

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 朝隈 麻衣子



論 文 題 目

「Phase I trial of irinotecan and amrubicin with granulocyte colony-stimulating factor support in extensive-stage small-cell lung cancer」

(進展型小細胞肺癌に対する rhG-CSF 製剤併用下でのイリノテカン塩酸塩＋アムルビシン塩酸塩併用療法の第 I 相臨床試験)

指 導 教 授 承 認 印

益 田 典 幸



## Phase I trial of irinotecan and amrubicin with granulocyte

### colony-stimulating factor support in extensive-stage small-cell lung cancer.

(進展型小細胞肺癌に対する rhG-CSF 製剤併用下でのイリノテカン塩酸塩＋アムルビシン塩酸塩併用療法の第 I 相臨床試験)

氏名 朝隈 麻衣子

【背景と目的】これまで進展型小細胞肺癌(extensive-disease small-cell lung cancer: ED-SCLC)の標準的治療はプラチナ製剤＋新規抗癌薬とされているが、生存期間中央値(MST)は、8～10 か月であり、化学療法抵抗性が問題となっている。イリノテカン塩酸塩(CPT-11)は、カンプトテシンの誘導体であり、既存の抗悪性腫瘍薬と異なった I 型トポイソメラーゼ阻害作用を有する薬剤である。アムルビシン塩酸塩 (AMR) は、化学的に全合成されたアントラサイクリン系化合物であり、腫瘍細胞内で活性代謝物である 13-OH 誘導体、アムルビシノールに変換され、より強い抗腫瘍効果を示す。その作用機序は主に DNA トポイソメラーゼ II 阻害にある。CPT-11 と AMR 併用での基礎試験は実施されていないが、AMR と同様の作用機序を有するエトポシド(VP-16)を in vivo、in vitro で CPT-11 と併用した場合、相加効果以上の結果が報告されており ED-SCLC に対して CPT-11 と AMR の併用療法に期待がもたれる。我々は ED-SCLC を対象として顆粒球コロニー刺激因子(rhG-CSF 製剤)併用下でトポイソメラーゼ I 阻害薬の CPT-11 とトポイソメラーゼ II 阻害薬の AMR 併用療法における AMR の最大耐用量(MTD)と、用量制限毒性(DLT)について検討した。

【対象と方法】対象は組織診、細胞診で SCLC と診断された化学療法未治療 ED-SCLC 例で、年齢は 20 歳以上 75 歳未満で、PS (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) の分類が 0-2 であり、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者は除外した。薬物投与方法は、1 コースを 3 週として AMR を 3 日間静脈内に投与、CPT-11 を 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目、8 日目に投与し、3～6 コース治療を行った。rhG-CSF 製剤(50 μg/m<sup>2</sup>)は、4 日目から投与し、CPT-11 の 8 日目の投与日を除いて 21 日目まで 1 日 1 回投与した。ただし、白血球数が 10,000/mm<sup>3</sup>、もしくは好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>を超えた場合は投与を中止した。AMR は 30 mg/m<sup>2</sup> から投与を開始し、5 mg/m<sup>2</sup> ずつ増量し、MTD が決定するまで行った。

【結果】2006 年 12 月から 2010 年 11 月までに 15 例が登録された。平均年齢 63 歳(55～74 歳)、男性 14 例、女性 1 例、PS は 0 が 3 例で、1 が 10 例、2 が 2 例であった。AMR 40 mg/m<sup>2</sup> で 4 例中 2 例に DLT (Grade 3 発熱性好中球減少症、Grade 3 下痢、腸閉塞)を認めたため、MTD は 35 mg/m<sup>2</sup> とした。効果判定可能な 13 例中 13 例(100%)で部分奏効を認めた。無増悪生存期間中央値は、7.4 か月、全生存期間は、13.4 か月であった。

【結論】CPT-11 と AMR 併用療法は ED-SCLC 症例で効果と安全性において有用であると考えられた。また、rhG-CSF 製剤併用下では、非小細胞肺癌症例で施行した AMR 投与量(25 mg/m<sup>2</sup>)より 40%増量して使用することが可能であった。