

再発小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシン（カルセド<sup>®</sup>）単剤療法の検討

長谷川喜一<sup>1</sup>・武田晃司<sup>1</sup>・菓子井達彦<sup>1</sup>・川野 祐<sup>1</sup>・  
片山博文<sup>1</sup>・住谷充弘<sup>2</sup>・瀧藤伸英<sup>2</sup>・根来俊一<sup>1</sup>

**要旨** **目的**．再発小細胞肺癌に対する塩酸アムルピシンの抗腫瘍効果と毒性について retrospective に検討する．  
**対象と方法**．既に1レジメン以上の化学療法が施行され、再発・増悪をきたした PS 0～3 の小細胞肺癌症例を対象に、塩酸アムルピシン 40 mg/m<sup>2</sup> を3日間連日静脈内投与する．3週間を1コースとして繰り返し投与した．**結果**．2003年2月から2004年9月まで、26例に塩酸アムルピシン単剤治療が施行された．年齢中央値は62.5歳（範囲43～78歳）、再発形式は sensitive/refractory が各々9/17例であった．投与コース数中央値は3（範囲1～7コース）で、奏効率は46.2%（95%CI: 26.6～66.6%）、生存期間中央値は9.4ヵ月（95%CI: 4.6～11.0ヵ月）であった．毒性面では血液毒性が強く発現し、グレード4の白血球減少が42.3%、好中球減少が73.1%に認められ、また、4日以上持続するグレード4の好中球減少が57.5%の患者にみられた．その他、グレード3の発熱性好中球減少が42.3%、グレード3/4の血小板減少が50.0%に認められた．グレード3以上の非血液毒性として、間質性肺炎の発現が1例、上室性不整脈の発現が2例に認められた．**結論**．塩酸アムルピシン(40 mg/m<sup>2</sup>)単剤療法は再発小細胞肺癌に対し高い奏効率を示し、生存への寄与も期待できることから、セカンドライン治療として有用なレジメンと考えられた．しかし、血液毒性のため減量を必要とする症例が多く、至適投与量に関しては更なる検討を要する．（肺癌．2005;45:811-815）

**索引用語** 再発小細胞肺癌，化学療法，塩酸アムルピシン

## Clinical Experiences of Amrubicin Hydrochloride (Calsed<sup>®</sup>) Monotherapy in Previously Treated Patients With Small-Cell Lung Cancer

Yoshikazu Hasegawa<sup>1</sup>; Kouji Takeda<sup>1</sup>; Tatsuhiko Kashii<sup>1</sup>; Yuu Kawano<sup>1</sup>;  
Hirofumi Katayama<sup>1</sup>; Mitsuhiro Sumitani<sup>2</sup>; Nobuhide Takifujii<sup>2</sup>; Shunichi Negoro<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** Antitumor efficacy and safety of amrubicin were assessed in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer. **Patients and Methods.** The study population consisted of patients with PS 0-3 small-cell lung cancer. All had undergone one or more regimens of chemotherapy and experienced progression after the last chemotherapy. Amrubicin was intravenously administered at 40 mg/m<sup>2</sup> for three consecutive days, and this was repeated every 3 weeks. **Results.** Between February 2003 and September 2004, 26 patients were treated with amrubicin (9 sensitive and 17 refractory patients). The median number of treatment courses was 3 (range: 1-7). Nine (47.4%) of 19 patients who were treated with a second course of amrubicin required the dose modification. The response rate was 46.2% (95%CI: 26.6-66.6%) and median survival time from the time was 9.4 months (95%CI: 4.6-11.0 months). Grade 4 leucopenia and neutropenia occurred in 42.3% and 73.1%, respectively, and 57.5% were developed grade 4 neutropenia lasting 4 or more days. Grade 3 febrile neutropenia occurred in 42.3%. Grade 3 or 4 thrombocytopenia occurred

大阪市立総合医療センター<sup>1</sup>臨床腫瘍科，<sup>2</sup>呼吸器内科．

別刷請求先：長谷川喜一，近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門，  
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2．

<sup>1</sup>Department of Clinical Oncology Medicine, Osaka City General Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Osaka City General Hospital, Japan.

