

肺小細胞がんにおける塩酸イリノテカンの位置づけ

野田和正¹

要旨 イリノテカンは小細胞肺癌に対し単剤でもシスプラチンとの併用でもきわめて有効である。JCOG では進展型小細胞肺癌に対し、イリノテカン+シスプラチンを4週ごとに4コース投与するIP療法是エトポシド+シスプラチンを3週毎に4コース投与するEP療法を比較し、IP療法で有意に生存が改善した。今回のEP療法の結果はこれまでの多くの報告と遜色ないものであった。EP療法では骨髄抑制が有意に多かったのに比べて、IP療法では重篤な下痢が有意に多く、特に治療の最初のコースに多く見られた。このIP療法ではイリノテカンの第8日目または15日目投与が1/3の例でスキップされており、これがイリノテカンのdose-intensityを低下させていた。しかしそれでもなお、IP療法のPS良好の進展型小細胞肺癌に対する新たな標準的治療となり得ると考えられる。今回の結果を確認するために欧米で3つの第III相試験が行われている。イリノテカンの重篤な毒性を回避するためには、*UGT1A1*の遺伝子多型を測定することにより、イリノテカンのtailor-made治療が可能となろう。(肺癌. 2003;43:844-849)

索引用語 イリノテカン, シスプラチン, エトポシド, 小細胞肺癌, *UGT1A1* 遺伝子多型

Kazumasa Noda¹

ABSTRACT Irinotecan hydrochloride is highly active in the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) both in single use and combination with cisplatin. The arm of irinotecan plus cisplatin (IP) every 4 weeks for 4 cycles has significantly better survival for extensive-disease SCLC compared with the arm of etoposide and cisplatin (EP) every 3 weeks for 4 cycles, which was very representative and fine between previously reported results, without any difference of treatment compliance in either arm. Significantly more myelosuppression was observed in the IP arm, but on the contrary, significantly severe diarrhea was observed in the IP arm, especially in the initial courses of the regimen. In the arm, approximately one third of patients skipped the administration of irinotecan on day 8 and/or day 15, which was subsequently related to less dose intensity. Even though, irinotecan plus cisplatin every four weeks is considered to be a new standard treatment regimen against extensive-disease SCLC with good PS. Another phase III study has been conducted to reconfirm the result. It may also be possible for tailor-made therapy including irinotecan administration by meaning *UGT1A1* polymorphism, to avoid severe toxicities. (JLCC. 2003;43:844-849)

KEY WORDS Irinotecan, Cisplatin, Etoposide, Small-cell lung cancer, *UGT1A1* polymorphism

小細胞肺癌に対する化学療法の動向

小細胞肺癌の標準的治療はここ20年で徐々に予後の改善が見られてきたが、進展型に関しては従来のエトポシド+シスプラチン(EP)療法を凌駕するような結果は得られず、中間生存期間は9カ月を超える程度であり、いまだ満足すべきものではなかった。Chuteらは小細胞肺癌の化学療法についてのメタアナリシスを行い、ここ20~30年間では中間生存期間の延長が徐々に見られても、長期予後の改善は不十分であるとしている¹。した

がって新たな抗がん剤が待ち望まれていた。

塩酸イリノテカンの第I相・第II相試験

最近、肺癌に対していくつかの有効な新薬が開発され、そのうちイリノテカンは本邦で開発されたトポイソメラーゼI阻害剤であり、単剤での第I相・第II相試験において、非小細胞肺癌²や小細胞肺癌³に対する腫瘍縮小効果が従来の化学療法剤に比べてきわめて良好であることがわかった。さらにイリノテカンとシスプラチンを併用することにより(IP療法)、in vitroでもin

¹ 神奈川県立がんセンター呼吸器科。
別刷請求先：野田和正，〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2。
Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center.

vivoでも優れた効果が得られることがわかり、⁴併用化学療法のレジメンにイリノテカンを取り入れた試験が行われた。⁵⁻⁷その結果、非小細胞肺癌においては腫瘍縮小効果が見られたことから、それをもとに第III相比較試験が実施され、これまで標準的とされていたレジメンとほぼ同等ないしはそれを上回る治療成績が報告された。⁸小細胞肺癌においても、第II相試験で奏効率(86%)だけでなく中間生存期間(13.2カ月)が、従来の標準的とされてきたEP療法やサイクロフォスファミド+ドキシソルピシン+ピンクリスチン(CAV)療法を凌駕する成績が示され、きわめて有望であることが示された。⁹

