Medical Corporation, Aizawa Hospital, 2-5-1 Honjou, Matsumoto-city, Nagano 390-8510, Japan (e-mail: ranboru1192@yahoo.co.jp).

Received December 21, 2015; accepted February 17, 2016.

要旨 — **背景.** ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の治療薬に、クリゾチニブとアレクチニブがある。限られた ALK 阻害薬をいかに有効に使用するかは重要な問題であり、薬剤の安全性も課題となる。これまでにアレクチニブによる Grade 4 の有害事象は確認されていないが、我々は Grade 4 の好中球数減少を経験した。 **症例.** 40 歳代、女性。ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌、Stage IV。1 次治療にカルボプラチン＋ペメトレキセド療法、2 次治

療にクリゾチニブ、3 次治療にアレクチニブ (600 mg/day) を投与した。アレクチニブ投与 5 日目に好中球数減少 (Grade 3)、9 日目に Grade 4 を認め中止した。骨髄抑制回復後、アレクチニブ (480 mg/day) を再開したが骨髄抑制は認められなかった。 **結論.** AF-001JP 試験では、好中球数減少で減量を必要とした症例はなかったが、我々はこの試験デザインを参考に 1 段階減量をし、好中球数減少を回避できた。AF-001JP 試験でアレクチニブ

佐久総合病院佐久医療センター¹薬剤部、²呼吸器内科。
別刷請求先：三浦篤史，社会医療法人財団慈泉会相澤病院薬剤
管理情報センター，〒390-8510 長野県松本市本庄 2-5-1 (e-mail:

ranboru1192@yahoo.co.jp)。

受付日：2015 年 12 月 21 日，採択日：2016 年 2 月 17 日。

は 600 mg/day 以下でも効果が認められており、アレクチニブによる治療を安全で有効に行うためには用量調整が治療オプションとして必要と考えられた。

はじめに

本邦では、未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase: 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の治療薬として、クリゾチニブとアレクチニブが承認されている。クリゾチニブ耐性化による治療が問題となるが、アレクチニブは、クリゾチニブ耐性に関与する ALK 変異に対しても阻害活性を示すことが確認されている。¹ これらをいかに有効に使用するかは治療上で重要な問題であり、その点において薬剤の安全性は一つの課題となる。アレクチニブは、AF-001JP 試験や市販直後調査において Grade 4 の有害事象は確認されておらず、忍容性は良好であるとされている。^{2,4} しかし、我々は今回アレクチニブで Grade 4 の好中球数減少を経験した。AF-001JP 試験では、好中球数減少により試験デザインに沿った減量が必要となった症例はなかったが、我々はこの試験デザインに沿い 1 段階減量で用量調整をした。その結果、好中球数減少を回避することができたので報告する。

症例

症例：40 歳代、女性。

主訴：発熱、食欲不振。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 40 本/日×20 年。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：201X 年 9 月より、左頸部痛、腹痛が出現し、当院を受診した。血液所見上、D-dimer の上昇と、造影 computed tomography (CT) で頸部および縦隔リンパ節腫大、両側腕頭静脈から鎖骨下静脈内の血栓を認めた (Figure 1A, 1B, 1C)。9 月下旬、当院へ入院した。気管支鏡検査を行い、縦隔リンパ節 #7 にて超音波ガイド下経気管支針生検を施行した。免疫組織染色で、TTF-1、CK7 が陽性、CK20 が陰性であり、肺原発の腺癌の転移が疑われた。また、上皮成長因子受容体遺伝子変異は陰性であった。その後の精査で、左上葉肺腺癌、cT1bN3M1b (Stage IV) と診断した。

10 月中旬より、カルボプラチン+ペメトレキセド療法を開始した。4 コース施行後に progressive disease (PD) となった。12 月、縦隔リンパ節 #7 の生検検体を再検討し、高感度免疫組織化学法 (immunohistochemistry

索引用語—— ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌、アレクチニブ、Grade 4、好中球数減少、減量

method: IHC 法) および fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で ALK 融合遺伝子陽性肺癌と診断した。

