

# 進行肺非小細胞癌に対する Carboplatin + Weekly Paclitaxel 併用療法の用量設定試験

Dose Finding Study of Carboplatin and Weekly Paclitaxel for  
Advanced Non-small Cell Lung Cancer

平林正孝<sup>1</sup>・奥田雅人<sup>1</sup>・遠藤和夫<sup>1</sup>・寺町政美<sup>1</sup>  
山口和之<sup>2</sup>・森山正浩<sup>3</sup>・渡辺祐介<sup>4</sup>・中出雅治<sup>4</sup>

**要旨:**【目的】進行肺非小細胞癌に対する carboplatin + weekly paclitaxel 併用療法の至適投与量を決定し有効性を検討する【対象】根治的放射線治療が第一選択とならない進行肺非小細胞癌で化学療法の先行治療なく PS 0~2, 各臓器機能が保持された 15 例。内訳は, 男/女: 10 例/5 例, median age: 67 歳 (46~76 歳), PS1/2: 10 例/5 例, 腺癌/扁平上皮癌: 8 例/7 例, IIIB 期/IV 期: 5 例/10 例であった【方法】1) carboplatin: AUC=6 (day 1) を固定し, paclitaxel は 50 mg/m<sup>2</sup> (day 1/8/15) より開始して 1 レベル毎に 10 mg/m<sup>2</sup> ずつ増量することとした (2) Dose Limiting Toxicity (DLT) は第 1 コースにて評価し① 4 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少② 38 以上の発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少③脱毛以外の Grade 3 以上の非血液毒性, として, 当初の 3 例全例に DLT が認められた場合, 或いは 6 例中 3 例以上に DLT が認められた場合に MTD とした (3) 原則として 4 週間隔で 2 コース施行 (最大 6 コースまで)【結果】レベル 4 (80 mg/m<sup>2</sup>) にて 2 例に複数の DLT を認め, 内 1 例に near fatal な lethargy をきたしたため Maximum Tolerated Dose (MTD) と判断した。7 例に PR を得ている。現在 paclitaxel: 70 mg/m<sup>2</sup> にて phase II study を施行中である。

〔肺癌 41 (7) 767~772, 2001, JJLC 41: 767~772, 2001〕

**Key words:** Non-small cell lung cancer, Chemotherapy, Weekly paclitaxel

## 緒 言

paclitaxel の抗腫瘍効果は濃度よりも腫瘍細胞に対する本薬剤の曝露時間により強く相関すること (schedule-dependent activity) が肺癌・卵巣癌・乳癌の cell lines において示された<sup>1)2)</sup>ことから, 臨床的にこれらの癌腫に対する paclitaxel 96 時間持続投与が試みられた<sup>3)4)</sup>。加えて, 投与間隔を短縮することが薬剤耐性の出現及び耐性細胞の増殖を抑制させ得る可能性が示唆された<sup>5)</sup>ことも勘案されてより簡便な方法である<sup>6)</sup> weekly schedule が考案され, 今日, 様々な癌腫に試行されている<sup>5)7)8)</sup>。

進行肺非小細胞癌に対する化学療法としては, 近年

carboplatin と paclitaxel の 3 週毎の併用化学療法が頻用されその評価は確立されていると言っても過言ではない<sup>9)10)</sup>。

今回私共関西臨床腫瘍研究会 (Kansai Clinical Oncology Group: KCOG) 呼吸器グループは, 進行肺非小細胞癌症例に対して, 上記のような paclitaxel の性格を考慮し, paclitaxel を weekly に投与して carboplatin と併用する carboplatin+weekly paclitaxel 併用療法の効果及び安全性を評価すべく, まず至適投与量の設定試験を行ったので報告する。

## 対象及び方法

### 1) 対象

対象は, 組織診或いは細胞診にて原発性肺非小細胞癌であることが確認された症例で, 根治的放射線治療が第一選択とならず, 化学療法の先行治療なく, 測定可能な評価可能病変を有し, performance status (PS) 0~2 (ECOG), 各臓器機能が保持されている (白血球 4000/cmm 以上, 血小板 10 万/cmm 以上, 血色素 10 g/dl 以上; AST50 以下, ALT50 以下, 総ビリルビン 2 mg/dl 以下; BUN25 mg/dl 以下, 血清クレアチニン 1.5 mg/dl

