

CASE REPORT

アレクチニブによる間質性肺疾患後にブリグチニブを使用した ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 2 症例

長久裕太^{1,2}・角 俊行^{1,2}・関川元基^{1,2}・武田和也^{1,2}・松浦啓吾^{1,2}・
渡辺裕樹¹・山田裕一¹・計良淑子³・千葉弘文²

Two Cases of ALK Fusion Gene-positive Lung Adenocarcinoma Treated with Brigatinib After Alectinib-induced Interstitial Lung Disease

Yuta Nagahisa^{1,2}; Toshiyuki Sumi^{1,2}; Motoki Sekikawa^{1,2}; Kazuya Takeda^{1,2}; Keigo Matsuura^{1,2};
Hiroki Watanabe¹; Yuichi Yamada¹; Yoshiko Keira³; Hirofumi Chiba²

¹Department of Respiratory Medicine, Hakodate Goryokaku Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; ³Department of Surgical pathology, Hakodate Goryokaku Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Alectinib is an effective and well-tolerated agent for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene-positive lung adenocarcinoma. However, treatment with alectinib results in interstitial lung disease (ILD) as an adverse effect, thereby precluding therapy continuation. Several other ALK inhibitors have been studied in clinical trials, and brigatinib is the most recent ALK inhibitor approved in Japan. No reports of patients with ALK fusion gene-positive lung adenocarcinoma successfully treated with brigatinib after alectinib-induced ILD exist, but we herein report two such cases. **Cases.** Two patients with ALK fusion gene-positive lung adenocarcinoma treated with alectinib developed Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 grade 2 and grade 3 ILD (one each). After ILD improvement, treatment with brigatinib was initiated. One patient showed an antitumor effect without ILD recurrence, and the other older patient showed ILD recurrence. ILD disappeared only after withdrawing brigatinib, and a reduced dose produced an antitumor effect without ILD recurrence. **Conclusion.** In cases of alectinib-induced ILD, switching to brigatinib is a possible therapeutic option. However, patients with a history of ILD in response to ALK inhibitors should be followed carefully.

(JLCC. 2022;62:1038-1043)

KEY WORDS — ALK fusion gene-positive lung adenocarcinoma, Brigatinib, Alectinib-induced interstitial lung disease

Corresponding author: Toshiyuki Sumi.

Received March 9, 2022; accepted August 12, 2022.

要旨 — **背景.** アレクチニブは ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌に対して有効性や忍容性が高い薬剤であるが、有害事象の間質性肺疾患をきたした場合、治療を継続することができない。他に数種類の使用可能な ALK 阻害薬があるが、ブリグチニブは近年使用可能になった ALK 阻害薬である。アレクチニブによる間質性肺疾患後にブリグチニブで治療し得たという報告はなく、今回我々は 2 例を経験したため報告する。**症例.** 2 症例はいずれも ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌であり、アレクチニブ開始後にそれぞれ grade 2 と grade 3 の間質性肺疾患を認め

た。ステロイドの全身投与で治療し間質性肺疾患の改善後にブリグチニブを開始したところ、1 例では間質性肺疾患の再発なく抗腫瘍効果が得られた。高齢の 1 例では間質性肺疾患が再発したがブリグチニブの休薬のみで間質性肺疾患は軽快し、ブリグチニブを減量したところ間質性肺疾患の再発なく抗腫瘍効果が得られた。**結論.** アレクチニブによる間質性肺疾患発現例において、ブリグチニブへの変更は治療選択肢となり得る。しかし ALK 阻害薬に対する間質性肺疾患の既往がある患者の場合は注意深くフォローアップする必要がある。

¹函館五稜郭病院呼吸器内科；²札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座；³函館五稜郭病院病理診断科。

論文責任者：角 俊行。

受付日：2022 年 3 月 9 日，採択日：2022 年 8 月 12 日。

索引用語 — ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌, ブリグチニブ, アレクチニブ誘発性間質性肺疾患

