

Vinorelbine (VNR) の単剤療法

岡本浩明¹・渡辺古志郎¹

要旨 進行非小細胞肺癌 (NSCLC) において, vinorelbine (VNR) 単剤は old cisplatin-based doublet に比べ, ほぼ同等の効果を有し, 明らかに毒性は軽い. また, 高齢者では best supportive care (BSC) に比べ, 有意に優れた生存と quality of life (QOL) の改善をもたらした. つまり VNR 単剤は cisplatin (CDDP) を投与できない高齢者や状態不良な患者に対する治療選択肢のひとつと位置づけられる. 一方, 全身状態良好な進行 NSCLC には VNR と CDDP を併用することで, VNR 単剤に比べ抗腫瘍効果の増強と生存期間の延長が期待できる. (肺癌. 2003;43:865-871)

索引用語 非小細胞肺癌, ビノレルピン, 単剤療法, 高齢者

Vinorelbine Monotherapy in Patients With Non-small-cell Lung Cancer

Hiroaki Okamoto¹; Koshiro Watanabe¹

ABSTRACT Vinorelbine monotherapy is as effective and clearly less toxic than old cisplatin-based doublet in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Compared to the best supportive care, vinorelbine monotherapy has been shown to improve survival and quality of life in elderly patients with advanced NSCLC. Therefore, this monotherapy is considered the treatment of choice for elderly or frail patients who cannot tolerate cisplatin-containing regimens. In addition, the combination of vinorelbine plus cisplatin may be superior to vinorelbine alone in NSCLC patients with a good performance status both in terms of response rate and survival duration. (JJLC. 2003;43:865-871)

KEY WORDS Non-small-cell lung cancer, Vinorelbine, Monotherapy, Elderly

1. はじめに

Vinorelbine (VNR) は, マダガスカル島ニチニチソウの根, 茎, 葉から抽出し半合成された新しいビンカルカロイドである. 有糸分裂微小管の構成蛋白質チューブリンに選択的に作用し, その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する. 神経軸索微小管より有糸分裂微小管の重合を強く阻害するため, 従来のビンカルカロイドに比較して神経毒性が軽減している点の特徴である. フランスで 1989 年に非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) と乳癌, 日本では 1999 年に NSCLC のみに承認された.

2. VNR 単剤の第二相試験

わが国の早期第二相試験において, 未治療の NSCLC 43 例に対し 20~25 mg/m² の週 1 回 4 週静脈内投与によって, 奏効率 30% (13/44) が得られた². しかし既治療 NSCLC 26 例において奏効例はなく, 既治療小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC) でも奏効率 13% (3/24) にとどまり, 以後わが国では既治療肺癌に対する本剤の研究は積極的になされていない. 早期第二相試験の結果を受けて後期第二相試験が実施された³. 投与法は 25 mg/m² の週 1 回 4 週以上静脈内投与で, 白血球が 2,000/mm³ 未満に減少した場合は 2,000/mm³ 以上に回復した

¹ 横浜市立市民病院呼吸器科.

別刷請求先: 岡本浩明, 横浜市立市民病院呼吸器科, 〒240-8555 横浜市保土ヶ谷区岡沢町 56 (e-mail: scyooka@alles.or.jp).

¹ Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan.

Reprints: Hiroaki Okamoto, Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, 56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku Yokohama, Kanagawa 240-8555, Japan (e-mail: scyooka@alles.or.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Phase II Trials of VNR (25-30 mg/m²/week) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

First author	Eligibility	No. of patients	Response rate (%)	MST (weeks)
Furuse ³⁾	common criteria	75	31	40
Depierre ⁴⁾	no age limits	70	33	33
Veronesi ⁵⁾	no age limits	76	30	36
Carrato ⁶⁾	common criteria	71	8	23
Gridelli ⁷⁾	age 70 years	43	23	36
Lonardi ⁸⁾	common criteria	16	37	NR
Masotti ⁹⁾	poor PS	14	36	36

VNR: vinorelbine, MST: median survival time, NR: not reported.

PS: performance status.