201X+1 年 1 月中旬より、クリゾチニブ (500 mg/day) を開始した。4 月初旬の造影 CT 上、縦隔リンパ節および腹部傍大動脈リンパ節転移は著明に縮小していた (Figure 2A, 2B)。4 月下旬、悪寒、全身倦怠感、咳嗽、血痰が出現し、当院を受診した。39℃ 台の高熱も認め、胸部画像所見で右肺下葉の浸潤影、血液所見で CRP 高値を認めた。細菌性肺炎が疑われ、当院へ入院となった。

初診時現症：身長：160 cm、体重：52.5 kg、体温：36.1℃、血圧：85/47 mmHg、脈拍：65 回/分、酸素飽和度：96% (室内気)、意識：清明、眼球結膜：異常なし、頸部：両側の腫脹あり、呼吸音：右下肺野に crackle を聴取、心音：心雑音なし、腹部：異常なし、下肢：浮腫なし。

臨床経過：肺炎に対して、アンピシリン・スルバクタム 1.5 g×3/day を開始した。造影 CT にて両下肢の深部静脈血栓に加え下大静脈血栓もあり、ヘパリンの持続静注を開始した。肺炎改善後、アンピシリン・スルバクタムは 5 月上旬に中止した。その後、ヘパリンは中止しワルファリンの投与を継続した。画像所見では両側胸水の増量を認め、PD と判断した。クリゾチニブは無効と考え、6 月上旬にアレクチニブ (600 mg/day) の投与へ変更した。投与 5 日目には好中球数減少 (Grade 3) が出現し、9 日目には白血球数減少 (Grade 3)、好中球数減少 (Grade 4) を認め、同日よりアレクチニブは中止した (Table 1)。併用薬はアンプロキシール、プロチゾラム、オロパタジン、ロキソプロフェン、ランソプラゾール、ロラゼパム、ワルファリン、およびオキシコドンであり、アレクチニブ投与前後に継続して内服していた。また、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) は使用しなかった。15 日目、好中球数の回復を確認し、アレクチニブ (480 mg/day) を再開した。両側胸水は増量せずに安定し、肝機能、腎機能、バイタルに大きな変化はなかったが、下大静脈血栓による下半身の浮腫および腰痛の悪化を認めた。アレクチニブによる骨髄抑制は認めなかったが、経口摂取が困難な状態となり、20 日目に内服薬は全て中止した。腰痛および呼吸困難感が増強したため、塩酸モルヒネの持続皮下注を開始した。27 日目、病状の悪化より死亡した。