Reprints: Yoshikazu Hasegawa, Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511, Japan.

Received July 13, 2005; accepted September 16, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

in 50.0%. Grade 3 or 4 non-hematological toxicities were interstitial pneumonia ( one patient ) and supraventricular arrhythmia ( two patients ). **Conclusion.** Amrubicin monotherapy is considered an encouraging regimen for second-line treatment of small-cell lung cancer. Further investigations are needed to evaluate the optimal dose of amrubicin in patients with previously treated small-cell lung cancer( *JJLC*. 2005;45:811-815 )

**KEY WORDS** Relapsed or refractory 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、初回治療に関しては標準治療が確立されている。しかし、初回治療(化学療法単独あるいは化学療法と放射線療法の併用)で高い奏効率が得られるものの、その多くは再発をきたし、再発までの期間が短い進展型では生存期間中央値は9.4~12.8ヵ月、2年生存率はわずかに5.2~19.5%である。小細胞肺癌の予後向上のためには、初回治療例に対するより有用な治療法の開発とともに、再発例に対する有用な治療法の開発が必要である。

現在、我が国においては、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・エトポシド療法あるいはシスプラチン・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<sup>1,2</sup>。トポテカン単剤療法が小細胞肺癌セカンドライン治療の標準治療とされているが、第II-III相試験6試験(計631例)のレビューの結果では、<sup>3</sup>セカンドラインとしての奏効率は16.3%、再発形式別にみても sensitive ケース(報告レビューでは初回治療終了後90日を超えて再発したケースと定義されている)で20.2%、refractory ケースで4.0%である。

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12月より本邦で市販されている。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76.8%(25/33)、生存期間中央値11.7ヵ月と併用療法に匹敵する成績を示した<sup>4</sup>。また、シスプラチンとの併用第II相試験では、未治療の進展型小細胞肺癌に対し奏効率87.8%(36/41)、生存期間中央値13.6ヵ月と良好な成績を示し<sup>5</sup>。現在、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)にて我が国の標準治療法であるシスプラチン・イリノテカンとの第III相比較試験が計画されている。

しかしながら、市販後の臨床実地における塩酸アムルピシンは、未治療例に用いられるよりも既治療例に投与されることが多い。その既治療例に対し、承認用法用量である45 mg/m<sup>2</sup>を3日間連日静脈内投与すると、未治療例と比較して強い血液毒性が生じることが報告されている<sup>6-8</sup>。そこで、我々は、投与量を40 mg/m<sup>2</sup>と減量し、さらに次コース以降の用量調整を行って、再発小細胞肺

癌に対する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 retrospective に検討を行ったのでその成績を報告する。

## 対象と方法

2003年2月から2004年9月までに塩酸アムルピシンを投与された再発小細胞肺癌患者を対象とした。投与の際には以下の点を確認し、加療を行った。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化学療法治療歴が1レジメン以上、③塩酸アムルピシン治療歴がない、④年齢が20歳以上、⑤ECOGの performance status(PS)が0~3、⑥白血球>3000/mm<sup>3</sup>、ヘモグロビン>9.5 g/dl、血小板>100000/mm<sup>3</sup>、⑦治療を要する心電図異常を認めない、⑧総ビリルビン1.5 mg/dl以下、AST、ALT 100 IU/l以下、⑨血清クレアチニン1.2 mg/dl以下、⑩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>/日を3日連日静脈内に投与した。静脈内投与は維持輸液にて血管確保された後、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コース以上の投与とした。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。①4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、③20000/mm<sup>3</sup>以下の血小板減少。また、1コース目の血液毒性が全てグレード2以下であれば、2コース目は45 mg/m<sup>2</sup>/日に増量することとした。

好中球数1000/mm<sup>3</sup>未満で発熱(原則として38以上)あるいは好中球数500/mm<sup>3</sup>未満が観察された時点から、rhG-CSFの投与を1日1回、各々の薬剤の添付文書に定める量を皮下投与してもよいこととした。

