

CASE REPORT

腎移植後免疫抑制療法中の ROS1 陽性進行非小細胞肺癌に対して クリゾチニブを投与した 1 例

高尾 俊¹・益田 武¹・山田貴弘¹・堀益 靖¹・中島 拓¹・
宮本真太郎¹・岩本博志¹・藤高一慶¹・濱田泰伸¹・服部 登¹

The Administration of Crizotinib to a ROS1-positive Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma Patient Under Immunosuppressive Therapy After Renal Transplantation: a Case Report

Shun Takao¹; Takeshi Masuda¹; Takahiro Yamada¹; Yasushi Horimasu¹; Taku Nakashima¹;
Shintaro Miyamoto¹; Hiroshi Iwamoto¹; Kazunori Fujitaka¹; Hironobu Hamada¹; Noboru Hattori¹

¹Department of Respiratory Internal Medicine, Hiroshima University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib is a molecular targeted drug for advanced lung cancer patients with ROS1 gene fusion. It is metabolized by CYP3A4. This leads to an increased blood concentration of crizotinib when it is used in combination with drugs metabolized by CYP3A4. In addition, the blood concentration of crizotinib increases in patients with renal dysfunction. **Case.** We herein report the case of a 53-year-old woman who started crizotinib therapy for stage IV lung adenocarcinoma (pT4N1M1a) with ROS1 gene fusion. At the start of crizotinib therapy, she was also taking everolimus, which is metabolized by CYP3A4, after renal transplantation, and had renal dysfunction. Thus, we reduced the dose of crizotinib at the start of crizotinib therapy. However, several adverse effects occurred after the start of crizotinib. Because the blood concentration of crizotinib was presumed to be in the toxic range, we discontinued everolimus and increased the dose of mycophenolate mofetil, which is not metabolized by CYP3A4. In addition, in consideration of the effects of renal dysfunction, we tapered the dose of crizotinib. This treatment controlled the adverse effects and antitumor response, enabling crizotinib treatment to be maintained under appropriate immunosuppressive therapy without rejection. **Conclusion.** This case suggests that crizotinib can be safely administered by adjusting the dose, even for patients on immunosuppressive therapy and with renal dysfunction.

(JLCC. 2020;60:197-201)

KEY WORDS — Crizotinib, Immunosuppressant, Renal transplantation, Renal dysfunction, Everolimus

Corresponding author: Takeshi Masuda.

Received March 4, 2020; accepted April 5, 2020.

要旨 — **背景.** クリゾチニブは ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌に対する分子標的治療薬である。本剤の代謝には CYP3A4 が関与するため、CYP3A4 の基質となる薬剤と併用した場合、血中濃度が上昇する。また、本剤は腎機能障害合併例でも血中濃度が上昇する。**症例.** 53 歳女性。肺腺癌 stage IV (pT4N1M1a) ROS1 融合遺伝子陽性に対して、クリゾチニブが導入された。腎移植術後のため、CYP3A4 の基質となるエベロリムスを内服中であり、かつ腎機能障害も合併していたため、当初よりクリゾチニブの用量を減量して開始したが、投与開始後に

多数の副作用が出現した。これは、クリゾチニブの血中濃度が中毒域に達したことによる事象と考えられたため、エベロリムスを中止し、ミコフェノール酸モフェチルを増量した。続いて、腎機能障害の影響も考慮して、クリゾチニブの投与量を漸減した。この対応により、副作用のコントロールと抗腫瘍効果が得られ、拒絶反応も適切に抑制することができた。**結論.** 免疫抑制療法中かつ腎機能障害を合併している患者においても、投与量を調節することでクリゾチニブを安全に投与することが可能である。

¹広島大学病院呼吸器内科。
論文責任者：益田 武。

受付日：2020 年 3 月 4 日，採択日：2020 年 4 月 5 日。

索引用語 — クリゾチニブ, 免疫抑制剤, 腎移植, 腎機能障害, エベロリムス

緒言

ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌に対する標準治療薬であるクリゾチニブの代謝には、肝代謝酵素である CYP3A4 が関与している。免疫抑制剤の一つであるエベロリムスはクリゾチニブと同様に CYP3A4 によって代謝され、CYP3A4 に対して競合的阻害効果を有している。¹ そのため、エベロリムス投与患者にクリゾチニブを投与すると、クリゾチニブの代謝が阻害され、その血中濃度が増加することにより種々の副作用が生じる可能性がある。また、クリゾチニブの代謝産物は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害を合併している場合にも本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。²

