

## 肺扁平上皮癌に対するネダプラチン，ドセタキセル併用投与方法

藤野昇三<sup>1</sup>

**要旨** **目的**．肺扁平上皮癌に対する，ネダプラチン（CDGP），ドセタキセル（TXT）併用療法の効果と副作用について検討した．**対象と方法**．対象は再化学療法 5 例，照射併用 10 例を含む 32 例で，術前・進行症例の臨床病期は，IIB 期 2 例，IIIA 期 11 例，IIIB 期 7 例，IV 期 9 例，再発症例は 3 例であった．男女比 30：2，平均年齢 65.3 歳．CDGP，TXT 各 80～140 mg/body を day1 に 1,000 ml の補液の元に投与した．**結果**．計 58 コースが施行され，平均投与量は CDGP 66.1 mg/m<sup>2</sup>，TXT 65.8 mg/m<sup>2</sup> であった．奏功率は，全 32 例で 59.4%（CR 2 例，PR 17 例），化学療法単独 26 例で 57.7%（CR 1 例，PR 14 例），再化学療法 5 例で 40.0%（PR 2 例）であった．grade 3/4 の副作用出現率は，白血球減少 67.2%，血小板減少 3.5%，嘔気・嘔吐 3.1% であった．予後は，平均 10.7 カ月の観察期間で，死亡 13 例，生存 19 例であり，全 32 例での生存率は，1 年 67.2%，3 年 28.5%，非切除 22 例での生存率は，1 年 62.6%，3 年 11.9% であった．**結語**．肺扁平上皮癌に対する CDGP，TXT 併用投与方法は十分な耐用度と高い奏功率を示し，進行・再発症例あるいは術前治療として有用である．（肺癌．2003;43:900-905）

**索引用語** ネダプラチン，シスプラチン誘導体，ドセタキセル，肺扁平上皮癌

## Combination Chemotherapy With Nedaplatin and Docetaxel as a Treatment of Squamous Cell Lung Cancers

Shozo Fujino<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of the nedaplatin (CDGP)-docetaxel (TXT) combination in patients with squamous cell lung cancer. **Patients and methods.** Thirty-two patients with histologically confirmed squamous cell lung cancer were treated and evaluated (2 with stage IIB, 11 with stage IIIA, 7 with stage IIIB, 9 with stage IV and 3 recurrent cases). There were 30 males and 2 females and their mean age was 65.3 (42-89). Five patients received previous chemotherapy and 10 received concurrent or sequential radiotherapy. Patients received CDGP (80-140 mg/body) and TXT (80-140 mg/body) on day 1 with 1,000 ml hydration. Treatment was repeated every four weeks. **Results.** Fifty eight courses were performed for 32 patients. The mean dosage per course of CDGP and TXT were 66.1 mg/m<sup>2</sup> (49.1-82.4) and 65.8 mg/m<sup>2</sup> (49.1-82.4) respectively. Two complete and 17 partial responses were observed (overall response rate (OR) 59.4%). The OR was 57.7% and 40.0% in patients without radiotherapy and with previous chemotherapy respectively. Thirteen patients were dead and 19 were alive at 10.7 months mean follow up time. The 1, 2 and three-year survival rate were 67.2%, 28.5%, 28.5% for all 32 cases and 62.6%, 11.9%, 11.9% in chemotherapy alone cases. Grade 3/4 leucocytopenia and thrombocytopenia occurred in 39 courses and 2 courses respectively. Grade 3/4 nausea/vomiting was observed in only one patient and there was no grade 3 nephrotoxicity. There was no treatment-related death. **Conclusions.** The nedaplatin-docetaxel combination is an active and safe regimen in squamous cell lung cancers. (JLCC. 2003;43:900-905)

**KEY WORDS** Nedaplatin, Cisplatin derivative, Docetaxel, Squamous cell carcinoma

<sup>1</sup> 滋賀医科大学呼吸器外科．  
別刷請求先：藤野昇三，滋賀医科大学呼吸器外科，〒520-2192  
滋賀県大津市瀬田月輪 (e-mail: shozo@belle.shiga-med.ac.jp) .

