

## High risk 小細胞肺癌に対する 塩酸アムルピシン (カルセド®) 単剤使用経験

山本倫子<sup>1</sup>・矢那瀬信雄<sup>1</sup>・矢内原智子<sup>1</sup>・小野田清香<sup>1</sup>・  
石井佳緒里<sup>1</sup>・羽切慎太郎<sup>1</sup>・龍華慎一郎<sup>1</sup>・  
和田真由子<sup>1</sup>・加藤恵美<sup>1</sup>・益田典幸<sup>1</sup>

**要旨** **目的**．プラチナ製剤併用療法の施行が困難あるいは適切でない high risk の小細胞肺癌を対象に塩酸アムルピシンの抗腫瘍効果と毒性について検討する．**方法**．対象は高齢，PS 不良あるいは合併症等のためプラチナ製剤併用療法の施行が困難と判断された小細胞肺癌症例および既に 2 レジメン以上の化学療法が施行された小細胞肺癌症例．塩酸アムルピシン 40 mg/m<sup>2</sup> (もしくは 35 mg/m<sup>2</sup>) を 3 日間連日静脈内に投与，3 週間を 1 コースとして 2 コース以上投与とし，その抗腫瘍効果および毒性を評価する．**結果**．2003 年 2 月から 2004 年 7 月まで，21 例に塩酸アムルピシン治療が施行された．21 例中 6 例は初回投与量を 35 mg/m<sup>2</sup> に減量した．年齢中央値は 71 歳 (51～80) で，化学療法未治療例が 7 例，既治療例が 14 例であった．未治療例の奏効率は 71%，生存期間中央値は 9.4 ヶ月で，既治療例では各々 14%，6.0 ヶ月であった．毒性面ではグレード 3 以上の血液毒性が高頻度に認められたが，非血液毒性は比較的軽度であった．**結論**．プラチナ製剤併用療法の施行が困難あるいは適切でない high risk の小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシン単剤療法は，高い奏効率と予後改善が期待され，今後さらに検討すべき有用な治療法と考えられた．(肺癌，2005；45:329-333)

**索引用語** 小細胞肺癌，化学療法，塩酸アムルピシン

## Amrubicin (Calsed®) Monotherapy for Patients With Small-Cell Lung Cancer: Study in Cases Unfit for Combination Chemotherapy

Michiko Yamamoto<sup>1</sup>; Nobuo Yanase<sup>1</sup>; Tomoko Yanaihar<sup>1</sup>; Sayaka Onoda<sup>1</sup>;  
Kaori Ishii<sup>1</sup>; Shintaro Hagiri<sup>1</sup>; Shinichiro Ryuge<sup>1</sup>;  
Mayuko Wada<sup>1</sup>; Emi Kato<sup>1</sup>; Noriyuki Masuda<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** Antitumor efficacy and safety of amrubicin were assessed in patients with small-cell lung cancer unfit for combination chemotherapy. **Patients and Methods.** The study population consisted of patients with small-cell lung cancer for whom platinum-based chemotherapy was difficult due to old age, poor performance status or complications, plus patients who had undergone 2 or more regimens of chemotherapy. Amrubicin was intravenously administered at 40 mg/m<sup>2</sup> (or 35 mg/m<sup>2</sup>) for 3 consecutive days. After a 3-week course was repeated 2 or more times, antitumor effect and toxicity were evaluated. **Results.** Between February 2003 and July 2004, 21 patients were treated with amrubicin. In 6 out of 21 patients, the initial dose was reduced to 35 mg/m<sup>2</sup>. Median age was 71 (range: 51-80) years.

<sup>1</sup>北里大学医学部呼吸器内科学．  
別刷請求先：山本倫子，北里大学医学部呼吸器内科学，〒228-8555 相模原市北里 1-15-1 (e-mail: kokyuki@kitasato-u.ac.jp)．

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kitasato University School of Medicine, Japan.

