

CASE REPORT

ロルラチニブの減量隔日投与が奏効した高齢者 ALK 陽性 非小細胞肺癌の 1 例

廣瀬美乃里¹・坂田晋也¹・小松太陽^{1,2}・吉田知栄子¹・
富田雄介¹・佐伯 祥¹・岡本真一郎¹・坂上拓郎¹

Successful Low-dose Alternate-day Treatment with Lorlatinib in an Elderly Patient with Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Metastatic Non-small-cell Lung Cancer

Minori Hirose¹; Shinya Sakata¹; Taiyo Komatsu^{1,2}; Chieko Yoshida¹;
Yusuke Tomita¹; Sho Saeki¹; Shinichiro Okamoto¹; Takuro Sakagami¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, Japan; ²Department of Internal Medicine, Amakusa Central General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** After the approval of the first-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor crizotinib and the second-generation agents alectinib and ceritinib, the third-generation agent lorlatinib was approved in Japan in 2018 as a molecular-targeted drug for ALK fusion gene-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). We herein report an elderly patient with ALK fusion gene-positive NSCLC who experienced adverse events during second-line lorlatinib treatment and was successfully treated with reduced-dose (50 mg/day) lorlatinib every other day. **Case.** An 82-year-old Japanese man was diagnosed with adenocarcinoma of the lung (pT2aN2M0 stage IIIA), and 5 years after left total pneumonectomy, he showed recurrence with multiple lymph node metastases, multiple bone metastases, and pleural dissemination. He was positive for the ALK fusion gene and started treatment with alectinib as the first-line therapy but relapsed 3 years and 6 months later. We administered lorlatinib (100 mg/day) as second-line therapy. Due to the development of visual hallucinations, this treatment was discontinued. After the improvement of the hallucinations, we restarted treatment with the dose of lorlatinib reduced to 50 mg/day. The visual hallucinations recurred, and lorlatinib was stopped again. After the hallucinations improved, we initiated alternate-day treatment with 50 mg/day lorlatinib. The antitumor effect has been maintained for over 12 months with no hallucinations. **Conclusion.** For patients with uncontrollable visual hallucinations as an adverse event during lorlatinib treatment, alternate-day treatment with 50 mg/day lorlatinib may be effective.

(JJLC. 2021;61:336-341)

KEY WORDS — ALK, Elderly, Low-dose alternate-day, Lorlatinib, Non-small-cell lung cancer

Corresponding author: Shinya Sakata.

Received February 22, 2021; accepted April 12, 2021.

要旨 — **背景.** ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する分子標的薬として、第一世代のクリゾチニブ、第二世代のアレクチニブ、セリチニブに続き、2018年には第三世代のロルラチニブが本邦でも承認された。今回、我々は二次治療のロルラチニブ投与時に有害事象が出現し、減量隔日投与にて良好な治療経過を辿った高齢 ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の症例を経験した。**症例.** 82 歳男

性。肺腺癌 pT2aN2M0 stage IIIA、左全肺切除後 5 年で多発リンパ節転移、多発骨転移、胸膜播種にて再発した。ALK 融合遺伝子陽性であり一次治療としてアレクチニブでの加療を開始したが、約 3 年 6 ヶ月後に再発を認め二次治療のロルラチニブに移行した。ロルラチニブ 100 mg/日にて投与を開始したが幻視が出現し休薬した。幻視の改善後、ロルラチニブを 50 mg/日に減量し投与を再

¹熊本大学病院呼吸器内科；²天草中央総合病院内科。
論文責任者：坂田晋也。

受付日：2021 年 2 月 22 日，採択日：2021 年 4 月 12 日。

開した。幻視が再燃したため、さらに 50 mg/日のまま隔日投与に変更したところ幻視は改善し、その後も 12 ヶ月以上にわたり腫瘍の増大はなく経過している。結論、ロルラチニブ投与時に幻視などの中枢神経症状が出現し、50 mg/日への減量にて有害事象のコントロールがつか