はじめに

未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase : ALK) 融合遺伝子陽性肺癌の分子標的治療薬である, ALK 阻害薬には, 現在使用可能なものに第一世代のクリゾチニブ, 第二世代のセリチニブとアレクチニブ, 第三世代のロルラチニブがあり, 新たにブリグチニブが 2021 年に本邦で承認された. アレクチニブは有効性や忍容性の高さから ALK 融合遺伝子陽性肺癌の初回治療として重要な ALK 阻害薬の一つであるが, 有害事象として 5.6% に間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) が報告されており,^{1,2} 休業後に ILD が軽快してもアレクチニブを再投与することができない,³ アレクチニブによる ILD 後も引き続き他の ALK 阻害薬に変更して投与することは過去にも報告されているが,^{4,5} アレクチニブ後にブリグチニブを投与したという報告はない. 今回我々はアレクチニブによる ILD 後にブリグチニブを投与し有効だった 2 例を経験したため, 有効性や安全性について検討し報告する.

症 例

症例 1 : 54 歳, 女性.

喫煙歴 : なし.

臨床経過 : 腸閉塞のため当院外科で手術をされると, 回腸末端に腹膜播種による腸管狭窄があり, 回盲部を切除された. 播種組織の免疫染色は TTF-1 陽性であり, CT で左下葉に肺結節影を認めたため肺腺癌の転移と診断され, 当科へ紹介された. 精査の結果, 肺腺癌 cT1cN0M1c (PLE, PER), cStage IVB と診断し, ALK-IHC (D5F3) が陽性であった. アレクチニブ 600 mg/日 で治療を開始したところ, 左下葉の腫瘍は縮小し治療効果は partial response (PR) であった. しかしアレクチニブ投与開始 52 日目に, 数日前からの安静時呼吸困難, 乾性咳嗽を主訴に臨時受診した. CT で両側肺野にびまん性すりガラス影が出現し, 安静時室内気で SpO₂ 85% まで低下していた. アレクチニブ開始後に新規薬剤の内服はなく, 肺うっ血所見や感染徴候もなかった. 気管支肺胞洗浄液の細胞分画はリンパ球が上昇しており (Table 1), 経気管支肺生検で肺胞隔壁の肥厚とリンパ球や好中球を主体とした炎症細胞の浸潤を認め, 薬剤性肺障害として矛盾しない所見を得られたことからアレクチニブによる ILD と診断した. 酸素投与を要したため, Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE version 5.0

で grade 3 であった. アレクチニブを中止し, プレドニゾン (PSL) 60 mg/日 (≒1 mg/kg) の静脈内投与を開始した. その後呼吸不全は改善し, すりガラス影は消退した. ILD 発症 6 週後, PSL 15 mg/日に漸減し, ILD が grade 1 に改善したところで, ブリグチニブ 90 mg/日 で治療を開始し 8 日目に 180 mg/日に増量した. その後も ILD の再燃はなく, ステロイドを漸減, 中止した. 約 7 ヶ月間の抗腫瘍効果が現在も得られている (Figure 1).

症例 2 : 82 歳, 男性.

喫煙歴 : 20 本/日 (20 歳から 50 歳まで).