Table 2. Randomized Study of VNR versus VDS in Previously Untreated Stage III B or IV Non-Small-Cell Lung Cancer

(Furuse et al. Ann Oncol 7: 815-20, 1996)

	VNR 25mg/m ² weekly × 4	VDS 3mg/m ² weekly × 4	<i>P</i>
No. of patients	103	101	
Response rate (%)	31	9	.0002
MST (weeks)	53	44	.38
Gr 3 Leukocytopenia	55%	49%	
Gr 1 Peripheral neuropathy	23%	49%	.002
Local cutaneous reaction	16%	5%	.012
Alopecia	32%	52%	.001
No. of patients treated with second-line combination chemotherapy (No. of responder)	33 (0)	49 (13)	

VNR: vinorelbine, VDS: vindesine, MST: median survival time, Gr: grade.

後に投与された。対象は未治療の進行 NSCLC75 例であり、IV期 比率71%、performance status(PS)0 ~ 1は76%であった。投与回数中央値は6 (2 ~ 34) 回であり、奏効率31%、生存期間中央値 (median survival time: MST) 9.2 カ月と良好な成績であった。Grade 3 以上の毒性は、好中球減少 83%、白血球減少 63%、静脈炎 4%、腸管麻痺 1%、間質性肺炎 1% であった。Grade 2 以下の主な毒性は、食欲不振 50%、全身倦怠感 42%、悪心嘔吐 23%、末梢神経障害 7% であった。フランスの Depierre らは、VNR 30 mg/m² の毎週投与の第二相試験において奏効率 29%、MST 7.6 カ月を報告し、わが国とほぼ同様の結果であった。⁴ 毒性は grade 3 以上の末梢神経障害と静脈炎がそれぞれ 12%、10% とやや高率であったが、わが国と比べて一回投与量のみならず投与回数も多いことが影響したと思われる。他の毒性はわが国の第二相試験とほぼ同様であった。Table 1 に主な VNR 単剤の第二相試験の結果を示す。³⁻⁹ 投与法は毎週投与あるいは2週投与1週休薬のスケジュールであり、概ね奏効率30%、MST36週前後であり、これは従来の抗癌剤単剤に比較し優れた

成績である。また PS 不良症例や高齢者を対象とした試験でも、状態良好な患者を対象とした試験と比べ、ほとんど遜色のない結果が示されており、注目に値する。

3. VNR 単剤対 VDS 単剤の比較試験

わが国では後期第二相試験の結果を受けて、VNR 単剤と従来のピンカアルカロイドすなわち vindesine (VDS) 単剤を比較する第二相試験が実施された (Table 2)。¹⁰ 奏効率は31%対9%とVNR群が有意に優れ、毒性は静脈炎がVNR群で有意に多かったが、末梢神経障害と脱毛がVNR群で有意に低率であった。またVDS無効群に対しセカンドラインとして、cisplatin (CDDP) + VNR の併用療法が、VNR無効群にはCDDP + VDS 併用療法のクロスオーバーの後治療が適用された。前者に27% (13/49) の奏効例が認められたが、後者には奏効例を認めなかった点は興味深い。このセカンドラインも少なからず影響したためか、MSTではVNR群が良い傾向にあるものの有意な差は認められなかった。

Table 3. Randomized Trial of VNR Compared with 5-FU/LV in Patients with Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer

(Crawford et al. J Clin Oncol 14: 2774-84, 1996)

	VNR 30 mg/m ² weekly	5-FU 425 mg/m ² days 1-5 LV 20 mg/m ² days 1-5 every 4 weeks
No. of patients	143	68
Median period of therapy (weeks)	9	8
Dose intensity (%)	74	94
Response rate (%)	12	3
MST (weeks)	30	23
1-year survival rate (%)	25 *	16
Gr 3 ANC	54%	24%
Gr 1 Peripheral neuropathy	21%	4%
Gr 1 Phlebitis	10%	3%
Gr 1 Nausea	33%	51%

* P = .03

VNR: vinorelbine, 5-FU/LV: fluorouracil+leucovorin, Gr: grade, MST: median survival time, ANC: absolute neutrophil count.

