

ORIGINAL ARTICLE

ロルラチニブの中枢神経系副作用への対応に関する提言

久保田馨¹・柳谷典子²・市原英基³・
大久保翼⁴・明智龍男⁵

Proposal for Handling Central Nervous System Symptoms Caused by Lorlatinib

Kaoru Kubota¹; Noriko Yanagitani²; Eiki Ichihara³;
Tsubasa Ohkubo⁴; Tatsuo Akechi⁵

¹Clinical Oncology Division, Respiratory Care Clinic, Nippon Medical School, Japan; ²Department of Thoracic Medical Oncology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan; ³Center for Clinical Oncology, Okayama University Hospital, Japan; ⁴Medical Affairs, Oncology, Pfizer Japan Inc., Japan; ⁵Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

ABSTRACT — **Objectives.** Lorlatinib is an anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitor indicated for the treatment of unresectable advanced or recurrent ALK fusion gene-positive non-small cell lung cancer, as demonstrated by its high efficacy in a global, randomized, phase III trial. The characteristic adverse drug reactions of lorlatinib include central nervous system (CNS) symptoms, such as cognitive impairment, language impairment, mood disorders, and hallucinations, which may require dose interruption or dose reduction depending on the severity of the symptoms. Therefore, pulmonologists and oncologists should exercise caution when diagnosing and treating CNS symptoms. We discussed the management policy for CNS symptoms caused by lorlatinib. **Methods.** Based on the psychiatrist's review of the diagnosis and grading for patients with lorlatinib-induced CNS symptoms, pulmonologists and the psychiatrist discussed the policy for the management of CNS symptoms. **Results.** Considering the feasibility of diagnosing and managing lorlatinib-induced CNS symptoms, and the impact of symptoms on the patient's daily life, a flow chart was developed. **Conclusions.** Regarding the management of CNS symptoms caused by lorlatinib, we propose an approach that basically involves dose interruption or dose reduction and referral to a psychiatrist if the impact on the patient's daily life is significant.

(JLCC. 2024;64:83-88)

KEY WORDS — Lorlatinib, Adverse drug reactions (ADRs), Non-small cell lung cancer (NSCLC), Central nervous system symptoms

Corresponding author: Kaoru Kubota.

Received December 6, 2023; accepted January 18, 2024.

要旨 — **目的.** ロルラチニブは未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) チロシンキナーゼ阻害剤であり、国際共同第 III 相試験では高い有効性が示され、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に用いられている。本剤に特徴的な副作用として、認知機能障害、言語障害、気分障害、幻覚などの中枢神経系症状があり、発現時には重症度に応じて休薬や減量が必要となる。本剤を処方する呼吸器科医やオンコロジストは、中

枢神経系症状に対する診断や治療を注意深く行うことが望まれる。そのため、本剤の中枢神経系副作用発現時の対応について検討を行い、指針を作成した。**方法.** 本剤投与中に中枢神経系症状を発現した患者に対する精神科医による診断と重症度の見解を踏まえ、呼吸器内科医および精神科医が対応を検討した。**結果.** 本剤の副作用である中枢神経系症状の診断や管理の実効性、患者の日常生活への影響などを考慮し、投与開始前から中枢神経系

¹日本医科大学呼吸ケアクリニック臨床腫瘍部門；²がん研究会有明病院呼吸器内科；³岡山大学病院腫瘍センター；⁴ファイザー株式会社オンコロジー部門メディカル・アフェアーズ部；⁵名古屋

市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野。

論文責任者：久保田馨。

受付日：2023年12月6日、採択日：2024年1月18日。

症状発現時の対応までのフローチャートを作成した。結論。ロルラチニブによる中枢神経系症状発現時には患者の日常生活への影響を評価し、休薬や減量などの適切な対応を行う。日常生活への影響が大きい場合には精神科