ない症例に対して、50 mg/日の隔日投与が有効である可能性がある。

索引用語——ALK, 高齢者, 少量隔日投与, ロルラチニブ, 非小細胞肺癌

はじめに

非小細胞肺癌の 3~5% は ALK 融合遺伝子が陽性である。これに対し ALK チロシンキナーゼ阻害薬が奏効することが知られ、第一世代のクリゾチニブ、第二世代のアレクチニブ、セリチニブに続き、2018 年には第三世代のロルラチニブが承認された。¹⁴ クリゾチニブとアレクチニブの一次治療における比較第 III 相試験の結果、アレクチニブはクリゾチニブと比較して有意に無増悪生存期間を延長することが示され、進行 ALK 融合遺伝子陽性肺癌の一次治療において使用されることが多くなっている。^{2,3} しかしながら、アレクチニブに対する耐性変異として G1202R や I1171N などの出現が報告されており、耐性の克服が課題となってきた。第三世代の ALK チロシンキナーゼ阻害薬であるロルラチニブは、G1202R や I1171N に対する阻害活性を持つことが知られており、アレクチニブ使用後の二次治療として選択されることが多くなってきている。⁵⁻⁷

今回、80 歳以上の高齢 ALK 陽性肺癌症例に対して二次治療としてロルラチニブを投与した際に中枢神経症状が出現し、減量してもコントロールがつかず、さらに隔日投与としたことで治療効果を維持したまま中枢神経症状の改善が得られた症例を経験した。

症例

症例：82 歳、男性。

既往歴：高血圧症、右耳下腺ワルチン腫瘍、心室性期外収縮、心房細動、S 状結腸憩室出血。

喫煙歴：過去喫煙、15 本/日、20~63 歳の 43 年間。

現病歴：X-9 年に血痰が出現し近医を受診した。胸部 CT にて左肺門部に異常陰影を認め当科へ紹介となった。精査の結果、肺腺癌の診断となった。胸腔鏡補助下左肺全摘術を施行し、術後診断は肺腺癌 pT2aN2M0 stage IIIA であった。術後補助化学療法については、高齢で、片肺全摘後であったため、リスクとベネフィットについて本人と相談し、実施しない方針となった。X-3 年の PET-CT にて胸膜播種、多発骨転移、縦隔リンパ節・両鎖骨下リンパ節・左腋窩リンパ節に異常集積を伴う病変を認め、肺腺癌の再発と診断した。手術病理標本

にて遺伝子検査（高感度 IHC 法/FISH 法）を施行し ALK 融合遺伝子陽性が判明したため、一次治療としてアレクチニブ 600 mg/日の投与を開始した。治療開始後は完全奏効が得られていたが、X 年 Y-2 月から CEA が上昇傾向となり、胸部 CT で右肺多発転移を認めたため、X 年 Y 月に二次治療のロルラチニブ導入目的に入院となった。

入院時現症：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 1, 身長 156.7 cm, 体重 47.6 kg, 左肺野の呼吸音は消失している。表在リンパ節は触知しない。

検査所見：

検体検査：腎機能障害および貧血を認める。また、腫瘍マーカーにおいては CEA の上昇を認める (Table 1)。

胸部単純 X 線：左肺全摘後であり左肺野の透過性は低下している。気管の左側偏位を認める (Figure 1)。

胸部 CT (術前)：左肺下葉の中核側に結節影を認め、造影 CT にて不均一に造影効果を認める。左上葉にも葉間を超えた浸潤が認められる。FDG-PET/CT にて同部位に集積を認める (Figure 2A, 2B)。