臨床経過 : 労作時呼吸困難のため近医を受診したところ, 胸水貯留を指摘され当科へ紹介された. CT では右胸水貯留があり肺の癒着が強かったため胸腔鏡下で胸腔洗浄ドレナージを行った. 手術後, 右上葉腫瘍影に対し経気管支生検を行い, その後の精査で, 肺腺癌 cT2aN2M1a (PLE), cStage IVA と診断し, ALK-IHC (D5F3) が陽性であった. アレクチニブ 600 mg/日 で治療を開始したところ, 腫瘍は縮小し治療効果は PR であった. しかしアレクチニブ開始 176 日目の受診時に労作時呼吸困難を訴えた. CT では両側肺野末梢に斑状コンソリデーションとすりガラス影を認めた. このとき安静時室内気で SpO₂ 97% であった. 心疾患の既往があったが身体所見で浮腫はなく, NT-ProBNP の上昇は乏しく, LDH, KL-6, SP-D の上昇から間質性肺炎を疑った (Table 1). 膠原病に関連する自己抗体は陰性で, アレクチニブ開始後に新規の薬剤内服はなかった. 気管支肺胞洗浄液の細胞分画ではリンパ球が上昇していた (Table 1). 抗血小板薬内服中であり, 休業により治療介入が遅れないよう経気管支生検は行わなかった. 薬剤性肺障害として矛盾しないためアレクチニブによる ILD と診断した. 労作時呼吸困難があり治療を要したため grade 2 であった. アレクチニブを中止し PSL 60 mg/日 (≒1 mg/kg) の静脈内投与を開始したところ, 呼吸不全や画像所見が改善した. 症例 1 と同様に, ILD 発症 6 週後に PSL 15 mg/日まで漸減し, ILD は grade 1 に改善した. ブリグチニブ 90 mg/日 で治療を開始したが, 7 日目に CT で肺野のすりガラス影が増強した. 無症状であり grade 1 の ILD と診断した. ブリグチニブを 2 週間休業したところ, すりガラス影は軽快したため, 同薬剤を 1 段階減量し 60 mg/日 で治療を再開した. その後 ILD の再燃はなく, PSL は 5 mg/日 で維持した. 約 7 週間の抗腫瘍効果が現在も得られている (Figure 2).

Table 1. The Laboratory Findings on Admission

	Patient 1	Patient 2
WBC (μl)	8700	6800
Neutrophil (%)	75	66.7
Eosinophil (%)	2.2	7.9
Basophil (%)	0.3	0.3
Monocyte (%)	6.2	9
Lymphocyte (%)	16.3	16.1
LDH (U/l)	449	266
CRP (mg/dl)	0.91	1.92
NT-proBNP (pg/ml)	70.2	153.2
SP-D (ng/ml)	233	335
KL-6 (U/ml)	421	1445
Anti-nuclear antigen	<40	<40
MPO-ANCA	<1.0	<1.0
β D glucan (pg/ml)	11.2	≤5.0
Cytomegarovirus antigenemia	negative	negative
SARS-Cov2-PCR	negative	negative
Broncho-alveolar lavage Cell fractionation		
Histiocyte (%)	25	34
Lymphocyte (%)	66	46
Neutrophil (%)	9	0
Eosinophil (%)	0	20
CD4 (%)	24.2	28.1
CD8 (%)	63.1	68.9
CD4/8	0.38	0.41
<i>Pneumocystis jirovecii</i> DNA PCR	negative	negative
Bacteriological culture	negative	negative

SP-D: Surfactant protein D, KL-6: Krebs von den Lungen 6, MPO-ANCA: Myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, PCR: Polymerase chain reaction

考 察

我々はアレクチニブによるILDをきたした肺腺癌の2例に対しブリグチニブを投与し、1例はILDの再発なく抗腫瘍効果を得られ、1例はILDが再発した。

ALK阻害薬は2022年5月現在、クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、ブリグチニブの5剤が本邦で承認されており、ALK融合遺伝子陽性の患者に対してALK阻害薬単剤療法とプラチナ製剤併用療法またはクリゾチニブを比較した第III相試験では、いずれもprogression free survival (PFS)の有意な延長が報告されており、治療効果が高い。その中でもアレクチニブは、J-ALEX試験²のPFSが34.1ヶ月とされており、治療成績が良好であるため一次治療で特に重要な薬剤である。ALK阻害薬は二次治療以降においても臨床試験でPFSの有意な延長が報告されているため、ALK阻害薬によるシークエンスが期待されるが、使用可能な薬剤が多く最良のシークエンスは確立していない。

