

CASE REPORT

クリゾチニブの減感作療法により再投与が可能であった肺腺癌の1例

佐野将宏¹・橋本直純¹・岡田木綿¹・
佐藤光夫¹・宮崎雅之²・長谷川好規¹

Successful Desensitization Therapy with Crizotinib for Disease-recurrence of Resected Lung Adenocarcinoma

Masahiro Sano¹; Naozumi Hashimoto¹; Yu Okada¹;
Mitsuo Sato¹; Masayuki Miyazaki²; Yoshinori Hasegawa¹

¹Department of Respiriology, ²Department of Hospital Pharmacy, Nagoya University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Therapeutic options for lung cancer with anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene are limited, however, crizotinib is a promising molecular-targeted drug. We herein experienced a case in which desensitization therapy for crizotinib-induced drug allergy enabled us to continue cancer treatment. **Case.** A 63-year-old woman experienced disease recurrence after thoracic operation for lung cancer. Lung adenocarcinoma involved the echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK fusion gene. Therefore, we administered treatment with crizotinib 250 mg twice a day. During treatment with crizotinib, a high fever, rash, and liver dysfunction developed. Therefore, we discontinued crizotinib treatment. After recovery from the side effects due to crizotinib, we challenged the patient with desensitization therapy with crizotinib. Desensitization enabled us to continue treatment without apparent complications. In addition, a treatment response to crizotinib was observed during desensitization therapy. **Conclusion.** When patients experience serious complications due to treatment with crizotinib, desensitization therapy might be an effective treatment option.

(JLCC. 2016;56:215-218)

KEY WORDS — ALK fusion gene, Crizotinib, Desensitization therapy, Drug eruption

Corresponding author: Naozumi Hashimoto.

Received December 2, 2015; accepted March 24, 2016.

要旨 — **背景.** Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性肺癌に対する分子標的薬の選択肢は少ない。クリゾチニブは ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対して高い有効性を示す。今回、クリゾチニブの減感作療法をすることで副作用が再燃することなく治療継続できた症例を経験した。**症例.** 63 歳の肺腺癌術後再発の患者に対して、echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK 融合遺伝子が陽性であったため、クリゾチニブ 250 mg×2 回/日による治療を開始した。投与 13

日目に 38.3℃ の発熱・薬疹・肝機能障害を認め、クリゾチニブを休薬した。症状改善後にクリゾチニブの減感作療法を行ったところ、副作用の再燃を防ぐことができた。また、減感作療法中に抗腫瘍効果も認めた。**結論.** クリゾチニブによる副作用出現の際には、減感作療法も治療選択肢の 1 つになり得る。

索引用語 — ALK 融合遺伝子, クリゾチニブ, 減感作療法, 薬疹

背景

クリゾチニブは ALK, C-MET, ROS-1 などのチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬であり, ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する治療薬として 2012 年に本邦で承認された. ALK 融合遺伝子陽性の IV 期肺癌患者を対象に行われた第 III 相試験で, クリゾチニブは殺細胞性抗癌剤を用いた化学療法と比較して高い奏効率を示した.^{1,2} プラチナ製剤を使用した 1 次治療後にクリゾチニブで 2 次治療を行った患者群の奏効率は 65%, 無増悪生存期間中央値は 7.7 ヶ月であり, これは化学療法を行った場合と比較して有意に良好であった.²

クリゾチニブの副作用として眼症状や消化器症状, 浮腫などの頻度が多いと報告されている.^{3,4} 皮疹については 11% 程度と報告されているが,⁴ 薬疹はこの中に含まれるため副作用の頻度としてはさらに低いと考えられる. 薬疹が出現した場合, 被疑薬による治療の中止が余儀なくされて, 症状改善後に同種同効薬へ変更することが多い. EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌に対する治療と同様に, ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する治療選択は限られている.⁵ 本症例経験時, クリゾチニブの同種同効薬は治験段階であったため,⁶ クリゾチニブは ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対して高い効果を示す唯一の治療薬であった.

今回, 薬疹を認めたためにクリゾチニブの休薬を余儀なくされたが, 減感作療法をすることで副作用の再燃を防ぎ, 減感作療法中にも抗腫瘍効果を認めた症例を経験した.

