

プラチナ製剤または塩酸イリノテカンを含む 非小細胞肺癌既化学療法例に対する Docetaxel の Pilot Study

Pilot Study of Docetaxel for Cisplatin or Irinotecan
Refractory Non-Small Cell Lung Cancer

家田泰浩・山本信之・坂井幸子・吉田 誠・小宮武文
野上壽二・植島久雄・中川和彦・福岡正博

要旨：cisplatin (CDDP) または irinotecan (CPT-11) を含む化学療法が無効であった非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) に対する Docetaxel 60mg/m² の Pilot study を施行した。12 例が登録され、全例が評価可能であった。前化学療法の効果は、no change (NC) 7 例、progressive disease (PD) 2 例であった。5/12 例に Grade 4 の好中球減少に認めた。他の毒性は軽微であった。全体の奏効率は 16.2%、Median survival time (MST) は 170 日、1 年生存率は 11%。Performance status (PS) 間の比較では、PS が良好である群 (PS 0, 1) の方が予後が良好であった (MST: PS 0, 1/2; 285 日/116 日, P=0.024)。この結果は、PS が良好であれば CDDP 又は、CPT-11 に抵抗性の NSCLC に対する治療に、Docetaxel 60mg/m² の投与が有効であることを示唆している。

〔肺癌 40(3): 185~189, 2000, JJLC 40: 185~189, 2000〕

Key words : Non-small cell lung cancer, Second-line chemotherapy, Docetaxel, Pilot study

はじめに

現在、進行非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) に対する治療として cisplatin (CDDP) を中心とした多剤併用療法が行われ、いくつかの無作為化比較試験のメタアナリシスの結果より、best supportive care (BSC) 群より生存率が改善することが示されている^{1)~5)}。また、NSCLC に有効と考えられる新規抗癌剤の 1 つである irinotecan (CPT-11) は topoisomerase I 阻害剤で、未治療 NSCLC に対して 31.9% の奏効率が報告されている⁶⁾。そのため、我々の実地臨床では CDDP や CPT-11 を含む化学療法が行われる機会が多くなり、それに伴いそれらの再発例も増加している。

しかし、既化学療法例に対する標準的治療は、いまだ確立しておらず、しかも、その様な患者は全身状態が不良であることが多く、抗癌剤による化学療法を施行してよいか否かの結論すら得られていない⁷⁾。

Docetaxel は、ヨーロッパイチイの針葉から抽出した前駆体を用いて合成された薬剤である。その作用機序は、細胞の微小管に作用し、その重合を促進し、脱重合を抑制することによって細胞分裂を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する^{8),9)}。また、CDDP とは非交叉耐性であることが前臨床試験で示されている^{10),11)}。我が国におけ

る、推奨投与量は 60mg/m² であり、NSCLC を対象とした 2 つの後期第 II 相試験において、約 20% の奏効率が得られ、単剤での有効性が示されている^{12),13)}。最近、プラチナ製剤に refractory な NSCLC の再発例に対して、Docetaxel 100mg/m² を 3 週ごと投与することにより約 20% の奏効率が得られたと報告がなされている¹⁴⁾。しかし、Docetaxel の承認用量は欧米と我が国では異なり、欧米の臨床試験の結果が我が国において適当であるかどうかは明らかではない。

今回、我々は、前治療として、CDDP または CPT-11 が施行され、抗腫瘍効果が refractory な非小細胞肺癌に対する、Docetaxel 60mg/m² を 3 週毎投与した場合の安全性と効果を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象症例は、以下の選択条件を満たすものとした。1) 組織診、または細胞診で NSCLC と診断されているもの。2) 前治療として CDDP または CPT-11 を含む化学療法を少なくとも 1 コース施行し、no change (NC)、または progressive disease (PD) であった症例。3) 治療開始日より 3 ヶ月以上生存すると予想される症例。4) 年齢が 75 歳未満であること。5) Performance status (PS) (ECOG) が 0~2 の症例。6) 主要臓器機能が以下の様に保たれている

Table 1. Patient characteristics

No of patients	12
Age (range): median (years)	61 (42-69)
Sex : male	8
female	4
Stage : IIIB	2
IV	10
Performance Satus (ECOG) :	
0	2
1	5
2	5
Histologic subtype	
Adenocarcinoma	7
Squamous cell carcinoma	4
Large cell carcinoma	1
Prior chemotherapy	
CDDP-containing regimen	4
Irinotecan-containing regimen	2
CDDP and irinotecan	6
1 regimen	6
2 regimens	6
Response to prior chemotherapy	
NC/PD	7/5

こと。白血球数 4,000/ μ l 以上, 顆粒球 1,500/ μ l 以上, 血小板数 100,000/ μ l 以上, 血色素量 9.0g/dl 以上, GOT, GPT が正常値上限の 2 倍以下, 総ビリルビン 1.5mg/dl 以下, 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下 .7) 重篤な合併症のない症例 .8) 末梢神経症状を認めない症例 .9) 活動性重複癌を有しない症例 .10) 薬剤過敏症の既往のない症例 .11) 本治療について文書による同意が本人より得られている症例 .

