

塩酸イリノテカン単剤の治療成績

工藤新三¹・吉村成央¹

要旨 イリノテカン単剤の肺癌に対する化学療法は 90 年代に多くの検討がなされた。単剤の未治療進行非小細胞肺癌に対する overall の奏効率は 265 例による検討で 24.5%，生存期間中央値は 6.2～10.8 か月であった。毒性は grade 3/4 が白血球減少(25%)，好中球減少(29%)，下痢(21%)，嘔気/嘔吐(22%)であった。特に下痢が問題になった。小細胞肺癌に対する単剤治療はほとんどが既治療例に対するもの overall の奏効率は 118 例による検討で 17.6%，生存期間中央値は 4.0～6.1 か月であった。今後は非小細胞肺癌/小細胞肺癌の再発例の治療に対しさらなる検討が行われるべきであろう。(肺癌・2003;43:832-836)

索引用語 イリノテカン，単剤治療，非小細胞肺癌，小細胞肺癌

Treatment Outcome of Irinotecan Monotherapy

Shinzoh Kudoh¹; Naruo Yoshimura¹

ABSTRACT During the 1990's many irinotecan monotherapy trials for lung cancer were conducted. Irinotecan monotherapy against previously untreated advanced non-small cell lung cancer showed an overall response rate of 24.5% and median survival time of 6.2 to 10.8 months in 265 patients. There were grade 3 or 4 toxicity of leukopenia (25%) neutropenia (29%) diarrhea (21%) nausea/vomiting (22%) in the treatments. Diarrhea was an especially serious problem. In small cell lung cancer, most patients had been previously treated, yet in this group the overall response rate was 17.6%, with a median survival time of 4.6 to 6.1 months in 118 patients. Clinical trials in previously treated patients with non-small cell and small cell lung cancer are warranted. (JJLC. 2003;43:832-836)

KEY WORDS Irinotecan, Monotherapy, Non-small cell lung cancer, Small cell lung cancer

はじめに

カンプトテシンは中国原産の喜樹などに含有される植物アルカロイドの一種で強い抗腫瘍活性をもつことが 1966 年に明かにされた。60 年代から 70 年代にかけて臨床試験が行われたが毒性が強く有効性も低いことから開発が一時中断された。その後種々の誘導体が模索されそのような中でイリノテカンが日本において開発された (Figure. 1)。単剤の肺癌に対する臨床試験は主に日本において行われたが、その結果をまとめ報告する。

第 I 相試験 (Table 1)

固形癌を対象として第 I 相試験が 1986 年 12 月に日本で開始された。3～4 週毎に 30 分間の点滴静注で 50 mg/m² を開始用量とし、用量制限毒性は白血球減少で、最大

耐用量は 250 mg/m²、第 II 相試験への推奨用量は 200 mg/m² であった。他の主な毒性は下痢、食欲不振、嘔気/嘔吐であった。第 I 相試験はイリノテカンのスケジュール依存性などの作用機作を考慮して様々な投与スケジュールが検討された (Figure 2) が、肺癌の分野で主に用いられているのは週 1 回、2 週に 1 回及び 3 週に 1 回の投与方法である。最近の流れは day 1, 8, 投与量は 100 mg/m² あるいは 125 mg/m²、90 分点滴静注を 3 週毎に繰り返す方法である。第 I 相試験で明らかにされた毒性は、投与スケジュールによらず下痢、好中球減少、嘔気/嘔吐が主で、特に下痢が大きな問題になった。

非小細胞肺癌に対する単剤の第 II 相試験 (Table 2)

進行非小細胞肺癌に対する単剤による臨床試験は、ほとんど日本において行われた。まず中井らによって行わ

¹ 大阪市立大学医学部呼吸器内科。

¹Respiratory Medicine, Osaka City University, Medical School.