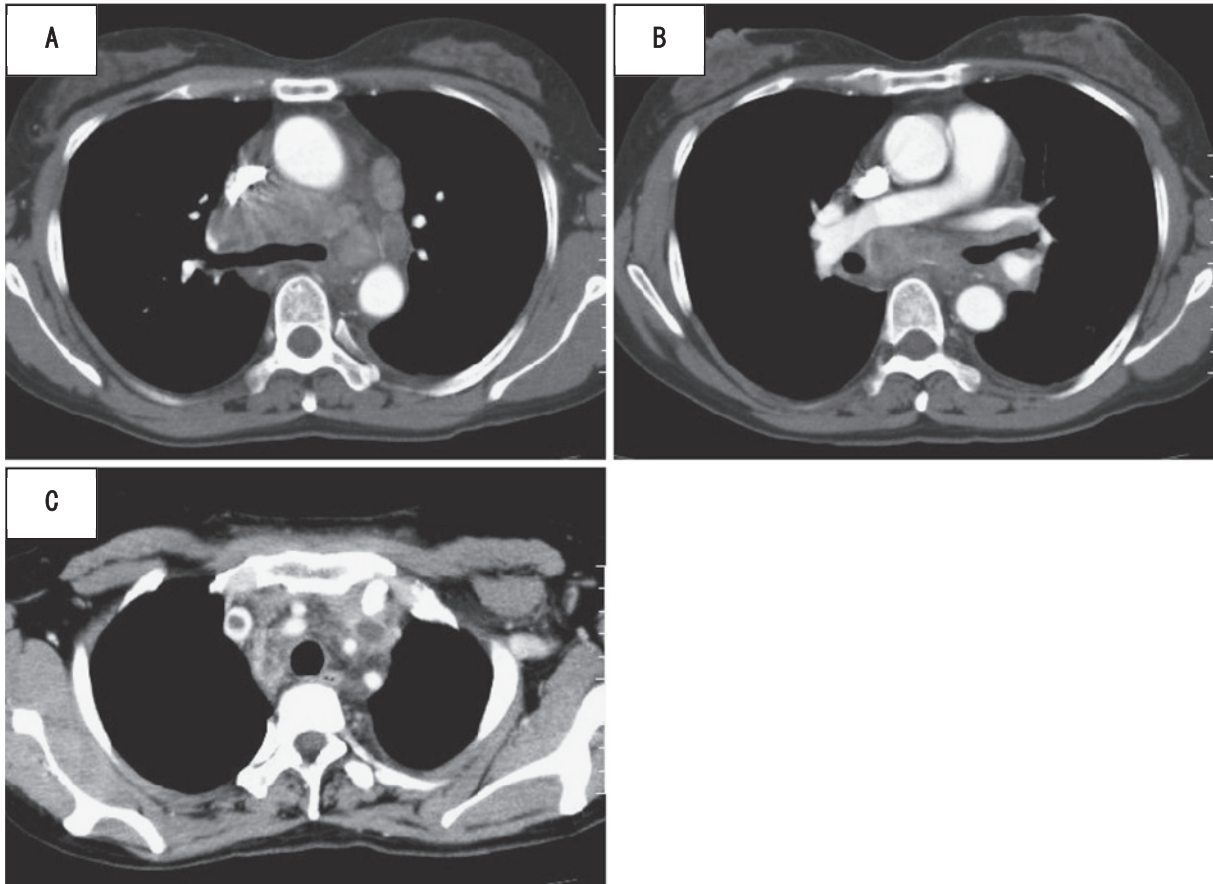


Figure 1. An enhanced computed tomography (CT) scan showed the enlargement of the mediastinal lymph nodes (A, B), and venous thromboses in the bilateral brachiocephalic and subclavian veins (C).

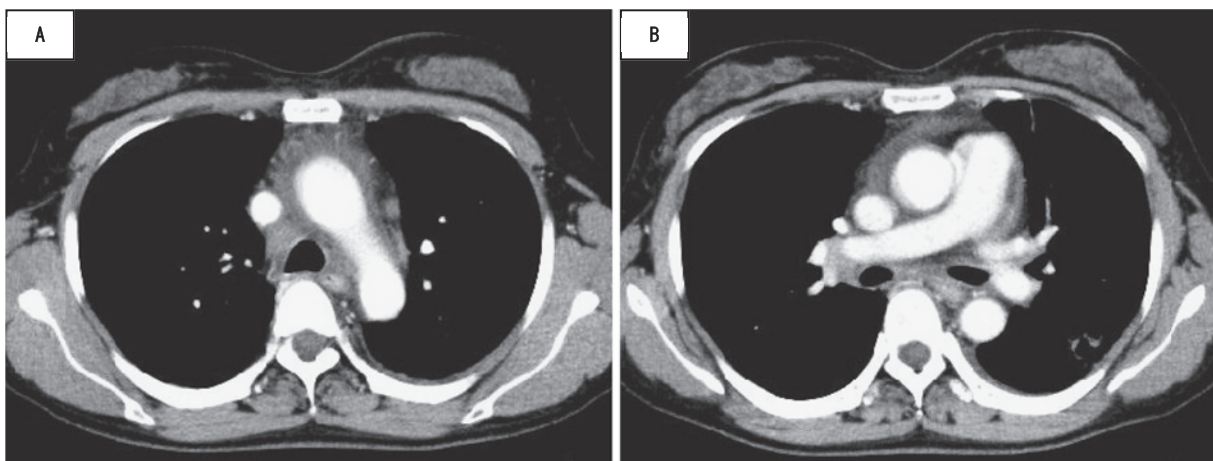


Figure 2. Four months after the start of crizotinib therapy, marked shrinkage of the mediastinal lymph nodes metastases was observed on enhanced CT.