医の診断を受けることを提言する。

索引用語——ロルラチニブ、薬物有害反応(ADRs)、非小細胞肺癌(NSCLC)、中枢神経系症状

緒言

ロルラチニブ(製品名:ローブレナ®)はファイザー社で開発されたALKの受容体チロシンキナーゼ阻害剤(tyrosine kinase inhibitor:TKI)であり、ALK発癌性変異体であるALK融合蛋白質およびALK阻害剤への抵抗性となるキナーゼ領域に変異を有する変異型ALK融合蛋白質に対する阻害作用を有する。¹本邦においてロルラチニブは、ALK-TKIに抵抗性又は不耐容の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(non-small cell lung cancer: NSCLC)の適応症で2018年に製造販売承認を取得した後、2021年にALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する適応を取得し、初回治療から投与可能になった。¹

NSCLCの進行例では中枢神経系への転移が高率にみられ、²中枢神経系に対する抗腫瘍作用はNSCLC治療における課題である。国際共同第III相試験であるCROWN試験では、ロルラチニブはクリゾチニブと比較して高い有効性が示され、また、頭蓋内病変への奏効率も66%と良好であった。³さらに36ヵ月間の長期投与においてもprogression free survival(PFS)ならびに頭蓋内病変への持続的な有効性が示されている。⁴

一方、ロルラチニブに特徴的な薬物有害反応(adverse drug reactions: ADRs)として、認知機能障害、言語障害、気分障害および幻覚などの中枢神経系症状があり、^{3,5}CROWN試験における中枢神経系症状の発現率は35%であった。⁵CROWN試験でのロルラチニブ群149例において、認知機能障害は25例(16.8%)でグレード3以上は2例(1.3%)、言語障害は6例(4.0%)でグレード3以上は1例(0.7%)、気分障害は13例(8.7%)でグレード3以上は2例(1.3%)、幻覚は4例(2.7%)でグレード3以上は認められなかった。⁶中枢神経系症状のグレード2および3のほぼ全例が、休薬又は減量により回復し、未回復は1例であった。⁶また、発現時期は投与開始から4~533日、持続期間は2~735日と、いずれも一定の傾向はみられなかった。⁶

本剤の添付文書にはADRsのグレードに基づいた休薬や減量の基準が示されており、¹本剤を処方する呼吸器科医やオンコロジストには中枢神経系症状への理解が求められる。中枢神経系症状の診断と対応には経験的な

要素が必要であるが、ALK融合遺伝子陽性NSCLC自体が希少癌であり、経験を積むことは困難である。加えて、これまでにロルラチニブの中枢神経系症状に関して、実際の診療経験に基づいて精神科医の見解を取り入れた指針は存在しない。このような背景から、実臨床において想定されるロルラチニブの中枢神経系症状発現時の対応方法を、呼吸器内科医と精神科医にて検討した。

方法

ロルラチニブ投与中に中枢神経系症状を発現した患者について、ロルラチニブ投与に十分な経験を有する呼吸器内科医3名、およびがん診療と一般精神科診療の双方の経験を有する精神科医1名にて、発現時の対応を検討した。

本稿は症例報告を含む医学論文および学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針を準拠して作成された。

結果

中枢神経系症状発現症例の検討

<認知機能障害の症例1>

症例:70代、男性。

症状:ロルラチニブ開始1年5ヵ月後、家族から「おかしいことを言っている」との訴えがあり、譫妄・徘徊、肺炎も合併しており緊急入院となった。

対応/転帰:ロルラチニブを休薬したところ、翌日から譫妄、異常行動は改善し、その後、肺炎も改善した。2週間経過後にロルラチニブを減量・再開し、投与継続している。

呼吸器内科医の見解

肺炎による発熱が譫妄の誘因となった可能性もあるが、この患者は、ロルラチニブの休薬によって肺炎が改善する前に譫妄が急速に改善したことから、ロルラチニブに関連した事象と考えられた。この患者は独居であり、偶然訪問した家族に徘徊を発見され来院につながったが、その前から意識障害が生じていた可能性がある。特に独居の場合には、中枢神経系症状が発現する可能性を治療開始時点で患者と家族にも伝え、理解度や対処法を確認しておくことが重要である。

