

肺癌に対する新しい cytotoxic agents

上岡 博¹・前田忠士¹・青江啓介¹

要旨 本稿では、開発中の肺癌に対する cytotoxic agent のうち、葉酸代謝に関係する複数の酵素を阻害する新規代謝拮抗剤である pemetrexed と新規の anthracycline 系の薬剤である amrubicin の臨床試験の結果を概説した。Pemetrexed は既治療の非小細胞肺癌を対象とした大規模な比較試験において、現在の標準的治療法である docetaxel と同等の有効性を有し、かつ毒性が極めて軽微であることが報告された。現在本邦でも臨床試験が進行中であり、またプラチナ化合物あるいは非プラチナ化合物との併用療法の検討も行われている。一方、amrubicin は進展型の小細胞肺癌に対して、単剤で 76% と高い奏効率が報告され、cisplatin との 2 剤併用療法では、奏効率 87%、生存期間中央値 13.6 ヶ月と良好な成績が示され、現在 cisplatin + irinotecan の 2 剤併用療法との比較試験が計画されている。(肺癌・2005; 45:693-696)

索引用語 肺癌, 新規抗がん剤, Pemetrexed, Amrubicin

New Cytotoxic Agents for Lung Cancer

Hiroshi Ueoka¹; Tadashi Maeda¹; Keisuke Aoe¹

ABSTRACT Data on new cytotoxic agents, pemetrexed and amrubicin, for lung cancer were reviewed. Pemetrexed was equally effective and less toxic than docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer. A clinical study of pemetrexed is now ongoing in Japan. In a phase II study of amrubicin for extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC), the response rate was 76%. Since a combination of amrubicin and cisplatin was highly effective for ED-SCLC, a randomized study comparing this combination with irinotecan plus cisplatin is planned. (JLJC. 2005;45:693-696)

KEY WORDS Lung cancer, Cytotoxic agent, Pemetrexed, Amrubicin

はじめに

肺癌に対する新規抗がん剤の開発は、1990 年代に irinotecan, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine などの有望な薬剤が臨床に導入されて以後、cytotoxic agent の開発は停滞しており、2000 年以後は gefitinib などの分子標的治療薬のみが注目を集めているように思われるが、最近有望な cytotoxic agent もいくつか開発されているので代表的な薬剤を紹介する。

開発中の新規薬剤

Table 1 に開発中の有望な薬剤を示す。Tubulin をター

ゲットにした薬剤のなかでは、taxane と同じく微小管の安定化作用を有する epothilone が注目されており、その中では BMS-274550 の非小細胞肺癌に対する成績が報告されている。まず 50 mg/m² の 3 週毎の投与で実施された第 II 相試験で 18% の奏効率が示されたが、神経毒性が強く、その後に行われた 32 mg/m² 単回投与と 6 mg/m² の 5 日間連日投与の比較第 II 相試験では奏効率がいずれも 10% 以下にとどまっていた。次にカンプトテシンの誘導体としては、進行非小細胞肺癌に対して exatecan, 9-nitrocamptothecin などの有効性が検討されたが、いずれの薬剤も期待できる奏効率は得られていない。また、oxaliplatin に関しては、単剤で 15% の奏効率が得ら

¹独立行政法人国立病院機構山陽病院内科。

別刷請求先：上岡 博，独立行政法人国立病院機構山陽病院，〒755-0241 山口県宇部市東岐波 685 (e-mail: ueokah@sanyou.hosp.go.jp)。

¹Department of Internal Medicine, National Sanyo Hospital, Ja-

pan.

