

新規抗癌剤の評価

ネダプラチン 二剤併用療法

兼村俊範¹・黒田久俊²・永井厚志¹

要旨 **目的**．非小細胞肺癌患者を対象として Nedaplatin と Vinorelbine あるいは Gemcitabine との併用療法の有用性について検討した．**方法**．VQ 療法 Nedaplatin 80 mg/m² (day 1) + Vinorelbine 25 mg/m² (day 1 , 8) を 3 週間隔投与とした．GQ 療法 Nedaplatin 80 mg/m² (day 8) + Gemcitabine 1000 mg/m² (day 1 , 8) を 3 週間間隔投与とした．**結果**．VQ 療法は奏効率 35.5% で、重篤な副作用はみられず有用性が高かったが、とくに扁平上皮癌において高かった．GQ 療法は奏効率 42.8% と高く、やはり重篤な副作用は認められなかった．これらは Cisplatin との併用療法と比較して大差はなかった．**結論**．Nedaplatin は Cisplatin と同等の効果を持つが、その副作用は少なく有用だと考えられたが、今後発展させるためにはさらなる試験が必要であろう．(肺癌．2003;43:895-899)

索引用語 ネダプラチン，ピノレルビン，ジェムシタビン，併用療法

Nedaplatin:Combination Chemotherapy

Toshinori Kanemura¹; Hisatoshi Kuroda²; Atsushi Nagai¹

ABSTRACT **Objective.** We evaluated the efficacy and toxicities of nedaplatin plus vinorelbine treatment and nedaplatin plus gemcitabine treatment in non small cell lung cancer patients. **Methods.** VQ-nedaplatin 80 mg/m² (day 1) + vinorelbine 25 mg/m² (day 1 , 8) on every 3 weeks. GQ-nedaplatin 80 mg/m² (day 8) + gemcitabine 1000 mg/m² (day 1 , 8) on every 3 weeks. **Results.** The response rate was 35.5% or higher, especially in squamous cell carcinoma in VQ treatment. There were no serious side effects in VQ treatment. The response rate was 42.8% and there were no serious side effects in GQ treatment. These result were no different compared with Cisplatin-based treatment. **Conclusion.** Nedaplatin may be useful as cisplatin and has no serious side effects, but it further evaluation will be necessary . (*JJLC*. 2003;43:985-899)

KEY WORDS Nedaplatin, Vinorelbine, Gemcitabine, Combination chemotherapy

はじめに

Nedaplatin;(Glycolate-O ,O ')disamineplatinum(II) (NSC 375101D, 254-S) として、1985 年にわが国で開発された抗悪性腫瘍剤であり、その効果は既存の cisplatin と同等であり、消化器毒性や腎毒性が軽減されたものとして知られている．1988 年に行われた第 I 相試験では十

分忍容的であり、シスプラチンと比較しても著明な腎毒性が認められず、最大耐用量は 120 mg/m² であり、用量決定毒性は血小板減少であった．これをふまえて行われた 1990 年の第 II 相試験^{1,2} では、奏効率は 20.5% であり、とくに治療歴のない患者では 25% であった．この際、扁平上皮癌の有効性は腺癌のそれを上回っており、組織学的に異なった奏効率を示すという特徴がみられた．

¹ 東京女子医科大学呼吸器内科；² 茨城県立中央病院内科．

別刷請求先：兼村俊範，東京女子医科大学第一内科，〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1(e-mail: kane@now.mfnet.ne.jp) ．

¹ Department of Pulmonary Medicine Tokyo Women ' s Medical University School of Medicine, Japan; ² Department of Pulmonary

Medicine, Ibaraki Prefectural Central Hospital.