4 . VNR 単剤対 Fluorouracil + Leucovorin(5-FU/LV) の比較試験

米国では VNR 単剤と 5-FU/LV 併用療法の比較試験が実施された(Table 3) .¹¹ 5-FU/LV が対象群として採用された理由は、他の固形腫瘍に対し有効であり、また比較的毒性が軽く米国で汎用されていることに基づく。しかし 5-FU/LV の NSCLC に対する有効性が確立されていないため、最初の 25 例において奏効例が 1 例以下の場合、本試験は中止するという規定が設けられ、そのため割付比が 2: 1 と変則的になった。結果は VNR 群で毒性が増強したが既知の範囲内であり、生存は VNR 群で有意に優れていた。また、5-FU/LV 群の MST 23 週は、過去に報告された best supportive care(BSC) 対化学療法の無作為比較試験における BSC 群の MST よりむしろ良好であった。したがって本試験において、生存に有意な差がみられたのは、5-FU/LV 群の生存に対する negative impact によるものではないとされ、VNR 単剤の有用性が再確認された。

5 . VNR 単剤対 CDDP + VNR(VDS) 併用療法の比較試験

以上の如く、VNR 単剤は進行 NSCLC に対する有効な治療のひとつと位置づけられた。そこで、VNR 単剤、CDDP + VNR 併用療法、CDDP + VDS 併用療法の 3 群を比較する大規模な無作為比較試験が LeChevalier らにより実施された(Table 4) .¹² 本試験の統計学的デザインは、CDDP + VNR と VNR 単剤、あるいは CDDP + VNR と CDDP + VDS を比較するものである。したがって、

Table 4. Randomized Study of VNR and CDDP versus VDS and CDDP versus VNR Alone in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

(LeChevalier et al. J Clin Oncol 12: 360-7, 1994)

	VNR	VDS-P	VNR-P
No. of patients	206	206	206
Response rate (%)	14	19	30 *
MST (weeks)	31	32	40 #
1-year survival rate (%)	30	27	35
Gr 3 ANC (%)	53	48	79
Gr 3 Neurologic (%)	9	17	7
Gr 2 Nausea/vomiting (%)	12	59	58
Gr 2 Alopecia (%)	14	38	32

VNR: vinorelbine (30 mg/m² weekly) , CDDP: cisplatin (120 mg/m²) , VDS: vindesine (3 mg/m²) VNR-P: VNR (weekly) + cisplatin(days 1, 29 and then every 6 weeks) VDS-P: vindesine (weekly for 6 weeks and then every 2 weeks) + cisplatin(days 1, 29 and then every 6 weeks)

* VNR versus VNR-P: p < .001, VDS-P versus VNR-P: p = .02

VNR versus VNR-P: p = .01, VDS-P versus VNR-P: p = .04

Gr: grade, MST: median survival time, ANC: absolute neutrophil count.

VNR 単剤と CDDP + VDS の直接比較はなされていないが、奏効率と生存はこの 2 群間でほぼ同等であり、毒性は明らかに VNR 単剤で軽度であった。つまり VNR 単剤は従来の標準的治療である old cisplatin-based doublet に取って代わり得ることを示唆した。さらに本試験の特筆すべき点は、CDDP + VNR が VNR 単剤に比べ有意に奏効率と生存が優れていることであった。本試験は、プラチナ + 新規抗癌剤が新規抗癌剤単独を初めて凌駕するこ

Table 5. Other Randomized Trials of VNR versus VNR plus CDDP in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

First Author	Regimen	No. of patients	Response rate (%)	P	MST (weeks)	P
Lorusso ¹³⁾	VNR (25 mg/m ²) weekly	31	13		30	
	vs. VNR (25 mg/m ²) days 1, 8 CDDP (80 mg/m ²) day 1	31	42	.038	38	N.S.
Gil Deza ¹⁴⁾	VNR (30 mg/m ²) weekly	73	42		33	
	vs. VNR (30 mg/m ²) days 1, 8, 15 CDDP (100 mg/m ²) day 1	89	42	N.S.	41	N.S.
Depierre ¹⁵⁾	VNR (30 mg/m ²) weekly	119	16		32	
	vs. VNR (30 mg/m ²) weekly CDDP (80 mg/m ²) day 1	121	43	.0001	33	N.S.

VNR: vinorelbine, CDDP: cisplatin, MST: median survival time.

N.S.: statistically not significant.

Table 6. Randomized Trials in Elderly Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Group	Regimen	No. of patients	RR (%)	MST (W)	1-yr (%)	Gr 3 ANC (%)
ELVIS ¹⁶⁾	V (30 mg/m ²)	76	20	28 *	32 *	4 (Gr: 4)
	BSC	78		21	14	
SICOG ¹⁷⁾	V (30 mg/m ²)	60	15	18	13	28
	V + G (1200 mg/m ²)	60	22	29 *	30 *	38
MILES ¹⁸⁾	V (30 mg/m ²)	233	18	36	38	25
	G (1200 mg/m ²)	233	16	28	28	8 *
	G (1000 mg/m ²) + V (25 mg/m ²)	232	21	30	30	18

ELVIS: Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group.