関西臨床腫瘍研究会 (KCOG) 呼吸器グループ

1. 兵庫県立塚口病院呼吸器科
2. 関西医科大学第一内科
3. 島根医科大学放射線科
4. 大阪赤十字病院呼吸器外科

別刷請求先: 平林正孝 兵庫県立塚口病院呼吸器科

〒661-0012 尼崎市南塚口町 6 丁目 8 の 17

TEL: 06-6429-5321

FAX: 06-6422-7405

以下；心電図異常なし）進行肺非小細胞癌症例とした。なお、年齢の上限は定めず、術後再発例をも対象とし、放射線治療後の再発例も、照射後4週以上経過し効果判定可能な照射野外病変を有すれば、eligibleとした。また、文書による同意を得た上で登録することとした。

## 2) 方法

投与方法は4週間を1コースとして、carboplatinをday 1に投与、投与量はCalvertの式<sup>11)</sup>を用いてAUC (Area under the curve) を6に固定して算出し、GFRは血清クレアチニン値からJelliffeの式<sup>12)</sup>を用いてクレアチニン・クリアランスを算定して代用した。paclitaxelはday 1, 8, 15に原則として1時間で点滴静注、投与量は初回投与量を50 mg/m<sup>2</sup>として1レベル毎に10 mg/m<sup>2</sup>ずつ増量し各レベルに少なくとも3例登録することとした。尚、paclitaxel投与に際しての前投薬は投与30分前のみとした<sup>13)</sup> (dexamethazone: 10 mg及びranitidine: 50 mg静注、diphenhydramine: 50 mg経口内服)。

DLT (Dose Limiting Toxicity) は第1コースにて評価し、4日以上持続するgrade 4の好中球減少・38以上の発熱を伴うgrade 3以上の好中球減少・脱毛及び嘔吐以外のgrade 3以上の非血液毒性、として、3例中2例にDLTが認められた際には同一レベルにて更に3例を追加し6例中3例以上にDLTが認められた場合、或いは当初の3例全例にDLTが認められた場合にMTD (Maximum Tolerated Dose) とした。副作用の評価はWHO副作用記載様式に従い、項目が不足な点については、NCI-CTC Version 2.0を採用した。

抗腫瘍効果の判定はWHOの判定基準に従った。

同一症例におけるpaclitaxelの投与量は増量せず一定として、腫瘍の増大が明らかとなるまで投与を継続することとした。但し、患者の希望或いは担当医の判断にて適宜中止し得るものとした。また、第1コースは入院の上で投与し、2コース目以降は外来にて施行することを原則とした。

尚、投与継続中、paclitaxel投与時 (day 8, day 15) に血液毒性が出現した場合、好中球500~999/cmmないし血小板25000~50000/cmmであればpaclitaxelの投与量を半減し、好中球500/cmm未満或いは血小板25000/cmm未満或いは好中球1000/cmm未満で38以上の発熱を伴う場合はpaclitaxelの投与を中止することとした。また、1コース終了後好中球1000/cmm以上かつ血小板100000/cmm以上を確認後次コースへ移行し、その際の投与量は前コースでの血液毒性の如何に拘わらずfull dose投与するが、但し、Grade 2以上の神経毒性をきたしたものはpaclitaxelの投与量を半減することとした。

投与後3週間以上経過しても好中球1000/cmm以上かつ血小板100000/cmm以上への回復がみられない場合は化学療法の継続を中止とした。

**Table 1.** Patient characteristics

gender	male	10
	female	5
age	median : 67 y.o.( 46 y.o. ~ 76 y.o.)	
PS	1	10
	2	5
type	adenocarcinoma	8
	squamous cell carcinoma	7
stage	III B	5
	IV	10
prior therapy	radiotherapy	1
	surgery	5
	no therapy	9

## 3) その他

本研究に参加する施設は各施設の治験審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) の承認を得る必要があることを前提とした。

また、効果及び副作用については試験参加施設に所属しない判定委員会による確認を行った。

## 結 果

### 1) 患者背景 (Table 1)

1999年10月より2000年5月迄に単一施設のみで行った。15例を登録、男性10例・女性5例、年齢は46歳~76歳 (median age: 67歳)、PS1・2がそれぞれ10例・5例、腺癌8例・扁平上皮癌7例、III B期5例・IV期10例、前治療は放射線治療1例・手術5例・前治療なし9例であった。