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery.

Reprints: Shozo Fujino, Department of Thoracic Surgery, Seta-tsukinowa, Otsu, Shiga 520-2192 (e-mail: shozo@belle.shiga-med.ac.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

ネダプラチン nedaplatin (CDGP) は、わが国で開発されたシスプラチン cisplatin (CDDP) 誘導体の一つで、非小細胞肺癌に対する単剤での有効率は 20.5%。ビンデシン vindesine (VDS) との併用療法ではシスプラチンと同等の効果を示しており、とくに扁平上皮癌では CDDP + VDS を上回る奏効率を示したと報告されている。一方、副作用面においては、悪心・嘔吐、腎毒性が軽減されている代わりに、骨髄抑制とくに血小板現象が CDDP と比較してやや強いとされている。我々は、2000 年以来 CDGP を新規抗がん剤の一つであるドセタキセル docetaxel (TXT) との併用で、肺扁平上皮癌を中心に用いてきたが、文献や自験例での CDDP + TXT 療法を上回る効果を得ているので、若干の考察を加えて報告する。

## 目的

肺扁平上皮癌に対するネダプラチン、ドセタキセル併用療法の効果・副作用を検討する。

## 方法

day1 に CDGP 80 ~ 140 mg/body, TXT 80 ~ 140 mg/body を約 1,000 ml の水分負荷の元に投与した。Day2 以後の補液は患者の食事・水分摂取量に応じて調節した。

## 対象

対象症例は以前に本療法を受けていない評価病変を有する術前・進行・再発肺扁平上皮癌 32 例で、術前・進行症例の臨床病期は、IIB 期 2 例、IIIA 期 11 例、IIIB 期 7 例、IV 期 9 例、再発症例は 3 例 (全て胸郭内) であった。化学療法歴に関しては、初回化学療法 27 例、再化学療法 5 例、放射線を併用したものは 10 例で、同時併用 6 例、異時併用 4 例であった。男性 30 例、女性 2 例と、対象を扁平上皮癌に限ったため、男性が多数を占めた。年齢は 42 歳から 89 歳で、平均 65.3 歳であった。

## 結果

### 1) 投与量、投与回数

CDGP は平均 66.1 mg/m<sup>2</sup> (49.1 ~ 82.4), TXT は平均 65.8 mg/m<sup>2</sup> (49.1 ~ 82.4) 投与された。投与数は 32 例に対して計 58 コースであり、1 症例平均 1.81 コース (1 ~ 4 コース) であった。

### 2) 同時放射線も含む効果 (Table 1)

32 例中 CR 2 例, PR 17 例, NC 13 例で、奏効率は 59.4% であった。本治療施行期間中の PD 症例は認めなかった。

### 3) 化学療法単独の効果 (Table 1)

26 例中 CR 1 例, PR 14 例, NC 11 例で、奏効率は 57.7% であった。

### 4) 再化学療法例での効果 (Table 1)

再化学療法 5 例での効果は PR 2 例, NC 3 例、奏効率は 40.0% であり、このうち CDDP 使用歴を有する 3 症例では PR 1 例, NC 2 例、奏効率は 33.3%, TXT 使用歴を有する症例は 1 例のみで NC であった。

### 5) 副作用 (Table 2)

計 58 コースの投与における主な副作用とその出現率は以下のものであった。a) 骨髄抑制：白血球減少は grade 1 12.7% (7/58), grade 2 15.5% (9/58), grade 3 56.9% (33/58), grade 4 10.3% (6/58), 血小板減少は grade 1 3.5% (2/58), grade 2 6.9% (4/58), grade 3 3.5% (2/58) であり、grade 3 以上の副作用出現率は白血球減少 67.2%, 血小板減少 3.5% であった。b) 消化器系：食欲不振・嘔気・嘔吐は 21 例 (65.6%) にみとめたが grade 1, 2 の軽度のものであり、grade 3 は 1 例のみであった。c) 腎障害：grade 1, 2 の血清クレアチニン増加を示した症例を各 1 例認めた。