Reprints: Toshinori Kanemura, First Department of Medicine School of Medicine, Tokyo Women ' s Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku, Tokyo 162-8666, Japan(e-mail: kane@now.mfnet.ne.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Phase I study design of Nedaplatin plus Vinorelbine for non-small cell lung cancer patients

Level	Nedaplatin (mg/m ²)	Vinorelbine (mg/m ²)
1	80-day 1, 29	20-day 1, 8, 29, 35... (e4W)
2	80-day 1, 29	25-day 1, 8, 29, 35... (e4W)
3	80-day 1, 22	20-day 1, 8, 22, 29... (e3W)
4	80-day 1, 22	25-day 1, 8, 22, 29... (e3W)

しかし、非小細胞肺癌に対する治療効果については、この第II相試験以降はほとんど進展がなく、現在のところ、当初対象となった婦人科系腫瘍³や消化器系癌⁴、泌尿器系腫瘍⁵などには用いられているものの、肺癌に対する使用例はごく限られており、本剤の定まった評価がなされていないのが現状である。

非小細胞肺癌に対する化学療法で、過去に最も頻用されていた cisplatin + vindesine (±) mitomycin に替えて当科では非小細胞肺癌に対して、nedaplatin と Vinorelbine の併用療法を行った。また nedaplatin が比較的扁平上皮癌に対する有効性が高いことと、gemcitabine が腺癌に対して有効性が高いことを合わせて考え、nedaplatin と gemcitabine の併用療法についても検討した。本稿では当科で施行した症例を解析して、nedaplatin の有効性を再評価した。

Vinorelbine との併用療法

対象と方法 (Phase I/II)

対象は、切除不能 Stage IIIB または IV の非小細胞肺癌で、年齢 75 歳以下、PS 0~2 で、WBC 4000/mm³ 以上、Hob 9.0 g/dl 以上、Plt 10 × 10⁴/mm³ 以上、GOT、GPT、ALP < 正常上限値の 2 倍、T. Bil < 1.5 mg/dl、Cr < 1.5 mg/dl、24hrCcr > 60 ml/min と、十分な主要臓器機能を有し、また治療後 3 カ月以上の生存が期待される症例とした。

除外基準として、大量の胸、腹水、心嚢液貯留例、症状を有する脳転移例、活動性のある重複癌例、妊婦・妊娠の可能性のある女性、重篤な薬剤過敏症の既往のある例、その他不相当と判断した症例を挙げた。

投与スケジュールは Table 1 の通りである。vinorelbine (day 1, 8) および nedaplatin (day 1) の投与量はそれぞれ、level 1 は 20, 80 mg/m² で 4 週間隔投与、level 2 は 25, 80 mg/m² で 4 週間隔投与、level 3 は level 1 と同等量で 3 週間隔投与、level 4 は level 2 と同等量で 3 週間隔投与とした。

level 4 にも最大耐用量 (MTD) とならず、推奨用量 (RD) をこの用量と間隔と設定して phase II とした。
結果 (Phase I/II)

Table 2. Toxicities of Nedaplatin plus Vinorelbine therapy for non-small cell lung cancer patients

Hematological Toxicities n = 45						
Grade	0	1	2	3	4	3 + 4 (%)
WBC	0	13	18	11	3	31.1
Neu	5	6	10	15	9	53.3
Hb	6	21	12	4	2	13.3
Plt	19	17	5	4	0	8.9
Non-hematological Toxicities n = 45						
Grade	0	1	2	3	4	3 + 4 (%)
N & V	25	16	2	2	1	6.7
Renal	43	2	0	0	0	0
Phlebitis	34	8	2	1		2.2

Table 3. Overall effects of Nedaplatin plus Vinorelbine therapy for non-small cell lung cancer patients

	N	CR	PR	NC	PD	RR (%)
Adeno	45	0	16	26	3	35.5
	N	CR	PR	NC	PD	RR (%)
Squamous	28	0	9	18	1	32.1
	N	CR	PR	NC	PD	RR (%)
Large	15	0	7	6	2	46.7
	NC	2				

Phase II として 14 例を対象として行った結果では、血液学的毒性では grade 3 以上の白血球減少が 45.4%、好中球減少が 45.4% と強く認められたが、血小板減少は 9.1% とあまり強くはなかった。また非血液学的毒性では grade 3 以上のものは認められなかった。有効性は、CR 0、PR 7、NC 7、PD 0 で奏効率 50% と良好であった。

