

ゲムシタピン + ビノレルピンとゲムシタピン + ドセタキセル

久保田馨¹

要旨 **目的** . 進行非小細胞肺癌に対する非プラチナ併用化学療法の意義を検討する . **方法** . 論文報告されたゲムシタピン + ビノレルピンおよびゲムシタピン + ドセタキセルの第 III 相試験を中心に効果 , 毒性について検討した . **結果** . ゲムシタピン + ビノレルピンはシスプラチンを含む併用化学療法に比較し , 毒性はより軽度であるものの , global QoL に差は無く , 無増悪生存期間はシスプラチン群が有意に良好であった . ゲムシタピン + ドセタキセルはシスプラチン + ドセタキセルに比較して , 奏効率 , 生存期間に差は無く , より消化器毒性が軽度であった . **結論** . 非プラチナ製剤同士の 2 剤併用化学療法は非小細胞肺癌に対する有効なレジメンであるが , シスプラチンを含むレジメンに比較して , 抗腫瘍効果がやや劣る可能性がある . 消化器毒性がより軽度であり , 特にシスプラチンの毒性が問題になる症例に対する選択肢の一つとなり得る . (肺癌 . 2003;43:912-915)

索引用語 肺癌 , 化学療法 , ゲムシタピン , ビノレルピン , ドセタキセル

Non-platinum Gemcitabine-based Combination Chemotherapy

Kaoru Kubota¹

ABSTRACT **Purpose.** To evaluate the role of non-platinum, gemcitabine-based combination chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC). **Method.** Clinical trials of gemcitabine plus vinorelbine and gemcitabine plus docetaxel which were published in peer-review journals were reviewed in terms of efficacy and toxicity. **Results.** A phase III trial comparing gemcitabine plus vinorelbine with cisplatin-based regimens demonstrated a non-significant slight survival disadvantage with gemcitabine plus vinorelbine. Global QoL is not improved with gemcitabine plus vinorelbine, although it is less toxic than cisplatin-based regimens. A randomized trial comparing docetaxel plus gemcitabine with cisplatin plus docetaxel demonstrated similar response rate, time to tumor progression, overall survival, and two-year survival rate. **Conclusion.** Gemcitabine-based two drug combination is active in patients with advanced NSCLC with less gastrointestinal toxicity than standard cisplatin-based chemotherapy. Non-platinum gemcitabine-based chemotherapy could be a treatment option in patients with advanced NSCLC. (*JJLC*. 2003;43:912-915)

KEY WORDS Lung cancer, Chemotherapy, Gemcitabine, Vinorelbine, Docetaxel

はじめに

悪性胸水を伴う IIIB 期及び IV 期非小細胞肺癌に対しては , プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法が標準的治療であると考えられている . 統計学的に有意な生存期間の延長 , 癌に伴う症状の改善を認めるものの , シスプラチンによる嘔気・嘔吐 , 食欲不振 , 疲労等の副作用が問題であり , これらは患者の日常生活に悪影響を与えるも

のである . このことから , 化学療法の意義に関して , 日常診療においては , 現在でも議論のあるところである . ゲムシタピン + ビノレルピンおよびゲムシタピン + ドセタキセルは共にプラチナ製剤を含まない , 新規抗癌剤同士の 2 剤併用化学療法である .

ゲムシタピン + ビノレルピン

ゲムシタピン , ビノレルピン共に非小細胞肺癌に対す

¹ 国立がんセンター東病院呼吸器科 .

別刷請求先 : 久保田馨 , 国立がんセンター東病院呼吸器科 , 〒

277-8577 柏市柏の葉 6-5-1(e-mail: kkubota@east.ncc.go.jp).

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Phase II studies of First line Gemcitabine plus Vinorelbine

Author year	Gem/VNR dose (mg/m ²)	# pts	RR (%)	MST (month)	1ys (%)
Bajetta 2000	1250/25 d1, 8 q21	54	30	12	50
Chen 2000	800/20 d1, 8, 15 q28	40	73	11	48
Lilenbaum 2000	1250/25 d1, 8 q21	32	25	8.3	38
Lorusso 2000	1200/30 d1, 8 q21	52	31	54 wks	64 for III B 29 for IV
Isokangas 1999	1200/35	45	40	8	24

Gem, gemcitabine; VNR, vinorelbine; # pts, number of patients, RR, response rate; MST, median survival time; 1 ys, 1-year survival rate.