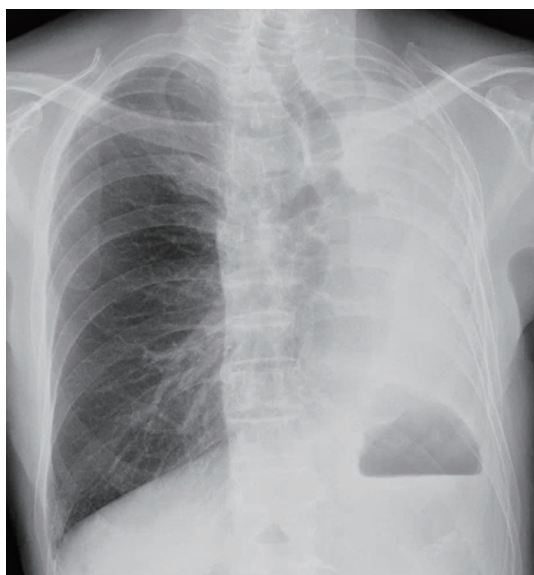
胸部 CT (入院時)：左下葉肺癌に対し左肺全摘後。胸膜の肥厚と被包化胸水を認める。右肺に新たな多発小結節影の出現を認める (Figure 2C, 2D)。

頭部造影 MRI：明らかな頭蓋内病変は認めない。

臨床経過 (Figure 3)：病状理解は良好で、activities of daily living (ADL) も自立しており、服薬は自己管理が可能でアドヒアランスも良好であった。睡眠薬や抗不安薬、抗精神病薬の内服はなかったが、抗ヒスタミン薬であるオロパタジン塩酸塩を内服していた。入院後 3 日間は無治療で経過観察したが、せん妄の出現は認めなかった。入院 4 日目より二次治療としてロルラチニブ 100 mg/日の投与を開始した。投与開始後 3 日目より「虫がたくさんいる」、「ポスターのウサギの顔が鬼に見える」、「壁が動いて見える」などの訴えがあり、不穏状態、不眠も伴っており病室内での安静が保たれない状況であった。Grade 2 の幻視と判断し、ロルラチニブは休薬した。精神科医師へ相談し、オロパタジン塩酸塩は中止し、スボレキサントの内服および不穏時のリスベリドン頓用内服を開始した。ロルラチニブ休薬の翌日には症状は速

Table 1. Laboratory Findings on Admission

■ Hematology		■ Biochemistry		■ Serology	
WBC	7300/ μ l	TP	7.2 mg/dl	CRP	0.05 mg/dl
Baso	0.6%	Alb	4.1 mg/dl	KL-6	314 U/ml
Eosin	0.8%	Na	141 mg/dl		
Neut	63.3%	K	4.1 U/l	■ Tumor marker	
Lymp	28.7%	BUN	30.1 U/l	CEA	13.3 ng/ml
Mono	6.6%	Cre	1.31 U/l	SCC	1.2 ng/ml
RBC	298×10^4 / μ l	Ccr	29 ml/min	CYFRA	2.6 ng/ml
Hb	9.6 g/dl	T-Bil	1.3 U/l		
Plt	29.2×10^4 / μ l	AST	23 U/l		
		ALT	13 g/dl		
		LDH	105 g/dl		
		γ -GTP	8 mmol/l		
		ALP	329 mmol/l		

**Figure 1.** A chest radiograph obtained on admission showing post-total left pneumonectomy findings.

やかに改善した。また、その他の有害事象として脂質異常症などの出現は認めなかった。本人によるロルラチニブの使用拒否があり投与を中断していたが、Y+1月にはCEAが低下し胸部CTでも右肺転移巣は縮小しており、わずか3日間のロルラチニブが奏効した可能性も考えられた。Y+2月にCEAは再上昇し胸部CTで右肺多発転移巣も再増大を認めた。ロルラチニブの減量基準に基づき一次減量での再開を提案したが、副作用への不安が非常に強く、本人の希望により二次減量の投与量である50 mg/日で投与を再開した。しかし投与2日目に「ベッドで目を開けたら、暗闇の中にまたナマハゲのような顔が浮かんで見えた」との訴えがあり、発症時期からもロルラ

チニブによる幻視の再燃と判断し、3日目から休薬した。その後幻視は消失した。治療終了も検討したが、初回投与時に腫瘍縮小効果も得られたことから、投与間隔を延長して再投与することとした。6日間の休薬をはさみ、ロルラチニブ50 mg/日を隔日投与(週3日)で再開した。その後幻視などの中枢神経症状ならびに他の有害事象も認めず、1週間後に自宅退院となった。以降は当科外来でロルラチニブ内服を継続しているが、1年以上の間有害事象の出現はなく、腫瘍は縮小を維持している (Figure 4)。