### 6) 予後 (平成 15 年 6 月現在)

観察期間 1 ~ 40 カ月 (平均 10.7 カ月) で、死亡 13 例、生存 19 例であり、全 32 例での本治療開始後の生存率は、1 年 67.2%, 2 年 28.5%, 3 年 28.5% であった。本治療開始後に切除術を施行した 10 例を除いた 22 例 (IIIB 期 2 例, IIIA 期 2 例, IIIB 期 6 例, IV 期 9 例, 再発 3 例) での本治療開始後の生存率は、1 年 62.6%, 2 年 11.9%, 3

**Table 1.** Efficacy of CDGP + TXT regimen in squamous cell lung cancers

	Cases	Complete response	Partial response	No change	Progress disease	Response rate (%)
CT (+ RT)	32	2	17	13	0	59.4
CT alone	26	1	14	11	0	57.7
Previous CT (+)	5	0	2	3	0	40.0
CDDP (+)	3	0	1	2	0	33.3
TXT (+)	1	0	0	1	0	0

CT = chemotherapy, RT = radiotherapy, CDDP = cisplatin, TXT = docetaxel

**Table 2.** Side effects of CDGP + TXT regimen in squamous cell lung cancers

Side effect	Courses/ cases	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 3/4 (%)
Leucocytopenia	58 courses	12.7	15.5	56.9	10.3	67.2
Thrombocytopenia	58 courses	3.5	6.9	3.5	0	3.5
Nausea/Vomiting	32 cases	53.1	9.4	3.1	0	3.1
Diarrhea	32 cases	0	6.3	0	0	0
Renal Dysfunction	32 cases	3.1	3.1	0	0	0

年 11.9% と良好であった。

## 症 例

本治療が奏効した代表的な 3 症例を提示する。

### 症例 1

症例は 78 歳女性。身長 152.6 cm, 体重 53.3 kg, 体表面積 1.49 m<sup>2</sup>。

平成 12 年 9 月 9 日, 健診胸部写真で異常陰影を指摘された。胸部 CT による精査の結果, 肺癌を疑われ, 9 月 22 日当科紹介受診。10 月 20 日入院。C-T2N2M0 の肺扁平上皮癌に対して CDGP100 mg + TXT100 mg を 2 コース施行し, 76% の縮小を得た。翌平成 13 年 1 月 4 日, 左肺上葉切除術を施行。原発巣に腺癌成分の遺残をわずかに認めしたが, 郭清したリンパ節には viable cell を認めなかった (P-T1N0M0)。治療開始後 2 年 8 カ月, 再発兆候を認めていない。化学療法前後の画像所見を Figure 1 に示す。

### 症例 2

症例は 53 歳男性。身長 167.0 cm, 体重 73.0 kg, 体表面積 1.82 m<sup>2</sup>。

平成 13 年 7 月 2 日, 健診胸部写真で異常陰影を指摘された。胸部 CT による精査の結果, 肺癌を疑われ, 8 月 6 日当科紹介受診。8 月 27 日入院。C-T3N1M0 の肺扁平上皮癌に対して CDGP 120 mg + TXT 120 mg を 2 コース施行し, 69% の縮小を得た。平成 13 年 10 月 18 日, 左肺全切除術を施行 (P-T3N1M0)。術後にさらに 1 コース追加し退院した。治療開始後 1 年 10 カ月, 再発兆候を認めていない。化学療法前後の画像所見を Figure 2 に示す。

### 症例 3

症例は 60 歳男性。身長 162.0 cm, 体重 63.0 kg, 体表面積 1.67 m<sup>2</sup>。

平成 10 年末頃より時々血痰を認めることがあった。平成 11 年 12 月 20 日, 血痰に対する精査として施行した気管支鏡検査で左主気管支を狭窄させる腫瘍を指摘され, 肺癌と診断された。翌平成 12 年 1 月 6 日当科入院。C-T3N2M0 の肺扁平上皮癌に対して CDGP 120 mg + TXT 120 mg を 2 コース施行し, 70% の縮小を得た。化学療法 3 コース目と放射線治療 (2 Gy × 32, 計 64 Gy) を同