Reprints: Michiko Yamamoto, Department of Respiratory Medi-

cine, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan (e-mail: kokyuki@kitasato-u.ac.jp)

Received March 15, 2005; accepted May 31, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Prior chemotherapy had not been performed in 7 patients but had been performed in 14 patients. Response rate was 71% in those without prior chemotherapy and 14% in those with prior chemotherapy. Median survival time was 9.4 months and 6.0 months, respectively. Hematological toxicity was common and relatively severe, whereas non-hematological toxicity was relatively mild. **Conclusion.** Due to its potential high response rate and better prognosis, amrubicin monotherapy is considered useful for patients with small-cell lung cancer unfit for combination chemotherapy. Further investigation of this agent is warranted ( *JJLC*. 2005;45:329-333 )

**KEY WORDS** Small-cell lung cancer, Chemotherapy, Amrubicin

## はじめに

小細胞肺癌は化学療法および放射線療法に対し高い感受性を示し、その治療の中心は化学療法単独あるいは化学療法と放射線療法の併用である。現在本邦では、限局型に対してはシスプラチン・エトポシド療法と胸部放射線療法との併用療法が、進展型に対してはシスプラチン・イリノテカン療法が標準療法として広く使用されている。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) が行った第 III 相試験の結果では、限局型の生存期間中央値 (MST) は 19.5 ~ 27.2 ヶ月<sup>1</sup>、進展型の MST は 9.4 ~ 12.8 ヶ月と報告されている<sup>2</sup>。標準療法とされるこれら併用療法は、高齢者、performance status (PS) 不良者あるいは治療上問題となる合併症のある患者を除外した臨床試験で確立されたものである。従って、全身状態の良い選択された患者を対象とした治療法であり、高齢者、PS 不良者あるいは合併症を持つ患者に対しては、毒性面での忍容性に問題があり、その施行が困難と判断されるケースが少なくない。また、小細胞肺癌の再発例では、標準療法が確立されておらず、併用療法を施行する意義は明確ではない。

塩酸アムルピシンは全合成の新規アントラサイクリン系薬剤で、非小細胞肺癌・小細胞肺癌の効能効果で 2002 年 4 月に承認された。未治療の進展型小細胞肺癌を対象として行われた第 II 相試験では、奏効率 76%、MST 11.7 ヶ月と標準療法に匹敵する成績を示した<sup>3</sup>。また、シスプラチンとの併用第 II 相試験でも、奏効率 88%、MST 12.8 ヶ月と良好な成績を示した<sup>4</sup>。毒性面では、血液毒性が強いものの、単剤では非血液毒性が比較的軽度で、グレード 3 以上は食欲不振 (9.1%) 等であった<sup>3</sup>。

今回我々は、塩酸アムルピシンの小細胞肺癌に対する高い抗腫瘍効果、比較的軽度の自他覚的副作用および投与時の処置の簡便さに注目し、プラチナ製剤併用療法の施行が困難あるいは適切でないと判断された high risk の小細胞肺癌を対象に、塩酸アムルピシン単剤療法の抗腫瘍効果および毒性について検討を行った。なお、塩酸アムルピシンの用法用量は 45 mg/m<sup>2</sup> (3 日間連日静脈内投与) であるが、未治療進展型小細胞肺癌の第 II 相治

験においてグレード 4 の好中球減少が 42% 認められている<sup>3</sup>。そこで、本検討では対象症例の全身状態を勘案し、原則 40 mg/m<sup>2</sup> とした。

## 対象と方法

以下の基準を満たす小細胞肺癌患者を対象とした。①組織診あるいは細胞診により小細胞肺癌と診断されている、②年齢が 20 歳以上、③塩酸アムルピシン治療歴がない、④以下のいずれかに該当する 1) 76 歳以上、2) PS 3-4、3) プラチナ製剤併用療法の施行が困難と判断される合併症を有する、4) 化学療法治療歴が 2 レジメン以上、⑤白血球 > 3000/mm<sup>3</sup>、⑥測定可能病変を有する、⑦文書同意が得られている。

塩酸アムルピシンは 40 mg/m<sup>2</sup>/日 (もしくは PS、年齢、合併症等を総合的に判断し初回より 35 mg/m<sup>2</sup>/日) を 3 日連日静脈内に投与した。静脈内投与は側管より 5 分間かけてゆっくり投与した。3 週間を 1 コースとし、2 コース以上投与とした。なお、以下の事象が認められた場合は次コース投与量を 5 mg/m<sup>2</sup>/日減量とした。① 4 日以上続くグレード 4 の好中球減少、② 発熱性好中球減少、③ グレード 3 以上の血小板減少。G-CSF は、好中球減少がグレード 3 (< 1000/mm<sup>3</sup>) となった場合は回復するまで