2. Docetaxel の投与方法

Docetaxel は, 60mg/m² を 1 回投与量とし, 生食 500 ml に溶解し, 1.5~2 時間で点滴静注した .これを, 3~4 週ごと繰り返した .Docetaxel を投与する 30 分前に, 制吐剤として, 5HT₃ antagonist と dexamethason 8mg を投与した .

3. 観察項目

治療前に, 身体所見, 胸部単純 X 線写真, 胸部 CT, 頭部 CT または MRI, 腹部エコーまたは CT, 骨シンチ, 血液検査, 生化学検査, 尿検査, 腫瘍マーカー, 心電図, 気管支鏡検査などを施行した .

治療開始後, 全血球検査は少なくとも週 2 回, 血液生化学, 尿検査は週 1 回実施した .また, 胸部単純 X 線写真は週 1 回, 胸部 CT は各コース毎に実施した .毒性の評価には NCI Common Toxicity Criteria を用いた .また, 抗腫瘍効果の判定には World Health Organization の判定基準に従って評価した .

生存曲線は, 治療開始日を観察開始日として Kaplan-Meier 法で作成した .PS 間の生存曲線の比較には log-

Table 2. Clinical response

CR	0
PR	2
NC	8
PD	2

rank 検定を用いた .

結 果

患者背景

Table 1 に症例の背景因子を示す .対象症例は, 1997 年 7 月から 1998 年 10 月までの間に登録, 検討された 12 例である .症例の内訳は, 男性 8 例, 女性 4 例であり, 年齢は 42~69 歳 (中央値 61 歳) で, PS2 が全体の 3 分の 1 を占めた .10 例が IV 期症例であった .組織型は腺癌が全体の 3 分の 1 を占めた .前治療として, CDDP を含んだ化学療法を施行したものは 4 例, CPT-11 を含んだ化学療法を施行したものは 2 例, CDDP と CPT-11 両剤を含んだ化学療法を施行したものは 6 例であった .また, 1 レジメンのみ施行したものは 6 例, 2 レジメン以上施行したものは 6 例であった .前治療の効果で, NC と認められたものは 7 例, PD と認められたものは 5 例であった .抗腫瘍効果と予後

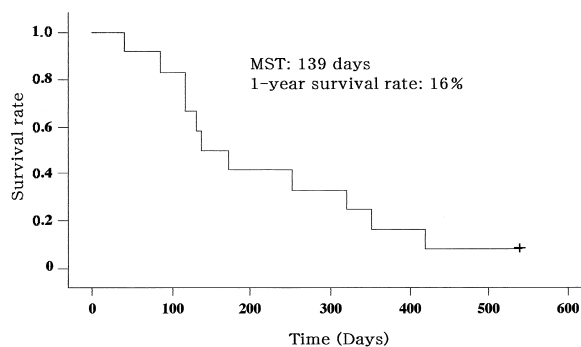
Docetaxel は, 総計 29 コースにおいて施行された .最大 5 コースで, 中央値は 2 コースであった .Table 2 に抗腫瘍効果を示す .奏効率は 16.7% で, 全て partial response (PR) であった .また, NC 症例 8 名のうち, 2 名は約 40% の縮小が認められ, 他の 1 名は, 画像上 NC であったが, 腫瘍マーカーで CYFRA が 21ng/ml から 3.6 ng/ml と正常域まで低下した .奏効例の 2 例は両症例とも PS が 1 であった .1 例は組織型は腺癌, 前治療として CDDP と etoposide との併用療法および CDDP と CPT-11 との併用療法を施行されていた .3 コースが施行され PR 到達までの日数は 39 日, PR 持続期間は 173 日間であった .また, 1 例は組織型は扁平上皮癌, 前治療として CDDP と vinblastine との併用療法および CDDP と CPT-11 との併用療法が施行されていた .5 コースが施行され PR 到達までの日数は 42 日, PR 持続期間は 70 日間であった .

Fig. 1 に全症例の生存曲線を示す .median survival time (MST) は 139 日, 1 年生存率は 16% であった .

次に, PS が 0, 1 の群 (7 例) と 2 の群 (5 例) に分け, PS 間で比較検討した .PS 0, 1 の群において, PR または 40% 以上の縮小を得た症例が 7 例の内 4 例であったのに対して, PS 2 の症例では, 5 例中 1 例も認められなかった .PS 間における予後の比較検討を Fig. 2 に示す .PS 0 および 1 の群の MST が 285 日であるのに対して, PS 2 の症例は 116 日であり, 170 日以上生存は 1 例も認

Fig. 1. Overall survival curve in all patients

The median survival time was 139 days. The 1-year actuarial survival rate was 16% in all patients.