### 2) MTD 及び推奨用量 (Table 2)

paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 70 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>の各レベルにそれぞれ3例・4例・5例・3例が登録され、レベル4即ち80 mg/m<sup>2</sup>で、1例に38以上の発熱を伴うgrade 3の好中球減少及びgrade 3の下痢、他の1例にgrade 3の下痢及びgrade 3の低ナトリウム血症、更に著しいPSの悪化 (grade 3のlethargy) と、3例中2例に複数のDLTを認めた。PSの悪化をきたした症例はその後PSの回復を得られず急速に全身状態が悪化したためnear fatal toxicityと判断して症例追加を停止した。以上より本療法のMTDは80 mg/m<sup>2</sup>、DLTはlethargy及び下痢と判定した。従って、第II相試験での推奨用量は70 mg/m<sup>2</sup>と決定した。

### 3) 抗腫瘍効果 (Table 3)

各レベルにpartial response (PR) を得た症例があり、15例全例では7例 (46.7%) にPRが得られた。MTDに達して1コースのみの施行にとどまった2例を除けば13例中7例 (53.9%) にPRを得たこととなる。

**Table 2.** Dose level of weekly paclitaxel

Level	CBDCA( AUC )	paclitaxe( mg/m <sup>2</sup> )	No. of patients	No. of DLT
1	6	50	3	0
2	6	60	4	0
3	6	70	5	0
4	6	80	3	2

CBDCA indicates carboplatin; No, number; DLT, dose limiting toxicity; AUC, area under the curve( mg/ml · min )

**Table 3.** Activity of carboplatin and weekly paclitaxel combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer

Level	n	No. of PR	PR%
1	3	1	33.3
2	4	2	50
3	5	3	60
4	3	1	33.3
Total	15	7	46.7

n indicates number of patients; No. of PR, number of partial responders; PR%, partial response rate.

4) 化学療法施行サイクル ( Table 4 - 1 及び 4 - 2 )

方法の項において既述した dose modification の規定に応じて適宜投与量を修飾したが, 10 コース施行 1 例・6 コース施行 1 例・5 コース施行 2 例・4 コース施行 3 例・3 コース施行 4 例・2 コース施行 2 例と, 11 例において 3 コース以上の投与が可能であった。なお, DLT を来した 2 例は 1 コースのみにとどまった。

paclitaxel の計画投与量に対する実際投与量は第 1

コース( 15 例 ) : 93.3% , 第 2 コース( 13 例 ) : 94.9% , 第 3 コース ( 11 例 ) : 90.9% , 第 4 コース ( 7 例 ) : 76.2% , 5 コース施行の 4 例の第 5 コースは 83.3% であった。

また, 2 コース以上施行した 13 例の内, 第 1 コースのみ入院の上で施行し以降は外来にて投与し得た症例は 11 例であり, 本化学療法施行に起因して入院を要する事態に立ち至った状況は経験されなかった。

5) 毒性 ( Table 5 )

1 コース目での白血球及び好中球減少の nadir は, 凡そ day 20 ~ 22 に出現し次コース前即ち day 25 ~ 27 には回復した。又, 血小板減少の nadir は day 15 前後に出現し, day 20 前後には回復を認めた。

本療法施行全コースを総じての毒性は, Grade 3 以上の好中球減少或いは血小板減少は, それぞれ 6 例及び 1 例に認められ, 投与継続に伴っての貧血傾向がやや目立って出現したものの, 血液毒性は軽度にとどまった。非血液毒性では脱毛以外に目立ったものはなく, 神経毒性・筋肉痛は軽微であり, onycholysis<sup>14)</sup>は認められなかった。尚, 前投薬を paclitaxel 投与 30 分前のみとした<sup>13)</sup>が hypersensitivity reaction を来した症例はなかった。

**Table 4-1.** Chemotherapy cycles at each dose level

cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
level 1			2 pts							1 pt
level 2				3 pts	1 pt					
level 3		1 pt	2 pts		1 pt	1 pt				
level 4	2 pts	1 pt								

pt indicates patients.

**Table 4-2.** % Delivered dose of paclitaxel

cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
level 1	100%( 3 )	100%( 3 )	78%( 1 )	33%( 1 )	100%( 1 )	100%( 1 )	100%( 1 )	100%( 1 )	100%( 1 )	100%( 1 )
level 2	100%( 4 )	92%( 4 )	100%( 4 )	83%( 4 )	67%( 1 )					
level 3	100%( 5 )	93%( 5 )	100%( 4 )	100%( 2 )	83%( 2 )	33%( 1 )				
level 4	78%( 3 )	100%( 1 )								
Total( 15 )	93.3%	94.9%	90.9%	76.2%	83.3%	66.7%	100%	100%	100%	100%

( ): number patients.

