

## 進行非小細胞肺癌に対するビノレルビンとシスプラチン併用療法

森 清志<sup>1</sup>

**要旨** 進行非小細胞肺癌に対するビノレルビン (VNR) とシスプラチン (CDDP) 併用療法 (VC) の現状について述べる。治療効果は VNR, CDDP 単剤及び CDDP + 旧薬剤に比べ有効である。プラチナ + 他の新規薬剤併用療法と比べほぼ同等の成績である。副作用は主に好中球減少症と悪心・嘔吐である。Quality of life はプラチナ + 他の新規薬剤併用療法と比べ同等である。利便性は weekly VNR + CDDP (4 週間隔) は Paclitaxol + Carboplatin (PCb) に比べ劣っているが, 3 週間隔の VC では同等と考えられる。費用は PCb に比べ安価である。VC 療法の投与方法について, VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (毎週), CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (第 1 日) を 4 週間隔で投与方法では第 15 日目の VNR 投与実施率は 50% 以下であり, VNR の投与スケジュールに問題がある。一方, 我々の試験を含め VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (第 1, 8 日), CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (第 1 日) を 3 週間隔で投与方法では, VNR の投与はほぼスケジュール通り投与され, Median delivered dose-intensity は各コースの CDDP, VNR (days 1 and 8) とともに 90% 以上であった。3 週間隔投与方法での臨床成績は奏効率 29 ~ 57% で, 平均余命約 10 カ月前後であった。VC 療法は 3 週間隔投与方法が推奨される。(肺癌, 2003;43:872-876)

**索引用語** 非小細胞肺癌, ビノレルビン, シスプラチン

## Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-small-cell Lung Cancer

Kiyoshi Mori<sup>1</sup>

**ABSTRACT** This paper reviews the clinical outcomes presently achieved for the combination regimen of vinorelbine (VNR) plus cisplatin (CDDP) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The combination regimen (VC) was more effective than VNR alone, CDDP alone, or CDDP plus old drugs. The results were almost identical to those obtained for combination regimens of platinum plus other new drugs. The main adverse reactions were neutropenia and nausea/vomiting.

Quality of life on VC was equivalent to that on platinum plus other new drugs. In terms of convenience, weekly VNR + CDDP (every 4 weeks) was inferior to paclitaxel + carboplatin (PCb) but appeared to be equivalent to VC every 3 weeks. The VC regimen is less expensive than PCb. There are problems with the dosing schedule of VNR in VC however, with VNR delivered on day 15 in less than 50% of patients receiving a regimen of VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (weekly) and CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1) every 4 weeks. In contrast, analysis of data including that in our study revealed that the median delivered dose intensity was at least 90% for each course of CDDP and VNR (days 1 and 8) in a regimen of VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (days 1 and 8), CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1) every 3 weeks, showing that VNR was administered almost in accordance with the schedule. The clinical outcome in a 3-weekly dosing schedule was a response rate of 29 to 57%, and mean survival was approximately 10 months. VC administered in a 3-weekly dosing schedule is therefore recommended. (JJLC. 2003;43:872-876)

**KEY WORDS** Non-small cell lung cancer, Vinorelbine, Cisplatin

<sup>1</sup> 栃木県立がんセンター呼吸器科。

別刷請求先: 森 清志, 栃木県立がんセンター呼吸器科, 〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南 4-9-13 e-mail: kmori@tcc.pref.tochigi.jp).

<sup>1</sup>Department of Thoracic Diseases, Tochigi Cancer Center, Japan. Reprints: (e-mail: kmori@tcc.pref.tochigi.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

Vinorelbine ditartrate<sup>1</sup> は vinca alkaloid 誘導体で、他の vinca alkaloid 系薬剤と同様、主として腫瘍細胞の微小管の重合を阻害することで奏効すると考えられている<sup>2,3</sup>。また、臨床では非小細胞肺癌 (NSCLC)<sup>4</sup>、乳癌に対する良好な成績と、vinca alkaloid に高頻度に認められる末梢神経障害の軽減が報告されている<sup>5-7</sup>。ビノレルビン (VNR) とシスプラチン (CDDP) との併用療法 (VC 療法) は in vitro で相乗効果を認めており、また両薬剤の主な副作用が異なる<sup>8</sup>。第 I-II 相臨床試験でも非小細胞肺癌に対する有効性が報告されている<sup>9</sup>。

## NSCLC に対する VC 療法の第 II 相試験

進行非小細胞肺癌に対し VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (第 1, 8 日) CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (第 1 日) を 3 週間隔で投与する第 II 相試験を計画し、VC 療法の有効性と安全性を検討した<sup>18</sup>。