薬剤誘発性のILDはいずれのALK阻害薬でも生じ得る。そのうちアレクチニブは5.6%、^{1,2}ロルラチニブは1.3%、⁶ブリグチニブは5%⁷であり、ロルラチニブのILD発症頻度が比較的低い。更にアレクチニブの場合、ILDが出現した際にはgradeによらず投与を再開することはできない。³ILDの出現によりアレクチニブの使用が制限されてしまうため、ILDのマネージメントだけではなく、ILD回復後の安全で有効性の高い治療戦略を認識しておくことが重要である。ALK阻害薬は二次治療においても効果が高いため、ILDによるアレクチニブ中止後にも他のALK阻害薬の使用が検討される。ALK阻害薬によるILDのリスクが高い患者は、高齢、日本人、喫煙歴、胸水貯留の有無、ALK阻害薬投与前の免疫チェックポイント阻害薬による治療歴があることが挙げられる。^{5,8,9}加えてILDの既往がある患者もリスクが高いため、¹⁰ALK阻害薬のシークエンスは注意する必要がある。本症例と同様に、ALK阻害薬誘発性ILD後に別のALK阻害薬で治療された既報告5例を加え、計7例の臨

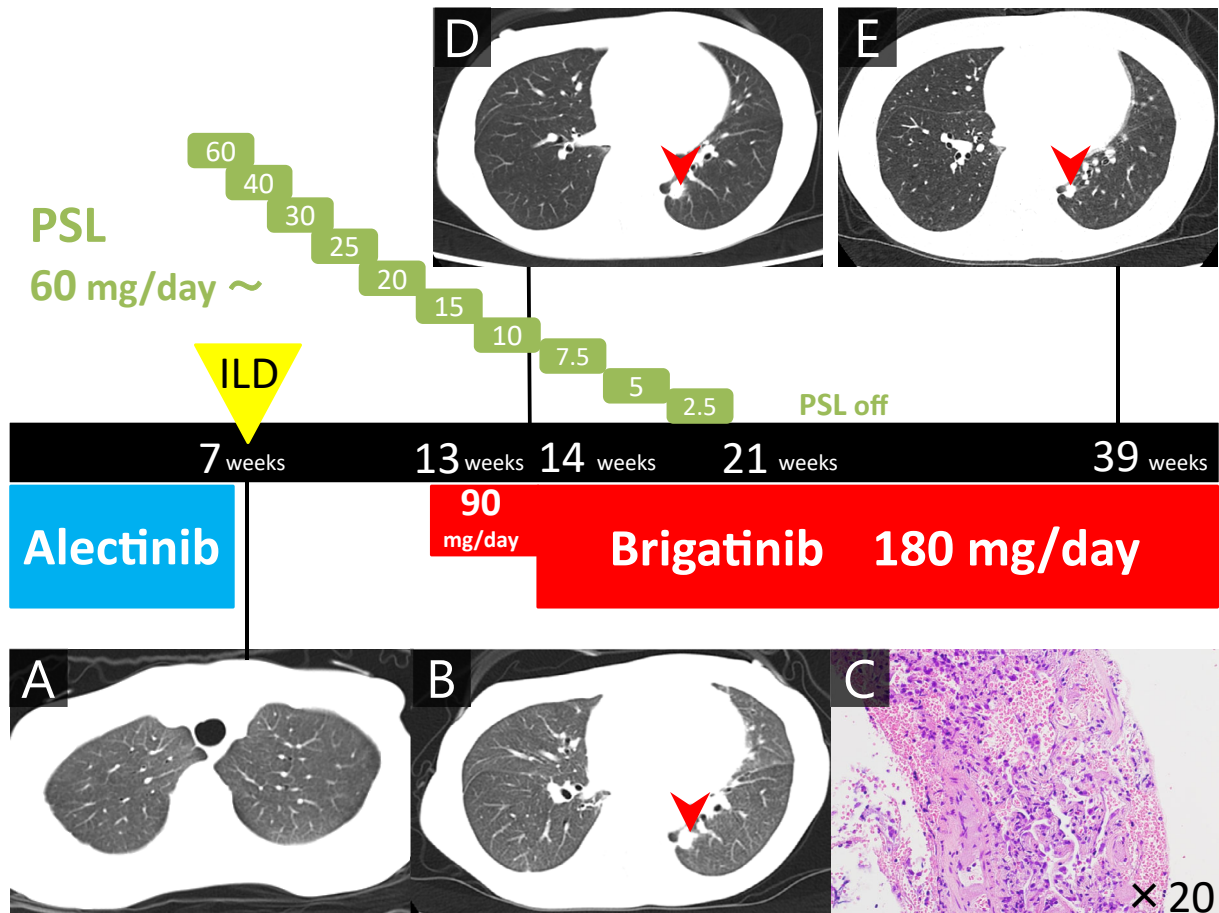


Figure 1. Clinical course and computed tomography imaging findings after alectinib-induced interstitial lung disease in Case 1. (A) Bilateral diffuse ground-glass opacities appeared after initiating alectinib. (B) Nodular shadow observed in the left lower lobe (indicated by a red arrowhead). (C) Pathological findings of the lung biopsy stained with hematoxylin and eosin. Thickening of the alveolar septal wall and infiltration of inflammatory cells, including lymphocytes and neutrophils, are