総括

当科での使用経験に基づく総括について述べることにする。

投与量と方法は phase II と同様で、vinorelbine 25 mg/m² (day 1, 8) および nedaplatin 80 mg/m² (day 1) の 3 週間隔投与とした。

対象症例数は 45 例で、平均年齢 65.6 (42~85) 歳、男 37/女 8 例、PS 0/1/2 はそれぞれ 35/8/2 例、組織は腺癌 28/扁平上皮癌 15/大細胞癌 2 例、病期は IIIA 2/IIIB 15/IV 28 例であった。毒性評価は Table 2 に示した。血液学的毒性はやはり好中球減少が 53.3% と最も強く、血小板減少は 8.9% とそれほどでもなかった。非血液学的毒性では、grade 3 以上の悪心・嘔吐が 6.7% にみられたが、既存のプラチナ製剤としては極めて少ないものと思われる。

Table 4. Phase I study design of nedaplatin plus gemcitabine for non-small cell lung cancer patients

Level	Nedaplatin (mg/m ²)	Gemcitabine (mg/m ²)
1	70	800
2	80	800
3	80	900
4	80	1000
	(day 8)	(day 1, 8)

る。また vinorelbine 投与によると思われる Grade 3 以上の静脈炎が 2.2% に認められた。

効果については Table 3 に示した。全体での奏効率は 35.5% であった。しかし組織学的にみると、腺癌では 32.1%、扁平上皮癌では 46.7% ととくに扁平上皮癌においてより高い奏効性が認められた。

Gemcitabine との併用療法

対象と方法 (Phase I/II)

対象、除外基準は vinorelbine との併用療法のそれと同じである。

投与スケジュールは Table 4 の通りである。Gemcitabine (day 1, 8) および nedaplatin (day 8) の投与量はそれぞれ、level 1 は 800, 70 mg/m², level 2 は 800, 80 mg/m², level 3 は 900, 80 mg/m², level 4 は 1000, 80 mg/m² の 3 週間間隔投与と設定した。原則として各 level 3 例以上登録した。この設定を行う際、当初 nedaplatin の投与日を通常設定するように day 1 としていた^{6,7} が、白血球減少と血小板減少が著明となったため、あえて day 8 に変更して骨髄抑制が軽減できないかを工夫したものとした。

level 4 にても MTD とならず、RD をこの用量と設定して phase II とした。

結果 (Phase I/II)

phase II として 14 例を対象として行った結果では、血液学的毒性では grade 3 以上の白血球減少が 14.2%、好中球減少が 14.2% とあまり強くは認められなかったが、それに比して血小板減少は 35.7% と強く認められた。また非血液学的毒性では grade 3 以上のものは認められなかった。有効性は、CR 0, PR 6, NC 7, PD 1 で奏効率 42.8% と良好であった。

総括

当科での使用経験に基づく総括について述べることにする。

投与量と方法は phase II と同様で、gemcitabine 1000

Table 5. Toxicities of nedaplatin plus gemcitabine therapy for non-small cell lung cancer patients

Hematological Toxicities n = 29						
Grade	0	1	2	3	4	3 + 4 (%)
WBC	5	8	10	4	2	17.2
Neu	5	9	6	6	3	31.0
Hb	7	10	8	3	1	13.8
Plt	7	6	6	9	1	34.5
Non-hematological Toxicities n = 29						
Grade	0	1	2	3	4	3 + 4 (%)
N & V	15	10	2	1	1	6.9
Renal	28	1	0	0	0	0
Rush	28	0	1	0	0	0
Diarrhea	27	1	1	0	0	0

Table 6. Overall effects of nedaplatin plus gemcitabine therapy for non-small lung cancer patients