今回、我々は腎移植後免疫療法としてエベロリムスが投与され、また腎機能障害を有する ROS1 陽性の進行非小細胞肺癌患者に対してクリゾチニブを安全に投与することができた症例を、ここで報告する。

症例

症例：53 歳、女性。主訴：なし。既往歴：1996 年、生体腎移植。喫煙歴：なし。

現病歴：1996 年に生体腎移植を受け、エベロリムス 0.75 mg/日、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF) 250 mg/日、メチルプレドニゾロン

8 mg/日による免疫抑制療法が行われていた。前医の胸部 CT で左肺下葉に複数の結節を指摘されたため、2015 年 9 月に当科を紹介受診した。気管支鏡検査が実施され、気管支洗浄液検体の細胞診検査で肺腺癌と診断された。肺腺癌 stage IIB (cT3N0M0) の術前診断のもと、2015 年 10 月に胸腔鏡下手術が実施されたが、左肺上葉臓側胸膜表面に小結節が複数あり、迅速病理検査により腺癌と診断され、最終病理診断で肺内転移と判明した。また、胸腔洗浄細胞診でも腺癌細胞が検出されたため、左肺下葉の主病変を部分切除し、手術は終了された。以上から、肺腺癌 stage IV (pT4N1M1a) と診断され、手術検体を用いた検査により ROS1 融合遺伝子陽性の肺腺癌であることが判明した。

2015 年 11 月から 1 次治療としてカルボプラチンとアレルギン懸濁型パクリタキセル療法を 6 コース施行された。この治療の効果は標的病変が存在しなかったため、non-complete response / non-progressive disease (RECIST v. 1.1) と判定された。その後、新病変として胸膜播種病変が出現したため、2 次治療として 2016 年 12 月からゲムシタビン単剤療法を 7 コース施行され、partial response の治療効果が得られた。2018 年 2 月に肺内病変の増大を指摘された。この時点でクリゾチニブが ROS1 融合遺伝子陽性肺癌に使用可能であったため、3 次治療として同薬の投与が開始された。

Table 1. Laboratory Findings Before Crizotinib Therapy

WBC	4260/ μ l	Total protein	5.7 g/dl
RBC	477×10^4 / μ l	Albumin	4.7 g/dl
Hb	11.7 g/dl	BUN	24.4 mg/dl
PLT	14.3×10^4 / μ l	Creatinine	1.18 mg/dl
T-Bil	0.7 mg/dl	eGFR	38 ml/min/1.73 m ²
AST	23 U/l	Blood sugar	76 mg/dl
ALT	14 U/l	CRP	<0.02 mg/dl
LDH	212 U/l	KL-6	255 U/ml
ALP	199 U/l	CEA	2.7 ng/ml
γ -GTP	17 U/l	Urinary specific gravity	1.011
CK	101 U/l	Urinary white blood cell	-
Na	141 mEq/l	Urinary occult blood	-
K	3.8 mEq/l	Urinary sugar	-
Cl	106 mEq/l		

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; γ -GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; CK, creatine kinase; BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; KL-6, Krebs von den Lungen-6; CEA, carcinoembryonic antigen.