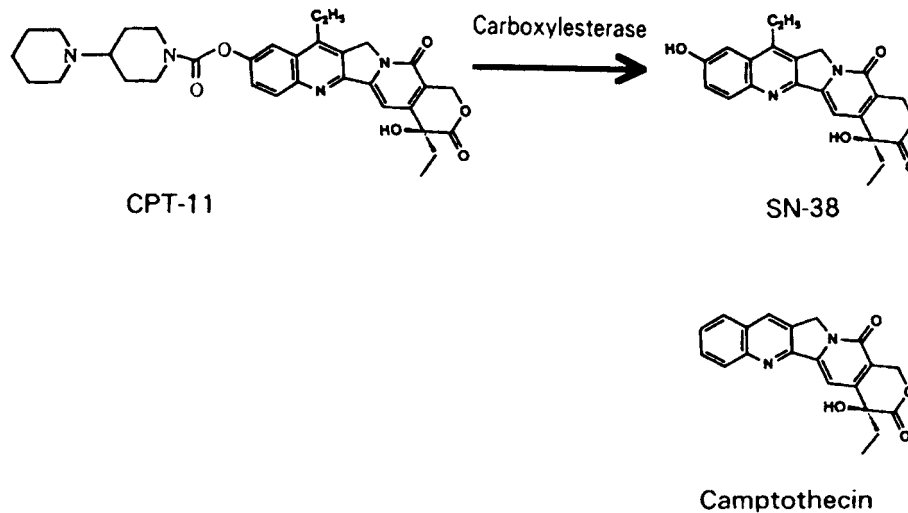


Figure 1. Chemical structure of camptothecin, irinotecan and SN-38

Table 1. Phase I study of Irinotecan monotherapy

Schedule	MTD (mg/m ²)	DLT	Other adverse events	Author
30-min, q 3-4 wks	250	Leukopenia	Diarrhea, anorexia, nausea, vomiting	Taguchi T et al ¹
30-min, q 3 wks	600	Granulocytopenia	Diarrhea, nausea and liver dysfunction, asthenia, skin toxicity, anemia	Abigeres D et al ²
90-min, q 3 wks	240	Nausea and vomiting, diarrhea, neutropenia	Abdominal cramps, flushing, anorexia, thrombocytopenia	Rowinsky EK et al ³
90-min, weekly	100	Leukopenia, diarrhea	Anemia, thrombocytopenia eosinophilia, vomiting, pneumonitis	Negoro S et al ⁴
90-min, weekly x 4 and 2 wks rest	150	Diarrhea	Dehydration, nausea, vomiting, asthenia	Rothenberg M et al ⁵
30-min to 90-min weekly	145	Leukopenia, diarrhea	Emesis, fatigue, stomatitis	de Forni M et al ⁶
5-day continuous, q 3-4 wks	40	Diarrhea	Leukopenia, anemia, thrombocytopenia, vomiting liver dysfunction	Ohe Y et al ⁷
30-min daily for 3 days, q 3 wks	115	Leukopenia, diarrhea	Nausea, vomiting, fatigue alopecia	Catimel G et al ⁸

MTD; maximum tolerated dose, DLT; dose limiting toxicity, min; minutes, wks; weeks

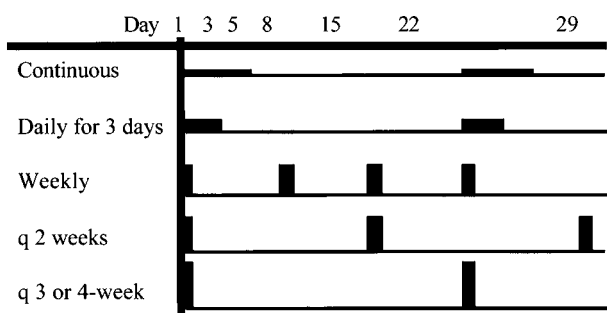


Figure 2. Treatment schedule of irinotecan monotherapy

れたものは、第 I 相試験の結果に基づいて 200 mg/m² で 3~4 週に 1 回の投与で 41 例の症例に対して行われた。⁹ その中には既治療例 26 例が含まれていた。未治療例、既治療例のそれぞれの奏効率は 30.8%、13.6% であった。他の臨床試験はいずれも 100 mg/m² の投与量の weekly で全て未治療例である。Fukuoka ら¹⁰ は、73 例で検討し奏効率 32%、median survival time (MST) 9.7 カ月、Baker ら¹¹ の 48 例による報告では奏効率 15%、MST 6.2 カ月と有効性が低いものであった。Negoro ら¹² の検討はイリノテカン + シスプラチンの第 III 相試験で、シスプラチン + イリノテカン及びイリノテカン単剤とシスプラチン + ビンデシンを比較したものであり、その中のイリノテカ

Table 2. Phase II or III trials of irinotecan monotherapy in patients with non-small cell lung cancer