<認知機能障害の症例 2>

症例：60代，女性。

症状：ロルラチニブ開始約1ヵ月後から物忘れが多くなった。具体的には、買い物に出かけて自転車を忘れて帰宅したり、やかんを火にかけたままにしたり、IDコードを忘れることがあった。また、物事の細部を理解することが難しいとの訴えがあった。

対応/転帰：休薬すると「頭がクリアになった感じがする」とのことで、自覚症状の改善と症状自体の軽減もみられた。減量，休薬，再開を繰り返した。休薬すると概ね数日～5日程度で症状の回復がみられた。

呼吸器内科医の見解

もともと脳転移を有していた患者であるが、ロルラチニブの治療中に脳転移の悪化がないことは画像検査で確認している。早い段階で1用量レベル減量を行ったが、中枢神経系症状の発現を繰り返した。さらに1用量レベル減量を行うことを検討したが、臨床効果に対する患者の不安と、休薬により速やかに症状が改善することから、同量で継続した。最終的には50 mg/日までの減量を行っている。休薬，減量を繰り返すことで症状の改善がみられたことから、ロルラチニブとの因果関係はあったと考えられる。

<言語障害の症例>

症例：40代，男性。

症状：ロルラチニブ開始1ヵ月後くらいから、注意力に欠ける、呂律が回りにくい、言葉が出にくい、文章の構築がしにくい、とっさの返事ができない、急なことに対応できない、などの訴えがあった。

対応/転帰：仕事が継続できていたことから休薬や減量はせずに治療を継続した。治療継続中に症状は改善した。

精神科医の見解

「認知機能障害」や「言語障害」の症状は脳器質性の症状であり、よく特徴づけられている。そのため、早期に発見しやすく、併用薬や脱水症状などの影響、家族による発現前後の状況を聴取することにより、薬剤との因果関係を判断しやすい。注意すべき中枢神経系症状は、譫妄のような意識障害を伴う事象である。自分で意思決定、症状の伝達ができず、セルフケアができなくなる点で影響が大きい。生活への影響がみられる場合は、休薬や減量により、症状の改善を図る必要がある。

<気分障害の症例>

症例：40代，女性。

症状：ロルラチニブ開始7ヵ月後の定期診察時に、気分の落ち込みや外来で泣き出すなどの症状がみられた。また、子供の学校のイベント予定を間違えた、些細な症状でも再発かとおびえて眠れない、不安が強く眠れない、

などの訴えがあった。

対応/転帰：日常生活を送る上では大きな影響はなく、本人も継続を希望したため、腫瘍精神科と併診しながらロルラチニブの投与を継続した。半年ほどで症状は消失した。

呼吸器内科医の見解

腫瘍精神科に紹介したところ、診断は適応障害であった。薬剤との因果関係は明確ではなかったが、それほど強い症状ではなく、希死念慮もなかったこと、また、休薬による肺癌の再発に対する恐怖心が強かったためロルラチニブは休薬せず、腫瘍精神科の併診を行いながら継続した。精神科医に事象名を明確にしてもらうことは大変有意義であるが、精神科受診に抵抗を示す患者も多いため、説明の際には患者への配慮が必要である。