### I. 対象と方法

#### 1. 対象

対象は 1999 年 8 月から 2001 年 10 月までに当院に入院した患者で組織診または細胞診により非小細胞肺癌と診断され、以下の選択基準を満たした患者である。

##### 1) 選択基準

- ① 臨床病期 IV 期と切除不能および根治照射不能 III 期症例。
- ② 測定可能病変を有する症例。
- ③ 前治療のない症例
- ④ Performance Status (PS) が 0~2 の症例
- ⑤ 投与開始日から 3 カ月以上の生存が見込まれる症例。
- ⑥ 15 歳以上、75 歳未満の症例。
- ⑦ 主たる臓器機能が保持されている症例
- ⑧ インフォームドコンセントが文書にて得られた症例

#### 2. 投与スケジュール

抗癌剤は VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (ナベルピン; 協和発酵工業) を第 1, 8 日に CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (ランダ; 日本化薬) を第 1 日にそれぞれ静注した。この併用療法を 3 週間隔で投与することを 1 コースとした。2 コース以上の投与を目標とし、評価した。第 8 日目の VNR の投与は有害事象および患者の状態を確認し、白血球数 2000/ul 未満、血小板 75,000/ul 未満、感染を伴う発熱、いずれか 1 つでも該当する場合は医師の判断により、その当日のナベルピンの投与を中止する。2 コース目以降の投与時には、開始前に一定の基準<sup>17</sup> を満たしていることを確認の上投与する。2 コース投与以降の減量規定は前コース時に発現

した副作用の種類・程度によって次コースの VNR または CDDP の投与量を 25% 減量した。制吐剤としてステロイド、セロトニン受容体拮抗剤は予防投与した。

### 3. 目標症例数と中間解析

Simon の 2 段階での minimax design<sup>16</sup> を用いて、中間および最終目標症例数は閾値奏効率  $P_0 = 0.20$ 、期待奏効率  $P_1 = 0.40$ 、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.10$  と設定した。中間解析段階で 24 例中、有効例が 6 例以上の場合、最終目標症例数まで症例を集積する。最終段階で 45 例中、有効例が 14 例以上の場合、本併用療法は有効と判断することとした。

なお、中間解析では、48.1% (13/27) の奏効率が得られたため<sup>17</sup>、最終段階の 45 例まで症例を登録した。

### 4. 抗腫瘍効果と安全性の評価方法

試験薬の投与前、投与中、投与後および評価終了までの期間に CT などによる腫瘍病変の画像、臨床検査および自覚的症状の観察を行い、抗腫瘍効果および安全性の評価を行った。抗腫瘍効果については、「WHO 効果判定基準」に従い、また、安全性については NCI Common toxicity Criteria ver. 2 に従って評価した。なお、本試験は当院の施設内倫理審査委員会の承認を得ている。

## II. 成績

### 1. 患者背景

対象症例の背景は平均年齢 61.2 歳、男性、PS I、腺癌が多く、臨床病期では IV 期 26 例 (58%)、IIIB 期 19 例 (42%) であった。

### 2. 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果は partial response (PR) 23 例、no change (NC) 21 例、not evaluable (NE) 1 例で奏効率は、51.1% (23/45) であった。NE の 1 例は 2 コース投与後第 22 日目 (治療開始日から 43 日目) に突然の咯血にて死亡したため評価不能とした。生存者は 10 例である。無増悪期間は 195 日で、平均生存期間は 286 日 (95% 信頼区間: 248~404 日) であった。1 年生存率は 44% であった。

### 3. 投与コース数、投与回数

投与コース数は計 126 コースで平均 2.8 (1~4 コース) コースで、2 コース以上投与された症例は 43 例であった。2 コース未満の症例が 2 例認められ、その治療中止理由は CDDP による腎機能障害 1 例、患者拒否 1 例であった。2 コース以上の投与完遂率は 96% (43/45) であった。次コースの投与実施間隔は 1 コースのみの 2 例を除き予定通り 3 週間隔で投与できたのは 2 コース目 88% (38/43)、3 コース目 68% (17/25)、4 コース目 92% (12/13) で計 85% (69/81) であった。第 8 日目の VNR の投与が実施されなかったのは 2 コースのみであった。抗癌剤の投与量の減量は VNR で 9% (22/250)、CDDP で 8% (10/126) 施行された。Dose intensity (DI) について、予