考 察

267例の患者を対象としたロルラチニブのALK陽性非小細胞肺癌に対する有効性及び安全性を検討した第II相試験では、30例に初回治療としてロルラチニブ100 mg/日を投与し、27例(90%)に完全奏効もしくは部分奏効の治療効果が得られ、無増悪生存期間の中央値は10.0ヶ月であった。また、過去にALKチロシンキナーゼ阻害薬の使用歴がある198例においては、93例(47%)に同様の治療効果が得られ、無増悪生存期間の中央値は11.1ヶ月であった。この結果、ロルラチニブのALK陽性肺癌に対する初回治療ならびに第一世代、第二世代ALKチロシンキナーゼ阻害薬耐性となった症例への二次治療以降の有用性が示された。また、有害事象としては、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、浮腫、末梢神経障害などが高頻度であったが、Grade 1~2と軽度のものがほとんどであり、一時的な休薬を要したのが83例(30%)、減量を要したのが61例(22%)であった。しかし治療継続困難となるような重度の治療関連有害事象も7例(3%)に認められており、その頻度は認知機能障害や気分障害、言語障害などの中枢神経症状が最多であった。⁷ ロルラチニブの脳脊髄液中濃度/血中濃度比が

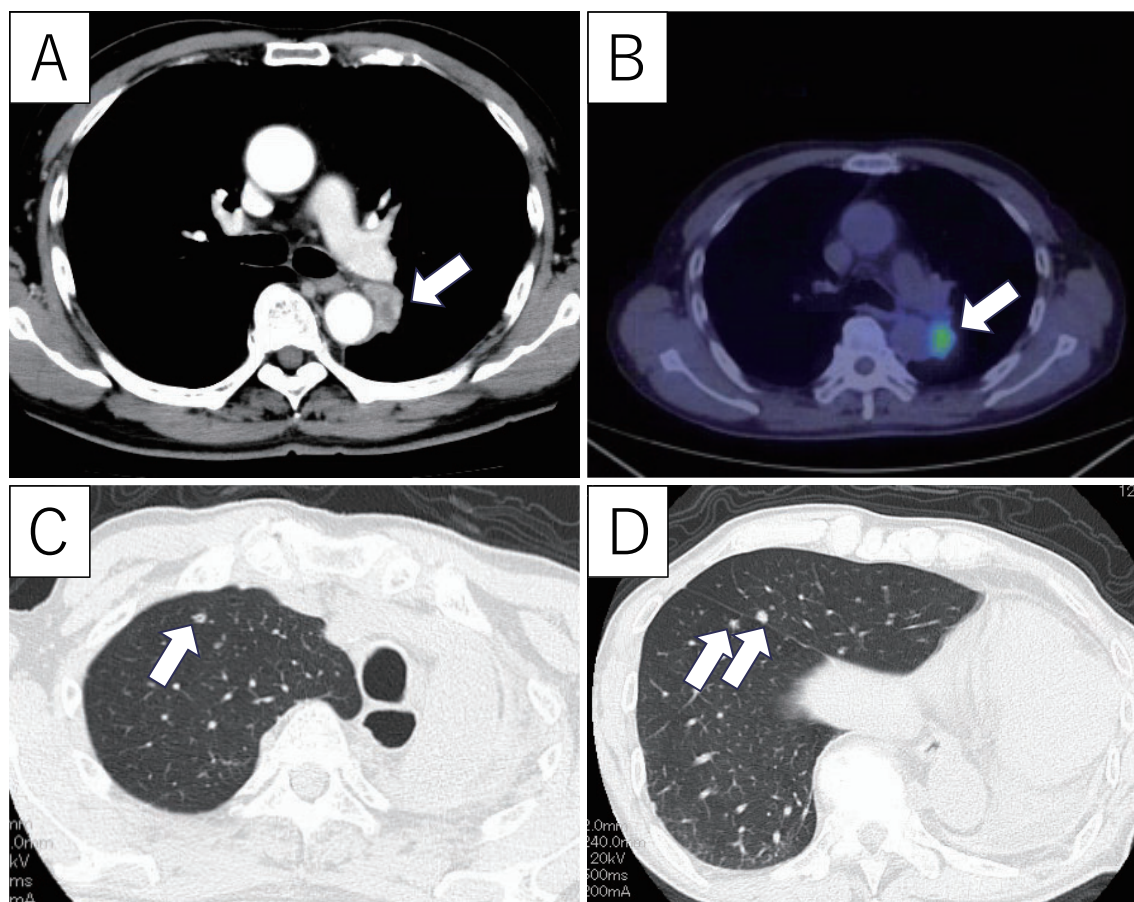


Figure 2. (A) Chest CT showing a nodular lesion (27×15 mm) (white arrow) in the left lung before surgery. (B) Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT showing an abnormal accumulation in the left lung shadow (white arrow). (C, D) Chest CT on admission showing multiple new small nodular lesions (white arrows).