SICOG: Southern Italy Cooperative Oncology Group.

MILES: Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study.

RR: response rate, MST: median survival time, 1-yr: 1-year survival rate, Gr: grade.

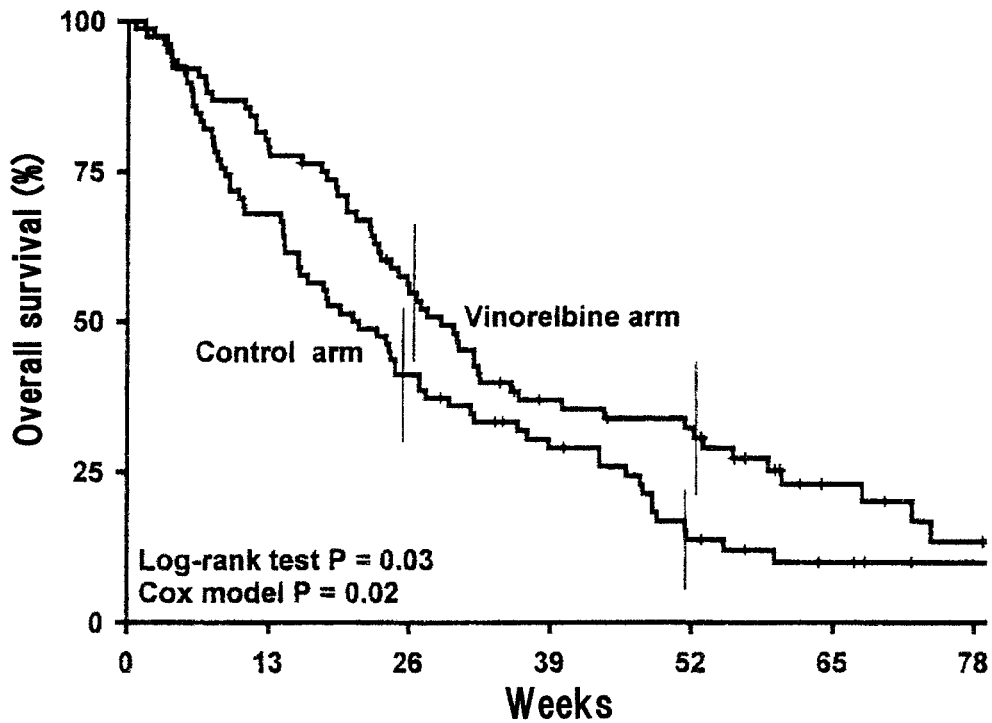
ANC: absolute neutrophil count, V: vinorelbine, G: gemcitabine.

* statistically significant.

とを証明した臨床試験として評価は高い。一方、Table 5 に CDDP + VNR が VNR 単剤を凌駕することができなかった臨床試験を掲げる (Table 5)。¹³⁻¹⁵ しかし、これらの二つの試験において奏効率が併用群で有意に優れ、また二つにおいて併用群の生存が延長傾向であり、症例数が少ない故に有意な差に至らなかったと推測される。また、VNR 単剤群の MST は LeChevalier らの研究を含めてすべて 30 ~ 33 週とほぼ一定であり、単剤としては良好な成績である。生存で有意な差に至らなかったのは、VNR 単剤が良すぎた結果であるとの見方も可能であろう。VNR を含んだ 3 剤併用療法や他の新規抗癌剤 + プラチナとの比較については、筆者の与えられたテーマではないので他稿を参照されたい。