抗腫瘍効果の判定はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)<sup>9</sup>に準拠して行った。CR(complete response)、PR(partial response)、SD(stable disease)、PD(progressive disease)と判定した。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ピ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。

毒性発現予測因子の検定には $\chi^2$ 検定を用いた。

## 結果

2003年2月から2004年9月まで、26例に塩酸アムルビシン治療が施行された。26例の背景をTable 1に示した。男性22例、女性4例、年齢中央値62.5歳(43~78歳)、PS 0~1が21例、PS 2~3が5例、臨床病期(塩酸アムルビシン投与前)は限局型が6例、進展型が20例であった。化学療法治療歴は1レジメンが19例、2レジメンが6例、3レジメンが1例であった。前化学療法内容は1レジメンではカルボプラチン+エトポシド、シスプラチン+カンプト、シスプラチン+エトポシド+カンプト、

**Table 1.** Patient's Characteristics

Number		26
Gender	Male/Female	22/4
Age ( yrs )	-69	17
	70-74	5
	75-	4
	Median	62.5
	Range	43-78
ECOG PS	0/1/2/3	4/17/3/2
Stage	LD/ED	6/20
Prior therapy		
Chemotherapy	1/2/3	19/6/1
Thoracic RT	- / +	17/9
PCI or WBRT	- / +	19/7
Relapse pattern	Sensitive/Refractory	9/17

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

2レジメン以上ではさらに weekly タキソール,カルボプラチン+トポテカンが使用されていた。再発形式は sensitive ケース(前回の化学療法終了後90日を超えて再発したケース)が9例, refractory ケースが17例であった。26例中9例に胸部照射歴が,7例に全脳照射歴があった。初回化学療法レジメンは,カルボプラチン・エトポシド併用が11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11例(うち胸部放射線併用2例,エトポシドとの3剤併用4例),シスプラチン・エトポシド・胸部放射線併用が4例(うち3例はシスプラチン・イリノテカンを逐次併用)であった。

実際の塩酸アムルビシン投与の詳細をTable 2に示した。試験計画通りに2コース以上投与できた症例は26例中19例(73.1%)であった。2コース目の投与ができなかった理由は間質性肺炎の増悪(1例), PD(3例), および効果はSD範囲内であるが血液毒性等の毒性が強く治療の利益がないと主治医が判断(3例)であった。19例中3例(15.8%)は45 mg/m<sup>2</sup>への増量が可能であったが,一方,9例(47.4%)は血液毒性のため35 mg/m<sup>2</sup>に減量された。この9例中3例は3コース目で更に減量(30 mg/m<sup>2</sup>)が必要であった。投与コース数中央値は3コースで,最大7コース(1例)施行された。

抗腫瘍効果は26例中CRが1例,PRが11例認められ,奏効率46.2%(95%信頼区間26.6~66.6%)であった(Table 3)。再発形式別にみると,sensitive ケースでは9例中CR1例,PR4例で奏効率55.6%,refractory ケースでは17例中PR7例で奏効率41.2%であった。26例の生存期間中央値は9.4ヵ月(95%信頼区間4.6~11.0ヵ

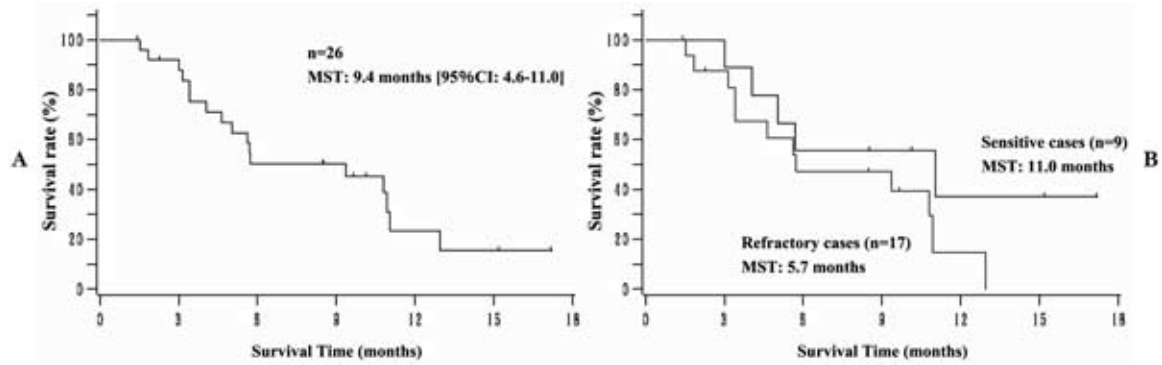
**Table 2.** Dose Modification of the Subsequent Cycles