症例

63 歳女性. 右上葉原発性肺腺癌 cT2N0M0 Stage IIA (TNM 分類第 6 版) と診断し, 右上葉切除術を行った. pT2N2M0 Stage IIIA (TNM 分類第 6 版) であったため, 術後補助化学療法を追加して経過観察した. 術後 4 年経過時, 胸部 CT 写真で右鎖骨上窩リンパ節に短径 12 mm の腫大を認めて再発と診断した (Figure 1a). 手術検体で EML4-ALK 融合遺伝子の存在を免疫組織学的検査 (IHC)・蛍光インサイチュハイブリダイゼーション法 (FISH) で確認したため, クリゾチニブ 250 mg×2 回/日の投与による治療を開始した (Figure 2). 投与 8 日目に Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 でグレード 1 の肝機能障害が出現した. 投与 10 日目には背部・大腿に多形紅斑型の皮疹を多数認めた. 13 日目には 38.3°C の発熱があり, 皮疹が全身の 3 割を超えて出現してグレード 3 と判断されたために, クリゾチニブの投与を中止した. この時点で腫瘍径は短径 8 mm へ縮小傾向を認めた (Figure 1b). 当院皮膚

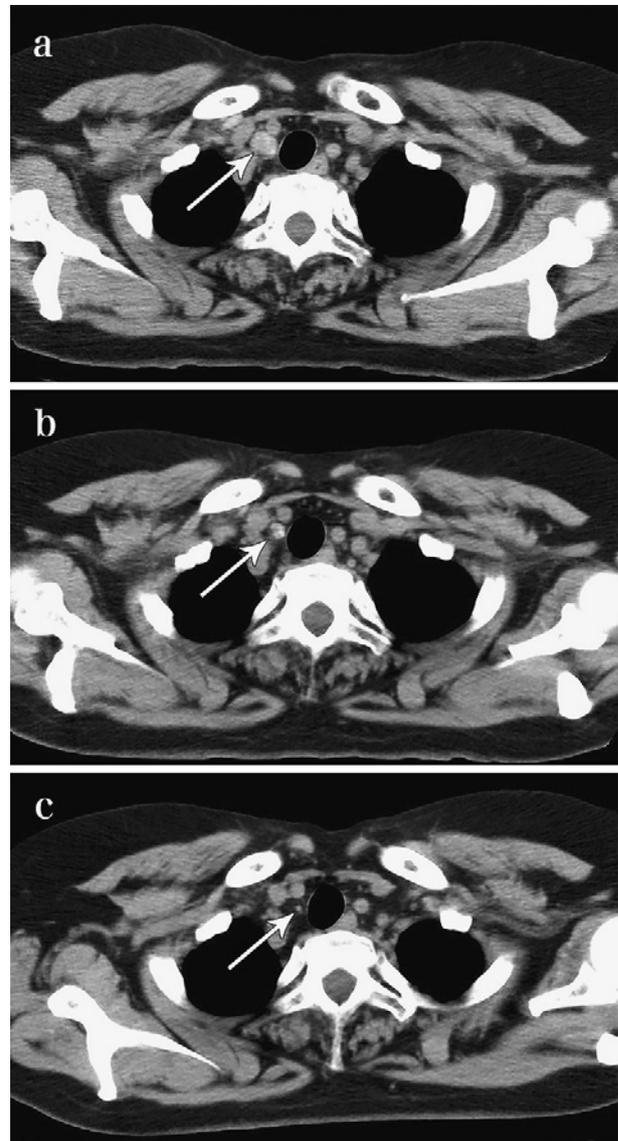


Figure 1. Chest computed tomography scans. Each arrow indicates a recurrent lymph node. (a) A representative CT image before treatment with crizotinib. (b) A representative CT image taken at day 13 after the treatment. (c) A representative CT image taken during desensitization therapy of crizotinib (day 35 after restarting the treatment with crizotinib).

科を受診し薬疹と診断され, クリゾチニブが被疑薬と考えられた. 好酸球の割合は 10.5% と上昇していた. リンパ球幼若化試験の結果は陰性であった. H₁ 受容体拮抗薬であるオロパジン塩酸塩 10 mg/日とステロイド外用剤のベタメタゾン軟膏を使用し, 2 週間で症状は改善した.

