

ゲムシタピン単剤について

塚田裕子¹

要旨 **目的** . 進行非小細胞肺癌に対する化学療法におけるゲムシタピン単剤療法の位置づけを明らかにする . **研究方法** . 進行非小細胞肺癌に対するゲムシタピン単剤療法に関する文献をレビューする . **結果** . ゲムシタピン単剤の第 II 相試験では , 奏効率 20% , 生存期間中央値 40 週と他の新規抗癌剤と同様の成績が得られている . Best Supportive Care との無作為化比較試験では有意な延命効果が認められなかったが , 旧抗癌剤とシスプラチンの併用療法との比較では腫瘍縮小効果・延命効果に有意差なく , 毒性面ではゲムシタピン単剤の方が優れていた . カルボプラチンとの併用療法と単剤との比較では前者が腫瘍縮小効果・延命効果ともに有意に優れていた . **結論** . ゲムシタピン単剤療法は , PS 良好な進行非小細胞肺癌患者に対する第一選択とはならないが , 高齢者・PS 不良例など毒性軽減を重視する必要がある場合における治療の選択肢のひとつとなる . (肺癌 . 2003;43:906-910)

索引用語 ゲムシタピン , 単剤療法 , 高齢者

Gemcitabine Monotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Hiroko Tsukada¹

ABSTRACT **Objective.** To clarify the role of gemcitabine as a single agent in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Study Design.** The results of the trials evaluating gemcitabine monotherapy for advanced NSCLC were reviewed. **Results.** Phase II studies of gemcitabine have shown consistent activity against NSCLC. The response rate was 20% , and the median survival was 40 weeks , which were similar to those obtained with other newer chemotherapeutic agents. Although the survival advantage of gemcitabine was not significant in a randomized trial comparing gemcitabine to best supportive care , gemcitabine as a single agent is as effective and less toxic than older cisplatin- based combinations. A recent randomized trial has compared gemcitabine as a single agent with a two-drug combination of gemcitabine and carboplatin. In this trial , the combination produced a significantly higher response rate and a superior survival compared with gemcitabine alone. **Conclusion.** Gemcitabine monotherapy is not the standard chemotherapy for advanced NSCLC patients with good performance status (PS). However it can be one of the treatment choices for elderly or poor PS patients , for whom the safety of chemotherapy is particularly important . (*JJLC* . 2003;43:906-910)

KEY WORDS Gemcitabine, Monotherapy, Elderly

構造と作用機序

ゲムシタピンは米国イーライリリー社で開発された新規抗癌剤である . 核酸デオキシシチジンの誘導体で , その構造はシタラビンに類似している . 細胞内でデオキシシチジンに拮抗して三リン酸化物に代謝されてゲムシタ

ピン三リン酸となり , デオキシシチジン三リン酸と競合して DNA 鎖にとりこまれ , DNA の合成を阻害する . その際 , 「自己増強」と呼ばれる代謝特性により細胞内活性代謝物が高濃度に長時間維持される . また , シタラビンの場合は DNA 鎖にとりこまれた部位で DNA 鎖の伸長が停止するのに対し , ゲムシタピンは三リン酸化物がとり

¹ 新潟県立がんセンター内科 .

¹ Department of internal medicine, Niigata Cancer Center Hospi-

tal, Japan.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

こまれた後に別のヌクレオチドがひとつ付加したところで DNA 鎖の合成が停止するため、DNA ポリメラーゼによる除去・修復を受けにくいという特徴がある。

単剤第 II 相試験の成績

単剤の第 II 相試験では、奏効割合が 20%、生存期間中央値が 40 週、1 年生存割合が約 40% と、1990 年代に開発された他の新規抗癌剤と同様の成績が得られている (表 1)。¹

放射線との同時併用について

基礎実験において、ゲムシタピンは濃度および時間依存性に放射線の効果を増強することが示されている。²

臨床では、海外でゲムシタピン単剤 1,000 mg/m² を根治的胸部放射線療法に週 1 回 6 週間同時併用する試験が行われた。³ 本試験は、8 例が登録された時点で 1 例の治療関連死亡を含む 7 例の Grade 3 以上の食道炎・肺毒性など重篤な毒性が発現したため早期中止となっている。その後も放射線を同時併用した場合のゲムシタピンの至適用量が確立していないため、胸部放射線療法との同時併用は、本邦では現在、禁忌とされている。