塩酸イリノテカンの小細胞肺癌における第III相試験(JCOG9511)

進展型小細胞肺癌に対する第III相試験が厚生労働省の研究班で構成された日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)の肺癌内科グループで実施された(JCOG9511)。¹⁰この臨床試験の目的はIP療法の効果が、これまでの標準的治療とされてきたEP療法の効果に比べて優れているかどうかを評価するものであった。対象は進展型の未治療小細胞肺癌で、測定可能病変があり、ECOG Performance Status 0~2で、70歳以下の、適切な臓器機能が保たれ、原則として文書で同意が得られた患者である。腫瘍評価項目は全生存率であり、副次的評価項目は全奏効率及びCR率、無再発生存率、再発率、毒性、QOLであった。当初の登録予定例数は230例(各群115例)とされたが、これはEP群における中間生存期間9カ月がIP群では13カ月に改善されると予測し(ハザード比0.69)、 α エラー5%、 β エラー20%、登録期間3年、追跡期間1.5年として算定されたものである。

IPレジメンではイリノテカン 60 mg/m²を1, 8, 15日目に、シスプラチン 60 mg/m²を1日目に投与し、これを4週間間隔で4コース施行することとした。EPレジメンではエトポシド 100 mg/m²を1~3日目の3日間、シスプラチン 80 mg/m²を1日目に投与し、これを3週間間隔で4コース施行することとした。両レジメンともに大量輸液と制吐剤の投与を行い、rhG-CSFは必要な場合には投与可能とした。登録患者は両群に無作為に割り付けられた。なお、進展型小細胞肺癌例において、治療によりCRあるいはそれに近い状態となった例では、その後の初再発部位として胸郭内の原発部位が最も多いことから、これらの症例に対しても胸部放射線照射が再発や予後に影響を与える可能性が考えられ、本試験ではこのような例を対象として、さらに胸部放射線を照射する群としない群とに無作為化割付けを行って、放射線治療の追加の有効性について探求的な比較も行うこととした。しかしながら、放射線照射の比較試験は登録数が少

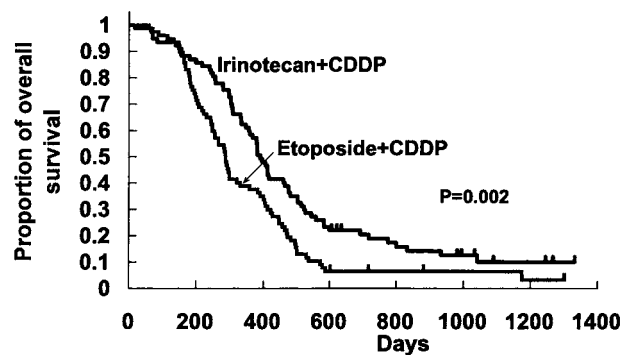


Figure 1. Overall survival curves of the JCOG9511 study

なく、途中で中止された。またQOL評価についても同時に行われたが、同様に登録例数が少なかったために、これも途中で中止となった。

この第III相比較試験では、中間解析を対象患者が半数および全数が登録された時点の2回行うことをあらかじめ規定していた。一般に比較試験ではランダム化しコントロールすることによって群間の比較可能性を確保することが重要である。そのためには中間解析を行うことによって、その安全性、科学性、倫理性を担保する必要がある。その手法としてLan-DeMets¹¹の α 消費関数を用いて中間解析を行い、中間解析時に少しずつ α を消費することによって試験全体としての α を厳守するものである。試験期間が長い場合には、試験の途中ですでに有意差が出ていたり、安全性や倫理性が保たれているかどうかを、確認する必要がある。本試験では1回目の中間解析の時点でかなりの差が認められ、2回目の解析を前倒して行ったところ、有意差が明らかとなったために試験の中止が勧告され、結果として、予定必要例数の三分の二が登録されたところで試験が中止となったものである。結果としては、患者背景因子には両群間で偏りはなく、対照群のEPレジメンにおける中間生存期間が9.4カ月であり、他の試験での成績と遜色ないものであったのに比較して、IPレジメンではそれがさらに12.8カ月と約40%も改善したことが示された(Figure 1, $p=0.01$)。無再発生存についても、IP群で有意に良好であった(Figure 2, $p=0.02$)。その差は全生存に比べると小さくなっており、これは後治療の影響が考えられるが、その詳細についてのデータを集積していないので考察できない。腫瘍縮小効果については、奏効率がEP群では67.5%であったのに対して、IP群では84.4%と有意に高かった($p=0.001$, Table 1)。