	N	CR	PR	NC	PD	RR (%)
Adeno	29	0	11	17	1	37.9
	N	CR	PR	NC	PD	RR (%)
Squamous	22	0	9	12	1	40.9
	N	CR	PR	NC	PD	RR (%)
	7	0	2	5	0	28.6

mg/m² (day 1, 8) および nedaplatin 80 mg/m² (day 8) の 3 週間間隔投与とした。

対象症例数は 29 例で、平均年齢 61.2 (44 ~ 76) 歳、男 20/女 9 例、PS 0/1/2 はそれぞれ 20/8/1 例、組織は腺癌 22/扁平上皮癌 7 例、病期は IIIA 1/IIIB 5/IV 23 例であった。毒性評価は Table 5 に示した。血液学的毒性ではやはり好中球減少が 31.0%、血小板減少が 34.5% と強く認められた。非血液学的毒性では、grade 3 以上の悪心・嘔吐が 6.9% にすぎず、これも既存のプラチナ製剤としては極めて少ないものと思われる。また gemcitabine に特有な間質性肺炎は 1 例も認めなかった。

効果については Table 6 に示した。全体での奏効率は 37.9% であった。しかし組織学的にみると、腺癌では 40.9%、扁平上皮癌では 28.6% とむしろ腺癌での高い奏効性が認められた。

まとめ

nedaplatin と vinorelbine あるいは gemcitabine の併用療法について、当科での使用経験に基づいて報告した。nedaplatin は発売以来、肺癌での保険適応が非小細胞癌にも小細胞癌にも適応になっているにもかかわらず使用

Table 7. Comparison of overall effects in vinorelbine plus nedaplatin (VQ) vs. vinorelbine plus cisplatin (VP) for non small cell lung cancer patients

	ORR (%)	MST (M)	1y surv (%)
VQ	35.5	8.9	36.4
VP	26-36	8.0-9.3	32-36

	ORR (%)	MST (M)	1y surv (%)
GQ	37.9	9.3	33.3
GP	22-41	8.1-10.0	36-41

報告が少なく、その有効性や安全性についての新しい知見がほとんどない。一般的には腎毒性や消化器毒性が既存の cisplatin に比して少ないと報告されているが、最近 5-HT₃ 阻害剤などの有用な制吐剤が開発されることにより、cisplatin の消化器毒性を有効に抑えることができ、あえて nedaplatin が使用されなくなっているのも一因かもしれない。臨床的には cisplatin の方が有効性が高いという通説もあるが、比較試験がほとんど行われていないため判断はしにくい。

Table 7 に cisplatin (CDDP) と vinorelbine あるいは Gemcitabine との併用療法における効果について、過去にいくつか報告された結果と比較してみた。Vinorelbine と nedaplatin (VQ) と vinorelbine と cisplatin (VP) とを比較してみると、奏効率や生存率においては、数値だけでみるとほとんど差がない。また gemcitabine と nedaplatin (GQ) と gemcitabine と cisplatin (GP) とを比較してもやはり同等といえる。Table 8 には Table 7 と同様に毒性について比較してみた。VQ 療法は VP 療法に比して血小板減少については多いが消化器毒性についてはかなり少ないことがわかる。また GQ 療法は GP 療法に比して血液毒性も非血液毒性も少ないことがわかる。またいずれも grade 3 以上の腎毒性が見られなかった点においては nedaplatin の有用性が特筆すべきであろう。

以上、nedaplatin の有用性について検討してみたが、効果については cisplatin と大差はないものの、副作用の発現については血小板減少はやや多いが、腎毒性、消化器毒性については明らかに少ないと考えられる。

さらに当科では、以前 nedaplatin の至適投与量を評価するために、血中遊離型白金濃度を測定し、骨髄抑制と腎毒性との相関関係を検討した⁹

肺癌患者に nedaplatin を 80 mg/m² 投与し、投与後の血中遊離型白金濃度を測定し、AUC を算出し、投与量と AUC から算出したクリアランスをその実測値とし、重回

Table 8. Comparison of toxicities in vinorelbine plus nedaplatin (VQ) vs. vinorelbine plus cisplatin (VP) for non small cell lung cancer patients