**Table 5.** Toxicity for all cycles

Events	No. of patients with toxicity				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
WBC	0	0	10	4	1
Neutrophil	0	0	9	4	2
PLT	7	4	3	1	0
Hb	0	3	12	0	
T-bil	15	0	0	0	
AST/ALT	14	1	0	0	
ALP	13	2	0	0	
mucositis	14	0	1	0	
diarrhea	11	2	0	2	
nausea & vomiting	0	5	10	0	
BUN/sCr	14	1	0	0	0
alopecia	0	4	11		
cardiac dysrhythmia	15	0	0	0	0
neuropathy	13	1	1	0	0
hypersensitivity reaction	15	0	0	0	0
lethargy *	4	9	1	1	0
onycholysis *	15	0	0		
hyponatremia *	14	0		1	0
myalgia *	12	3	0	0	0

\* : according to NCI-CTC.

No indicates number.

## 考案

taxane 系抗癌剤 (paclitaxel, docetaxel) の毎週投与は癌化学療法の領域に於いて注目されている方法論のひとつである。その理論的根拠及び臨床的有用性の裏付けは paclitaxel において詳細に検討されている。

paclitaxel の抗腫瘍効果は腫瘍細胞に対する本薬剤の曝露時間により強く相関すること (schedule-dependent activity) から、96 時間持続投与が試みられた<sup>3)4)</sup>。加えて、投与間隔を短縮することが薬剤耐性の出現及び耐性細胞の増殖を抑制させ得る可能性が示唆された<sup>5)</sup>ことも勘案されて、より簡便な方法である<sup>6)</sup> weekly schedule が考案され、dose-dense therapy<sup>5)5)6)</sup>として様々な癌腫に試行されている<sup>5)7)8)</sup>。

乳癌症例に対する weekly paclitaxel の有用性は、アルゼンチンのグループが paclitaxel 3 週間隔 3 時間投与による前治療のある 35 例を対象として paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> を毎週投与し、前治療にて no change (NC) であった 13 例中 6 例、progressive disease (PD) であった 6 例中 2 例に PR を得たことを報告している<sup>17)</sup>。又、induction setting で weekly paclitaxel と 3 週間隔 (triweekly) の paclitaxel とを比較し、明らかに weekly paclitaxel において pathological complete response (CR) rate が高く、その優位性が結論された報告<sup>18)</sup>がなされている。

卵巣癌症例については、北欧のグループによる weekly

paclitaxel と triweekly paclitaxel との比較試験が報告され<sup>19)</sup>、好中球減少・神経毒性・脱毛いずれも有意に weekly paclitaxel において軽度にとどまり、その忍容性の高さが比較試験において証明された。但し、この比較試験に於いては奏効率・中間生存期間・time to progression には差違を認めず、卵巣癌に対する weekly paclitaxel の、忍容性の高さ故の有用性は証明されたものの、有効性に関しては今後の更なる検討が必要と考えられる。

肺非小細胞癌症例に対しては、paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> を 6 週投与 2 週休薬、8 週で投与する phase II study である Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9731 が、前治療のない 39 例を対象として施行され、奏効率 39%、grade 3/4 の好中球減少 33%、grade 3/4 の神経毒性がそれぞれ 28%/28% と報告された<sup>20)</sup>。また、イタリアのグループからは carboplatin (AUC=6) と併用した weekly paclitaxel の 3 週投与 1 週休薬での paclitaxel の用量設定試験が初回投与量 50 mg/m<sup>2</sup> から開始し 90 mg/m<sup>2</sup> まで増量し MTD に至っていないことが報告されている<sup>21)</sup>。尚、Akerley は、肺癌を対象とした weekly paclitaxel に関する総説の中で、paclitaxel の投与量により、50 mg/m<sup>2</sup> 前後を放射線治療と併用して weekly に投与する方法、80 ないし 100 mg/m<sup>2</sup> を放射線治療とは併用しないで weekly に投与する方法 (dose-dense schedule)、150 ないし 175 mg/m<sup>2</sup> を weekly に投与する方法 (dose-intensive

schedule) の 3 通りに類別して解説<sup>22)</sup>し, weekly paclitaxel を採用した様々な臨床試験の方法論の位置付けを明確化した。