副作用が改善した後, 本人に減感作療法による再投与の治療メリットと副作用のリスクについて十分説明を

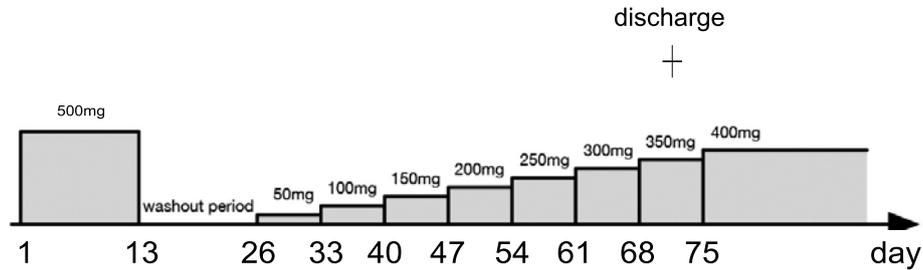


Figure 2. The desensitization therapy protocol.

行った上で、クリゾチニブの減感作療法を開始した。当院薬剤部と相談し、クリゾチニブの脱カプセル化・粉末化を行い、50 mg/日から内服を再開した。慎重に経過を観察しつつ、7日毎に50 mg/日ずつ増量を行った。クリゾチニブ400 mg/日まで投与量を増加させたが、薬疹・肝機能障害は再燃しなかった。減感作療法後の400 mg/日の治療で、右鎖骨上窩リンパ節は短径4 mmと縮小した状態を維持することができ (Figure 1c)、またCEAも1391 ng/mlから90.7 ng/mlへと低下していたため、外来での治療継続となった。クリゾチニブによる治療開始から減感作療法を行った治療経過について Figure 2に示す。治療開始後3年経過したが薬疹の再燃は認めず、現在も無増悪のまま治療継続中である。

考察

本症例で、以下2点の臨床的意義が示唆された。1点目はクリゾチニブの減感作療法により薬疹の再燃を抑制することができたことである。2点目はクリゾチニブの減感作療法中にも抗腫瘍効果を認めたことである。

クリゾチニブ投与に伴う肝機能障害への対応は、クリゾチニブの休業後400 mg/日への減量での再開が一般的である。一方、クリゾチニブによる肝機能障害は1日投与量依存的に副作用の頻度が高まることが報告されている。⁷ 本症例では肝機能障害以外にクリゾチニブの薬疹も併存していた。薬疹が疑われる場合、同程度の投与量を再投与することで過剰な免疫応答が増幅される可能性が高くなることから、ブースター効果として知られている。そのため、原疾患治療のために必須となる薬剤を再投与する場合、過剰な免疫応答を回避するために免疫寛容誘導を期待した減感作療法の選択が考慮される。その代表例が結核治療中に生じたリファンピシンやイソニアジドによる薬疹に対する減感作療法である。この治療は、結核治療におけるキードラッグによる薬疹が疑われる症例でその治療継続を選択するために、その標的薬剤を少量から投与を再開して免疫寛容を誘導することにより最終的に治療域の投与量まで慎重に増量を行うものであり、日本結核病学会からも推奨されている。⁸ 本知見に基づ

き、治療時点では選択肢の限られていたALK融合遺伝子陽性肺癌に対するクリゾチニブの再投与を検討するにあたって、クリゾチニブ少量投与開始による減感作療法を選択することに至った。クリゾチニブの減感作療法による治療報告は3例確認できた。^{9,10} いずれの症例も低用量から2~3時間かけて段階的に増量投与を行い、1日総投与量を200~250 mg/日とする急速減感作療法を選択していた。本症例ではクリゾチニブに対する薬剤アレルギーを回避してより安全に投与するために、結核治療における減感作療法を参考とした。この減感作療法の方法を用いた報告はイマチニブ使用例では確認できたが、¹¹ クリゾチニブ使用例では本症例が最初の報告と考えられた。

次に初回投与量・最終目標量についてであるが、減感作療法の初回投与量を決定する際に、薬疹の原因薬剤を検索する方法の1つである薬剤内服チャレンジテストを参考とした。内服チャレンジテストでは常用量の1000分の1から10分の1の量を初回投与量とすることが多い。¹² 本症例ではそれに倣い、初回投与量を推奨投与量の10分の1である50 mg/日から開始した。また、肝機能障害で減量する際の再投与量が400 mg/日であること、さらに効果のある最低血中濃度を保つためには400 mg/日以上投与量が必要との報告もあるため、³ 400 mg/日を最終目標量とした。薬疹の再燃がないことを確認しつつ1週間毎に50 mg/日ずつ漸増し、7週間で目標投与量まで到達することができた。クリゾチニブを脱カプセル・粉末化した際の有効性については症例経験時に報告はなかったが、その後の報告で市販剤形と粉末・即時放出錠剤の間で薬物動態に差がないことが示されている。¹³

