

## Cisplatin, Vinorelbine, Gemcitabine を用いた 3 剤併用療法

### Practice と第 II 相試験の中間解析結果

一瀬幸人<sup>1,2</sup>・伊藤和信<sup>1</sup>・荒木 潤<sup>1</sup>・松本充博<sup>1</sup>・三浦 隆<sup>1</sup>・  
井上祐一<sup>1</sup>・今村文哉<sup>1</sup>・千場 博<sup>1</sup>・山本英彦<sup>1</sup>・吉野一郎<sup>1</sup>・  
牛島千衣<sup>1</sup>

**要旨** 進行非小細胞肺癌患者におけるシスプラチン (40 mg/m<sup>2</sup>)、ビノレルビン (20 mg/m<sup>2</sup>) とゲムシタビン (800 mg/m<sup>2</sup>) を用いた 3 剤併用療法 (day 1, 8, 4 週毎の投与) について自験例と多施設第 II 相試験の中間解析結果について報告する。九州がんセンターにおいてこの化学療法を受けた患者は計 57 例である。平均年齢は 58 歳, 男 34 例, ECOG PS 0, 1 は 54 例, 腺癌 51 例, 病期 IIIB/IV 期は 9/48 例で, 前化学療法の有/無は 33/24 例であった。Grade 3/4 の好中球減少および血小板減少の頻度は各々 33/40% と 18/0% であった。非血液毒性で grade 3 が認められたのは発熱性好中球減少の 2 例のみであった。評価可能な 54 例中 CR 3 例, PR 24 例で全奏効率は 50%, 前化学療法歴がない 24 例では 66% の奏効率であった。全 57 例の中間生存期間は 14.4 カ月であった。2002 年 4 月より本療法についての多施設第 II 相試験が開始され, 28 症例が中間解析の対象となった。治療効果は PR 19 例で奏効率 68% であった。有害事象も血液毒性が主体で制御不能なものはなかった。計 115 サイクルが投与され 21 例 (75%) に 4 サイクル以上の投与が可能であった。現在, 本試験は継続中である。(肺癌, 2003;43:916-919)

**索引用語** 非小細胞肺癌, 3 剤併用化学療法, シスプラチン, ビノレルビン, ゲムシタビン

## Triplet Combination Chemotherapy Using Cisplatin, Vinorelbine and Gemcitabine: Results of the Practice and the Interim Analysis of Phase II Trial

Yukito Ichinose<sup>1,2</sup>; Kazunobu Ito<sup>1</sup>; Jun Araki<sup>1</sup>; Mitsuhiro Matsumoto<sup>1</sup>; Takashi Miura<sup>1</sup>;  
Yuichi Inoue<sup>1</sup>; Fumiya Imamura<sup>1</sup>; Hiroshi Semba<sup>1</sup>; Hidehiko Yamamoto<sup>1</sup>; Ichiro Yoshino<sup>1</sup>;  
Chie Ushijima<sup>1</sup>

**ABSTRACT** Triplet combination chemotherapy consisting of cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>) vinorelbine (20 mg/m<sup>2</sup>) and gemcitabine (800 mg/m<sup>2</sup>) which was administered days 1 and 8, every 4 weeks, was performed in patients with advanced non-small cell lung cancer in the National Kyushu Cancer Center and a multi-institutional phase II trial. During about 2 years from May 2000, 57 patients received the chemotherapy in Kyushu Cancer Center. Those patients had the following characteristics: mean age of 58 years (37 ~ 76 years), male/female, 34/23 patients; 54 with ECOG PS 0,1; 51 with adenocarcinoma; stage IIIB/IV, 9/48; presence/absence of prior chemotherapy, 33/24. The main adverse event was hematologic toxicity. Grade 3/4 neutropenia and thrombocytopenia was observed in 33/40% and 18/0% of the patients. The grade 3 non-hematologic adverse event was observed only in two patients who had febrile neutropenia. Among 54 patients with assessable lesion, 3 and 24 patients achieved CR and PR, respectively. As a result, the overall response rate was 50% in the total 54 patients and 66% in 24 patients without prior chemotherapy. Median survival time of all 57 patients was 14.4 months. A multi-institutional phase II trial using this combination chemotherapy in patients

<sup>1</sup> Kyushu Yamaguchi Thoracic Oncology Group, <sup>2</sup> 国立病院九州がんセンター呼吸器部。

Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

<sup>1</sup> Kyushu Yamaguchi Thoracic Oncology Group, <sup>2</sup> Department of

without prior chemotherapy started from April 2002 and the interim analysis was performed in 28 patients. Nineteen ( 68 % ) patients achieved PR. The main adverse event was hematologic toxicity which was expected and manageable. A total of 115 cycles was administered and 21 patients ( 75% ) could receive more than 4 cycles. We continue this phase II trial. ( *JJLC*. 2003;43:916-919 )

**KEY WORDS** Non-small cell lung cancer, Triplet combination chemotherapy, Cisplatin, Vinorelbine, Gemcitabine

## はじめに

現在，進行非小細胞肺癌患者に対する化学療法は全身状態がよく，臓器機能が保たれておれば積極的になされるべきと考えられ，第一選択としてプラチナ製剤と新規抗癌剤の組み合わせが推奨されている．2000年 Comellaらのグループから，シスプラチン(CDDP)，ビノレルビン(VNR)とゲムシタピン(GEM)の3剤併用療法はVNR + CDDPの2剤併用療法より有用であることが報告された<sup>1</sup>．しかしながら2001年，ASCOにおけるスペインで行われた第III相試験の報告は，これを支持するものではなく，その有用性は疑問視された<sup>2</sup>．また同学会で米国から発表されたこの3剤併用療法の第II相試験では52%と高い奏効率が得られるも血液毒性が強く(Grade 3/4好中球減少76%，血小板減少64%)，継続投与が難しいことが指摘された<sup>3</sup>．

われわれは，2000年のComellaらのグループの発表を知り，2000年5月より探索的にこの3剤併用療法を行った．

### 九州がんセンターにおける3剤併用療法の成績

Comellaらの用法用量はCDDP(50 mg/m<sup>2</sup>)，VNR(25 mg/m<sup>2</sup>)，GEM(1000 mg/m<sup>2</sup>)をday 1，8に投与し3週毎に繰り返すものである．われわれはこの用法用量では毒性が高すぎると考え，CDDP(40 mg/m<sup>2</sup>)，VNR(20 mg/m<sup>2</sup>)，GEM(800 mg/m<sup>2</sup>)と原法の80%に減量し，4

週毎の投与に変更した．75歳未満で，ECOG performance status(PS)0，1，主要臓器機能が維持されている患者を対象に探索的にこの3剤併用療法を試みた．当初，毒性および有効性の手掛かりをみて第I相や第II相試験を行う予定としていたが，予想内の毒性及び高い奏効率が得られたため，多施設第II相試験が始まるまで実地医療として行われた(もちろん，エビデンスがある実地医療ではない)．

2000年5月より約2年間に57例がこの3剤併用療法を受けた．平均年齢は58歳(37～76歳)，男34例(60%)，女23例(40%)でECOG PS 0，1は54例(93%)，ほとんどが腺癌(51例，89%)で，病期IIIB期(9例，16%)，IV期(48例，84%)，前化学療法歴はありが33例(58%)，なしが24例(42%)であった．血液毒性が主体で1サイクル目の好中球減少grade 3/4の頻度は33%/40%，血小板減少grade 3/4は18%/0%であった．Grade 4の血液毒性が生じた患者は後述する減量規定に従い次サイクルの化学療法が行われた．非血液毒性でgrade 3が認められたのは発熱性好中球減少の2例のみであった．

効果が評価できたのは54例でCR 3例，PR 24例，NC 22例，PD 5例で全奏効率は50%(95% CI，37～63%)であった．前化学療法歴がない24例ではCR 2例，PR 14例であり，計16例，66%(46～85%)が奏効した．前化学療法歴を有する30例においてはCR 1例，PR 10例

**Table 1.** Eligibility Criteria

•Cytologically or histologically proven non-small cell lung cancer
•Patients without prior chemotherapy who have stage IV disease, stage III disease without indication for radiotherapy or recurrent disease after operation.
•Patients with measurable disease
•Age < 75 years
•PS of 0, 1
•Adequate organ function
•WBC: 4000/μl
•Neutrophil: 2000/μl
•Platelet: 100000 μl
•Hb: 9.5g/dl
•GOT, GPT, ALP: less than twice the upper limit
•Total bilirubin: 1.5mg/dl
•Creatinin: normal level
•A projected life expectancy of at least 3 months
•Written informed consent