**Table 1.** Characteristics of Patients (n = 21)

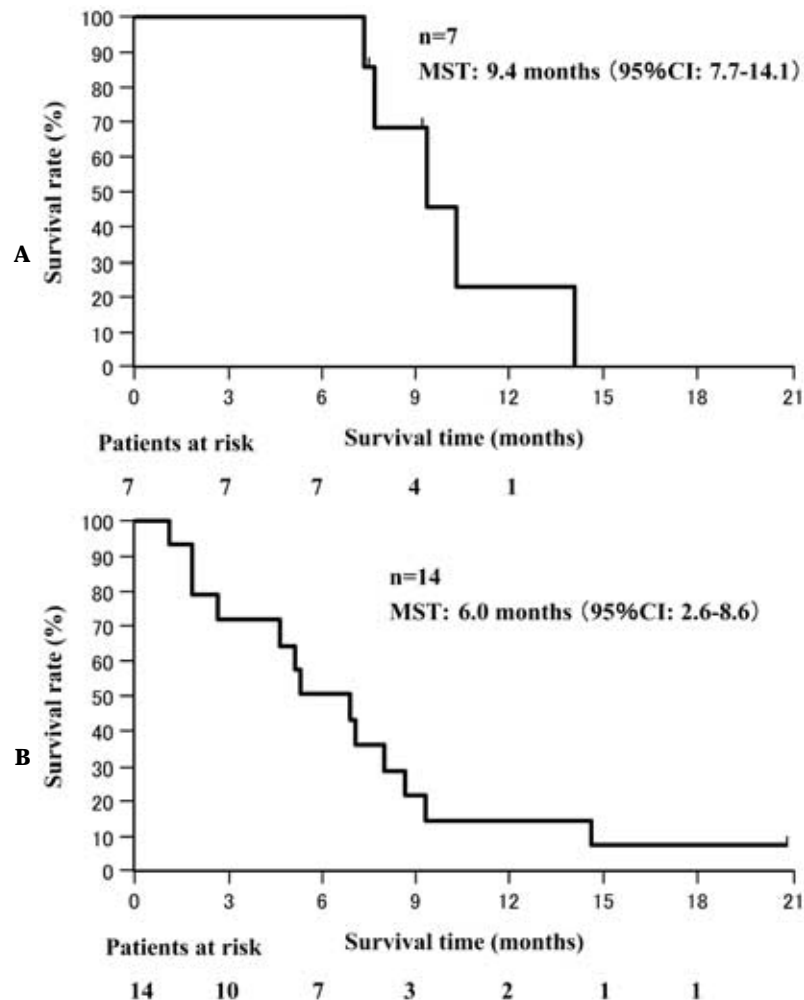
Gender	Male/Female	18/3
Age (yrs)	51-70	10
	71-75	6
	76-80	5
	Median	71
ECOG PS	0/1/2/3/4	8/4/5/3/1
Stage	LD/ED	5/16
Prior therapy		
Chemotherapy	0/1/2/3	7/7/6/1
Thoracic RT	- / +	16/5
PCI	- / +	18/3

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LD, limited disease; ED, extensive disease; RT, radiotherapy; PCI, prophylactic cranial irradiation.

**Table 2.** Response Rates

Prior chemotherapy	n	CR	PR	SD	PD	NE	Response rate (95%CI)
( - )	7	0	5	0	1	1	71% (29-96%)
( + )	14	0	2	4	3	5	14% (2-43%)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluated; 95%CI, 95% confidence interval



**Figure 1 . A .** Overall survival of patients without prior chemotherapy.  
**B .** Overall survival of patients with prior chemotherapy.  
MST, median survival time; 95% CI, 95% confidence interval.

投与することとし、グレード0～2時点での予防投与は治療医の判断に任せた。抗腫瘍効果の判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に準拠して行った<sup>5</sup>。毒性のグレード判定は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 に従って行った。生存期間は塩酸アムルビシン投与開始日を起点とし、Kaplan-Meier 法より生存曲線を求めた。

## 結果

2003年2月から2004年7月まで、21例に塩酸アムルビシン治療が施行された。21例の背景を Table 1 に示した。男性18例、女性3例、年齢中央値71歳(51～80)で76歳以上は5例、PS 0-1が12例、PS 2が5例、PS 3-4が4例であった。化学療法治療歴は未治療、1レジメン、

**Table 3.** Hematological Toxicity in Patients (n = 21)

	Grade 2	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Hemoglobin	10	9 (43)	0
Leukopenia	7	8 (38)	6 (29)
Grade 4 for 4 days			2 (10)
Neutropenia	5	3 (14)	11 (52)
Grade 4 for 4 days			5 (24)
Thrombocytopenia	7	6 (29)	0