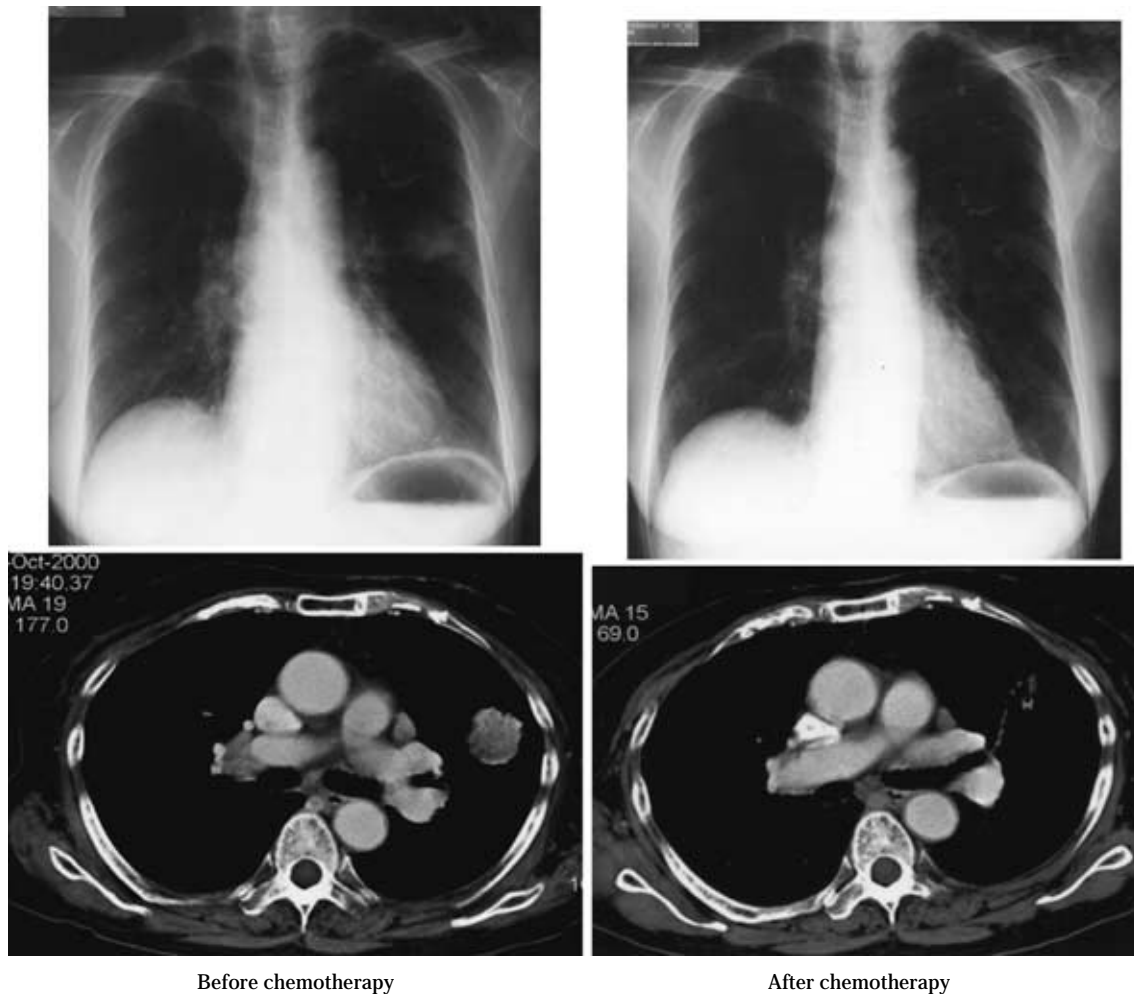
時に施行し, 腫瘍陰影はほぼ消失し, 治療開始後 3 年 4 カ月, 再燃兆候を認めていない。化学療法前および 2 コース終了時の画像所見を Figure 3 に示す。