精神科医の見解

一般的に、その状況に即して考えてみた場合に、誰もが同様の経験をしてもおかしくない精神状態であると心理的に了解あるいは共感できる場合は、薬剤性の要因による気分の障害とは考えにくい。もともとロルラチニブが投与される状態は、担がん状態、しかもがんが進行した状態であり、程度の差こそあれ、ほとんどの患者が不安や抑うつを有していると考えられる。したがって、不安や抑うつなどがみられた場合、その置かれた状況を自分の身に置き換えてみて、自分でも同様の状態を経験するであろうと思われる場合は、多くの場合、心理的に了解できる状態である。例えば、治療にもかかわらず病状が進行し、その旨を伝えられた際に軽度の不安、抑うつを経験するのは十分に理解できる。一方、その状態で、急に快活になったり、気分が高揚するなどの躁状態がみられた場合は、心理的には了解しがたい。明確な実証的根拠があるわけではないが、一般的には、薬剤に起因して気分の問題が発現してきた場合は、非典型的であり、心理的に了解あるいは共感できないことが多い。このような場合には、症状発現の経緯をより詳細に探るために精神科専門医などへのコンサルテーションが望まれる。

中枢神経系症状に関する精神科専門医による評価

まず、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)⁷ や Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)⁸ で使用されている用語と、精神医学で使用されている用語の定義が異なっていることを認識する必要がある。例えば、精神医学では、認知機能とは、人の知的機能を総称した概念であり、外界から入力された感覚情報を通して物事や自分の置かれた状況を認識し、記憶・学習したり、場合によっては問題を解決したりする機能である。したがって、認知機能障害とは、記憶をする機能、注意を向けたり維持したりする機能、物事を知覚する機能や、何らかの目標設定に基づ

いて計画を実施し行動する機能が障害された状態を指すことが一般的であり、臨床症状は極めて多彩である。その代表が譫妄であるが、譫妄は注意障害と意識障害を中核症状として、多彩な認知機能障害を伴う脳器質性の症候群である。譫妄には原因となる身体状態や薬剤（オピオイド、ステロイド、ベンゾジアゼピン系薬剤など）が存在するので、身体状態の悪化や譫妄を招来する可能性がある薬剤の投与後に急性、亜急性に様々な精神症状が発現した場合は、まず認知機能障害、その中でも譫妄を第一に疑う。

幻覚や妄想は一般に精神病圏の疾患でみられることが多いが、ロルラチニブ投与に関連して発現する可能性もある。ここで、これらの症状についてもその定義を確認しておきたい。幻覚は、実際には存在しない対象を存在するように知覚することを指し、幻視は存在しない対象が見えること、幻聴は同様に存在しない声などが聴こえることを指す。実際に存在する対象を間違えて別のものと知覚することは錯覚であり、錯覚の場合は、誤っていることを認識することができる、つまり訂正が可能である点が幻覚とは異なる。妄想は思考の障害であり、その定義は、間違っていて、確信され、訂正不可能であり、かつ文化的に説明できないものとされることが多い。つまり、通常、経験されないような声や音などが聴こえてくるといった状態や実在しない対象が見えるなどと訴える際には幻覚を、現実的には起きていない現象を起きているかのように経験している場合などは妄想を疑う。

ロルラチニブに伴う中枢神経系症状に対する精神科専門医の立場からのモニタリングの留意点

ロルラチニブによる中枢神経系症状は、重篤な事象の発現頻度は低い一方で、あらゆる症状を含めると3割程度に様々な中枢神経系症状が発現する可能性が示唆される。⁵ 発現に関する人種差などの要因は明らかにされておらず、現時点では海外における知見を日本人に適応して考察する。発現時期に関しては、投与後数日で発現したものから、1年以上投与した後に発現したものまで多様であることから、⁵ ロルラチニブ投与中は継続的に中枢神経系症状発現のモニタリングが必要である。また、発現の関連因子の検討からは、もともとの精神疾患の存在や中枢に作用する薬剤、NSCLCの脳転移などが示唆されているが、⁹ これらについても特徴的な傾向が示されているわけではなく、もともと精神疾患や脳機能の脆弱性を有している可能性がある場合には注意深いモニタリングが望まれる。