**Table 1.** Toxicities (VNR + CDDP, q3wks (n = 45))

	Grade (Common Toxicity Criteria)				Grade 3 (%)
	1	2	3	4	
Leukopenia	4	3	25	8	33 (73%)
Neutropenia	2	2	13	25	38 (84%)
Anemia	12	3	1	4	5 (11%)
Thrombocytopenia	5	1	2	0	2 (4%)
Creatinine	5	2	0	0	
Vomiting	29	6	0	0	
Constipation	13	5	0	0	
Neuropathy	4	0	0	0	
Injection site reaction	4	8	0	0	
Alopecia	3	0	0	0	

Mori et al<sup>18)</sup>

測 DI は VNR 16.7 mg/m<sup>2</sup>/週, CDDP 26.7 mg/m<sup>2</sup>/週で, 実測 DI は各々 16.4 mg/m<sup>2</sup>/週, 24.7 mg/m<sup>2</sup>/週であった.

#### 4. 副作用

本試験時に認められた副作用を Table 1 に示した. 血液学的及び血液生化学的副作用では白血球減少および好中球減少の発現率が高く, グレード 3 以上の白血球減少および好中球減少の発現率は, 73%(33/45), 84%(38/45) であった. 好中球減少に伴う発熱は 2 例のみ認められた. 好中球減少についてはいずれの症例も G-CSF 投与により, 速やかに回復した. 血小板減少が 2%(2/45) に認められた. その他 LDH 上昇 33%(15/45), クレアチニン上昇 15.6%(7/45) が認められたが, いずれも一過性の上昇であった.

自覚的副作用としては, いずれもグレード 2 以下であり, それぞれの副作用発現率は嘔吐・嘔気 77.8%(35/45), 吃逆 33.3%(15/45) 便秘 40%(18/45), 発赤・発疹 31.1%(14/45), 静脈炎・血管痛 26.7%(12/45) などであった. いずれの副作用は対症療法により, 消失または軽快した.

以上, 進行非小細胞肺癌 45 例に対し, VNR 25 mg/m<sup>2</sup> (第 1, 8 日) CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> (第 1 日) を 3 週間隔で投与する併用療法の第 II 相試験を施行した. 奏効率は 51.1% で, 主な副作用は好中球減少症であった. この併用療法は進行非小細胞肺癌に対し, 高い奏効率を示し, 安全性の面から十分に認容性があり, 有効な治療法であった.

#### 単剤及び CDDP + 旧薬剤との治療成績の比較

VP 療法は NSCLC の key drug である CDDP 単剤と比べ奏効率 (26.2%, 12%), 平均生存期間 (6 カ月, 8 カ月) とともに VP 療法は有意に優れた成績であった (Table 2). また, VP 療法は VNR 単剤及び CDDP, ビンデシン併用療法に比べ高い奏効率 (30%, 14%, 19%) と生存期間の

**Table 2.** Efficacy results

Regimen	No. of pts	RR (%)	MST (mo)	1-yr (%)
P	209	12	6	20
VC	206	26.2 *1	8 *2	36

P: Cisplatin, VC: Vinorelbine, Cisplatin

RR: Response rate, MST: Median survival time

\* 1 P = .002, \* 2 P = 0.0018

Wozniak et al<sup>11)</sup>**Table 3.** Efficacy results

Regimen	No. of pts	RR (%)	MST (mo)
VNR-P	206	30	10
VDS-P	200	19 *1	8 *3
VNR	206	14 *2	7.8 *4

VNR-P: Vinorelbine-Cisplatin, VNR: Vinorelbine

VDS-P: Vindesine-Cisplatin, RR: Response rate,

MST: Median survival time

\* 1 P = .02, \* 2 P &lt; 0.001, \* 3 P = .04, \* 4 P = .01

Chevalier et al<sup>10)</sup>**Table 4.** Efficacy results

Regimen	No. of pts	RR (%)	MST (mo)	1-yr (%)	TTP (mo)
GC	205	30	9.8	37	5.3
PCb	201	32	10	43	5.5
VC	201	30	9.5	37	4.6

GC: Gemcitabine, Cisplatin, PCb: Paclitaxel, Carboplatin

VC: Vinorelbine, Cisplatin, MST: Median survival time

TTP: Time to Progression

Scagliotti et al<sup>19)</sup>

延長 (10 カ月, 7.8 カ月, 8 カ月) を認めた (Table 3) VP 療法は非小細胞肺癌に対し有望な併用療法と考えられる.<sup>10,11)</sup>

VC 療法は CDDP 単剤, VNR 単剤及び CDDP, ビンデシン併用療法に比べ高い奏効率と生存期間の延長を認め, 非小細胞肺癌に対し有望な併用療法と考えられる.<sup>10,11)</sup>

#### プラチナ + 新規薬剤併用療法との比較

##### 1 治療成績

海外の報告は<sup>19)</sup> VC を control arm として Gemcitabine + CDDP (GC), Paclitaxel + Carboplatin (PCb) の 3 つの regimen での第 III 相比較試験である (Table 4). VC と比較して GC, PCb の治療成績は奏効率, 平均生存期間, 1 年生存率, 無増悪期間ともに両群間に差が無かった.