考 察

アレクチニブの有害事象は、AF-001JP 試験(第II相部分)においてGrade 3の有害事象が26% (12/46例)に認

められ、好中球数減少と血中クレアチンホスホキナーゼ増加は各2例であった。² この試験で48% (22/46例)が有害事象により治療を中断し、1例が皮疹により減量を要した。^{2,3} 好中球数減少に関しては、AF-001JPの追跡

Table 1. The Clinical Course During Alectinib Therapy

Day*		-4	5	7	9	12	15	19
Drug								
Alectinib	mg/day	-	600	600	-	-	480	480
Laboratory data								
WBC	×10 ³ /μl	4	2.8	2.3	1.9	2.1	4.3	9.5
Hb	g/dl	9.9	8.7	8.4	8.3	8.8	9.6	9
Plt	×10 ⁴ /μl	31.5	45.4	39.9	31.1	22.7	20.2	28
Neut	×10 ³ /μl	1.9	0.7	0.7	0.4	0.6	2.4	8.5
T-Bil	mg/dl	0.4	0.4	-	0.3	-	0.3	-
AST	IU/l	33	20	-	22	-	24	-
ALT	IU/l	29	19	-	17	-	13	-
BUN	mg/dl	13	19	-	15	-	11	-
Cr	mg/dl	1.15	1	-	0.99	-	1.12	-
eGFR	ml/min/1.73 m ²	42	49	-	49	-	43	-
CRP	mg/dl	7.53	3.87	-	1.56	-	2.6	-

*Alectinib therapy was initiated on day 1.

データ,³ 市販直後調査,⁴ さらに AF-002JG 試験⁵においても Grade 4 の報告はされていない。

本症例では、アレクチニブ (600 mg/day) を投与後、5 日目に Grade 3 の好中球数減少が認められ、9 日目に Grade 4 を示した。アレセンサ®の添付文書では、好中球数減少が認められたときは休薬することが推奨されており、アレクチニブを一旦休薬とした。好中球数減少に関する要因としては、併用薬や薬物相互作用、免疫アレルギー機序、そしてアレクチニブによる薬剤性の可能性が挙げられた。⁶ 併用薬の影響については、アレクチニブ投与後に好中球減少が起きたことから、併用薬よりもアレクチニブの方が被疑薬として可能性が高いと考えた。また、薬物相互作用の面では、アレクチニブ、ランソプラゾール、およびオキシコドンは CYP3A4 によって代謝されるが、添付文書上は併用禁忌ではないため、薬物相互作用の影響は少ないと考えた。免疫アレルギー機序としては、クリゾチニブの投与 2 週間後に好中球数減少を生じた症例で、ステロイドにより対応した報告がある。⁶ 一方、我々の症例では、アレクチニブ投与 5 日目に好中球数減少が出現していることから、期間的にその可能性は低いと考えた。薬剤アレルギーの検査にリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) がある。本邦における DLST の陽性率は 42% と報告されており、⁷ 陰性でも否定できないため施行しなかった。好中球造血において、G-CSF 受容体の下流で STAT3 はリン酸化され標的遺伝子の発現を制御している。⁸ 好中球に対する G-CSF の抗アポトーシス作用は STAT3 の活性化を介している。⁹ アレクチニブは ALK 選択性が高い薬剤ではあるが、その他の好中球造血に関

するシグナル阻害により用量依存的に好中球減少を生じた可能性が考えられた。¹

AF-001JP 試験 (第 I 相部分) では、試験デザインに用量漸増法を用いて投与量の設定を行っている。試験デザインでは、Grade 4 の好中球数減少に対し「Grade 1 以下またはベースライン時の Grade に改善するまで、アレクチニブを休薬すること。休薬期間が 14 日以下であれば同用量で再開、14 日を超えれば減量して再開すること」と定めている。² アレクチニブ再開に当たっては、これに準拠すれば同用量の再開も可能であったが、骨髄抑制を来して再度治療を中断した場合のデメリットの方が大きいと判断し、減量基準を参考に 1 段階減量し 480 mg/day で再開した。アレクチニブ初回投与時は、既に 5 日目で Grade 3 の好中球数減少を示したが、再投与時は 5 日目でも好中球数の減少は認められなかった。