Reprints: Hiroshi Ueoka, National Sanyo Hospital, 685 Higashi-kiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan (e-mail: ueokah@sanyou.hosp.go.jp)

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Cytotoxic Agents in Clinical Investigation

Tubulin-targeted agents	
Epothilone, Taxane, Sulfonamide, Dolastatin	
Camptothecin analogs	
Exatecan, Karenitecin, 9-nitrocamptothecin	
Antimetabolites	
Pemetrexed, Clofarabine, Ralitrexed	
Others	
Oxaliplatin, Bryostatin-1, Edotecarin, Irofulven, Telcyta, Amrubicin	

れ, paclitaxel との併用で, 奏効率 34%, 生存期間中央値 (MST) 9.2 カ月とまずまずの結果が得られたが, gemcitabine との併用では, それぞれ 16% と 6.2 カ月にとどまっており, 満足できる結果は得られていない. Table 1 に示す薬剤に関しては, 既に詳細を報告してあるので, それを参考にして頂くこととして, 本稿ではこれまでに肺癌に対する有効性が既にある程度確認されている pemetrexed と amrubicin の 2 薬剤について臨床試験の進行状況を報告する.

Pemetrexed

葉酸代謝に関係する thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, および glycinamide ribonucleotide formyltransferase という複数の酵素を阻害して, 効果を発揮する薬剤である (Figure 1).

未治療の非小細胞肺癌を対象にした単剤での有効性の検討は, オーストラリアと南アフリカにおいて 600 mg/m², カナダでは 500 mg/m² を 3 週毎に繰り返すスケジュールで行われ, 奏効率はそれぞれ 16% と 23%, MST は 7.2 カ月と 9.2 カ月とまずまずの結果が得られたが, grade 3/4 の好中球減少, 皮疹が 30~40% 程度に認められた^{2,3}. 一方, 既治療例を対象としてヨーロッパとオーストラリアで実施された第 II 相試験でも, 奏効率 9%, MST は 5.7 カ月と比較的良好な成績が得られたが, この試験では dexamethasone が併用されており皮疹の頻度は 5% にとどまっていた⁴. その後, ビタミン B₁₂ と葉酸を併用することにより, pemetrexed の毒性が有意に軽減することが示され⁵. 以後ほとんどの研究では dexamethasone とビタミン剤が併用されている.

以上の結果をもとに, 既治療例に対する pemetrexed の有用性を確認する目的で, 大規模な第 III 相試験が行われた⁶. すなわち, 1 つのレジメンによる治療歴を有する進行非小細胞肺癌を対象に, 現在の既治療例に対する標準的治療法である docetaxel 75 mg/m² と pemetrexed 500 mg/m² との無作為化比較試験が実施された. この試

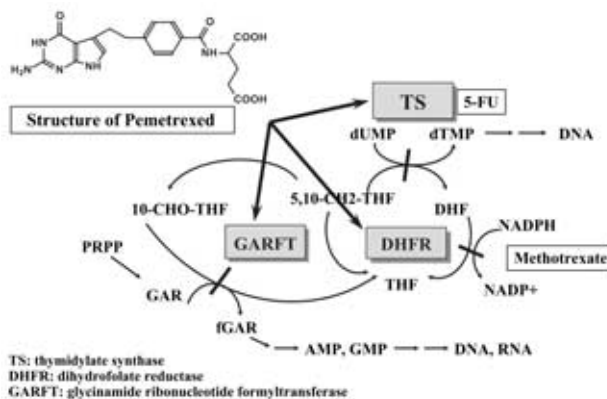


Figure 1. Structure and mechanism of action of pemetrexed.

験では, pemetrexed 群では葉酸, ビタミン B₁₂ と dexamethasone, docetaxel 群では dexamethasone が併用されていた. 奏効率は 9.1% 対 8.8% とほぼ同等で, stable disease の割合も 45.8% 対 46.4% と差を認めなかった. 生存期間も MST が 7.9 カ月対 8.3 カ月, 1 年生存率がいずれも 29.7% と, 両群間に全く差を認めず (Figure 2), 有効性においては, pemetrexed と docetaxel は全く同等であった. 一方, 毒性に関しては, grade 3 以上の好中球減少が 5% 対 40% と pemetrexed 群において有意に軽度であり, 発熱性好中球減少, 感染症の頻度も有意に低率であった. その結果, 発熱性好中球減少に伴う入院の頻度, G-CSF などの造血因子の使用量も pemetrexed 群において有意に低率であり, 有害事象の面からは, docetaxel よりも pemetrexed の方が優れていることが示された.