一方, carboplatin と paclitaxel の併用化学療法<sup>9,10)</sup>は効果及び忍容性に関する評価が確立され, 進行肺非小細胞癌に対する化学療法として汎用されている。上記のように, 理論的根拠が明らかにされ臨牀的にも各種癌腫においてその有用性が指摘されている weekly paclitaxel を採用した carboplatin + weekly paclitaxel 併用化学療法は, 十分に検討するに値する方法論と考え, まず至適投与量の設定試験を行ったので報告した。

weekly paclitaxel の schedule の設定については, 可能な限り毎週<sup>5,7,17)</sup>, 6 週投与 2 週休薬<sup>8,20)</sup>, 3 週投与 1 週休薬<sup>18)</sup>の 3 通りが行われているが, carboplatin の標準的な投与法(3 ないし 4 週毎)との併用療法の観点から 3 週投与 1 週休薬の schedule を選択した。また, レベル 1 の paclitaxel の投与量は前述のイタリアのグループ<sup>21)</sup>を参考として 50 mg/m<sup>2</sup> に設定した。MTD は 80 mg/m<sup>2</sup>, phase II study の recommended dose は 70 mg/m<sup>2</sup> と決定したが, weekly paclitaxel は 100 mg/m<sup>2</sup> をこえると神経毒性が有意に増加する<sup>5)</sup>ことも指摘されており妥当な投与量と考えられる。

毒性は軽度にとどまり, 15 例中 11 例が 3 コース以上施行し得, ほとんどの症例において 2 コース目以降は外来投与が可能であったことは本併用療法の忍容性の高さを裏付けるものと言え得る。また, 15 例中 7 例(46.7

%) , MTD に達して 1 コースのみの施行にとどまった 2 例を除けば 13 例中 7 例(53.9%) に PR を得たことは抗腫瘍効果も十分に期待し得る可能性があるものと考えられた。今回の結論即ち paclitaxel: 70 mg/m<sup>2</sup> の投与量にて現在 phase II study を施行中である。

なお, American Society of Clinical Oncology の 2001 年の meeting において, 4 週間隔で carboplatin: AUC=6 (day 1) + paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> (day 1/8/15) を投与して 4 コース繰り返す arm 1 及び, 4 週間隔で carboplatin: AUC=2 (day 1/8/15) + paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> (day 1/8/15) を投与して 4 コース繰り返す arm 2 及び, carboplatin: AUC=2+paclitaxel: 150 mg/m<sup>2</sup> を 6 週間投与して 2 週休薬, 引き続き carboplatin: AUC=2+paclitaxel: 100 mg/m<sup>2</sup> を 6 週間投与して 2 週休薬する arm 3 の 3 arms を比較する randomized phase II study が報告された。奏効率はそれぞれ 34%, 37%, 32% で差違を認めぬものの MST は 47 週, 30 週, 36 週と arm 1 が arm 2 に比して有意に (p < 0.02) 良好であり, arm 3 と比べても良好な傾向 (p < 0.18) が指摘された。以降, この study は arm 1 と arm 3 とを比較する phase III study に移行したことがコメントされている<sup>24)</sup>。arm 1 は今回のわれわれの試みた schedule と同様であり, その妥当性の裏付けが得られたと考えている。

なお, 本論文の要旨は第 41 回日本肺癌学会総会(2000 年 11 月)に於いて報告した。

## 文 献

- 1) Lopes NM, Adams EG, Pitts TW, et al: Cell kill kinetics and cell cycle effects of taxol on human and hamster ovarian cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 32: 235-242, 1993.
- 2) Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, et al: Cytotoxic studies of paclitaxel in human tumor cell lines. *Br J Cancer* 68: 1104-1109, 1993.
- 3) Wilson WH, Berg SL, Bryant G, et al: Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: a phase I/II trial of 96-hour infusion. *J Clin Oncol* 12: 1621-1629, 1994.
- 4) Seidman AD, Hochhauser D, Gollub M, et al: Ninety-six-hour paclitaxel infusion after progression during short taxane exposure: a phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 1877-1884, 1996.
- 5) Gilewski T, Norton L: Cytokinetics and breast cancer chemotherapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven. pp 751-768, 1996.
- 6) Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 3353-3361, 1998.
- 7) Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, et al: Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15: 187-192, 1997.
- 8) Akerley W, Glantz M, Choy H, et al: Phase I study of weekly paclitaxel in advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 16: 153-158, 1998.
- 9) Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group trial. *J Clin Oncol* 19: 3210-3218, 2001.
- 10) Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al: A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 19: 1a. Abstract 2, 2000.
- 11) Calvert AH, Newell LA, Gumbrell S, et al: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7: 1748-1756, 1989.
- 12) Jelliffe RW: Letter: creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 79: 604-605, 1973.
- 13) Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, et al: Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 8: 611-614, 1997.