observed. (D) Bilateral diffuse ground-glass opacities disappeared, and the nodular shadow (indicated by a red arrowhead) shrank. (E) The lungs remained clear without recurrent ground-glass opacities with a continuously shrinking nodular shadow (indicated by a red arrowhead).

床像を Table 2^{4,5,10,11} に示す。既報ではいずれも ALK 阻害薬を安全かつ有効に投与し得ていた。また J-ALTA 試験¹² では、前治療で使用した ALK 阻害薬の最終投与から 7 日以上ウォッシュアウト期間を設けることで、ブリグチニブによる ILD のリスクを軽減できることが示唆されている。

本症例では、2 例ともアレクチニブにより PR の効果が得られていたが、ILD のため治療を継続することができなかった。いずれの症例も ILD はステロイドの投与により速やかに改善した。アレクチニブによる ILD に対し、ステロイドで治療後およびステロイドを継続しつつアレクチニブを安全に投与し得たという既報もあるが、再投与については慎重を期すべきと記載されている。¹³ また海外の場合は、保険の関係で他の ALK 阻害薬が使

用できない背景もあった。アレクチニブ第 III 相臨床試験でのプロトコルでは永久に中止することが推奨されていることや、³ 本邦では他の ALK 阻害薬が使用可能であったことから、本症例ではアレクチニブの再投与は行わなかった。2 例とも初診時に腸閉塞や胸水ドレナージのため手術を行うなど、一次治療開始までに病勢コントロールに難渋していたこともあり、病勢悪化まで経過観察することなく ILD 軽快後は速やかに二次治療を開始した。アレクチニブ投与後は、G1202R を含む二次的耐性変異に対しロルラチニブの有効性が高いとされており、ブリグチニブにおいても G1202R へ有効な可能性が示唆されている。¹⁴ 本症例は progressive disease での治療変更ではないが、治療効果の高さからロルラチニブまたはブリグチニブを選択肢に挙げた。ロルラチニブは、