2~3 レジメンが各々 7 例で、治療歴のある 14 例の再発形式は sensitive ケースが 5 例、refractory ケースが 9 例であった。既治療 14 例の初回治療レジメンは、カルボプラチン・エトポシド併用が 6 例（うち胸部放射線併用 2 例）、シスプラチン・エトポシド併用が 2 例（うち胸部放射線併用 1 例）、シスプラチン・イリノテカン併用が 5 例、シスプラチン・エトポシド・胸部放射線併用後シスプラチン・イリノテカン併用が 1 例であった。11 例にイリノテカンの前治療歴があった。併用療法の施行が困難と判断された合併症を有する症例は 11 例で、合併症の内訳は脳梗塞（4 例）、肺臓炎（3 例）、肝機能障害（3 例）および慢性腎不全（1 例）であった。

塩酸アムルピシンは 40 mg/m<sup>2</sup> 投与を原則としたが、21 例中 6 例は全身状態を勘案し、初回投与量を 35 mg/m<sup>2</sup> とした。40 mg/m<sup>2</sup> 投与 15 例の投与コース数中央値は 4 (1~6)、35 mg/m<sup>2</sup> 投与 6 例の投与コース数中央値は 2.5 (1~4) で、計画通りに 2 コース以上投与できた症例は 15 例 (71%) であった。2 例は毒性（血液毒性、薬疹）のため、4 例は効果が認められず 2 コース目に移行できなかった。前化学療法歴別の投与コース数中央値は、未治療例で 4 (1~4)、既治療例で 2.5 (1~6) であった。

抗腫瘍効果は、化学療法未治療例では partial response (PR) が 5 例認められ、奏効率 71% (95% 信頼区間 29~96%)、既治療例では sensitive ケース、refractory ケースで各 1 例 PR が認められ、奏効率 14% (95% 信頼区間 2~43%) であった (Table 2)。2 コース目に移行できなかった 6 症例中 1 例は PD、5 例は NE であった。MST は、未治療例で 9.4 カ月 (95% 信頼区間 7.7~14.1 カ月)、既治療例で 6.0 カ月 (95% 信頼区間 2.6~8.6 カ月) であった (Figure 1)。

毒性面では、グレード 3 以上の血液毒性が高頻度に認められた。グレード 4 の白血球減少が 29%、好中球減少が 52% 認められ、また、グレード 3 の血小板減少が 29%、グレード 3 のヘモグロビン減少が 43% 認められた (Table 3)。グレード 4 の好中球減少と年齢、性別、PS、stage、骨髄浸潤、前治療（放射線療法、化学療法）の有無、各々について単因子解析を行ったが、統計学的に有

**Table 4.** Non-Hematological Toxicity in Patients (n = 21)

	Grade 2	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Anorexia	3	5 (24)	0
Constipation	4	3 (14)	0
Nausea	4	3 (14)	0
Stomatitis	4	0	0
Double vision	0	1 (5)	0
Pneumonitis	0	1 (5)	0
Bilirubin	2	1 (5)	0
AST	2	1 (5)	0
Alkaline phosphatase	1	1 (5)	0
Hypoalbuminemia	6	0	0
Hyponatremia	0	1 (5)	0
Hypokalemia	0	1 (5)	0
Hyperkalemia	3	0	0

意な差異は認められなかった。主な非血液毒性は消化管障害で、食欲不振、悪心、便秘等が認められ、グレード 3 の発現頻度は各々 24%、14%、14% であった (Table 4)。

## 考 察

今回、プラチナ製剤併用療法の施行が困難あるいは適切でないとは判断された症例、言い換えれば通常の臨床試験には登録できない high risk の症例を対象に、塩酸アムルピシン単剤療法の検討を行った。これらの症例に対する標準療法は現在のところ確立されていない。