Best Supportive Care (BSC) との比較試験

ゲムシタピンと Best Supportive Care (BSC) との比較

Table 1. New chemotherapeutic agents for advanced non-small-cell lung cancer: Results of phase II trials

Drug	No. of Patients	Response Rate	Median Survival	1-Year Survival
Paclitaxel	317	26	37.3	41
Docetaxel	300	26	41	52
Vinorelbine	621	20	32.5	24
Gemcitabine	572	21	40.6	39
Irinotecan	138	27	35	NR

NR: not reported

試験は英国で行われた。⁴ 対象は有症状、PS が 0~2 の切除不能進行非小細胞肺癌患者 300 例である。ゲムシタピン 1,000 mg/m² を day 1・8・15 に 4 週毎に点滴静注する治療法を BSC と比較している。他の新規抗癌剤のパクリタキセル・ドセタキセル・ビノレルピンでは BSC との比較試験で有意な生存期間の延長が示されているが、本試験ではゲムシタピン単剤療法群と BSC 群の全生存期間に有意差はみられなかった (生存期間中央値; ゲムシタピン群 5.7 ヶ月 vs. BSC 群 5.9 ヶ月, 1 年生存割合; 25% vs. 22%)。QOL がゲムシタピン群で有意に優れていたと報告されてはいるが、二重盲検ではないため、結果の解釈には注意が必要である。

旧薬とシスプラチンの併用療法との比較試験

旧薬とシスプラチンの二剤

併用療法とゲムシタピン単剤療法を比較した無作為化第 II 相試験が 3 つある (表 2)。⁵⁻⁷ いずれにおいても単剤療法の奏効割合は 20% 前後で、併用療法と同等であり、生存期間でも両群の間に有意差はみられていない。また、血液毒性のみならず、悪心・嘔吐、脱毛、末梢神経障害、聴器毒性などの非血液毒性に関してもゲムシタピン単剤の方が軽微であることが示されている。

単剤とプラチナ製剤との併用の比較試験

2002 年の米国臨床腫瘍学会で、スウェーデンのグループによりゲムシタピン単剤とゲムシタピン + カルボプラチン併用療法の比較試験の成績が報告された。⁸ プライマリーエンドポイントは全生存期間で、対象は IIIB または IV 期、PS が 0~2 の切除不能進行非小細胞肺癌である (図 1)。ゲムシタピン単剤療法は 1,250 mg/m² を day 1・8 に投与、併用療法では同じ用量・スケジュールのゲムシタピンに加えて、day 1 にカルボプラチン AUC = 5 を投与し、両群ともに 21 日毎に最大 6 コースまで実施した。登録された患者の 37% が 70 歳以上の高齢者であった。奏効割合はゲムシタピン + カルボプラチン併用療法

Table 2. Gemcitabine monotherapy versus old cisplatin-based combinations

Study	Drugs	No. of Patients	Response Rate	Median Survival	p
Perng	Gemcitabine	26	19%	37 weeks	NS
	ETP + CDDP	24	21	48	
Manegold	Gemcitabine	71	18	29	NS
	ETP + CDDP	75	15	33	
Vansteenkiste	Gemcitabine	84	20	34.7	NS
	VDS + CDDP	85	20	26	

ETP: etoposide, VDS: vindesine, CDDP: cisplatin, NS: not significant

群で 29.6% と、単剤療法群の 11.5% と比較して約 2 倍であった。両群ともに NCI-CTC で Grade 3 以上の非血液毒性が 30% 弱に認められたが治療関連死亡はみられなかった。血小板減少は併用療法群で頻度が高かったが持続期間は短く臨床上問題となる出血症状はみられなかった。また全生存期間は、併用療法群が単剤との比較で有意に優れており、生存期間中央値は各々 10.9 ヶ月であった (図 2)。

高齢者における治療成績

Shepherd らは、ゲムシタピン単剤療法について 4 つの第 II 相試験の成績を retrospective に検討し、65 歳未満と 65 歳以上で奏効割合に有意差はなく毒性も同等で、生存期間中央値はむしろ 65 歳以上の群の方が長かったと