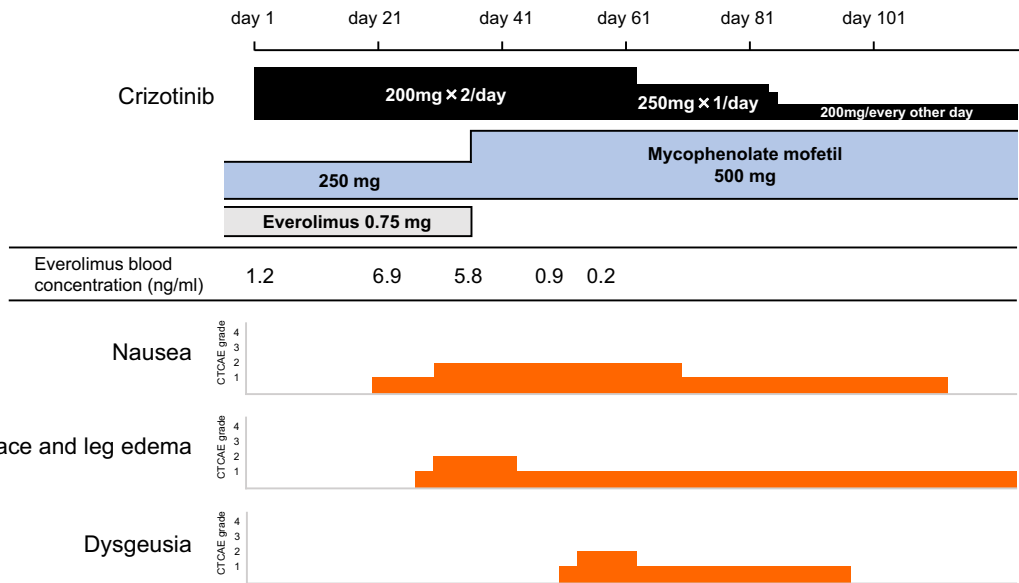


Figure 1. The clinical course of crizotinib therapy. The adverse events of crizotinib decreased with the interruption of everolimus and crizotinib tapering. After the start of crizotinib, the blood concentration of everolimus increased from 1.2 to 6.9 ng/ml, and remained high on later measurements. After the interruption of everolimus, the blood concentration decreased. CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

検査所見 (Table 1)：腎機能障害の合併を認めた。

経過：クリゾチニブ導入時、本症例は CYP3A4 競合阻害作用をもつエベロリムスを内服しており、また腎機能障害を合併していた。よって、クリゾチニブの投与量を常用量の 250 mg 1 日 2 回投与から 200 mg 1 日 2 回へ減量して治療を開始した。クリゾチニブ投与開始後に Grade 2 の悪心、顔面と四肢の浮腫、Grade 1 の紫斑、虹視症が出現した (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0)。クリゾチニブの血中濃度を実際には測定していないが、これは、CYP3A4 阻害作用をもつエベロリムスがクリゾチニブの代謝を阻害したことによりクリゾチニブの血中濃度が上昇したためと考えられた。そこで、治療開始 35 日目にエベロリムスの投与を中断した。その結果、紫斑、虹視症、顔面と四肢の浮腫は改善した。しかし、悪心は持続し、また新しい有害事象として Grade 2 の味覚障害も出現した。これらの有害事象は腎機能障害の影響でクリゾチニブの血中濃度が上昇していることが原因と考えられたため、クリゾチニブの投与量を、63 日目から 250 mg 1 日 1 回、さらに 82 日目から 200 mg 1 日 1 回、84 日目からは 200 mg 隔日内服へ 3 週間かけて漸減した。この結果、クリゾチニブの有害事象の軽減が得られた。

この経過中、適切な免疫抑制療法の維持と副作用を管理するために、エベロリムスの血中濃度をモニタリングしたところ、クリゾチニブ開始 21 日目にエベロリムスの

血中濃度が 1.2 から 6.9 ng/ml へと上昇した。35 日目にエベロリムスの投与を中止したところ、エベロリムス血中濃度の速やかな低下が得られ、エベロリムスによる副作用は認められなかった。Figure 1 に治療と Grade 2 以上の有害事象の経過を示す。また、中止したエベロリムスの補完目的に CYP3A4 代謝に関与しない MMF の投与量を 250 mg から 500 mg へと増量することにより、移植後の拒絶反応は認められず、また免疫抑制療法を適切に維持することができた。

クリゾチニブ開始 2 か月後の CT 検査では、左肺下葉原発巣、肺内病変がほぼ消退しており、near-complete response の治療効果が得られた (Figure 2)。投与開始 24 か月後の 2020 年 2 月時点でも腫瘍は縮小を維持しており、重篤な副作用や移植後拒絶反応の出現なくクリゾチニブ治療を継続できている。