最初に推奨投与量500 mg/日で投与した2週間でも胸部CT写真でリンパ節の縮小を認め、その後の減感作療法の期間中、250 mg/日まで漸増した時点でもさらにリンパ節の縮小を認めた。他の分子標的薬では、エルロチニブを推奨投与量の3分の1の量で投与したところ、推奨投与量での治療と比較すると奏効率・病勢コントロール率で劣っていたものの、効果の得られた患者もいたと

いう報告がある.¹⁴ 本減感作療法では少ない1日投与量から開始され、また1日投与量の漸増に時間がかかってしまうという欠点が懸念されたが、通常治療量よりも少ない投与量の時点で確認された腫瘍縮小効果には分子標的薬に共通する機序が存在するかもしれないと考えられた。一方、クリゾチニブによる肝機能障害が出現し、休薬後減量したにも関わらず、再度肝機能障害が出現した症例が報告されている。⁷ これらの症例では再投与時に250 mg/日あるいは400 mg/日と比較的高用量で再開をした結果、肝機能障害が再出現している。こうした再投与後に肝機能障害が再出現した症例についても、低用量からの減感作療法により免疫寛容が獲得できれば副作用の再燃を抑えられる可能性がある。本症例のように、治療選択肢が限られているにも関わらず重篤な副作用が生じた場合、最終維持投与量を個々の症例毎に検討することが必要であると考えられた。また、クリゾチニブの減感作療法を開始する初回投与量や副作用の再燃を防ぐために、十分な漸増量・漸増期間を検討することも必要である。

結 語

クリゾチニブの減感作療法により、薬疹の再燃を認めず、治療が継続できた症例を経験した。また、減感作療法中にも抗腫瘍効果が得られた可能性が示唆された。クリゾチニブはALK融合遺伝子陽性肺癌に対する数少ない分子標的薬であるため、減感作療法により薬疹や肝機能障害の再燃を抑制することができれば、有効性の高い治療の継続が可能になると考えられる。その初回投与量や漸増方法などの決定には、今後さらなる症例を蓄積し、検討することが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例における皮膚所見について診断いただいた名古屋大学医学部附属病院皮膚科室慶直先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177.
- 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.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1011-1019.
- Hashimoto N, Imaizumi K, Honda T, Kawabe T, Nagasaka T, Shimokata K, et al. Successful re-treatment with gefitinib for carcinomatous meningitis as disease recurrence of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53:387-390.
- 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.
- 大沼 仁, 加藤仁一, 小山和行, 河原律子, 関 邦彦, 井上ゆづる. クリゾチニブによるアレルギー性肝機能障害に対してステロイド治療が行われた1例. 肺癌. 2015;55:48-52.
- 日本結核病学会治療委員会. 抗結核薬の減感作療法に関する提言. 結核. 1997;72:697-700.
- Awad MM, Lax TP, Slawski BR, Shaw AT. Successful desensitization of two patients with ALK-positive lung cancer and hypersensitivity to crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1726-1728.
- Sánchez-López J, Viñolas N, Muñoz-Cano R, Pascal M, Reguart N, Bartra J, et al. Successful Oral Desensitization in a Patient With Hypersensitivity Reaction to Crizotinib. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:307-308.
- Park MA, Volcheck GW, Guarderas JC. Successful progressive challenge after a cutaneous reaction to imatinib mesylate (Gleevec): a case report and review of the literature. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:345-347.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58:854-863.
- Xu H, O'Gorman M, Boutros T, Brega N, Kantaridis C, Tan W, et al. Evaluation of crizotinib absolute bioavailability, the bioequivalence of three oral formulations, and the effect of food on crizotinib pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:104-113.
- Yamada K, Aono H, Hosomi Y, Okamoto H, Kato T, Komase Y, et al. A prospective, multicentre phase II trial of low-dose erlotinib in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations pretreated with chemotherapy: Thoracic Oncology Research Group 0911. *Eur J Cancer*. 2015;51:1904-1910.