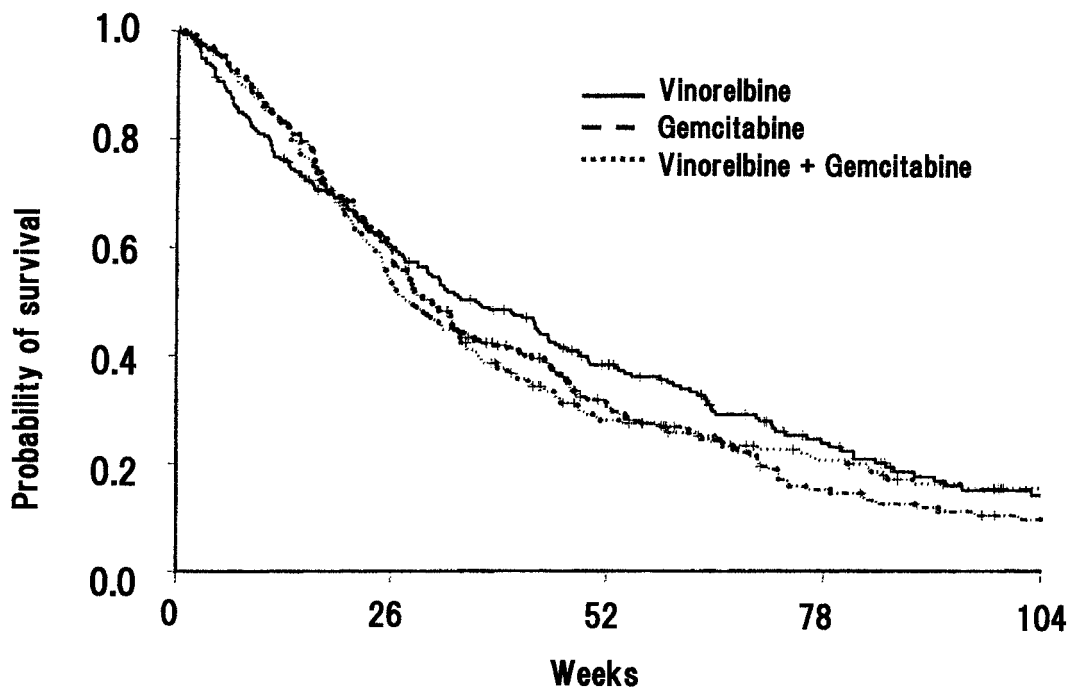
6. 高齢者における VNR 単剤療法

VNR 単剤を最も有名にしたのは高齢者の進行 NSCLC に対する比較試験である (Table 6)。これらはすべてイタリアから報告され、しかも症例適格規準は同一であり、70 歳以上かつ PS: 0 ~ 2 の IIIB/IV 期 NSCLC を対象とし、投与方法も同じで 3 週サイクルの days 1 & 8 である。PS: 2 の比率は概ね 20% 前後であった。Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS) は、VNR 単剤と BSC を比較する試験を実施し、VNR 群において有意な生存期間の延長 (MST: 28 週対 21 週) と quality of life (QOL) の改善がみられたと報告し、VNR 単剤は高齢者に対する第一選択薬であると結論付けた (Figure 1)。¹⁶ 一方、高齢者に対する gemcitabine (GEM) の有用性も retrospective に報告されており、そこで VNR と



Reference: Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group.
J Natl Cancer Inst. 1999;91:66-72.

Figure 1. Survival curves reported in the ELVIS trial.



Reference: Gridelli C, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:362-372.

Figure 2. Survival curves reported in the MILES trial.

GEMに関する二つの無作為比較試験が実施された。一つは Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) の研究で VNR 対 VNR + GEM の二群比較であり¹⁷ もう一つは Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) の VNR 対 GEM 対 VNR + GEM の三群比較である¹⁸。SICOG では併用群の生存が VNR 単剤より有意に優れ、QOL も併用群で悪化の遅延が報告された。しかし MILES では、併用群の生存は GEM 群あるいは VNR 群と比較し有意に優れず、また毒性も併用群で増強し、QOL も 3 群間で有意な差はみられなかった (Figure 2)。この MILES と SICOG の相反する結果については、いくつかの解釈がなされている。まず SICOG では、G + V 群の投与量は MILES のそれより高用量である点、および VNR 群に脳転移症例が多かった点が有意な差に結びついた可能性はある。しかし MST を相対比較した場合、SICOG の VNR + GEM 群の MST 29 週は、ELVIS の VNR 群の MST 28 週と比べ差はなく、SICOG の VNR 群の MST 18 週は ELVIS の BSC 群の MST 21 週に劣る点などは、研究の質について疑問視されよう。また何よりも、MILES の研究は 1 群 233 例の大規模な症例数に対し、SICOG の研究は中間解析で終了した結果、1 群 60 例の小規模な比較試験に終わったため検出力は低い。したがって現時点では MILES の研究結果が重視されており、高齢者の進行 NSCLC には VNR あるいは GEM などの単剤療法が推奨されるという考えが一般的である。ただし GEM については、高齢者において BSC との比較試験がない点、非高齢者では BSC との比較試験で生存の延長がみられなかった点¹⁹、また MILES は単剤同士で比較する統計学的デザインではないが、GEM 群の MST は VNR 群より短く (28 週対 36 週)、生存曲線も下回っている点などから、VNR のみが推奨されるという考え方もある。