考察

今回我々は、腎移植後に免疫抑制剤が投与され、かつ腎機能障害を有する ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者に対してクリゾチニブを安全に投与することができた症例を、初めて報告した。

非小細胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma；NSCLC) において、ROS1 融合遺伝子の発現頻度は 1～2% と報告されている。³⁴ ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌に対する標準治療薬はクリゾチニブであり、⁵ 東アジ

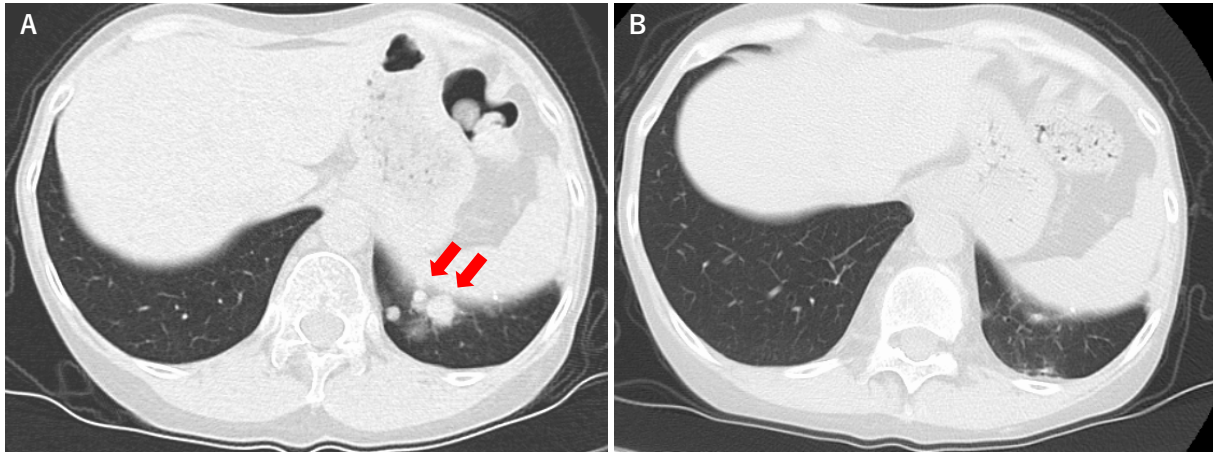


Figure 2. Computed tomography (CT) showed multiple nodular lesions in the lower lobe of the left lung before crizotinib therapy (short red arrows) (A). CT performed 2 months after the start of crizotinib showed the disappearance of the tumor lesion in the left lung (B).

アで実施された127人のROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者に対してクリゾチニブを投与した第II相試験では、奏効率が72%、無増悪生存期間中央値は15.9か月と良好な治療成績が示されている。⁶ このクリゾチニブの代謝には肝代謝酵素であるCYP3A4が関与している。そのため、本症例で投与されていたエベロリムスなどのCYP3A4基質薬と併用すると、競合的阻害効果によって、クリゾチニブの血中濃度が上昇することが報告されている。⁷ また、クリゾチニブによる副作用の重症度はその血中濃度の高低に関係することが報告されている。⁸ よって、CYP3A4基質薬を内服中の患者に対してクリゾチニブを投与する際は、まずクリゾチニブの用量調整が必要とされる。

腎移植術を受けた患者は、移植後の拒絶反応を抑制する目的として免疫抑制療法が必要となる。⁹ 免疫抑制療法薬としては、カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor; CNI) であるシロリムスやタクロリムス、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬であるエベロリムス、代謝拮抗薬であるMMF、さらにステロイドの中から3種類の薬を組み合わせで使用されている。¹⁰ この中で、エベロリムスとCNIはクリゾチニブと同様にCYP3A4によって代謝され、またCYP3A4に対して競合的阻害効果を有している。¹¹ そのため、エベロリムスやCNIを用いた免疫抑制療法を受けている患者に対してクリゾチニブを投与する場合は、免疫抑制剤の薬物動態管理も必要と考えられる。

本症例では、クリゾチニブのエベロリムスとの薬物相互作用を考慮して、クリゾチニブの用量を1日2回200mgに減量して治療を開始したが、クリゾチニブによる多くの副作用が認められた。これは、クリゾチニブ血中

