

「Phase I and Pharmacokinetic Study of Erlotinib Administered in Combination With Amrubicin in Patients With Previously Treated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer」(既治療進行非小細胞肺癌に対するエルロチニブ+アムルビシン併用療法の第Ⅰ相試験および薬物動態)

氏名 大谷 咲子

【背景と目的】

これまで、既治療進行非小細胞肺癌に対する標準治療はドセタキセル単剤やペメトレキセド単剤療法が推奨されてきたがその効果は十分ではない。エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)であるが、標準的化学療法無効の2次・3次治療の非小細胞肺癌に対してプラセボと比較した第Ⅲ相試験(BR. 21 試験)において全生存期間や無増悪生存期間を有意に延長することが示されている。また、ERL は、その副次的作用として P-glycoprotein を含む複数の薬剤耐性遺伝子に拮抗することが報告されている。

一方、アムルビシン(AMR)は未治療非小細胞肺癌を対象に単剤療法の第Ⅱ相試験が行われ良好な奏効率、生存期間中央値、1 年生存率が得られ肺癌に対して承認を取得した抗悪性腫瘍薬である。AMR はトポイソメラーゼ II 阻害作用を持つアントラサイクリン系抗癌薬で生体内にて 13 位のケトンが還元され、活性代謝産物にであるアムルビシノールに変換されるという特徴をもつ。このアムルビシノールは主に P-glycoprotein にて排出されることが判明している。このような中、EGFR-TKI と AMR の基礎的検討において、両薬剤が相加効果を有することが報告されており、以上のことから ERL と AMR の併用において相加効果以上の効果が期待できると考えられた。そこで既治療進行非小細胞肺癌において ERL と AMR の併用療法における最大耐用量(MTD)と用量制限毒性(DLT)について検討した。さらに薬物体内動態について評価することを目的に第Ⅰ相試験を実施した。

【対象と方法】

対象は組織診または細胞診で非小細胞肺癌の診断がついた、先行化学療法 2 レジメン以内にプラチナ製剤+新規抗癌薬の併用化学療法が施行された症例とした。年齢は 20 歳以上で、非喫煙者もしくは軽喫煙者、Performance Status(PS)の分類(ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group)が 0-1 であり、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 基準に基づく測定可能病変を有し、主要臓器機能が保たれている症例とした。重篤な合併症を有するものは除外した。薬物投与方法は、AMR を 3 日間静脈内投与、ERL を 1 日 1 回 day1-21 に連日経口投与した。3 週を 1 コースとして 4 コース施行した。AMR は 30 mg/m²から投与を開始し、5 mg/m²ずつ増量、ERL は 100 mg/day から投与を開始し、50 mg/day ずつ増量し、MTD が決定するまで行った。また、付随研究として、投与 1 日目、3 日目、8 日目に AMR、ERL の血中濃度を測定し有効性および有害事象との相関を検討した。

【結果】

2010 年 3 月から 2011 年 11 月までに 9 例が登録された。年齢中央値 62 歳(48~70 歳)、男性 2 例、女性 7 例、全例腺癌であった。PS0 が 8 例、PS1 が 1 例であった。喫煙歴は軽喫煙者 1 例、非喫煙者 8 例であった。EGFR 遺伝子変異は 2 例が陽性、7 例が陰性であった。AMR 35 mg/m²、

ERL 150 mg/day で 3 例中 2 例に DLT (Grade 3 白血球減少により 8 日以上 ERL 投与延期、Grade 3 皮膚感染(丹毒))を認めたため、推奨投与量は AMR 35 mg/m²、ERL100 mg/day とした。登録した 9 例中 3 例で部分奏効を認め、奏効率は 33%であった。症例全体での無増悪生存期間中央値は 11.3 ヶ月であった。EGFR 遺伝子変異の有無別では EGFR 遺伝子陰性群において 9.8 ヶ月であった。ERL と AMR の薬物相互作用は認められなかった。また、薬物動態と毒性、抗腫瘍効果に関連がないことを確認した。

【結論】

本試験の結果、重篤な有害事象は少なく、忍容性も良好であった。ERL と AMR の推奨投与量は day1-3 に AMR 30 mg/m²を点滴静注、day1-21 に ERL100 mg/day 内服とした。さらに奏効率、無増悪生存期間については良好な成績が得られた。