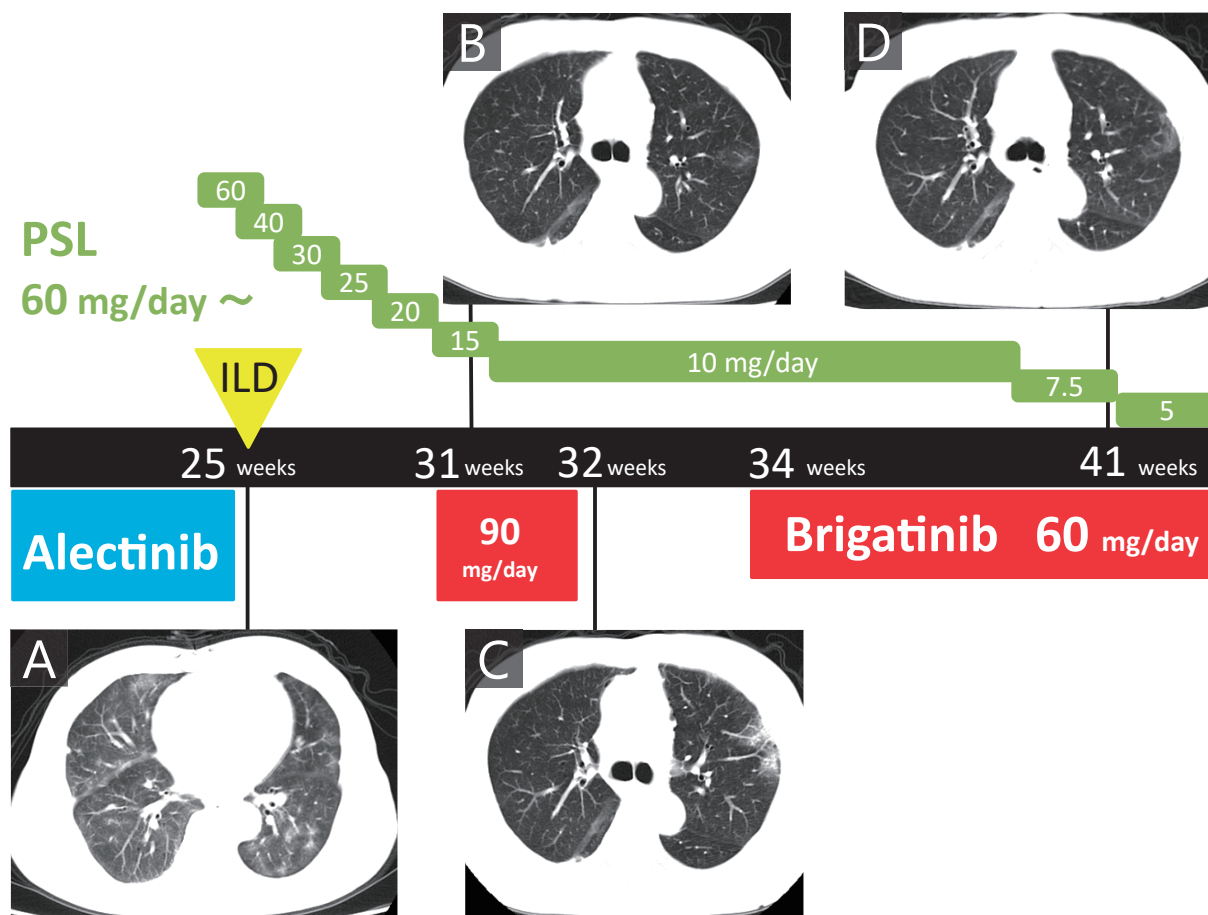


Figure 2. Clinical course and computed tomography imaging findings after alectinib-induced interstitial lung disease in Case 2. (A) Bilateral diffuse ground-glass opacities appeared after initiating alectinib. (B) Bilateral ground-glass opacities were improved. (C) Consolidation appeared in the left upper lobe. (D) Minimal bilateral ground-glass opacities remained.

Table 2. Previously Reported Cases Treated with ALK TKI After Drug-induced ILD

Case	Age (years) /Sex	Area	Smoking	Initial ALK TKI	Time to onset of ILD	ILD Grade	Re-treatment ALK TKI	Duration of therapy	Recurrence of ILD	Reference
1	65/M	N.D.	Long history	Alectinib	1 months	Grade 3	Crizotinib	6 months	No recurrence	Zhu N, et al ⁴
2	80/M	Asian	Never	Alectinib	1 months	Grade 3	Lorlatinib	3 months	No recurrence	Myall NJ, et al ⁵
3	66/F	Caucasian	Never	Alectinib	1 months	Grade 3	Lorlatinib	10 months	No recurrence	Myall NJ, et al ⁵
4	53/F	N.D.	Never	Ceritinib	7 months	Grade 2	Crizotinib Brigatinib	12 months 14 months	No recurrence	Bender L, et al ¹⁰
5	45/F	N.D.	Never	Crizotinib	9 days	Grade 4	Brigatinib	10 months	No recurrence	Doménech M, et al ¹¹
6	54/F	Japan	Never	Alectinib	1.5 months	Grade 3	Brigatinib	7 months	No recurrence	Present case 1
7	82/M	Japan	Former	Alectinib	6 months	Grade 2	Brigatinib 90 mg Brigatinib 60 mg	1 weeks 7 weeks	Recurrence No recurrence	Present case 2

The time of onset is defined as the duration in days or months from the initiation of ALK-targeted therapy to presentation with drug-induced ILD.