Author	Nakai H et al ⁹	Fukuoka M et al ¹⁰	Baker L et al ¹¹	Negoro S et al ^{*12}
Dose (mg/m ²)	200	100	100	100
Schedule	q 3-4 weeks	weekly 3 weeks and 1 week rest	weekly 4 weeks and 2 weeks rest	weekly 3 weeks and 1 week rest
No. of pts	41	73	48	129
Male/female	31/10	53/20	34/14	96/33
Age median (range)	66 (46-75)	67 (34-75)	64 (38-82)	62 (35-75)
PS (ECOG)				
0-1/2	25/16	54/19	40/8	121/8
Stage				
I-III A/III B/IV	- / - /20	20/13/40	0/10/38	0/44/85
Histology				
Ad/Sq/Others	22/10/9	47/22/4	NR	84/34/11
Prior therapy				
Yes/no	26/15	0/73	0/48	0/129
OR (%)	30.8	32	15	21
OR (pretreated)	13.6			
MST (months)	NR	9.7	6.2	10.8
1-YS (%)	NR	NR	NR	41.8
Major toxicity	Leukopenia Diarrhea Nausea/vomiting	Leukopenia Diarrhea Nausea/vomiting	Diarrhea Neutropenia Vomiting	Diarrhea Nausea/vomiting Neutropenia

* , phase III trial, No. of pts, number of patients, PS, performance status, ECOG, eastern cooperative oncology group, Ad, adenocarcinoma, Sq, squamous cell carcinoma, OR, overall response rate, MST, median survival time, 1-YS, one year survival rate

Table 3. Irinotecan monotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer

Total number of patients	265	
Response		
Complete response	1	
Partial response	62	
Overall response rate		24.5% (95% CI:19.2-29.7)
Overall survival		6.2-10.8 months
Major toxicity		
Grade 3/4	leukopenia	(25%)
	neutropenia	(29%)
	diarrhea	(21%)
	nausea/vomiting	(22%)

ン単剤の成績を示した。129例と症例数が最も多く奏効率21%、MST10.8カ月であった。毒性は第I相試験で経験されたものとほぼ同じで白血球減少、好中球減少、下痢、嘔気/嘔吐が主なものであった。

Table 2の中の未治療例についてまとめたものをTable 3に示した。イリノテカン単剤の非小細胞肺癌に対する臨床試験は以上のほかには Douillardら¹³の少数例の検討があるのみであった。

小細胞肺癌に対する単剤の第II相試験 (Table 4)

進展型小細胞肺癌に対する単剤の検討は既治療例に対するものが多い。根来ら¹⁴は日本で行われたイリノテカンの肺癌に対する後期第II相試験のなかで未治療の小細胞肺癌8例について報告している。Partial response (PR) 4例, No change (NC) 2例, Progressive disease (PD) 2例で50%の奏効率であった。その他の報告は、Masuda¹⁵, Devore¹⁶, Le Chevalier¹⁷らは根来らも含め

Table 4. Phase II trials of irinotecan monotherapy in patients with small cell lung cancer

Author	Negoro S et al	Masuda N et al	Devore RF et al	Le Chevalier et al
Dose (mg/m ²)	100	100	125	350
Schedule	weekly 3 weeks and 1 week rest	weekly 3 weeks and 1 week rest	weekly 4 weeks and 2 weeks rest	q. 3 weeks
No. of pts	41	15	44	32
Male/female	33/8	12/3	30/14	28/4
Age median (range)	62 (40-74)	63 (38-76)	60 (45-78)	55 (43-72)
PS (ECOG)				
0-1/2	28/13	6/9	5/4/14/11/8 *	NR
Prior therapy				
Yes/no	33/8	15/0	44/0	32/0
OR (untreated)(%)	50			
OR (pretreated)(%)	33.3	47	16	16
MST (months)	NR	6.1	4.8	4.0
Major toxicity	Leukopenia Diarrhea	Leukopenia anemia Nausea/vomiting Pulmonary toxicity Diarrhea	diarrhea neutropenia vomiting	neutropenia diarrhea nausea/vomiting

No. of pts, number of patients, PS, performance status, ECOG, eastern cooperative oncology group, *, Karnofsky performance status 60/70/80/90/100, OR, overall response rate, MST, median survival time

Table 5. Irinotecan monotherapy in previously treated small cell lung cancer

Total number of patients	118
Response	
Complete response	2
Partial response	26
Overall response rate	17.6% (95% CI: 10.1-25.5)
Overall survival	4.0-6.1 months

既治療例に対する報告である。奏効率で 16% ~ 47% , MST は 4.0 ~ 6.1 カ月であった。週 1 回 100 ~ 125 mg/m² 投与法と 3 週 1 回 350 mg/m² の投与法の毒性を比較すると好中球減少, 下痢ともに 3 週毎の方が強いようである。好中球減少 grade 3/4; 58% vs 20 ~ 26% , 下痢 grade 3/4; 37% vs 7 ~ 27% であった。既治療例に対する単剤のイリノテカンの成績のまとめを Table 5 に示す。Sensitive relapse case と refractory case についての検討は DeVore ら¹⁶ においてのみ報告されている。それぞれの症例数, 奏効率, MST は, 17 例/27 例, 35.3%/3.7% , 5.9 カ月/2.8 カ月で, 少数例の検討ではあるが refractory case に対する感受性は低い。しかし, 小細胞肺癌の 2nd line の治療としては単剤でも有効なものと考えられ今後さらに検討される必要がある。