呼吸器内科医による中枢神経系症状の重症度判定

ADRs発現時には、添付文書¹に記載のCTCAE⁷に準じた休薬、減量および中止基準に従って対応を行うが、それにはADRsのグレードを判定する必要がある。中枢

神経系症状に関して、呼吸器科医やオンコロジストにとって分かりやすい基準が必要である。各中枢神経系症状に該当するCTCAE⁷において、グレード1はほとんど生活に影響がない程度であり、グレード2以上では日常生活への影響がある。したがって、生活への影響が少ない場合はグレード1相当、影響が大きい場合にはグレード2以上相当と判断することが妥当であると考えた。この点を踏まえて、ロルラチニブによる中枢神経系症状の発現に対しては、その事象が日常生活に支障をきたす場合には精神科医に紹介し、中枢神経系症状の鑑別診断とその治療は精神科医が行うことが望ましいと考えた。課題としては、精神科受診に対して抵抗を感じる患者がいること、また、休薬・減量に抵抗を示す患者がいること、などがある。ADRsとしての中枢神経系症状が発現する可能性があること、また、発現時には休薬や減量が必要になることがある旨を投与開始前に説明し、患者と家族の理解を得ておくことを推奨する。

中枢神経系症状に対する管理

検討結果を基に、ロルラチニブ投与時の中枢神経系症状に対する管理として以下の対応を提言する（Figure 1）。

1) 患者および家族に対する事前説明

- ・ロルラチニブ投与開始に際して、中枢神経系症状が発現する可能性があることをその頻度と共に患者および家族に説明する。中枢神経系症状としては、記憶障害、認知機能障害、健忘、錯乱、譫妄、構語障害（言語障害）、易刺激性（イライラしたり刺激に反応しやすい）、不安、うつ病（うつ状態）、人格変化、激越（気分の変動）、多幸症（気分の高揚）、躁病（躁状態）、幻覚などがあり、患者および家族に“おかしいな”と思ったら連絡するように伝える。
- ・中枢神経系症状の重症度によってはロルラチニブを休薬、減量、中止する場合があります。これらの処置で症状は改善すること、一定の期間であればロルラチニブの休薬や減量は治療効果に影響がないことを伝える。⁵
- ・精神科医による診断および治療が必要になる場合があることを伝える。

2) 投与中

- ・中枢神経系症状がNSCLCの脳転移に起因する場合もあることから、必要に応じて脳の画像診断を実施し、脳転移の評価を行う。
- ・ロルラチニブの投与期間中は、中枢神経系症状の発現に関するモニタリングを継続する。