No. of courses	1	2	3	4	5	6	7
No. of patients administered at the dose of amrubicin							
45 mg/m <sup>2</sup>		3	3	3	1		
40 mg/m <sup>2</sup>	26	7	5	4	1		
35 mg/m <sup>2</sup>		9	4	3	2	1	1
30 mg/m <sup>2</sup>			3				
Total	26	19	15	10	4	1	1

**Table 3.** Response

	n	CR	PR	SD	PD	Response rate ( 95%CI )
Sensitive case	9	1	4	3	1	55.6% ( 21.2-86.3% )
Refractory case	17	0	7	7	3	41.2% ( 18.4-67.1% )
Total	26	1	11	10	4	46.2% ( 26.6-66.6% )

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. B. Overall survival according to the relapsed pattern. MST, median survival time; 95% CI, 95% confidence interval.

**Table 4.** Toxicity (n = 26)

NCI-CTC Ver.2	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Anemia	9 (34.6)	10 (38.5)	1 (3.8)
Leukopenia	2 (7.7)	11 (42.3)	11 (42.3)
Neutropenia	1 (3.8)	4 (15.4)	19 (73.1)
Grade 4 lasting 4 days			15 (57.7)
Thrombocytopenia	5 (19.2)	12 (46.2)	1 (3.8)
Febrile neutropenia		11 (42.3)	0
Anorexia	1 (3.8)	0	0
Rash	1 (3.8)	0	0
Phlebitis	1 (3.8)		
Pneumonitis	0	1 (3.8)	0
Atrial fibrillation	0	2 (7.7)	0

月)であった (Figure 1A)。再発形式別にみると、sensitive ケースでは 11.0 カ月、refractory ケースでは 5.7 カ月であった (Figure 1B)。

毒性面では、40 mg/m<sup>2</sup> 投与では強い血液毒性が認められた (Table 4)。グレード 4 の白血球減少が 42.3%、好中球減少が 73.1% 認められ、また、グレード 3/4 の血小板減少が 50.0%、ヘモグロビン減少が 42.3% 認められた。発熱性好中球減少は、初回治療例を対象とした第 II 相試験 (塩酸アムルピシン単剤試験およびシスプラチン併用試験) では認められていないが、<sup>4,5</sup> 今回の検討では 42.3% に認められた。

一方、非血液毒性に関しては、グレード 3 の間質性肺炎の発現が 1 例とグレード 3 の上室性不整脈の発現が 2 例認められた (Table 4)。

グレード 4 の好中球減少およびグレード 3/4 の血小板減少の発現に関し、発現予測因子の同定を試みた。治療予測因子として、性別、年齢、PS、臨床病期、前治療の内容 (前化学療法数および放射線療法の有無)、および再発パターンをあげ、それぞれの毒性発現率は  $\chi^2$  検定

を用いて解析した。しかし、今回の検定では有意な予測因子を見出すことはできなかった。

## 考 察

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、単剤でも小細胞肺癌に対して高い抗腫瘍効果を示す。<sup>4</sup> 2002 年 12 月より本邦で市販されている。本邦においては限局型小細胞肺癌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・エトポシド療法あるいはシスプラチン・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。<sup>1,2</sup> 従って、塩酸アムルピシンは市販後の臨床実地では既治療の小細胞肺癌に使用されることが多い。しかし、既治療例に対しては重篤な血液毒性が高頻度で発生し、しかも遷延することが報告された。<sup>6,7</sup>