## 考 察

ネダプラチンはわが国で開発されたシスプラチンの誘導体であり, シスプラチンとカルボプラチンの中間の特徴を有する。単剤での推奨用量は 100 mg/m<sup>2</sup> とされ,<sup>3</sup> 非小細胞肺癌を対象に VDS との併用でシスプラチンとネダプラチンを比較する臨床試験が行われたが, 奏効率は CDDP + TXT 15.8%, CDGP + TXT 12.5% と有意差なく, 一方副作用はネダプラチンにおいて悪心・嘔吐, 腎障害が軽減し, 血小板減少が増強していた。投与量規定因子 (dose-limiting factor; DLF) は血小板減少を中心とする骨髄抑制であった。シスプラチンほどの補液は必要ではないが, 1 日 1,000 ml 前後の補液は必要とされている。副作用の点では同様にシスプラチンの副作用を軽減する目的で開発されたカルボプラチンとほぼ同等であるが, 扁平上皮肺癌に対する奏効率はシスプラチン・カルボプラチンを上回ると報告されている。

ドセタキセルは, 細胞の微小管重合を促進し脱重合を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する新規薬剤として注目されている。第 I 相試験の結果に基づき, 欧米での第 II 相試験では 100 mg/m<sup>2</sup>, 3 週毎投与が行われ, 進行非小細胞肺癌未治療例に対して 33~38% の高い奏効率が報告された。<sup>4,5</sup> プラチナ製剤の前治療歴を有する症例においても 10% 以上の奏効率が認められており,<sup>6,7</sup> 生存期間においても, 1 年生存率 25%, 生存期間中央値 7 カ月の成績が得られている。<sup>8</sup> 本邦での第 II 相試験は 60 mg/m<sup>2</sup>, 3 週毎で行われ, 19.7~25% の奏効率が報告された。<sup>9,10</sup> 副作用としては軽い過敏性反応, 皮膚障害がみられ, 蓄積毒性として浮腫と末梢神経障害が報告されているが, DLF は好中球減少である。

多くの新規抗癌剤がそうであるように, TXT も CDDP との併用で臨床応用されている。CDDP + TXT 療法の非小細胞肺癌に対する推奨容量は CDDP, TXT 各 75 mg/m<sup>2</sup> であり,<sup>11</sup> 奏効率は 17.0~48.5%, 中間生存期間 7.4~10.5 カ月, 1 年生存率 31.0~33.0% と報告されてい