有害事象についてJCOG Toxicity Grade¹²に基づいて検討すると、両群ともに骨髄抑制が主なものであったが、grade 3/4の白血球減少や好中球減少、血小板減少は、EP

群において有意に多く出現し、IP 群では比較的少なかった (Table 2, 白血球減少 $p = 0.002$, 好中球減少 $p < 0.001$, 血小板減少 $P = 0.002$).

非小細胞肺癌における第 III 相試験においてモイリノテカンを含む治療群で骨髄抑制が軽度であったことが示されており、興味深い事実である。一方、下痢は EP 群ではほとんどみられず、IP 群では grade 3/4 の重篤なものが有意に多く出現し ($p < 0.001$), grade 1/2 のものも多く見られた。下痢はイリノテカンにおける不可避的な毒性であるが、本臨床試験では対象例の Performance Status は 0~1 が大多数であったものの、それでも grade 3/4 の下痢の出現頻度が高く、本レジメンを施行するには注意を要する点である。治療関連死が 4 例あり、IP 群で 3 例に見られた。好中球減少に伴う感染による死亡が 2 例と、背景に化学療法による遷延性白血球減少と血小板減少を伴う例での転移巣からの出血による死亡が 1 例であった。感染による死亡の 1 例は、1 コース目の第 8 日目に grade 1 の下痢があったにもかかわらずイリノ

テカンが投与され、その数日後に grade 4 の下痢と好中球減少に伴う感染からの敗血症により死亡したものである。このような下痢と好中球減少の併存による治療関連死は第 I 相や第 II 相試験においても見られており、イリノテカンの投与に際しては特に便通の状況には十分に注意を払い、投与の可否を決定すべきである。この他の有害事象については特に問題となるものはなかった。

毒性による投与減量・中止規準を設けたが、予定投与量に対する実際投与量の割合をみると、IP 群では投与制限毒性としての骨髄抑制が相対的に少ないものの、下痢などによるスキップが多くなり、8 日目や 15 日目のイリノテカンの非投与例が多くなったが (80.4%), シスプラチンの投与減量は少なかった (95.3%)。一方、EP 群ではレジメン上では 3 日目までにシスプラチンとエトポシドの投与予定量の全量が投与されることになり、それにより生じた骨髄抑制のために、次コース以降でのシスプラチンとエトポシドの投与量減量が必要となり、結果としてシスプラチンとエトポシドの実際投与量の割合が小さくなっていった (それぞれ 84.6%, 83.9%)。

IP 療法において有意な生存延長を示した今回の試験の結果を確認する目的で、欧米において 3 つの比較試験が進行中である (Table 3)。Pharmacia-sponsored study は登録が終了して、毒性などについては 2003 年の ASCO 総会で発表された¹³ 米国でのもう一つの SWOG study と欧州の Aventis-sponsored study は進行中である。これらの結果が待たれる。