- 14) Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, et al: Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy. Report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 88: 2367-2371, 2000.
- 15) Norton L: Kinetic concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. *Semin Oncol* 26 ( suppl 2 ) 11-20, 1999.
- 16) Seidman AD: Single-agent paclitaxel in the treatment of breast cancer: phase I and II development. *Semin Oncol* 26 ( suppl 8 ) 14-20, 1999.
- 17) Alvarez AM, Mickiewicz E, Brosio C, et al: Reinduction of response with weekly taxol in advanced breast cancer. *Proc ASCO* 18: 165a. Abstract 636, 1999.
- 18) Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly paclitaxel followed by FAC in the neo-adjuvant setting provides improved pathologic complete remission rates compared to standard paclitaxel followed by FAC therapy preliminary results of an ongoing prospective randomized trial. *Proc ASCO* 20: 33a. Abstract 129, 2001.
- 19) Andersson H, Boman K, Ridderheim M, et al: An updated analysis of a randomized study of single agent paclitaxel given weekly vs every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy. *Proc ASCO* 19: 380a. Abstract 1505, 2000.
- 20) Akerley W, Herndon J, Egorin MJ, et al: CALGB9731: Phase II trial of weekly paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 18: 462a. Abstract 1783, 1999.
- 21) Barduagni M, Fabi A, De Marinis F, et al: Carboplatin and weekly paclitaxel: phase I/II study in advanced NSCLC. *Proc ASCO* 18: 496a. Abstract 1913, 1999.
- 22) Akerley WA: Recent developments in weekly paclitaxel therapy in lung cancer. *Current Oncol Rep* 3: 165-169, 2001.
- 23) Akerley WA: Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. An alternative high-dose weekly schedule. *Chest* 117: 152S-155S, 2000.
- 24) Belani C, Barstis J, Perry M, et al: Phase II multicenter randomized trial of weekly paclitaxel administered in combination with carboplatin followed by maintenance paclitaxel vs observation for patients with advanced & metastatic non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 20: 323a. Abstract 1287, 2001.

(原稿受付 2001年9月3日/採択 2001年11月5日)

### Dose Finding Study of Carboplatin and Weekly Paclitaxel for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

*Kansai Clinical Oncology Group ( KCOG ), Thoracic Malignancy Study Group*  
Masataka Hirabayashi<sup>1</sup>, Masato Okuda<sup>1</sup>, Kazuo Endoh<sup>1</sup>, Masayoshi Teramachi<sup>1</sup>,  
Kazuyuki Yamaguchi<sup>2</sup>, Masahiro Moriyama<sup>3</sup>, Yusuke Watanabe<sup>4</sup>  
and Masaharu Nakade<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Diseases, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

<sup>2</sup>First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

<sup>3</sup>Department of Radiology, Shimane Medical University

<sup>4</sup>Department of Respiratory Surgery, Osaka Red Cross Hospital

**Purpose:** This study aimed to determine the maximum tolerated doses of paclitaxel administered weekly in combination with a fixed dose of carboplatin, and to assess the toxicity and preliminary activity of this combination in patients with previously untreated, advanced non-small cell lung cancer.

**Patients and Methods:** Fifteen patients ( 10 men and 5 women ) were enrolled. The median age was 67 years ( range 46 to 76 years ). Carboplatin was administered on day 1 ( area under the curve = 6 mg/ml · min ), and paclitaxel was administered on days 1, 8, and 15. The starting dose of paclitaxel was 50 mg/m<sup>2</sup>, which was increased in 10 mg increments. Chemotherapy was repeated every 4 weeks.

**Results:** Two of the three level 4 patients ( paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ) experienced dose-limiting toxicities: one patient experienced neutropenic fever with grade 3 diarrhea; the other experienced grade 3 lethargy with grade 3 diarrhea and grade 3 hyponatremia, and the performance status of this patient gradually deteriorated. Thus, 80 mg/m<sup>2</sup> was defined as the maximum tolerated dose in this schedule. The objective response rate was 46.7% ( 7/15 )

**Conclusion:** The dose level of paclitaxel 70 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, and 15 in combination with carboplatin AUC=6 on day 1 of a four week cycle was recommended for a phase II study.

[ JJLC 41: 767 ~ 772, 2001 ]