%	Neu	Hb	Plt	N & V	Renal
VQ	53.3	13.3	8.9	6.7	0
VP	63.0	15.6	4.5	18.0	5.1

%	Neu	Hb	Plt	N & V	Renal
GQ	31.0	13.8	34.5	6.9	0
GP	57.0	23.8	50.5	27.2	4.8

帰分析法によってクリアランスと患者変動要因との関係を導いた。それによると 24hr クレアチニンクリアランス: (Ccr (ml/min)) と年齢: Age (yrs) から求められる遊離白金クリアランス (CLf) は、

$$CLf = 0.106 \times Ccr - 0.10 \times Age + 8.87$$

であり、nedaplatin の至適投与量 (D (mg)) は、

$$D = AUC \times CLf$$

で決定されることがわかった。これによって検討された AUC は 11 ~ 13 程度であり、最も相関する毒性は血小板減少であることが示されたが、症例数を増やしてさらなる検証が必要である¹⁰

最近の nedaplatin に関する報告では、新規抗癌剤 irinotecan との併用療法の報告があり^{3,5,11,12} 今後の期待がもてる。たしかに高齢者の多い肺癌患者にとって腎毒性が少なければ水分負荷が少なくてすみ (1日量として 1500 mL 以上投与すれば問題はないとされている)、腎障害患者や心機能の悪い患者には投与しやすいといえる。また消化器毒性が cisplatin 等に比して明らかに少ないことも高齢者に対する負担が少なくてすみ。しかし今後 nedaplatin の有用性を評価するためには、大規模比較試験などによりきちんとした evidence をあえて示していくなどが重要な課題であると考えられる。

REFERENCES

1. Furuse K, Fukuoka M, Kurita Y, et al. A phase II clinical study of *Cis*-diammine glycolato platinum, 254-S, for primary lung cancer. *Jpn J Cancer Chemother.* 1992;19:879-884.
2. Fukuda M, Shinkai T, Eguchi K, et al. Phase II study of (glycolate-O, O') diammineplatinum (II), a novel platinum complex, in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;26:393-396.
3. Machida S, Ohwada M, Fujiwara H, et al. Phase I study of combination chemotherapy using irinotecan hydrochloride and nedaplatin for advanced or recurrent cervical cancer. *Oncology.* 2003;65:102-107.

- 4 . Kato H, Fukuchi M, Manda R, et al. Efficacy and toxicity of nedaplatin and 5-FU with radiation treatment for advanced esophageal carcinomas. *Anticancer Res.* 2003;23:3493-3498.
- 5 . Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer.* 2002;95:1879-1885.
- 6 . Hirose T, Horiuchi N, Ohmori T, et al. Phase I study of the combination of gemcitabine and nedaplatin for treatment of previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003;39:91-97.
- 7 . 倉田宝保, 山本信之, 植島久雄, 他 . 非小細胞肺癌におけるネダプラチンとゲムシタピン併用による臨床第 I/II 相試験 . 肺癌 . 2002;42:456.
- 8 . Furuse K, Fukuoka M, Asamoto H, et al. A randomized comparative study of 254-S plus Vindesine (VDS) vs. Cisplatin plus VDS in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Chemother.* 1992;19:1019-1026.
- 9 . 兼村俊範, 黒田久俊, 西村和幸, 他 . 肺癌患者における Nedaplatin の至適投与量の検討 . 日癌治誌 . 2000;36:761.
- 10 . Ishibashi T, Yano Y, Oguma T. A formula for predicting optimal dosage of nedaplatin based on renal function in adult cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002;50:230-236.
- 11 . Oshita F, Yamada K, Kato Y, et al. Phase I/II study of escalating doses of nedaplatin in combination with irinotecan for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52:73-78.
- 12 . 尾下文浩, 加藤雄二, 鈴木理恵 . 切除不能非小細胞肺癌に対するネダプラチンと塩酸イリノテカン併用化学療法第 I/II 相試験 (JCOG 9608) . 肺癌 . 2001;41:437 .