報告している。9 Martin らも同様の検討を行い、ゲムシタピン単剤療法の効果と毒性は若年者と高齢者で差がない

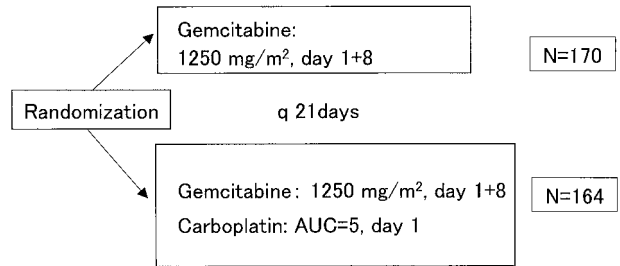


Figure 1. Randomized trial of gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine alone in advanced non-small cell lung cancer: Study design

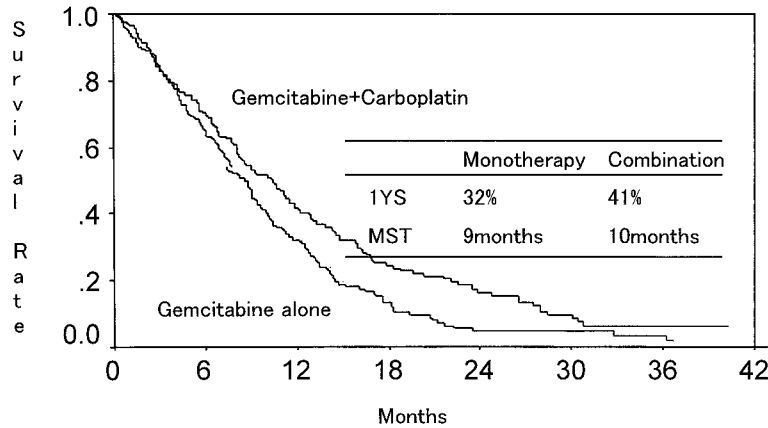


Figure 2. Randomized trial of gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine alone in advanced non-small cell lung cancer: Overall survival