る有効な薬剤であり、両剤の作用機序は異なる。これまで行われた「患者が嫌う抗癌剤の副作用」に関する調査では、嘔吐、悪心、脱毛、治療時間の長さ等が上位を占める。ゲムシタピン、ピノレルピン共に、比較的嘔気・嘔吐が軽度で、脱毛の頻度が少ない。また、共に1回の投与時間が短く、単剤での投与スケジュールはほぼ同様である。また、前臨床試験では両薬剤は少なくとも additive な併用効果が示されている。これらの理論的根拠を背景に両剤の併用試験が行われた。Table 1 にこれまでに報告されたゲムシタピン+ピノレルピンの第II相試験のまとめを示す。²⁻⁶ ゲムシタピンの用量は800 mg/m² から1250 mg/m² であり、ピノレルピンのそれは20 mg/m² から35 mg/m² である。投与日はday 1, 8 で21日間を1コースとするものが多いが、Chenらはday 1, 8, 15 で28日を1コースとしている。これらの結果からは、明らかな dose-response はなさそうである。

Gridelliらは、ゲムシタピン/ピノレルピン併用療法の至適用量決定のための試験を行った。⁷ 両剤共にday 1, 8 に投与し、21日を1コースとしている。レベルIではゲムシタピン1000 mg/m²、ピノレルピン25 mg/m² とし、レベルIIではゲムシタピンを1200 mg/m²、レベルIIIではピノレルピンを30 mg/m² と増量し、レベルIVはゲムシタピン1200 mg/m²、ピノレルピン25 mg/m² とした。レベルIVはgrade IVの好中球減少の頻度が高いため、施行不能であり、レベルIからIIIまでの3群間でランダム化第II相試験が行われた。126例が第II相試験に登録された。奏効率はレベルI, II, III, それぞれ28%, 21%, 29% で3群間に差を認めなかった。全体の生存期間中央値は33週、1年生存率は33%であった。各群間に生存期間の差は認めず、レベルIが最も毒性が軽度であった。この試験結果からゲムシタピン/ピノレルピン併用療法の至適用量、用法はゲムシタピン1000 mg/m²、ピノレルピン25 mg/m² で共にday 1, 8, 21日間を1

コースとして投与するスケジュールであると考えられる。

ゲムシタピン+ピノレルピンの第III相試験

イタリアとカナダは共同で、ゲムシタピン+ピノレルピンを標準的なシスプラチンを含む2剤併用化学療法と比較する第III相試験を行った。⁸ 悪性胸水を有するIIIB期またはIV期非小細胞肺癌の現在の治療の目標は症状緩和を含めた「生活の質」の改善、及び延命である。この試験のprimary endpointはglobal QoLとされた。症例数の設定はEORTC QLQ-C30, global health status scaleを用い、2コース目終了時の値を推定して行われた。ゲムシタピン+ピノレルピンの用量はゲムシタピン1000 mg/m²、day 1, 8, ピノレルピンは25 mg/m² day 1, 8, 21日毎の投与、シスプラチン群ではシスプラチンの用量は80 mg/m² day 1, 21日毎、ゲムシタピンは1200 mg/m² day 1, 8, 21日毎、ピノレルピンは30 mg/m²、day 1, 8, 21日毎のスケジュールである。登録症例数は526例で、ランダム化された症例は501例であった。ゲムシタピン+ピノレルピン群へ251例、シスプラチン+ゲムシタピンあるいはシスプラチン+ピノレルピンへ250例がランダム化された。ゲムシタピン+ピノレルピン群の平均投与サイクル数は3.9、シスプラチン群では3.8で、治療期間にも差は認めなかった。Primary endpointであるQoLの解析が可能であった症例はゲムシタピン+ピノレルピン群が206例、シスプラチン群が209例であった。Global QoLには各群間に差はなく、食欲、嘔吐、脱毛はゲムシタピン+ピノレルピン群が有意に良好であった。また、有意差は無いものの呼吸困難、咳はシスプラチン群が良好な傾向にあった。Intent-to-treat解析による生存期間中央値はゲムシタピン+ピノレルピン群が32週、シスプラチン群が36週とやや良好であったが、統計学的有意差はなかった(P=.08)。しかし、無再発生存期間はゲ

ムシタピン+ピノレルピン群が17週、シスプラチン群が23週とシスプラチン群が有意に良好であった ($P = .004$)。奏効率はゲムシタピン+ピノレルピン群25%、シスプラチン群30%で差はなかった ($P = .30$)。

副作用は、貧血、好中球減少、血小板減少、嘔吐、腎毒性、脱毛、聴覚障害、疲労がシスプラチン群で多く、肝障害はゲムシタピン+ピノレルピン群に多かった。治療関連死はシスプラチン群が11例(4.4%)、ゲムシタピン+ピノレルピン群が7例(2.8%)であった。輸血の頻度はややシスプラチン群に多かったが、有意差は認めなかった。