ILD: Interstitial lung disease, N.D.: Not described, ALK TKI: Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor

ILDの発症率は低い、grade 3以上の有害事象が72%で発症し、認知機能障害や気分障害などの中枢神経障害が37%で生じる。⁶ ブリグチニブはアレクチニブ耐性時に多いG1202R変異だけでなくI1171T/N/Sや、I1171N+L1196M、I1171N+L1256F、I1171N+G1269A、I1171S+G1269Aなどのロルラチニブに耐性を示すcompound mutationに対しても良好なIC50を有すること、¹⁴ Table 2のように他剤ではあるがALK阻害薬でのILD後にブリグチニブを安全に投与し得たという報告があることを踏まえて、最終的には患者と相談し、二次治療にブリグチニブを選択した。症例2でILDが再発した要因としては、高齢であったこと、喫煙歴があったこと、アレクチニブによる薬剤性ILDの既往があったことが考えられる。特に高齢者であることはILDのリスクが高く、発症リスクは64歳未満で4%、65歳以上で13%であり、¹⁵ 高齢者にブリグチニブを投与する際は慎重なフォローアップを要する。

ブリグチニブのILDは発症時期に特徴があり、投与開始あるいは増量後早期に呼吸困難や肺炎、胸水が出現することがあり、early-onset pulmonary events (EOPE)と総称される。EOPEが発症しても呼吸管理のみで投与を継続し忍容性を得たケースや、ブリグチニブを休薬後、少量から漸増する方法で忍容性を得られる場合もある。¹⁵ 症例2は投与7日でEOPEを認めたが、休薬のみで軽快し、減量の上安全に投与し得た。ILD後のブリグチニブ投与においても更なる症例の蓄積と安全性の検討が必要である。

結語

アレクチニブによるILD後にブリグチニブを使用し、安全に投与し得た例とILDが再発した例を経験した。ブリグチニブはILD後でも治療選択肢となり得るが、ALK阻害薬に対するILDの既往がある患者の場合は注意深くフォローアップする必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 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.
- Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:195-199.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:829-838.
- Zhu N, Lin S, He L, Wang L, Kong W, Cao C. Successful treatment with crizotinib after alectinib-induced interstitial lung disease. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021;9:2050313X211042991.
- Myall NJ, Lei AQ, Wakelee HA. Safety of lorlatinib following alectinib-induced pneumonitis in two patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a case series. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:487-495.
- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2018-2029.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-IL trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:3592-3603.
- Yoneda KY, Scranton JR, Cadogan MA, Tassell V, Nadanaciva S, Wilner KD, et al. Interstitial Lung Disease Associated With Crizotinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Independent Review of Four PROFILE Trials. *Clin Lung Cancer*. 2017;18:472-479.
- Gemma A, Kusumoto M, Kurihara Y, Masuda N, Banno S, Endo Y, et al. Interstitial Lung Disease Onset and Its Risk Factors in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC After Treatment With Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2019;14:672-682.
- Bender L, Meyer G, Quoix E, Mennecier B. Ceritinib-related interstitial lung disease improving after treatment cessation without recurrence under either crizotinib or brigatinib: a case report. *Ann Transl Med*. 2019;7:106.
- Doménech M, Jové M, Aso S, Marín M, Nadal E. Successful treatment with brigatinib in a patient with ALK-rearranged lung adenocarcinoma who developed crizotinib-induced interstitial lung disease. *Lung Cancer*. 2018;119:99-102.
- Nishio M, Yoshida T, Kumagai T, Hida T, Toyozawa R, Shimokawaji T, et al. Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors: Outcomes of the Phase 2 J-ALTA Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16:452-463.
- Huang JR, Chou CW, Chao HS. Successful rechallenge of alectinib after remission of severe alectinib-induced interstitial lung disease. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;5:1311-1314.
- Mizuta H, Okada K, Araki M, Adachi J, Takemoto A, Kutkowska J, et al. Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer. *Nat Commun*. 2021;12:1261.
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:2490-2498.