0.68 と高値であることが、中枢神経系病変への有効性につながる反面、中枢神経症状の原因となると考えられ、治療を継続する上で中枢神経症状を中心とした有害事象のマネジメントが重要である。⁸

本邦の実臨床におけるロルラチニブによる治療は、本剤の有効性および安全性を検討した国際共同第 I/II 相試験 (B7461001 試験) の治験実施計画書に基づき定められた各有害事象に対する休薬、減量基準を参考に実施される。⁷ 中枢神経障害に対しては、Grade 1 の場合、同一用量で投与継続、またはベースラインに回復するまで休薬し同一用量または 1 段階減量し再開、Grade 2~3 の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し 1 段階減量して再開、Grade 4 の場合、投与中止が推奨されている。減量する際は、通常投与量 100 mg/日のところ一次減量で 75 mg/日、二次減量で 50 mg/日とすること、50 mg/日で認容性が得られない場合は投与を中止することとされている。

ロルラチニブの推定有効血中濃度は 150 ng/ml であり、中毒域に関して検討されたデータはないものの、有害事象が出た際に減量投与することで継続可能となる症例が多いことから、血中濃度依存性に有害事象の頻度や重症度が上昇すると考えられている。ロルラチニブは主に肝臓における CYP3A, UGT1A4 を介した酸化およびグルクロン酸抱合で代謝される。ロルラチニブを 100 mg 単回投与した場合、投与後 288 時間で 40.9% は胆汁中へ排泄され、47.7% は尿中に排泄される。⁹ したがって、肝機能や腎機能がロルラチニブの血中濃度に関与していると考えられる。National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準で肝機能正常もしくは軽度の肝機能障害を有する者におけるロルラチニブの推定クリアランスは、単回投与時および反復投与時ともに臨床的に意義のある影響は生じないことが確認されているが、中等度以上の肝機能障害を有する患者での薬物動態は未だ評価されていない。また、Kidney Disease