3) 中枢神経系症状発現時の対応

- ・中枢神経系症状が発現した場合には、日常生活への影響を評価し、日常生活への影響が小さい場合には主治医がロルラチニブ投与の継続、休薬（適宜再開、減量）

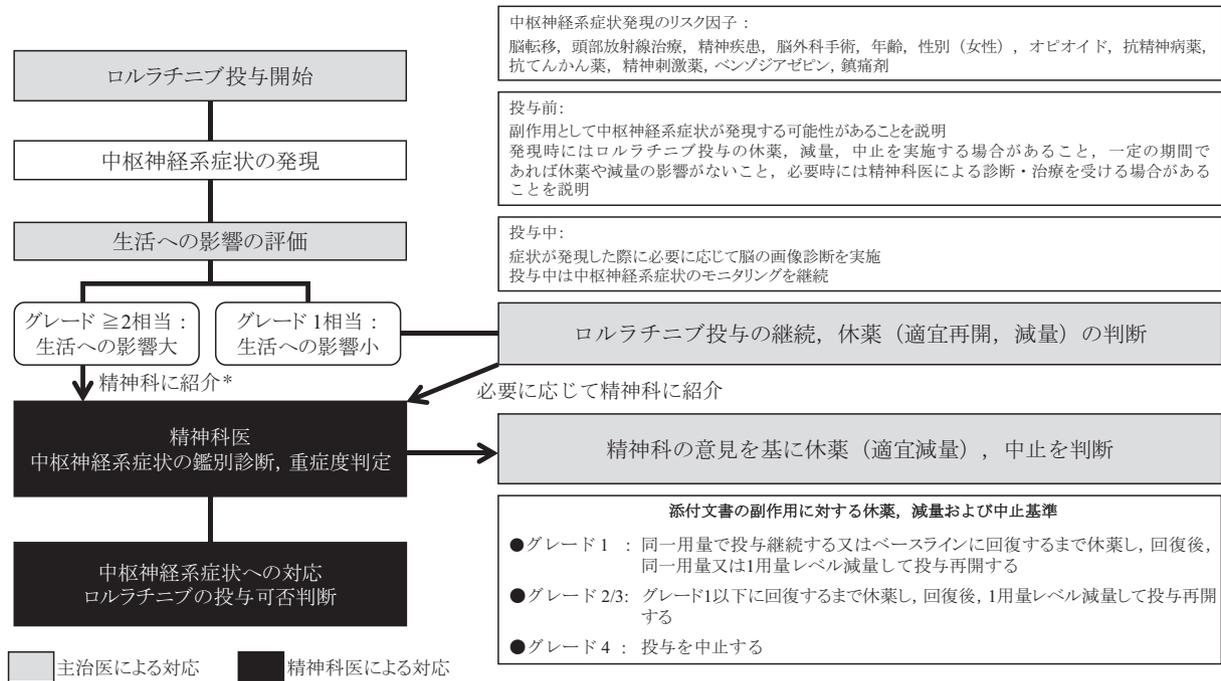


Figure 1. ロルラチニブ投与時の中枢神経系症状に対する管理のフローチャート. 投与前に患者および家族に対して、ロルラチニブ投与中に中枢神経系症状が発現する可能性があることを説明する. 投与中はNSCLCの脳転移も考慮し、必要に応じて脳の画像診断を実施する. 中枢神経系症状発現時には、日常生活への影響が小さい場合には主治医がロルラチニブの継続、休薬などを判断し、日常生活への影響が大きい場合には精神科に紹介する. 主治医は精神科の意見を基にロルラチニブの休薬、中止などを判断する.

などを判断する. 判断に迷う場合は、必要に応じて精神科への紹介を検討する.

- 日常生活への影響が大きい場合には精神科に紹介し、診断、重症度、因果関係の有無、および必要な場合には治療を依頼する. 精神科の意見を基に主治医は、薬剤との因果関係が疑われる場合にはロルラチニブの休薬（適宜減量）、中止を判断する. すぐに精神科を受診できない場合、日常生活に支障をきたすようであれば主治医が休薬・減量を検討する.
- ロルラチニブの投与は添付文書に従って、グレード1では、同一用量を継続、又は症状がベースラインに回復するまで休薬し、回復後は同一用量又は1用量レベル減量して再開する. グレード2および3では症状がグレード1以下に回復するまで休薬し、回復後は1用量レベル減量して再開する. グレード4は投与を中止する.
- ロルラチニブの通常用量は100 mg/日、1用量レベル減量する場合は75 mg/日、さらに1用量レベル減量する場合は50 mg/日とし、50 mg/日で忍容性が得られない場合には中止とする.

考察

ロルラチニブの中枢神経系症状発現時の休薬や減量にはCTCAEによる事象名およびグレードの診断が必要となる.⁷ 日常生活への影響の有無が、グレードの診断を適切に行う基準となっていることから、発現時は、日常生活への影響が小さい場合には主治医が対応し、大きい場合には精神科に紹介して診断、重症度、因果関係の判断を依頼することとした.

ロルラチニブによる中枢神経系症状発現の影響因子について、マサチューセッツ総合病院において2014年から2020年にロルラチニブが投与された124例を後ろ向きに評価した検討では、中枢神経系症状の発現に関連する有意な因子は、精神疾患、精神刺激薬、脳外科手術であった.⁹ また、ロルラチニブの国際共同第I/II相試験では、中枢神経系症状への有意な関連因子は、脳転移、頭部放射線治療、精神疾患、脳外科手術、年齢、精神刺激薬、抗てんかん薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン、鎮静剤であり、⁹ 中枢神経系症状とロルラチニブの因果関係の判断においてはこれらの因子を確認することも必要である.