**Table 5.** Side effect

	VC	PCb	GC	DC	IC
Neutropenia					
Thrombocytopenia					
Neuropathy					
Alopecia					
Diarrhea					
Vomiting					

VC: Vinorelbine, Cisplatin, PCb: Paclitaxel, Carboplatin,  
GC: Gemcitabine, Cisplatin, DC: Docetaxel, Cisplatin  
IC: Irinotecan, Cisplatin

**Table 6.** Tolerability

Off Protocol	VC (n = 202) (%)	PCb (n = 206) (%)	P
Therapy completed	15	27	.008
Disease progression	34	39	NS
Toxicity	28	15	.001
Death	9	7	NS
Other	13	13	NS

VC: Vinorelbine, Cisplatin, PCb: Paclitaxel, Carboplatin  
Kelly et al<sup>20)</sup>

**Table 7.** Median Delivered Dose intensity

	Median Dose intensity (%)			
	Course 1	Course 2	Course 3	Course 4
CDDP	100	97.3	50.6	50.3
VNR				
day				
1	99.6	98.8	98.8	98.1
8	99.0	97.5	95.9	95.2
15	47.9	49.5	49.7	49.6
22	96.6	95.9	94.3	93.0

CDDP: Cisplatin, VNR: Vinorelbine

Wozniak et al<sup>11)</sup>

**Table 8.** Median Delivered Dose intensity

	Median Dose intensity (%)			
	Course 1	Course 2	Course 3	Course 4
CDDP	100	98.8	96	92.3
VNR				
day				
1	100	98.6	95.5	93.8
8	97.8	98.6	95.5	93.8

CDDP: Cisplatin, VNR: Vinorelbine

Mori et al<sup>18)</sup>

**Table 9.** Outcomes for studies by VC therapy ( every 3 weeks )

Author	VNR ( mg/m <sup>2</sup> )	CDDP ( mg/m <sup>2</sup> )	Response Rate	MST ( mo )
Bretti <sup>12)</sup> , 1996	25	80	28.9% ( 28/99 )	9.2
Frontini <sup>13)</sup> , 1996	25	80	56.7% ( 42/74 )	10
Gebbia <sup>14)</sup> , 1994	20-25	80	46.0% ( 14/30 )	10.6
Adams <sup>15)</sup> , 1995	30	80	37.3% ( 47/130 )	
Mori <sup>18)</sup> , 2002	25	80	51.1% ( 23/45 )	9.6

VC: Cisplatin + Vinorelbine, CDDP: Cisplatin, VNR: Vinorelbine  
MST: Median survival time

現在日本でも NSCLC に対し ,CDDP + Irinotecan( IP ) を reference arm とし , VC , GC , PCb の 4 つの regimen で第 III 相比較試験を多施設共同で進行中である .

## II 副作用

Table 5 に各 regimen における主な副作用を示した . CDDP を含む併用療法では血液毒性と嘔吐 , PCb では末梢神経障害 , IC では下痢と regimen ごとに特徴的な副作用を呈した .

## III Quality of life ( QOL )

SWOG の試験において , VC と PCb での QOL の解析がなされている <sup>20</sup> QOL の改善では両群間に差がなかった .

## IV 利便性 ( Table 6 )

VC と PCb での忍容性の比較では PCb 群に治療の完

遂例が多く , また副作用による中止例は少なかった <sup>20</sup> この試験における VC 療法は VNR weekly 投与 ( days 1 , 8 , 15 and 22 ) で 4 週間間隔である . 我々の試験を含め 3 週間間隔投与方法においては治療完遂例も増え , 利便性の向上も得られると考えられる .

## V 経済分析

VC と PCb 療法の経済分析では医療費総額において , PCb 群が有意に高かった <sup>21</sup> これは PCb 群において薬剤費が VC 群に比べて高いことが主に影響した .