未治療例の 7 例は、3 例が 76 歳以上で、PS 3、肝硬変合併例あるいは特発性肺線維症合併例であった。他 4 例のうち 3 例は脳梗塞既往例 (1 例 PS 3)、1 例は慢性腎不全例であった。80 歳 PS 3 症例および 78 歳肝硬変症例の 2 例は初回投与量を 35 mg/m<sup>2</sup> としたが (いずれも PR)、他の 5 例は 40 mg/m<sup>2</sup> とした (3 例 PR)。7 例中 2 例 (いずれも 40 mg/m<sup>2</sup> 投与例) が血液毒性のため減量を要したものの、安全性に特に大きな問題なく治療を施行することができた。未治療進展型小細胞肺癌の MST は、JCOG 試験 (70 歳以下、PS 0-2) では 9.4~12.8 カ月と報告されている<sup>2</sup> 70 歳以上を対象とした場合、標準療法は確立されていないが、カルボプラチン・エトポシド療法が行われることが多く、その MST は Matsui らの報告 (PS 0-3) では 8.6 カ月 (21 例)<sup>6</sup> Okamoto らの報告 (PS 0-2) では 10.1 カ月 (20 例) と報告されている<sup>7</sup>。今回検討された未治療例は症例数が 7 例 (進展型 6 例、限局型 1 例) と少ないものの、MST 9.4 カ月は症例の条件を考えると良好であり、高齢者あるいは high risk 症例を対象とした塩酸アムルピシンの今後の検討において、十分その効果に期待が持てる成績である。

既治療例の 14 例は、2 例が 76 歳以上 (PS 0-2)、2 例が PS 3 以上 (71~72 歳)、他 10 例中 4 例は間質性肺炎、放

射線肺臓炎，脳梗塞もしくは慢性肝炎合併例であった．初回投与量は 40 mg/m<sup>2</sup> が 10 例，35 mg/m<sup>2</sup> が 4 例で，9 例が 2 コース目に移行したが，4 例は血液毒性のため減量を要した（いずれも 40 mg/m<sup>2</sup> 投与例）．なお，1 コースで投与中止となったのは 5 例で，1 例は血液毒性（40 mg/m<sup>2</sup> 投与）のため，1 例は薬疹のため，他 3 例は PS 低下のため継続不可能であった．14 例中奏効例は 2 例のみであったが，これは，症例の状態に加え，前化学療法治療歴 2 レジメン以上が 7 例（50%），refractory ケースが 9 例（64%）という条件の厳しさが要因と考えられた．再発形式別の奏効率は sensitive ケースで 20%（1/5），refractory ケースで 11%（1/9）となる．欧米では，トポテカン単剤療法が小細胞肺癌セカンドラインの標準療法に位置付けられているが，その第 III 相試験 6 試験（計 631 例）のレビューでは，セカンドラインとしての奏効率は 16%，再発形式別では sensitive ケースで 20%，refractory ケースで 4% と報告されている．また，MST は各々 27.4 週，30.3 週，19.9 週と報告されている．今回得られた既治療例に対する奏効率は決して低いものではなく，また，MST 6.0 ヶ月という成績は症例の条件を考えるとむしろ良好と言える．

安全性面では，自他覚的副作用をはじめとする非血液毒性は比較的軽度であった．血液毒性に関しては，4 日以上持続するグレード 4 の好中球減少が 5 例（24%）認められたが，この点は症例の状態により初回投与量を減量（35 mg/m<sup>2</sup> 等）することで対処可能と考えられる．

PS 4 症例が 1 例あり，緩徐進行性痴呆と肝機能障害を合併していたが，塩酸アムルピシン 35 mg/m<sup>2</sup> 投与をセカンドライン治療として行った．グレード 3 の白血球減少，好中球減少，悪心および食欲不振が認められたが，減量することなく 3 コース施行し得た．投与後，腫瘍の縮小効果が認められたが，PS が不良のため胸部 CT を施行していないので評価不能と判定し，生存期間は 159 日であった．

21 例という少ない症例数での検討結果であるが，プラ

チナ製剤併用療法の施行が困難あるいは適切ではない high risk の小細胞肺癌に対し，塩酸アムルピシン単剤療法は予後改善が期待でき自他覚的副作用が少ない有用なレジメンと考えられた．

## REFERENCES

1. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. 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: 3054-3060.
2. 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.
3. Yana T, Negoro S, Takada Y, et al. Phase II study of amrubicin (SM-5887), a 9-amino-anthracycline, in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a West Japan Lung Cancer Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998; 17: 450a.
4. Ohe Y, Negoro S, Matsui K, et al. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16: 430-436.
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 205-216.
6. Matsui K, Masuda N, Fukuoka M, et al. Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1998; 77: 1961-1965.
7. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3540-3545.
8. von Pawel J, Ardizzoni A, Thatcher N, et al. The relationship between treatment-free interval (TFI) and outcomes to therapy in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC): a review of 631 patients treated with iv topotecan in 6 studies. *Lung Cancer*. 2003; 41(Suppl 2): S235.