められなかった。両群間において PS 0 および 1 の群の方が有意に MST の延長を認めた ($P=0.0215$)。PS が良好な群は、抗腫瘍効果、予後において良好な成績であった。

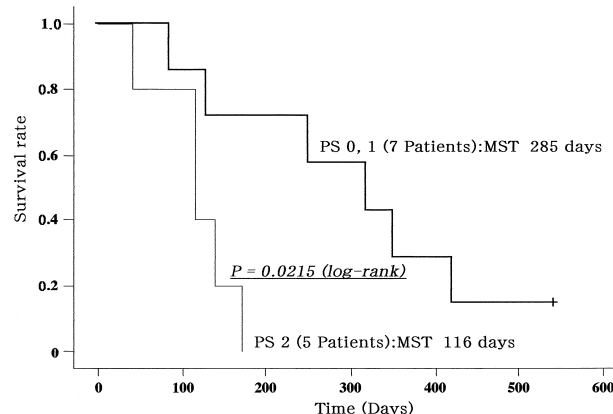
本試験における毒性を Table 3 に示した。血液学的毒性については、12 例中 5 例 (22.7%) に Grade 3 以上の白血球減少、12 例中 7 例 (58%) に Grade 3 以上の好中球減少を認めた。1 例 (8%) に febrile neutropenia を認めた。非血液学的毒性は、食欲不振、悪心などの消化器症状が主たるものであった。これらの副作用により投与を中止した症例はなかった。Grade 3 以上の毒性では悪心 (1 例, 8.3%)、不整脈 (1 例, 8.3%)、下痢 (1 例, 8.3%) を認めた。これらは一時的であり、対症療法で直ちに改善を認めた。

考 察

今回、我々は CDDP または、CPT-11 に効果のない NSCLC 患者に対して Docetaxel $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、3 週毎の投与を行い、効果と副作用を検討した。奏効率は 16.7%、MST 139 日、1 年生存率 16% であった。また、PS 間の比較において PS 0, 1 の患者群の MST は 285 日、PS 2 の患者群の MST は 116 日と PS が良好であった群の方が予後は良好であった。プラチナ製剤に refractory な NSCLC の再発例に対して、Fossella らは、Docetaxel $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 週ごとに投与することにより約 20% の奏効率が得られたと報告している¹⁴⁾。また、1999 年 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology において、Docetaxel ($100\text{mg}/\text{m}^2$, $75\text{mg}/\text{m}^2$) と best supportive care (BSC) との比較試験の結果、低用量の Docetaxel ($75\text{mg}/\text{m}^2$) を投与された群が BSC と比較して予後を改善させたことが報告された (MST: Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$; 9 ヶ月, BSC; 4.6 ヶ月, log-rank $p=0.016$, 1 年生存率: Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$; 40%, BSC; 16%, Chi-square $p=0.016$)¹⁵⁾。Docetaxel は、欧米は $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、我が国では $60\text{mg}/\text{m}^2$ と承認用量が異なるため、欧米の臨床試験の結果が我が国に

Fig. 2. Survival curves stratified by PS

Overall survival rate compared with PS 0, 1 and PS 2 with refractory NSCLC. The median survival time was 285 days in PS 0 and 1, 116 days in PS 2, respectively ($P=0.0215$, log-rank test).



そのままではまるかどうかは不明である。そのため、今回の検討を行ったが、上述のように症例数は少ないが良好な成績が得られている。欧米における BSC との比較試験の結果においても、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ より $75\text{mg}/\text{m}^2$ のほうが survival benefit が優れていることを考えあわせると、NSCLC の既化学療法例に対しては、日本の承認用量である $60\text{mg}/\text{m}^2$ が、適当な用量かもしれない。

Johnson DH らは、未治療 IV 期 NSCLC に対する 4 レジメンの無作為化比較試験で、PS 2 の患者の MST は 3.9 ヶ月と不良で、Grade 3 以上の重篤な毒性が出現する頻度も高く、試験の途中で PS 2 の患者の登録を中止したと報告している¹⁶⁾。化学療法再発例は、一般的に未治療例にくらべ PS の悪い患者が多く、必然的に PS 2 以上の患者のしめる割合が高くなる。しかし、未治療でさえ化学療法の利益が得られない PS 2 以上の患者が、再発例で効果があがるとは考えにくく、実際我々の検討でも、PS 2 の症例では MST は 116 日と不良であった。再発例で化学療法を行うことの可能な患者の PS は 0, 1 であると思われる。