この比較試験の結果、ゲムシタピン+ピノレルピンは特に副作用に関連するQoL評価が良好で、奏効率も同等であり、症状緩和としての面ではシスプラチン群とほぼ同等の効果が示された。しかし、無再発生存期間には有意にシスプラチン群が良好であり、有意差は無いものの全生存期間もシスプラチン群がやや良好であった。Gridelliは治療選択の意思決定において、risk/benefitの検討が重要であること、患者と医師では治療の価値に対する評価が異なることがあるため、本試験データを患者・医師間で良く話し合うことが重要であると述べている。ゲムシタピン+ピノレルピンは特に副作用がかなり気になる患者に対して治療選択肢の一つになりうると結論している。

高齢者に対するゲムシタピン+ピノレルピン

高齢の進行非小細胞患者に対しては、緩和治療との比較試験で、ピノレルピンが有意に生存期間良好で、症状緩和効果も認めたことから、標準的レジメンと考えられている。高齢者に対し、ピノレルピンを対照としてゲムシタピン+ピノレルピンを比較した2つのランダム化試験がイタリアで行われた。Southern Italian Cooperative Oncology Group (SICOG)での試験では対象は70歳以上の非小細胞肺癌で、コントロール群はピノレルピン30 mg/m², day 1, 8で21日毎、試験群はゲムシタピン1200 mg/m², day 1, 8+ピノレルピン30 mg/m², day 1, 8, 21日毎の投与とされた。⁹ 120例が登録された時点で中間解析が行われ、ピノレルピン単独群の生存期間中央値は18週、1年生存率は13%、ゲムシタピン+ピノレルピンはそれぞれ29週、30%で、併用群が有意に予後良好であった。奏効率は併用群22%、ピノレルピン単独群15%で、症状、QoLに関しても併用群が良好であったと報告している。その後、イタリアの別のグループからピノレルピン単独、ゲムシタピン単独を対照群とし、併用療法であるゲムシタピン+ピノレルピンを比較する試験結果が報告された(MILES)。¹⁰ 対照群のピノレルピン単独群はSICOGの試験と同じ用量、スケジュールであったが、

併用群ではゲムシタピン1000 mg/m²、ピノレルピン25 mg/m², day 1, 8, 3週毎、ゲムシタピン単独群では1200 mg/m², day 1, 8, 3週毎のスケジュールであった。計698例がランダム化された。各群の奏効率、生存期間中央値、1年生存率はそれぞれピノレルピン単独群が18%、36週、38%、ゲムシタピン単独群が16%、28週、28%、ゲムシタピン+ピノレルピン群21%、30週、30%で、単独療法群と併用療法群間に差は認められなかった。これはSICOGの結果と異なるものであるが、症例数、これまでの実績からMILES試験がより信頼性が高い。現時点では高齢者の標準治療はピノレルピン単独であると考えられる。

ゲムシタピン+ドセタキセル

ドセタキセルは非小細胞肺癌に対する有効な薬剤であり、単独で化学療法初回例、化学療法既治療例いずれに対しても、best supportive careに比較して有意な生存期間の延長が示されている。^{11,12} プラチナ製剤を含まないレジメンの一つとして、ゲムシタピン+ドセタキセルが検討された。ゲムシタピンも化学療法既治療例に対して有効性を認めたとする報告もあり、化学療法未治療、既治療共に対象患者として試験が行われた。化学療法未治療例に対しては、ゲムシタピン1100 mg/m², day 1, 8, ドセタキセル100 mg/m², day 8にG-CSFを予防投与するレジメンが検討され、51例中、奏効率は37.5%、生存期間中央値は13ヶ月、1年生存率は50.7%と良好な結果が報告された。¹³ 我が国で行われた化学療法既治療例に対する第I/II相試験の結果、推奨用量はゲムシタピン800 mg/m², day 1, 8, ドセタキセル60 mg/m², day 8, 21日毎であった。¹⁴ 奏効率は29例中28%で、主な副作用は好中球減少、血小板減少であった。これらの結果からゲムシタピン+ドセタキセルは化学療法未治療例、既治療例いずれにも有用である可能性が示唆される。