## VC 療法の投与方法について

欧米の VC 療法の臨床試験において , VNR25 mg/m<sup>2</sup> ( 毎週 ) , CDDP80 mg/m<sup>2</sup> ( 第 1 日 ) を 4 週間隔で投与方法では第 15 日目の VNR 投与実施率は 50% 以下であ

り, VNR の投与スケジュールに問題があったと指摘されている( Table 7 )<sup>11</sup>

一方, 我々の試験を含め VNR 25 mg/m<sup>2</sup> ( 第 1, 8 日 ), CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> ( 第 1 日 ) を 3 週間隔で投与する VC 療法では, VNR の投与はほぼスケジュール通り投与され, Median delivered dose-intensity は各コースの CDDP, VNR( days1 and 8 )ともに 90% 以上であった( Table 8 )<sup>18</sup> 3 週間隔の投与方法がいくつかの施設で試みられている<sup>12-15,18</sup> Table 9 は本試験を含めた VC 療法の 3 週間隔投与方法での臨床成績を示す. 奏効率は 29 ~ 57% で, 平均余命は約 10 カ月前後であり, いずれの試験もほぼ同様の結果であった.

VNR の投与方法であるが, VNR による静脈炎の発症を軽減するために, 点滴よりも静注投与が良い.

本研究の一部は, がん研究助成金西條班, および平成 15 年度厚生科学研究費補助金( がん克服戦略研究事業森山班 ) の援助を受けた.

## REFERENCES

- Poitier P. The Synthesis of Navelbine Prototype of a New Series of Vinblastine Derivatives. *Semin Oncol*. 1989;16 ( suppl. 4 )2-4.
- Binet S, Fellous A, Lataste H, et al. In Situ Analysis of the Action of Navelbine on Various Types of Microtubules Using Immunofluorescence. *Semin Oncol*. 1989;16 ( Suppl. 4 )5-8.
- Fellous A, Ohayon R, Vacassin T, et al. Biochemical Effects of Navelbine on Tubulin and Associated Proteins. *Semin Oncol*. 1989;16 ( Suppl. 4 )9-14.
- Kusunoki Y, Furuse K, Yamori S, et al. Randomized Phase II Study of Vinorelbine ( VRB ) vs Vindesine ( VDS ) in Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer ( NSCLC ). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1995;14 ( abstr 1071 )353.
- Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. Efficacy of Navelbine ( NVB ) in Non-Small Cell Lung Cancer ( NSCLC ). *Semin Oncol*. 1989;16 ( Suppl. 4 )26-29.
- Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A Phase II Study of Navelbine( vinorelbine ) in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer ( NSCLC ). *Am J Clin Oncol*. 1991;14: 115-119.
- Canobbio L, Boccardo F, Pastorino G, et al. Phase II Study of Navelbine ( vinorelbine ) in Advanced Breast Cancer. *Semin Oncol*. 1989;16 ( Suppl. 4 )33-36.
- Gomi K, Ohno H, Nomura K, et al. Kinetic Analysis of Combination Effect of Navelbine ( KW-2307 ) with Cisplatin against Human Lung Adenocarcinoma PC-12 Cell in Culture. *Jpn J Cancer Res*. 1986;83:532-539.
- Berthaud P, Le Chevalier T, Ruffie P, et al. Phase I-II Study of Navelbine ( Vinorelbine ) plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28 A: 1863-1865.
- Chevalier TL, 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.
- Wozniak A, Crowley J, Balcerzak S, et al. Randomized Trial Comparing Cisplatin plus Vinorelbine in Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16:2459-2465.
- Bretti S, Britti A, Gorzegno G, et al. Multicenter Phase II Trial of intermediate dose Cisplatin and Vinorelbine in inoperable non-small cell lung cancer patients: *Lung Cancer*. 1996;14:353-360.
- Frontini L, Candino P, Cattango M, et al. Cisplatin-Vinorelbine Combination Chemotherapy in Locally Advanced Non-small cell Lung Cancer. *Tumori*. 1996;82:57-601996.
- Gebbia V, Caruso M, Valenza R, et al. Vinorelbine Plus Cisplatin for the Treatment of Stage IIIB and IV Non-Small Cell Lung Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*. 1994;14:1247-1250.
- Adam Z, Coupkova V, Kolek V, et al. Vinorelbine and Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-small-cell Lung Cancer: Results of a Multicenter Czech Study. *Acta Med Austriaca*. 1995;22:120-124.
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trial. *Control Clin Trial*. 1989;10:1-10.
- 森 清志, 神山由香理, 近藤哲郎, 他. 進行非小細胞肺癌に対する Vinorelbine( Navelbine® ) と Cisplatin 併用療法の第 II 相試験 ( 中間報告 ). *癌と化学療法*. 2002;29:405-410.
- Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, et al. Phase II study of the combination of vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 ( in press )
- Scagliotti GV, Marinis FD, Rinaldi M, et al: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-4291.
- 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*. 2001;19:3210-3218.
- Ramsey SD, Moynour CM, Lovato LC, et al. Economic analysis of vinorelbine plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:291-297.