考 察

イリノテカンの現在の使用は主に大腸癌を中心に展開されており肺癌での使用はまだ少ない。そのような中で肺癌に対する臨床試験は日本が先進的な役割を果たしてきた。特に, Noda ら¹⁸ が報告した JCOG study の進展型小細胞肺癌に対するイリノテカン + シスプラチンはこれまで標準的治療とされたエトポシド + シスプラチンに対し有意に生存期間を延長することを示したもので画期的な仕事であった。非小細胞肺癌においてもイリノテカン + シスプラチンは, タキサン, ゲムシタピン, ビノレルビンと共に一つの有効な first line の化学療法となっている。

一方, イリノテカン単剤の治療はプラチナや他の新規抗癌剤との併用療法の前段階として既に 90 年代に多くの臨床研究がなされ今回その結果を報告した。進行非小細胞肺癌に対するイリノテカン単剤による治療は Negoro ら¹² の検討によってビンデシン + シスプラチンに劣るものではないことが示された (MST; 46.0 週 vs 45.6 週, $p = 0.089$) が, 現在の標準的治療はプラチナを含む新規抗癌剤との 2 剤併用療法である。中井らの検討によれば既治療の進行非小細胞肺癌の対しイリノテカン単剤の治療が 13.6% の奏効率を示している⁹。これは, 現在の 2nd line の標準的治療であるドセタキセルが奏効率で 6 ~ 7% 程度である^{19,20} から, 今後さらに 2nd line の治療法として検討されるべきであろう。また, 単剤で未治療非

小細胞肺癌に対し24.6%の奏効率と6.2~10.8カ月のMSTを示していることから、高齢者やPS2を対象とした治療が臨床試験として検討されてもよいと思われる。その場合には特に下痢に対する注意が必要で1回投与量の減量やpharmacogenomicsなどを用いての患者選択が考慮されるべきであろう。小細胞肺癌に対する2nd lineとしてのイリノテカン単剤療法は従来の報告に比較して遜色なくさらに検討する必要があると思われる。

REFERENCES

1. Taguchi T, Wakui A, Hasegawa K, et al. Phase I clinical study of CPT-11. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1990;17:115-120.
2. Abigeres D, Chabot GG, Armand J-P, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analogue irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13:210-221.
3. Rowinsky EK, Grochow LB, Ettinger DS, et al. Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10[4(1-iperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (CPT-11) administered as a ninety-minute infusion every 3 weeks. *Cancer Res*. 1994;54:427-436.
4. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, et al. Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:1164-1168.
5. Rothenberg M, Kuhn J, Burris III H, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol*. 1993;11:2194-2204.
6. de Forni M, Bugat R, Chabot GG, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the camptothecin derivative irinotecan, administered on a weekly schedule in cancer patients. *Cancer Res*. 1994;54:4347-4354.
7. Ohe Y, Sasaki Y, Shinkai T, et al. Phase I study and pharmacokinetics of CPT-11 with 5-day continuous infusion. *J Natl Cancer Inst*. 1991;84:972-974.
8. Catimel G, Chabot GG, Guastalla JP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 1995;6:133-140.
9. 中井祐之, 福岡正博, 古瀬清行, 他. 原発性肺癌に対するCPT-11の前期第II相臨床試験. 癌と化学療法. 1991;18:607-612.
10. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10:210-221.
11. Baker L, Khan R, Lynch T, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16:461a.
12. Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. Randomized phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;88:335-341.
13. Douillard JY, Ibrahim N, Riviere A, et al. A phase II study of CPT-11 in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1995;14:365a.
14. 根来俊一, 福岡正博, 仁井谷久暢, 他. カンプトテシン誘導体CPT-11の原発性肺癌に対する後期第II相臨床試験. 癌と化学療法. 1991;18:1013-1019.
15. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: A new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10:1225-1229.
16. DeVore RF, Blanke CD, Denham CA, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:451a (abstract 1736)
17. Le Chevalier T, Ibrahim N, Chomy P, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) progressing after initial response to first-line chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16:xx (abstract 1617)
18. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2002;346:85-71.
19. Fossella FV, Lee JS, Shin DM, et al. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:645-651.
20. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-2103.