**Figure 1.** CT and chest X-ray findings before and after chemotherapy in case 1.

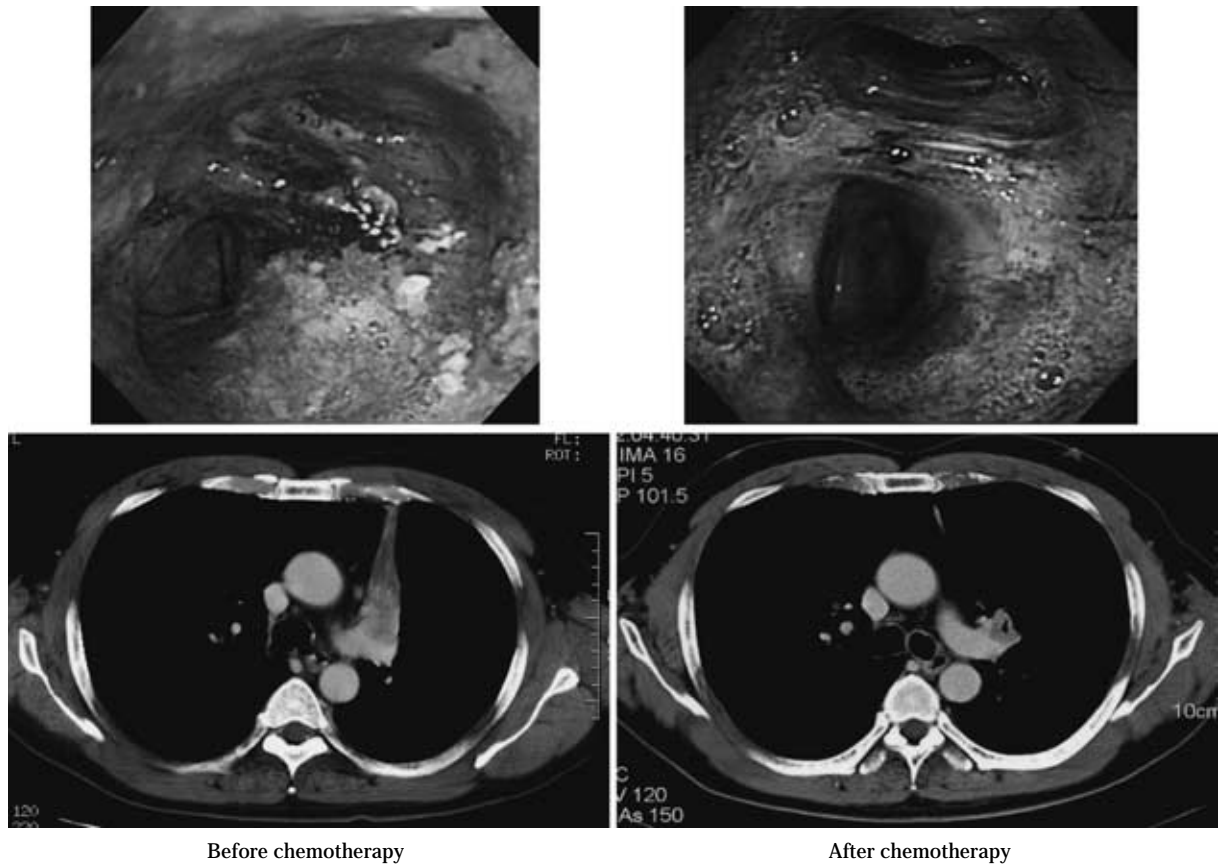
る<sup>12-14</sup>。DLFは白血球・好中球減少を主とする骨髄抑制であった。組織型別の効果には差がないとする報告が多いが、扁平上皮癌でより効果的であったとする報告も見られる<sup>13,15,16</sup>。我々が今回のCDGP+TXT療法に先行して行ったCDDP+TXT療法での奏効率は腺癌44%、その他16.7%で、腺癌でより良好であった。

自験例に於けるCDDP+TXT療法の扁平上皮癌に対する奏効率がやや低かったことから、我々はCDDPの代わりにCDGPを用いてCDGP+TXT療法を扁平上皮癌に対して施行した。CDGP+TXT療法に関しては、推奨容量に関する報告はみられず、我々も第I相試験を行っていないため、CDDP+TXTを参考に投与量を決定した。先に述べたようにCDDP+TXT療法の推奨容量はCDDP、TXT各75 mg/m<sup>2</sup>であるが、我々は以前より簡便性を優先しCDDP、TXT各80~120 mg/body(70 mg/m<sup>2</sup>前後)の投与を行ってきた。今回のCDGP+TXT療法でもこれを踏襲し、体格に合わせて各80~140 mg/bodyを投与し