これらの結果を受けて, 本邦でも pemetrexed の臨床試験が開始されている. 第 I 相試験は 3 週毎の単回投与で行われ, 葉酸とビタミン B₁₂ が併用されたが, dexamethasone は使用されなかった. Pemetrexed の投与量は 300 mg/m² から開始して 100 mg/m² ずつ増量したが, 600 mg/m² までは用量制限毒性を認めず, 700 mg/m² で ALT の上昇を 1 例に, 1200 mg/m² で感染症, 皮疹を認め, この量が最大耐量となり, 推奨用量は 1000 mg/m² と判定された. また, 有効性が評価できた非小細胞肺癌 13 例中 4 例, 胸腺腫の 2 例中 1 例に部分奏効 (PR) が得られており, 非小細胞肺癌に対する高い有効性が示唆された. この結果に基づいて, 現在 2 種類までの化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌既治療例を対象に pemetrexed の投与量を米国で使用されている 500 mg/m² と本邦における推奨用量である 1000 mg/m² の 2 群に振り分ける比較第 II 相試験が進行中である.

次に未治療例を対象として, cisplatin あるいは car-

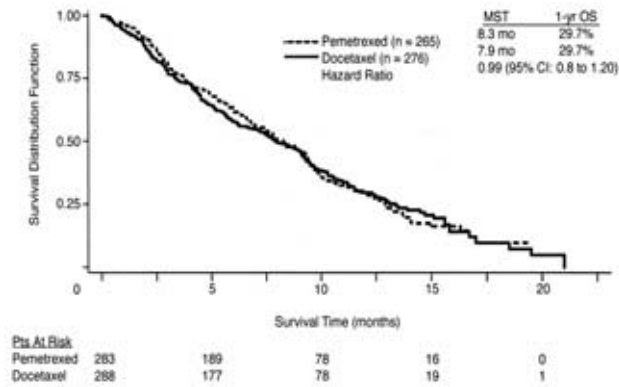


Figure 2. Kaplan-Meier estimates for overall survival: pemetrexed versus docetaxel.

boplatin との 2 剤併用療法が検討され、奏効率 27～45%，MST が 8.3～13.5 カ月と現在の標準的治療法であるプラチナ化合物と irinotecan などの新規抗がん剤の 2 剤併用療法とほぼ同程度の有効性が示されている⁸。また、プラチナ化合物を含まない併用療法としても、gemcitabine との併用により 9～32%⁸⁾、vinorelbine との併用により 40% の奏効率が報告されており⁹、今後比較試験により、未治療例を対象とした併用療法の有効性の検討が必要である。

Amrubicin

本邦で開発され、topoisomerase II 阻害作用を有する anthracycline 系の抗がん剤であり、従来の anthracycline に比し心毒性が極めて軽微と考えられている。未治療の進行非小細胞肺癌を対象とした単剤の後期第 II 相試験は、45 mg/m² を 3 日間連日投与し 3 週毎に繰り返すスケジュールで 2 つ行われた¹⁰。奏効率は 27.9% と 18.3%，全体として 23.1% と比較的良好であり、生存率も MST がそれぞれ 11.3 カ月と 8.2 カ月、1 年生存率が 47.7% と 34.9% と良好であった。主たる毒性は好中球減少であった。

一方、未治療の進展型小細胞肺癌を対象とした第 II 相試験も同じスケジュールで行われ、33 例が評価されたが、完全奏効 CR 0.1% を含め奏効率 75.8% と極めて良好な腫瘍縮小効果が得られ、生存率も MST が 11.7 カ月と非常に良好であった¹¹。