わが国での使用経験はないが、海外では経口 VNR が開発中である。2003 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で、高齢者 NSCLC に対する第二相試験が報告された²⁰。58 例の高齢者が登録され MST 7.2 カ月は悪くないが、奏効率はわずか 3.4% にとどまった。抗腫瘍効果という面では期待されたほどではなかったようである。

7. おわりに

進行 NSCLC に対する VNR 単剤のエビデンスを要約すると以下の様になる。VNR 単剤は old cisplatin-based doublet に比べ、ほぼ同等の効果を有し、明らかに毒性は軽い。また高齢者では BSC に比べ、有意に優れた生存と QOL の改善をもたらした。つまり VNR 単剤は CDDP を投与できない高齢者や状態不良な患者に対する治療選択肢のひとつと位置づけられる。一方、全身状態良好な進

行 NSCLC には VNR と CDDP を併用することで、VNR 単剤に比べ抗腫瘍効果の増強と生存期間の延長が期待できると言えよう。

REFERENCES

1. Binet S, Fellous A, Meininger V. On site analysis of the action of Navelbine on various types of microtubules using immunofluorescence. *Semin Oncol*. 1989 (suppl 4):16:5-8.
2. 仁井谷久暢, 古瀬清行, 大田満夫, 他. 肺癌を対象とする KW-2307 の早期第 II 相臨床試験. *癌と化学療法*. 1994;21:785-793.
3. 古瀬清行, 仁井谷久暢, 絹脇悦生, 他. 未治療非小細胞肺癌患者を対象とする KW-2307 の後期第 II 相臨床試験. *癌と化学療法*. 1994;21:1941-1947.
4. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 1991;14:115-119.
5. Veronesi A, Crivellari D, Magri MD, et al. Vinorelbine treatment of advanced non-small cell lung cancer with special emphasis on elderly patients. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1809-1811.
6. Carrato A, Rosell R, Camps C, et al. Modified weekly regimen with vinorelbine as a single agent in unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1997;17:261-269.
7. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A two-stage phase II study. *Eur J Cancer*. 1997;33:392-397.
8. Lonardi F, Pavanato G, Jirillo A, et al. Vinorelbine as single-agent chemotherapy in advanced non small cell lung cancer patients. *Proc ASCO*. 1994;13:338.
9. Masotti A, Zannini G, Poggi R, et al. Vinorelbine monotherapy in non-small-cell lung cancer: Experience in patients with low performance status. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1994;49:197-200.
10. Furuse K, Fukuoka M, Kuba M, et al. Randomized study of vinorelbine versus vindesine in previously untreated stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:815-820.
11. Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, et al. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:2774-2784.
12. LeChevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European Multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*. 1994;12:360-367.
13. Lorusso V, Pezzella G, Catino AM, et al. Results of a clinical multicentric randomized phase II study of non-small cell lung cancer treated with vinorelbine-cisplatin versus vinorelbine alone. *Int J Oncol*. 1995;6:65-68.

- 14 . Gil Deza E, Balbiani L, Coppola F, et al. Phase III study of navelbine vs. navelbine plus cisplatin in non small cell lung cancer stage IIIB or IV. *Proc ASCO*. 1996;15:394.
- 15 . Depierre A, Chastang CI, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial. *Ann Oncol*. 1994;5:37-42.
- 16 . Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effect of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:66-72.
- 17 . Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2529-2536.
- 18 . Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:362-372.
- 19 . Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs. BSC in inoperable non-small cell lung cancer a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer*. 2000;83:447-453.
- 20 . Schulz TK, Geyer SM, Jatoi A, et al. Oral vinorelbine in elderly patients(65 years old)with advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial from the North Central Cancer Treatment Group. *Proc ASCO*. 2003;22:752.