濃度が中毒域まで達していたことによるものと推察されたので、まずはCYP3A4競合阻害作用のあるエベロリムスを中止したところ、クリゾチニブによる有害事象の改善が認められた。さらに、本症例が腎機能障害を合併していたこともクリゾチニブ血中濃度の上昇を招いた原因と考えられた。腎機能障害を伴った症例における薬物動態調査では、クレアチニンクリアランスが30 ml/min未満の症例ではクリゾチニブのC_{max} およびAUCは腎機能正常者と比較して、それぞれ1.3倍および1.8倍大きくなることが報告されている。² これより、FDA (Food and Drug Administration) は透析を必要としない重度 (クレアチニンクリアランス<30 ml/min) の腎機能障害患者には、クリゾチニブの投与量を1日1回250mgに減量する必要があることを提言している。これとは別に、進行性の慢性腎機能障害を合併した患者の場合、200mg 1日2回、あるいは250mg 1日1回にクリゾチニブの用量を減量することを推奨する報告もある。¹² 本症例は、腎機能障害は中等度であり進行は認められなかったが、最終的にクリゾチニブ200mg隔日までの減量が必要であった。よって、非進行性の中等度腎機能障害合併症例でも、クリゾチニブの減量が必要な症例が存在するものと考えられる。

本症例では、中止したエベロリムスの代替としてMMFの投与量を増量することで拒絶反応を適正に管理することができた。ここでは、MMFではなくCNIも選択肢に挙げられたが、CNIもエベロリムスと同様にCYP3A4によって代謝される基質薬剤であるため、本症例ではCYP3A4代謝に関与しないMMFを増量する方針とした。この結果、2020年2月時点でも腎移植後拒絶反応なく経過している。免疫抑制レジメンからのエベロ

リムスを中止した場合の腎移植後拒絶反応の発生率を調査した報告は存在しない。一方で、MMFを含む免疫抑制療法レジメンからのCNIを中止した影響を調査したいくつかの研究では、CNI離脱によって急性拒絶反応の発生率が増加することが報告されている。¹³⁻¹⁵ 本症例は、MMFとステロイドの2剤による免疫療法で腎移植後拒絶反応を発症することなく経過している意味でも貴重な症例と考えられる。

結 語

今回我々は、腎移植後免疫抑制療法中であり、かつ腎機能障害を有するROS1陽性の進行非小細胞肺癌患者に対してクリゾチニブを安全に投与することができた症例を報告した。本症例の経験から、免疫抑制療法中かつ腎機能障害を合併している患者においても、薬物投与量を調節することでクリゾチニブは安全に投与することが可能と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Moes DJ, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today*. 2015;20:1243-1249.
2. Tan W, Yamazaki S, Johnson TR, Wang R, O'Gorman MT, Kirkovsky L, et al. Effects of Renal Function on Crizotinib Pharmacokinetics: Dose Recommendations for Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Drug Investig*. 2017;37:363-373.
3. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870.
4. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4570-4579.
5. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 2. 2018, December 19, 2017.
6. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:1405-1411.
7. Johnson TR, Tan W, Goulet L, Smith EB, Yamazaki S, Walker GS, et al. Metabolism, excretion and pharmacokinetics of [¹⁴C]crizotinib following oral administration to healthy subjects. *Xenobiotica*. 2015;45:45-59.
8. Fujiwara Y, Hamada A, Mizugaki H, Aikawa H, Hata T, Horinouchi H, et al. Pharmacokinetic profiles of significant adverse events with crizotinib in Japanese patients with ABCB1 polymorphism. *Cancer Sci*. 2016;107:1117-1123.
9. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev*. 2017;31:10-17.
10. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1611-1625.
11. Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:657-663.
12. Martín Martorell P, Huerta Alvaro M, Solís Salguero MA, Insa Molla A. Crizotinib and renal insufficiency: a case report and review of the literature. *Lung Cancer*. 2014;84:310-313.
13. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation*. 2002;74:1725-1734.
14. Smak Gregoor PJ, de Sévaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hené RJ, Weimar W, et al. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1365-1373.
15. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007;7:560-570.