そこで、進展型小細胞肺癌を対象とした amrubicin と cisplatin 併用療法の臨床第 I/II 相試験が行われた¹²。第 I 相試験に 7 例、第 II 相試験に 37 例が登録されたが、全例 PS は 1 以下で、ほとんどの症例が IV 期であった。初回投与量は amrubicin 40 mg/m² の 3 日間連日投与、cisplatin 60 mg/m² の単回投与として、両薬剤の dose escalation が行われた。Level 2 において発熱性好中球減少、

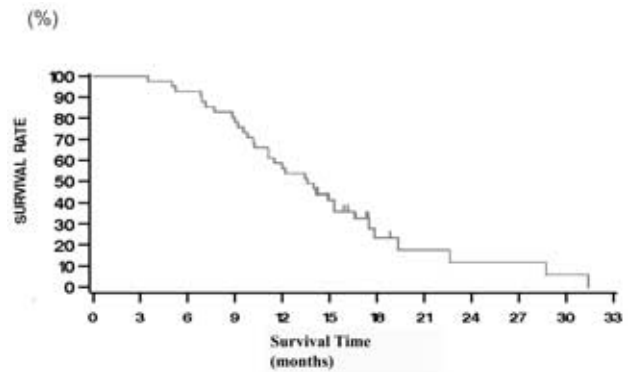


Figure 3. Kaplan-Meier estimates for overall survival.

便秘、好中球減少などの用量制限毒性が発現し、このレベルが最大耐量で、推奨用量は Level 1 の amrubicin 40 mg/m²、cisplatin 60 mg/m² と判定された。引き続き推奨用量にて第 II 相試験が行われ、評価可能 41 例において、CR 4 例を含め奏効率は 87.8% であった。MST は 13.6 カ月、1 年生存率も 56% と良好であり (Figure 3)、この併用療法は進展型小細胞肺癌に対して高い有効性が期待できる治療法と考えられたため、現在進展型小細胞肺癌に対する標準的治療法の 1 つと考えられている cisplatin、irinotecan の 2 剤併用療法¹³ との比較試験が計画されている。

おわりに

以上、肺癌に対する新規の cytotoxic agents を紹介した。1990 年代に比し有望な薬剤の開発は進んでいないように思われるが、pemetrexed は非小細胞肺癌既治療例に対する単剤療法として、amrubicin は小細胞肺癌に対してプラチナ化合物との併用療法により、将来いずれも中心的役割を担う可能性がある薬剤と考えられるので、今後その有用性を慎重に検討する必要がある。

REFERENCES

1. Hotta K, Ueoka H. New cytotoxic agents: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55:45-65.
2. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:737-741.
3. Rusthoven J, Eisenhauer E, Butts C, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study. *J Clin Oncol*. 1999;17:1194-1199.
4. Smit E, Mattson K, von Pawel J, et al. ALIMTA (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol*. 2003;14:455-460.

- 5 . Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
- 6 . Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
- 7 . 工藤新三, 吉村成央, 中川和彦, 他 . 固形癌患者を対象とした葉酸およびビタミン B12 併用下における LY231514 の第 1 相試験 . 肺癌 . 2004;44:363.
- 8 . Socinski MA, Stinchcombe TE, Hayes DN. The evolving role of pemetrexed(Alimta)in lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:S16-22.
- 9 . Clarke SJ, Boyer MJ, Millward M, et al. A phase I/II study of pemetrexed and vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49:401-412.
- 10 . Takifuji N, Negoro S, Ariyoshi Y, et al. Phase II study of amrubicin (SM-5887), a novel 9-amino-anthracycline, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): the studies of the West Japan Lung Cancer Group. *Proc ASCO*. 1997;16:485a.
- 11 . 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 (ED-SCLC): a West Japan Lung Cancer Group trial. *Proc ASCO*. 1998;17:450a.
- 12 . 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.
- 13 . 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.