今回の検討症例においても、中枢神経系症状発現時に

患者が肺癌の悪化を危惧してロルラチニブの休薬を拒否するケースがあった。CROWN 試験において、本剤の減量群と非減量群の12ヵ月時のPFS率は同等(84% vs. 84%)であり,⁵ また、ロルラチニブの16週までのrelative dose intensity (標準投与量に対する実際の投与量の割合)が平均以上と平均未満のサブグループにおける12ヵ月時のPFS率はそれぞれ、84%、83%とほぼ同等であった。⁵ これらの結果は、ロルラチニブの休薬および減量は一定期間であれば有効性への影響が少ないことを示唆している。これらを考慮し、必要な場合には休薬又は減量を実施する可能性があることを治療開始前に患者に説明することを対応の一環としてフローに組み入れた。

今回提言したフローチャートにも限界があり、いくつかの課題も存在している。まず、今回のフローチャートは、精神科医に紹介する体制が整っていることが前提となっており、それ以外の場合は依然として主治医の判断に委ねられるところが大きい。また、現時点で精神科医の本剤の中枢神経系症状に対する認知度は高くなく、これも課題のひとつである。しかしながら、本稿で基本的な対応の方向性が示されたことは、中枢神経系症状発現への懸念や、発現後の対応に苦慮している医療従事者への指針となると考える。また、専門家の介入は主治医・患者への適切な使用につながると考える。加えて、主治医にとって患者への事前説明や副作用モニタリング、注意すべき患者像の特定は、重要な事前情報となると考える。

ロルラチニブはCROWN試験の結果から,³ ALK陽性肺癌患者に対する1次治療の薬剤の1つとして位置づけられている。ロルラチニブによるADRsを管理し、本剤の有効性を十分に活かすことで長期にわたる有効性が期待できると考える。今回、我々はロルラチニブの中枢神経系症状の対応についてこの趣旨のもと提言を行ったが、この提言はその一助となると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：久保田馨 [日当・講演料] 中外製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社、柳谷典子 [日当・講演料] 小野薬品工業株式会社、市原英基 [日当・講演料] 日本イーライリリー株式会社、[研究費・助成金などの

総額] ヤンセンファーマ株式会社、明智龍男 [日当・講演料] 株式会社医学書院

謝辞：本稿の作成には著者全員が貢献した。編集にあたってはファイザー株式会社オンコロジー部門メディカル・アフェアーズ部 桔川広則氏、株式会社インターサイエンス社の協力を得た。本稿はファイザー株式会社の支援を受けている。

REFERENCES

1. ファイザー株式会社. ローブレナ[®]錠 25 mg/100 mg 添付文書. 2022年6月改訂(第4版).
2. Sorensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol*. 1988;6:1474-1480.
3. 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.
4. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*. 2022;11:354-366.
5. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, Liu G, Hayashi H, Bearz A, et al. Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol*. 2022;40:3593-3602.
6. ファイザー株式会社. ローブレナ[®]錠 25mg/100mg 適正使用ガイド.
7. JCOG. 有害事象共通用語規準 (CTCAE) v5.0 日本語訳 JCOG 版. https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf (アクセス確認日 2023/12/28)
8. 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH). ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) Website. <https://www.meddra.org/> (アクセス確認日 2023/12/28)
9. Dagogo-Jack I, Abbattista A, Murphy JF, Krulewicz S, Do A, Peterson J, et al. Factors associated with developing neurocognitive adverse events in patients receiving lorlatinib after progression on other targeted therapies. *J Thorac Oncol*. 2023;18:67-78.