限局型小細胞肺癌における塩酸イリノテカンの位置づけ

限局型小細胞肺癌においても、イリノテカンを取り入れた治療法が検討されてきたが、非小細胞肺癌におけるシスプラチン + イリノテカンと同時放射線照射では

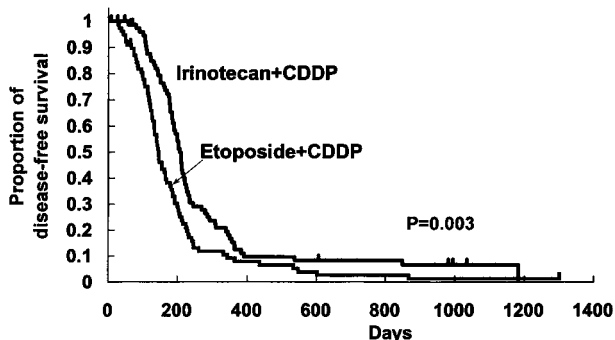


Figure 2. Disease-free survival curves of the JCOG 9511 study

Table 1. Response and survival of JCOG9511

	IP arm (N = 75)			EP arm (N = 77)		
	No.	%	95% CI*	No.	%	95% CI*
Response						
CR	2	2.7	0.3-9.3	7	9.1	3.7-17.8
PR	62	80.5		45	58.4	
ORR	64	83.1 †	75.3-92.4	52	67.5	55.9-77.8
NC	2	2.6		16	20.8	
PD	4	5.2		9	11.7	
NE	5	6.5		0	0	
Survival time	month			month		
median		12.8 ‡	11.7-15.2		9.4	8.1-10.8
Survival rate	%			%		
1 year		58.4	47.4-69.4		37.7	26.8-48.5
2 year		19.5	10.6-28.3		5.2	0.2-10.2

*: 95% Confidence Interval †: $p = 0.02$ ‡: $p = 0.002$

Table 2. Toxicity profile of JCOG9511

JCOG grade	IP arm						EP arm					
	G1	G2	G3	G4	G3/4	G4	G1	G2	G3	G4	G3/4	G4
Adverse events	No. of pts.			% of pts.			No. of pts.			% of pts.		
Leukopenia	16	38	17	3	27	4	5	30	35	5	52 ‡	7
Neutropenia	8	17	30	19	65	25	0	5	21	50	92 †	65
Thrombopenia	6	9	1	3	5	4	19	13	14	0	18	0
Anemia	10	38	20		27		9	43	23		30	
Diarrhea	19	21	8	4	16 †	5	8	5	0	0	0	0
Vomiting	26	28	10		13		36	23	5		7	
Infection	17	9	3	1 *	5	1	23	9	1	2	4	3
PaO2	20	5	1	1	5	3	27	9	2	1	6	2
AST/ALT	30	7	3	0	4	0	28	6	2	1	4	1
Fever	12	17	1	0	1	0	14	16	2	0	3	0
Bilirubin		16	0	0	0	0		20	0	0	0	0
Creatinine	15	4	0	0	0	0	16	5	0	0	0	0
Neuropathy	4	0	0		0		10	1	0		0	

*: Treatment-related death †: $p < 0.001$ ‡: $p = 0.002$

Table 3 Other phase III study of irinotecan for ED-SCLC

	Pharmacia study (USA, Canada, Australia)	SWOG study (USA)	Aventis study (Europe)
Irinotecan	65 mg/m ² ; d1, 8	60 mg/m ² ; d1, 8, 15	80 mg/m ² ; d1 8
CDDP	30 mg/m ² ; d1, 8 q3w	60 mg/m ² ; d1 q4w	80 mg/m ² ; d1 q3w
Etoposide	120 mg/m ² ; d1-3	100 mg/m ² ; d1-3	100 mg/m ² ; d1-3
CDDP	60 mg/m ² ; d1 q3w	80 mg/m ² ; d1 q3w	60 mg/m ² ; d1 q3w
	accrual	ongoing	(ongoing)

Table 4. *UGT1A1* polymorphism and toxicity of irinotecan

Toxicity	<i>UGT1A1</i> * 28 polymorphism			Results
Ando Y, et al. ¹⁶⁾ Subject: NSCL, SCLC, Colorectal ca. Retrospective study	Toxicities + *	14/26 (54%)	8/26 (31%)	4/26 (15%)
	Toxicities -	79/92 (86%)	10/92 (11%)	3/92 (3%)
	No. of toxicities/ polymorphism	14/93 (15%)	8/18 (44%)	4/7 (57%)
	* Severe toxicities: G4 Leukopenia and/or G3 Diarrhea			
Innocenti F, et al. ¹⁷⁾ Subject: Colorectal ca. Prospective study	G4 Neutropenia/ polymorphism	6/6 0/28 (0%)	6/7 2/24 (8%)	7/7 3/6 (50%)
				7/7 ∞ G4 Neutropenia, SN-38

肺毒性などの副作用が出現しやすく,¹⁴ 実現性は少なかった。JCOG では、限局型小細胞肺癌に対して、シスプラチン + エトポシドに放射線照射を同時に加える方法

と逐次的に加える方法を比較する第 III 相試験を行い、同時照射が生存に寄与するということを示した。¹⁵ そこで、シスプラチン + エトポシドの 1 コース目には放射線照射