ALK 融合遺伝子陽性肺癌は ALK 阻害薬を用いた治療が有効だが、現在本邦で使用可能なのはクリゾチニブとアレクチニブのみである。クリゾチニブ不耐例に対し、いかにアレクチニブを有効に使うかは重要な治療戦略であり、実際にクリゾチニブ不耐例にアレクチニブが有効であった報告もなされている。^{5,10-12} 現在、アレクチニブには 20 mg、40 mg の規格があるが、2015 年 12 月 9 日に 150 mg のカプセルが販売となった。患者の内服の負担、調剤の利便性・安全性・コストなどを考えると有用であるが、一方で 20 mg、40 mg の規格が販売中止になることも懸念される。AF-001JP 試験 (第 I 相部分) では、アレクチニブ 320 mg/day で治療を受けた全患者 15 例が partial response を達成し、600 mg/day 以下でも治療の有効性が認められていた。² また、皮疹や肝機能異常によ

り減量がなされ、効果が認められた報告もある。^{3,12} 特に肝機能については、AF-001JP 試験で肝損傷を示唆する Hy's law 基準を満たした症例はなかったが、ALT、総ビリルビンがともに上昇した症例が確認されており、肝臓への影響は注意を要するとされている。¹³ 今後、減量が必要となる症例が出てくることは予想され、アレクチニブの減量による用量調整も貴重な治療オプションと考えられた。

結 語

今回我々は、アレクチニブによる Grade 4 の好中球数減少に対し、アレクチニブを 1 段階減量することにより、好中球数減少を回避することができた。アレクチニブの用量調整は、ALK 融合遺伝子陽性肺癌の治療オプションとして必要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell*. 2011;19:679-690.
2. 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.
3. 吉岡弘鎮, 西尾誠人, 木浦勝行, 瀬戸貴司, 中川和彦, 前門戸任, 他. アレクチニブ (CH5424802/RO5424802) の ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対する第 I/II 相臨床試験の追跡データ (AF-001JP). *肺癌*. 2014;54:892-897.
4. 中外製薬株式会社安全管理責任者. アレセンサ®カプセル市販直後調査における副作用集計結果報告 市販直後調査実施期間 2014年9月5日~2015年3月4日 (http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/alc_cap00020/report/pms/PDF/20150519_alc_epmpv.pdf). 2015年12月7日アクセス.
5. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1119-1128.
6. 豊田容輔, 佐久川亮, 別所昭宏, 堀内武志, 細川 忍, 渡辺洋一. クリゾチニブによる好中球減少に対し少量の副腎皮質ステロイド剤を使用した anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陽性肺癌の 1 例. *肺癌*. 2014;54:78-83.
7. 武藤美香, 河内繁雄, 福澤正男, 斎田俊明. 薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断的価値についての検討. *日皮会誌*. 2000;110:1543-1548.
8. 平位秀世. 好中球分化異常と疾患. *臨床血液*. 2013;54:1573-1584.
9. Hasegawa T, Suzuki K, Sakamoto C, Ohta K, Nishiki S, Hino M, et al. Expression of the inhibitor of apoptosis (IAP) family members in human neutrophils: up-regulation of cIAP2 by granulocyte colony-stimulating factor and overexpression of cIAP2 in chronic neutrophilic leukemia. *Blood*. 2003;101:1164-1171.
10. 上浪 健, 揚塩文崇, 松井秀記, 里見明俊, 米田 勉, 森雅秀. crizotinib で重篤な肝機能障害を起こしたが alectinib は投与可能であった ALK 陽性の肺扁平上皮癌の 1 例. *肺癌*. 2015;55:53-58.
11. 難波将史, 堀益 靖, 岡本與平, 藤高一慶, 服部 登, 河野修典. 薬剤性浮腫のためクリゾチニブが継続不能となり、アレクチニブへの変更投与により副作用なく部分奏効が得られた EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例. *肺癌*. 2015;55:212-217.
12. 小松雅宙, 立石一成, 加藤あかね, 小林信光, 花岡正幸, 四方聖二. クリゾチニブ耐性癌性髄膜炎に対してアレクチニブが奏効した ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌. *肺癌*. 2015;55:223-227.
13. アレクチニブ適正使用検討委員会. アレセンサ®カプセル適正使用ガイド. 中外製薬; 2014:8-15.