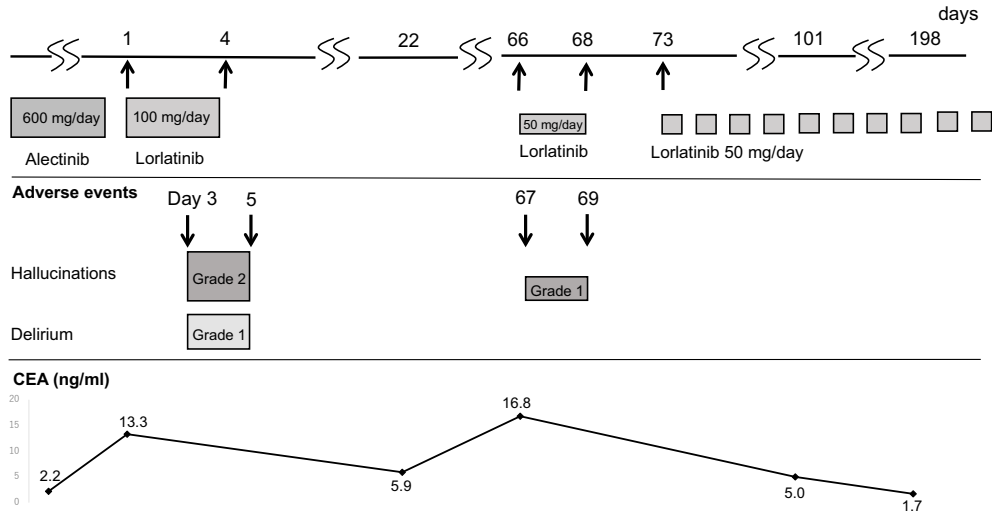


Figure 3. The patient's clinical course. After lorlatinib (100 mg/day) was initiated as the second-line therapy, it was discontinued because of visual hallucinations and delirium on day 3. After the improvement of the visual hallucination, we reduced the dose of lorlatinib to 50 mg/day and restarted administration on day 66. However, the visual hallucinations recurred on day 67, so we discontinued the lorlatinib. After the improvement of the hallucinations, we started alternate-day treatment with 50 mg/day lorlatinib. Since then, the antitumor effect has been maintained for over 12 months without visual hallucinations.