今回の検討で、Grade 3 以上の好中球減少の発現を 58% に認めたが回復は早く、また、その他 (過敏性反応、皮膚障害、浮腫、末梢神経障害など) の副作用に関して、その頻度、程度とも臨床上特に問題となるものではなかったことから、上記の症状を注意することより外来で安全に治療可能な薬剤と考えられ、そして外来通院での治療が可能ならば、患者の Quality of life (QOL) を高めるといふ面も期待できると考える。

今回、我々が行った CDDP または、CPT-11 に refractory な NSCLC 患者に対する Docetaxel $60\text{mg}/\text{m}^2$ の pilot study で、PS が良好な患者に対して用いることは耐容可能で一定の奏効率が得られると共に予後の改善も期待でき、標準的治療の 1 つとして有望と考えた。

文 献

- 1) Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, et al : Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung : A randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann Intern Med* 95 : 414-420, 1981.
- 2) Kris MG, Gralla RJ, Wertheim MS, et al : Trial of the combination of mitomycin, vindesine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 70 : 1091-1096, 1985.
- 3) Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al : Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lancet* 342 : 19-21, 1993.
- 4) Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al : Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12 (Suppl 1) : s147-s154, 1995.
- 5) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311 : 899-909, 1995.
- 6) Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al : A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10 : 16-20, 1992.
- 7) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 15 : 2996-3018, 1997.
- 8) Bissery MC, Guenard D, Gueritte-Voegelein F, et al : Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Res* 51 : 4845-4852, 1991.
- 9) Bissery MC, Nohynek G, Sanderink GJ, et al : Docetaxel (Taxotere) : a review of preclinical and clinical experience. Part I : Preclinical experience. *Anticancer Drugs* 6 : 339-368, 1995.
- 10) Hill BT, Whelan RD, Shellard SA, et al : Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines in vitro. *Invest New Drugs* 12 (3) : 169-182, 1994.
- 11) Kelland LR, Abel G : Comparative in vitro cytotoxicity of taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 30 : 444-450, 1992.
- 12) 工藤翔二, 日野光紀, 藤田昭久, 他 : 非小細胞肺癌に対する RP 56976 (Docetaxel) の後期 II 相試験 . *癌と化学療法* 21 : 2617-2623, 1994.
- 13) Kunitoh H, Watanabe K, Onoshi T, et al : Phase II trial of docetaxel in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer : a Japanese cooperative study. *J Clin Oncol* 14 : 1649-1655, 1996.
- 14) Fossella FV, Lee JS, Shin DM, et al : Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13 : 645-651, 1995.
- 15) Shepherd F, Ramlau R, Matson K, et al : Randomized Study of Taxoter (TAX) Versus Best Supportive Care (BSC) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Previously Treated with Platinum-based Chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 : 463a, 1999.
- 16) Johnson DH, Zhu J, Schiller J, et al : E1594-A Randomized Phase III Trial in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Outcome of PS 2 Patients (Pts) : An Eastern Cooperative Group Trial (ECOG). *Proc. ASCO* 18 : 461a, 1999.

(原稿受付 1999年9月14日/採択 2000年3月22日)

**Pilot Study of Docetaxel for Cisplatin- or Irinotecan-
Refractory Non-Small Cell Lung Cancer**

*Yasuhiro Ieda, Nobuyuki Yamamoto, Sachiko Sakai, Makoto Yoshida, Takehumi Komiya,
Toshiji Nogami, Hisao Uejima, Kazuhiko Nakagawa and Masahiro Fukuoka*

Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

Purpose : We conducted a pilot study of Docetaxel (60mg/m²) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were refractory to prior cisplatin (CDDP) or irinotecan (CPT-11) containing chemotherapy regimens.

Subjects : Twelve patients were entered into the study, and were treated with 60mg/m² of Docetaxel intravenously over 1.5 hours every 3 or 4 weeks. Most patients had a performance status (PS χ ECOG) of 1, the predominant histologic type was adenocarcinoma (58%) , and all patients had stage IV disease. Prior chemotherapy had resulted in no change in of seven of 12 patients and progressive disease in two of 12 patients.

Results : Two of 12 assessable patients achieved a partial response (16.7%) to treatment. The response duration (from response to progression) was 5.8 and 2.3 months, and the projected median survival time of all patients was 170 days (285 days for PS 0,1 and 116 days for PS 2) .Grade 3/4 neutropenia occurred in 58% of patients and was not associated with fever. Other acute side effects included easily treated nonhematologic toxicities. Primary side effects were neutropenia.

Conclusions : Although our data are preliminary, it is possible that Docetaxel administered at a based 60mg/m² intravenously every 3 or 4 weeks has notable activity against CDDP or CPT-11 -refractory NSCLC with good PS.

[JJLC 40 : 185 ~ 189, 2000]