ゲムシタピン+ドセタキセルの第III相試験

Greek Oncology Cooperative Group (GOCG)はゲムシタピン+ドセタキセル第II相試験の良好な結果を元に、シスプラチン+ドセタキセルを対照レジメンとしたランダム化比較試験を行った。¹⁵ この試験のprimary endpointは奏効率と増悪までの期間、secondary endpointは副作用と全生存期間としている。Endpointの設定からみるとランダム化第II相試験の様であるが、ランダム化された症例は441例と多数である。Primary endpointを全生存期間として、非劣性の試験デザインにすべきであったと考えられる。ちなみに論文中には第III相試験という言葉は出てこない。対象は前化学療法歴の無い、75歳未満のIIIB、IV期の非小細胞肺癌である。治療法は、

シスプラチン群がドセタキセル 100 mg/m², day 1, シスプラチン 80 mg/m², day 1 で G-CSF を day 3 から day 9 まで予防投与している。ゲムシタピン + ドセタキセル群はゲムシタピン 1100 mg/m², day 1, 8, ドセタキセル 100 mg/m², day 8 で day 9 から day 15 まで G-CSF が投与された。両群共に 3 週毎に施行された。結果は, 441 例が登録され, 評価可能例はシスプラチン群が 205 例, ゲムシタピン + ドセタキセル群 (非プラチナ群) が 201 例であった。奏効率はシスプラチン群 34.6%, 非プラチナ群が 33.3% で差を認めなかった。増悪までの期間中央値, 生存期間中央値, 1 年生存率, 2 年生存率はそれぞれ, シスプラチン群が 8 ヶ月, 10 ヶ月, 42%, 8%, 非プラチナ群が 9 ヶ月, 9.5 ヶ月, 39%, 8% で両群間に差を認めなかった。副作用に関しては, grade 3 の嘔気・嘔吐, grade 3/4 の下痢はシスプラチン群で有意に強かった。6 例 (2.9%) の治療関連死をシスプラチン群で認めしたが, 非プラチナ群は 2 例 (1%) のみであった。本試験からは有効性の面からは両群同等であり, 投与が簡便で, 特に消化器毒性が軽度であることから, ゲムシタピン + ドセタキセルが推奨される。しかし, G-CSF の予防投与が必要なレジメンを非小細胞肺癌に対して一般臨床で使用することは困難であると考えられる。

Japan Clinical Oncology Group (JCOG) ではプラチナ抵抗性の再発非小細胞肺癌を対象に, ドセタキセル単独とゲムシタピン + ドセタキセルを比較する第 III 相試験を行ったが, ゲムシタピン + ドセタキセル群で肺毒性が多く認められ, 試験は途中で中止となった。

おわりに

現在プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法が進行非小細胞肺癌に対する標準的レジメンと考えられているが, 消化器毒性, 腎毒性, 投与の煩雑さが問題となる。ゲムシタピンを中心とする 2 剤併用化学療法は, 特に消化器毒性を嫌う患者や腎機能の面からシスプラチン投与困難な例に対する治療選択肢の一つと考えられる。しかし, 高齢者に対しては現在ビノレルピン単独が標準的レジメンであり, 化学療法既治療例に対しても併用療法の意義は確認されていない。日常臨床における治療選択においては, これまでの試験結果を元にその意義, 副作用等について患者と十分に話し合うことが必要である。

REFERENCES

1. Herbst RS, Lynch C, Vasconcelles M, et al. Gemcitabine and vinorelbine in patients with advanced lung cancer: Preclinical studies and report of a phase I trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;48:151-159.
2. Bajetta E, Chiara Stani S, De Candis D, et al. Gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy in advanced

- non small cell lung carcinoma: A phase II trial. *Cancer.* 2000;89:763-768.
3. Chen YM, peng RP, Yang KY, et al. A multicenter phase II trial of vinorelbine plus gemcitabine in previously untreated inoperable (stage IIIB-IV) non small cell lung cancer. *Chest.* 2000;117:1583-1589.
4. Lilenbaum R, Cano R, Schwartz M, et al. Gemcitabine and vinorelbine in advanced non small cell lung cancer: A phase II study. *Cancer.* 2000;88:557-562.
5. Lorusso V, Carpagnano F, Frasci G, et al. Phase I/II study of gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:405-411.
6. Isokongas OP, Knuttila A, Halme M, et al. Phase II study of vinorelbine and gemcitabine for inoperable stage IIIB-IV non small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 1999;10:1059-1063.
7. Gridelli C, frontini L, Perrone F, et al. Gemcitabine plus vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: A phase II study of three different doses. *Br J Cancer.* 2000;83:707-714.
8. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Italian GEMVIN investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:3025-3034.
9. 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.
10. 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.
11. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2000;27:145-157.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2095-2103.
13. Georgoulas V, Kouroussis Ch, Androulakis N, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:914-920.
14. Niho S, Kubota K, Goto K, et al. Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52:19-24.
15. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet.* 2001;357:1478-1484.