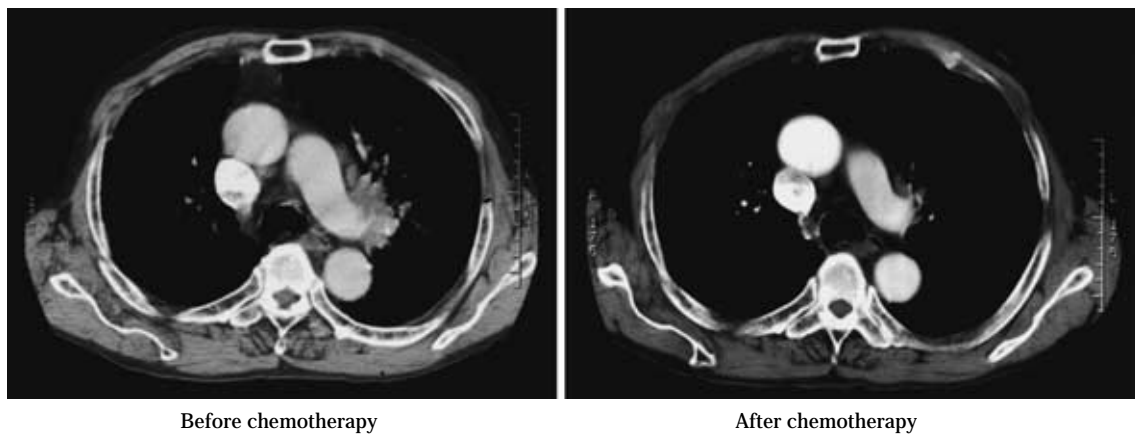
た。結果としてCDGPは平均66.1 mg/m<sup>2</sup>(49.1~82.4)、TXTは平均65.8 mg/m<sup>2</sup>(49.1~82.4)の投与となった。いずれもCDDP+TXT療法の推奨容量各75 mg/m<sup>2</sup>と比較すると少ない容量となっているが、DLFが重なっておりやや少な目の投与量が適切であると考えている。体表面積辺りの投与量は49.1 mgから82.4 mgとかなりの幅を認めたが、58コース中45コース(77.6%)は55 mgから75 mgの間に入っており、また体表面積辺りの投与量の多寡による効果や副作用の差は今回の検討ではみられなかった。今回の投与量では、CDDP+TXTと比較して悪心・嘔吐・食欲不振は明らかに少なく、骨髄抑制も予想以上に軽度であった。対象を扁平上皮癌に限ったこともあり、平均2コースにも満たない投与数で60%近い奏効率を得た。

### まとめ

肺扁平上皮癌に対するCDGP、TXT併用投与法は十分



**Figure 2.** Bronchoscopic and CT findings before and after chemotherapy in case 2



**Figure 3.** CT finding before and after chemotherapy in case 3.

な耐用度と高い奏功率を示し，進行・再発症例に対する治療あるいは術前治療として有用であると考えられる．

#### REFERENCES

1. 古瀬清行, 福岡正博, 栗田雄三, 他. 254-S の原発性肺癌に対する第 2 相臨床試験. 癌と化学療法. 1992;19:879-884.
2. 古瀬清行, 福岡正博, 浅本 仁, 他. 肺非小細胞癌に対する 254-S・VDS 療法と CDDP・VDS 療法との比較臨床試験成績. 癌と化学療法. 1992;19:1019-1026.
3. 太田和雄, 涌井 昭, 馬島 尚, 他. 新白金錯化合物 254-S: Cis-diammine (glycolato)-platinum (II) の臨床第 I 相試験. 癌と化学療法. 1992;19:855-861.
4. Francis PA, Rigas JR, Kris MG, et al. Phase II trial of do-

- docetaxel in patients with stage III and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:1232-1237.
- 5 . Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:1238-1244.
  - 6 . 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*. 1995;13:645-651.
  - 7 . Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362.
  - 8 . Gandara DR, Vokes E, Green M, et al. Activity of docetaxel in platinum-treated non-small-cell lung cancer: results of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:131-135.
  - 9 . 大熨泰亮, 渡辺古志郎, 古瀬清行, 他 . RP56976 ( Docetaxel ) の非小細胞肺癌に対する後期第 2 相臨床試験 . 癌と化学療法 . 1995;22:59-65.
  - 10 . 工藤翔二, 日野光紀, 藤田昭久, 他 . 非小細胞肺癌に対する RP56976 ( Docetaxel ) の後期第 2 相臨床試験 . 癌と化学療法 . 1994;21:2617-2623.
  - 11 . Millward MJ, Zalcberg J, Bishop JF, et al. Phase I trial of docetaxel and cisplatin in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:750-758.
  - 12 . Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
  - 13 . Zalcberg J, Millward MJ, Bishop JF, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:1948-1953.
  - 14 . Kim YH, Kim JS, Choi YH, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in metastatic or unresectable localized non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2002;7:114-119.
  - 15 . Georgoulas V, Samonis G, Papadakis E, et al. Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: early results of a randomized trial. *Lung Cancer*. 2001;34 Suppl 4:S47-S51.
  - 16 . Ho JC, Tan EH, Leong SS, et al. A multicenter phase II study of the efficacy and safety of docetaxel plus cisplatin in Asian chemo-naïve patients with metastatic or locally advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med*. 2003;97:796-803 .