を同時併用し、2 コース目以降の化学療法をシスプラチン+エトポシドかシスプラチン+イリノテカンを比較する第 III 相試験が JCOG で進行中である(JCOG0202MF)。**UGT1A1 遺伝子多型について**

イリノテカンの主な副作用である骨髄抑制や下痢などの毒性のうち、重篤なものの出現についてはイリノテカンの活性代謝産物である SN-38 を抱合解毒する酵素 UDP-glucuronosyltransferase 1A1(UGT1A1)の酵素活性の強弱が有意に関連するということが、UGT1A1 の遺伝子多型を用いた研究から最近明らかになった (Table 4)。^{16,17}

Ando らは¹⁶ イリノテカンを含む化学療法を施行された悪性疾患患者において、イリノテカンの重篤な毒性 (Grade 4 の好中球減少, Grade 3 の下痢) と UGT1A1 の遺伝子多型のうち UGT1A1* 28 (UGT1A1 の TATA box の繰り返しが通常 6 個であるのが 7 個である遺伝子多型, -/-, -/+, +/+ または 6/6, 6/7, 7/7 のうち, + または 7 を含む) の出現とを retrospective に検討して、UGT1A1* 28 遺伝子多型が一つ以上あると (-/+, +/+), その毒性が多く出現していたことを報告した。さらに Innocenti らは,¹⁷ 直腸・結腸がん患者におけるイリノテカンによる化学療法施行例について prospective に検討し、Grade 4 の好中球減少と UGT1A1* 28 の少数ホモ型 (7/7) の出現が関連することを報告した。現在進行中の SWOG study においても毒性と UGT1A1 の遺伝子多型が検討されているということである。

これらのことから、今後イリノテカンの投与に際しては、この酵素の遺伝子多型を検索することにより、イリノテカンによる重篤な毒性の出現頻度の高い症例を抽出することができ、そのような例においてはイリノテカンの投与量の減量や中止が必要であるということで、治療の安全性向上を図ることができると考えられる。

今後の方向性

進展型小細胞肺癌患者を対象としてイリノテカンとシスプラチンを併用することにより、従来の治療法を大きく凌駕する生存の向上が得られ、また骨髄抑制が少ないことから、今後の本疾患の治療においてイリノテカンは不可欠であることが示され、本疾患における標準的治療法が置き換えられる可能性がある。現在行われている三つの臨床試験の結果を踏まえた上で、21 世紀初頭における小細胞肺癌に対する標準的治療となることが期待される。

REFERENCES

1. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Perceptible progress. *J Clin Oncol.* 1999;17:1794-1801.
2. 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;10:16-20.
3. 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.
4. Kudoh S, Takada M, Masuda N, et al. Enhanced antitumor efficacy of a combination of CPT-11, a new derivative of camptothecin, and cisplatin against human lung tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res.* 1993;84:203-207.
5. Masuda M, Fukuoka M, Kudoh S, et al. Phase I and pharmacologic study of irinotecan in combination with cisplatin for advanced lung cancer. *Br J Cancer.* 1993;68:777-782.
6. Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al. CPT-11 in combination with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:1775-1780.
7. Masuda N, Fukuoka M, Kudoh S, et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor support for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:90-96.
8. Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. for the CPT-11 Lung Cancer Study Group West. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *British J Cancer.* 2003;88:335-341.
9. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:1068-1074.
10. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:85-91.
11. DeMets DL, Lan KKG. Interim analysis: The alpha spending function approach. *Stat in Med.* 1994;13:1341-1352.
12. Tobinai K, A Kohno, Y Shimada, et al. Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol.* 1993;23:250-257.
13. Sandler A, Langer C, Bun PA, et al. Interim safety analysis of irinotecan and cisplatin combination chemotherapy for previously untreated extensive small cell lung cancer. *Proc ASCO.* 2003;22:631 [abstract # 2537]
14. Yokoyama A, Kurita Y, Saijo N, et al. Dose-finding study of irinotecan and cisplatin plus concurrent radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *British J Cancer.* 1998;78:257-62.
15. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, JCOG-Lung Cancer Study Group. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002;20:3054-60.
16. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000;60:6921-

6926.
17 . Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. UGT1A1 *28 polymorphism is a predictor of neutropenia in irinotecan chemotherapy. *Proc ASCO*. 2003;22:124 [abstract #495]