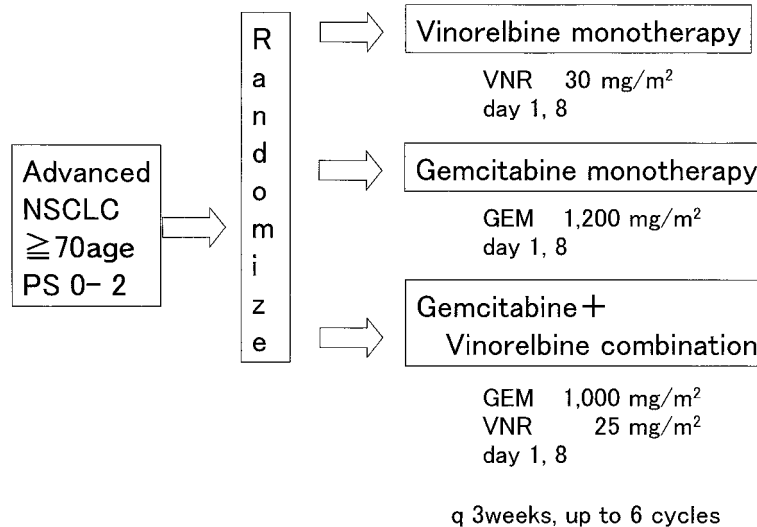


Figure 3. MILES study: Study Design

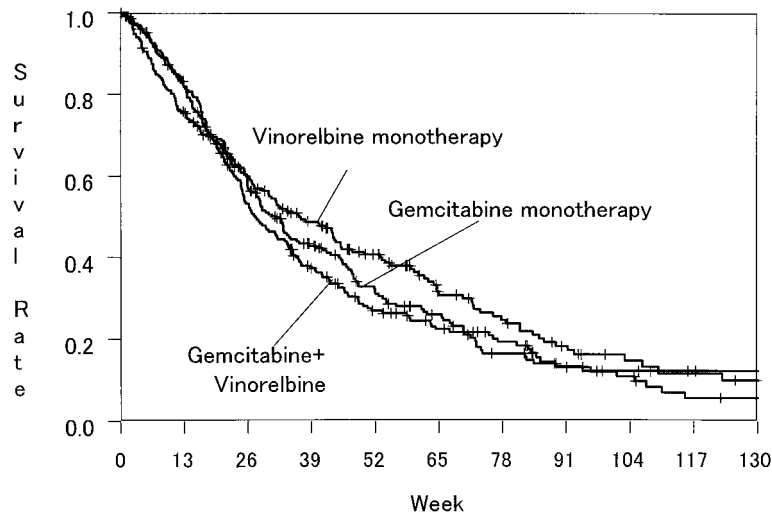


Figure 4. MILES study: Overall Survival

としている¹⁰。また、高齢者のみを対象とした第II相試験でも良好な成績が示されている^{11,12}。ことを根拠として、ELVIS試験¹³で高齢者におけるBSCに対する有意な延命効果が示されているビノレルピン単剤療法(ビノレルピン 30 mg/m², day 1, 8を1コースとして3週毎)、ゲムシタピン単剤療法(ゲムシタピン 1,200 mg/m², day 1, 8を1コースとして3週毎)とビノレルピン+ゲムシタピン併用療法(ビノレルピン 25 mg/m², ゲムシタピン 1,000 mg/m², day 1, 8を1コースとして3週毎)を比較する大規模なMILES(Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study)第III相試験がイタリアで実施された¹⁴。対象は70歳以上、PSが0-2のIIIB期またはIV期の非小細胞肺癌症例であり、707例が登録され698例が解析可能であった。奏効割合はビノレルピン単剤、ゲムシタピン単剤、ビノレルピン+ゲムシタピン併用が各々18、16、21%で同等であった。また、無増悪生存期間中央値は各々18、17、19週で、生存期間中央値も各々36、28、30週と併用療法群と各単剤療法との間で有意差を認めなかった(本試験ではビノレルピン単剤とゲムシタピン単剤の比較は行われないデザインとなっている)。また、QOLでも3群間に差がなかった。毒性の点では、併用療法との比較でゲムシタピン単剤がGrade 3-4の白血球減少・好中球減少・脱毛・末梢神経障害・便秘が有意に少なく、ビノレルピン単剤は、Grade 3-4の血小板減少が有意に少なかった。この試験の結果より、ビノレルピン+ゲムシタピン併用療法は単剤療法に比較してQOLや生存期間を改善せず、現時点での高齢者進行非小細胞肺癌症例の標準的治療はビノレルピンまたはゲムシタピンといった新規抗癌剤の単剤化学療法であると考えられている。

まとめ

ゲムシタピン単剤療法は、プラチナ製剤との併用療法との比較で有効性が劣っており、PS良好な進行非小細胞肺癌患者に対する第一選択とはならないが、高齢者・PS不良例など毒性軽減を重視する必要がある場合における治療の選択肢のひとつとなり得る。

REFERENCES

1. Bunn PA, Kelly K. New chemo-therapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res.* 1998;5:1087-1100.
2. Shewach DS, Hahn TM, Chang E, et al. Metabolism of 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine and radiation sensitization of human colon carcinoma cells. *Cancer Res.* 1994;54:3218-3223.
3. Goor C, Scallier P, Van Meerbeek J, et al. A phase II study combining gemcitabine with radiotherapy in stage III NSCLC. *Ann Oncol.* 1996;7 (Suppl 5) 101.
4. 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.
5. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol.* 1997;15:2097-2102.
6. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: Early results of a randomized phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 1997;8:525-529.

- 7 . Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, et al. Clinical benefit response in advanced non-small cell lung cancer: A multicentre prospective randomized phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin- vindesine. *Ann Oncol.* 2001;12:1221-1230.
- 8 . Sederholm C. Gemcitabine compared with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG) *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002, 21:291a.
- 9 . Shepherd FA, Abratt RP, Anderson H, et al. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1997;24 (2 Suppl 7) 50-55.
- 10 . Martin C, Adrizzoni A, Rosso R. Gemcitabine: safety profile and efficacy in non small cell lung cancer unaffected by age. *Aging.* 1997;9:297-303.
- 11 . Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Lung Cancer.* 2000;27:75-80.
- 12 . Altavilla G, Adamo V, Buemi B, et al. Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Anticancer. Res* 2000; 20:3675-3678.
- 13 . Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects 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.
- 14 . 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. 2003;95:362-372.