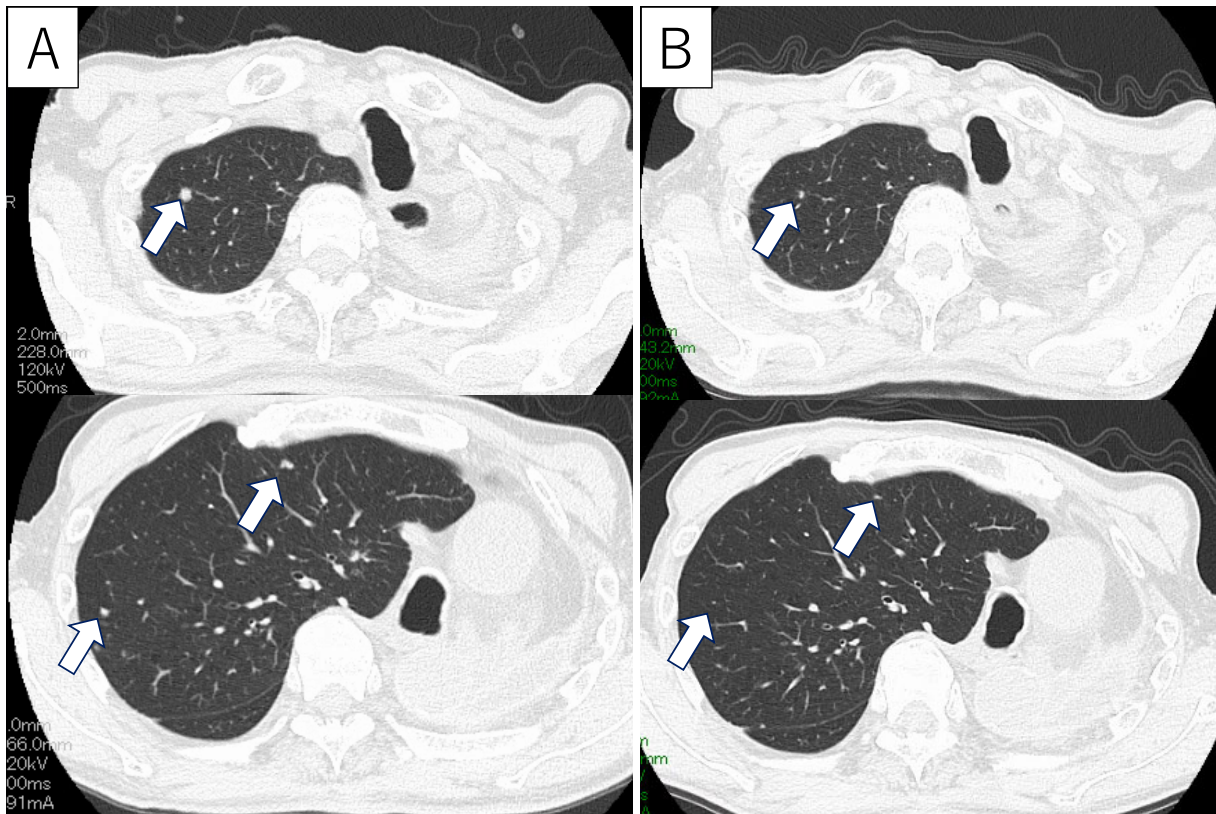


Figure 4. (A) Chest CT before lorlatinib treatment showing multiple small nodular lesions (white arrows). (B) Chest CT at 12 months after the alternate-day 50 mg/day lorlatinib was initiated, showing shrinkage of the multiple nodular lesions.

Outcome Initiative (K/DOQI) 分類で腎機能正常や軽度から中等度の腎機能障害に分類された者におけるロルラチニブの推定クリアランスもまた、臨床的に意義ある変化はなかったが、重度の腎機能障害を有する患者での薬物動態は未だ評価されていない。

本症例では肝障害は認めなかったが、クレアチニンクリアランスが 29 ml/min と低下しており、これによるロルラチニブの血中濃度上昇が有害事象のコントロール不良を招いた可能性がある。ロルラチニブ 50 mg/日への減量によっても有害事象のコントロールが困難であり、過去の臨床試験の減量基準を参照すると投与中止が検討される状況であった。しかしわずか 3 日のロルラチニブ投与でも明らかな腫瘍抑制効果が得られており、ロルラチニブ継続による生存期間改善のベネフィットが大きいと考えられ減量隔日投与としたところ、有害事象のコントロールを得たまま 1 年以上に及ぶ抗腫瘍効果の維持が認められた。

また、近年高齢者の肺癌症例に対する機能評価として、高齢者総合的機能評価 (comprehensive geriatric assessment: CGA) の有用性が注目されている。CGA は病態把握に加えて患者が有する身体的、精神的、社会的機能を評価して包括的な医療を提供する考え方である。海外においては、2018 年に米国臨床腫瘍学会が公開した老年腫瘍学のガイドラインにて、化学療法を実施する予定の 65 歳以上の症例においては、日常的に検出されない脆弱性を特定するため geriatric assessment (GA) の使用が推奨された。¹⁰ このような高齢者機能評価を行うことで有害事象の転帰や予後予測につながる事が期待される。本症例は入院時に CGA や GA のスコアはつけていないが、ADL が自立しており、併存症や併用薬剤、栄養状態や認知機能には問題がなく、社会的にも家族による十分な支援が受けられる状況にあり、転倒やせん妄なども認めない状況であったため、ロルラチニブによる治療介入には十分に耐え得る状況と判断した。

結 語

第三世代の ALK チロシンキナーゼ阻害薬であるロルラチニブは G1202R や I1171N などの ALK 耐性変異を有する症例にも有効であり、高い中枢神経系への移行性があることが特徴である。ALK 陽性肺癌患者にとって非常に有益な治療薬である一方で、有害事象のため治療継続困難となる症例も存在する。今回、我々は有害事象抑制

のため減量隔日投与としても治療効果を維持し得た症例を報告した。今後、高齢者や肝機能障害、腎機能障害を有する者など、有害事象のコントロールがつかない症例に対してはロルラチニブの減量隔日投与を検討する意義があると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2394.
2. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31:1056-1064.
3. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.
4. Crinó L, Ahn MJ, De Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016;34:2866-2873.
5. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1590-1599.
6. Shaw AT, Solomon BJ, Chari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:1691-1701.
7. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1654-1667.
8. ローブレナ錠 25 mg/ローブレナ錠 100 mg 医薬品インタビューフォーム。2021 年 2 月改訂。
9. ローブレナ錠 25 mg/ローブレナ錠 100 mg 添付文書。2018 年 9 月作成。
10. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:2326-2347.