我々は、再発小細胞肺癌患者に対して、承認用法用量である 45 mg/m<sup>2</sup> の 3 日間連日静脈内投与から 40 mg/m<sup>2</sup> の 3 日間連日投与に減量した。また、2 コース目以降は前コースの毒性により投与量の増減を行った。

その結果、26例中19例(73.1%)が2コース目の投与が可能であった。なお、19例中9例(47.4%)は血液毒性のため35 mg/m<sup>2</sup>に減量された。奏効例である3例はさらに3コース目に30 mg/m<sup>2</sup>まで減量された。

減量の主な原因は好中球減少であるが、全体の73.1%にグレード4の好中球減少が認められており、さらにグレード4が4日以上続くものが57.7%もあった。また、グレード3のみであるが、発熱性好中球減少が42.3%に認められている。rhG-CSFの投与は担当医の裁量に任されていたが、16例(61.5%)に使用されており、rhG-CSFのサポートがないと治療の継続が困難と思われる。

グレード4の好中球減少およびグレード3/4の血小板減少の発現に関し、予測因子の同定を試みたが今回の検討では有意な予測因子を見出すことはできなかった。しかし、前化学療法が複数レジメン行われている症例や胸部放射線療法を受けている症例は毒性発現が高くなる傾向にあり、さらに多数症例での検討を行えば有意な因子を同定できると思われる。いずれにせよ、既治療症例に対する塩酸アムルピシンの投与は強い血液毒性があることを肝に銘じる必要がある。

非血液毒性はほとんど認められなかったが、グレード3の間質性肺炎が1例、グレード3の上室性不整脈が2例に認められている。間質性肺炎を発現した症例は治療前に間質性肺炎の合併があり、塩酸アムルピシンの投与により呼吸困難を認めた。ステロイドパルス療法を行い間質性肺炎の増悪は速やかに回復している。また、2例の上室性不整脈はいずれも心房細動に伴う頻拍発作であり、抗不整脈薬の投与で速やかに回復している。2例とも治療前の心電図では心房細動を認め、1例は薬物療法も施行されていた。しかし、この上室性不整脈に関しては塩酸アムルピシンの関与は完全には否定できず、心房細動等の不整脈を持つ患者に対しては慎重な投与が要求される。

一方、抗腫瘍効果は、refractory caseが多くを占めていたにも拘らず、全体の奏効率は46.2% (95%信頼区間: 26.6~66.6%)、生存期間中央値は9.4ヵ月(40.1週)であり、トポテカンの16.3%、27.4週<sup>3</sup>と比べて良好であると思われる。特にrefractory caseである17例の奏効率が41.2% (95%信頼区間: 18.4~67.1%)を示したことは注目に値する。

塩酸アムルピシン 40 mg/m<sup>2</sup>の3日間連続静脈内投与

を3週毎に繰り返す単剤療法は、再発小細胞肺癌に対し高い奏効率を示し、生存への寄与も期待できることから、セカンドライン治療として有用なレジメンと考えられた。しかし、血液毒性のため減量を必要とする症例が多く、至適投与量に関してはrhG-CSFの予防的投与も含め、さらなる検討を要する。

本論文の要旨は第80回日本肺癌学会関西支部会(2004年7月17日)において発表した。

## REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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 (S2):S235.
4. 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.
5. 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.
6. 金田裕靖, 岡部崇記, 市橋秀夫, 他. 当院における塩酸アムルピシン単剤の使用状況 副作用を中心に. *肺癌.* 2004;44:543.
7. 林三千雄, 片上信之, 油谷 茜, 他. 当院におけるアムルピシンの使用経験. *肺癌.* 2004;44:544.
8. Sugiura T, Ariyoshi Y, Negoro S, et al. Phase I/II study of amrubicin, a novel 9-aminoanthracycline, in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2005;23:331-337.
9. 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.