**Table 2.** Rule for dose reduction

Patients with hematologic adverse event of grade 4, non-hematologic adverse event of grade 3, or skip of treatment on day 8
VNR ( 20 ) GEM ( 800 ) CDDP ( 40 )
VNR ( 15 ) GEM ( 600 ) CDDP ( 30 )
VNR ( 10 ) GEM ( 400 ) CDDP ( 30 )
Off trial

**Table 3.** Patient characteristics ( n = 28 )

Age	Median ( Range )	60	( 42-74 )
Sex	Male	20	71%
	Female	8	29%
ECOG PS	0	18	64%
	1	10	36%
Histology	Adenocarcinoma	23	82%
	Squamous cell carcinoma	2	7%
	Others	3	11%
Stage	III	5	18%
	IV	23	82%

**Table 4.** Adverse events ( n = 28 )

Adverse event	Grade 0	1	2	3	4	Grade 3/4 ( % )
Leukopenia	2	9	4	13	0	46%
Neutropenia	2	2	5	8	11	68%
Thrombocytopenia	7	8	5	8	0	29%
Anemia	5	15	6	2	0	7%
-----						
GOT	21	6	1	0	0	
GPT	14	10	3	1	0	4%
Creatinin	26	1	0	0	0	
-----						
Anorexia	21	3	4	0	0	
Nausea	16	7	5	0	0	
Vomiting	25	1	2	0	0	
Diarrhea	27	1	0	0	0	
Alopecia	27	1	0			

**Table 5.** Number of cycles administered ( n = 115; 28 patients )

	Cycle					
	1	2	3	4	5	6
Number of patients	1	2	4	14	1	6
	┌──────────────────┐ 21 ( 75% )					

であり、計 11 例、36% ( 22 ~ 56% ) の奏効率であった。全 57 例の中間生存期間は 14.4 カ月、前化学療法歴の無い 24 例では 14.8 カ月、有する 33 例では 10.0 カ月であった。

**多施設共同第 II 相試験とその中間解析結果**

九州がんセンターにおける経験を踏まえ、多施設共同第 II 相試験を 2002 年 4 月より Kyushu Yamaguchi Thoracic Oncology Group で開始した。Table 1 に症例選択基準の概略と Table 2 に減量規定を示している。PD とならない限り少なくとも 4 サイクル ( 最高 6 サイクル ) を 4 週ごとに投与することを目標とした。症例数の設定は期

待奏効率を 50% とし、閾値奏効率 30%、 $\alpha$  エラー 0.05、 $\beta$  エラー 0.10 とした場合、optimal design では 63 例が必要症例数となる。不適格例が含まれる可能性を踏まえ計 70 例を 3 年間で集積することとした。また中間解析にて 24 例中奏効例が 8 例以下の場合、無効として試験を中止することとした。

中間解析は施設外閲覧の形で行い 28 症例がその対象となった。Table 3 に患者背景を示しているが、九州がんセンターのそれと類似している。治療効果は PR 19 例、NC 8 例、PD 0 例、NE ( Not evaluable ) 1 例で奏効率は 68% ( 95% CI; 51 ~ 85% ) であった。1 サイクル目の有害事象の項目、頻度も九州がんセンターで経験したものとほぼ同じものであり、血液毒性が主なものであった ( Table 4 )。減量規定に従い計 115 サイクルが投与された。Table 5 に示すように 21 例 ( 75% ) に 4 サイクル以上の投与が可能であった。

**おわりに**

未だかつて、進行非小細胞肺癌における化学療法において、3 剤併用療法が 2 剤併用療法より優るという信頼

できる研究はない<sup>4,7</sup> 3剤併用療法は2剤併用療法に奏効率において優るものの生存には寄与しないという結果が多い。この原因の1つとして3剤併用による有害事象の高率化に伴う治療継続性の難しさが挙げられる。われわれが施行している、このCDDP + VNR + GEMの3剤併用化学療法は高い奏効率を残したまま、毒性を勘案した用法用量にしたものであり、現時点では有用である可能性がある。第III相試験の候補となり得るか否かこの第II相試験の結果を期待したい。

## REFERENCES

1. Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: Interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:1451-1457.
2. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin/gemcitabine vs cisplatin/gemcitabine/vinorelbine vs sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: Results of a Spanish Lung Cancer Group phase III trial ( GEPC/98-02 ). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;21:308a.
3. Hesketh PJ, Nauman C, Hesketh AM, et al. Does the triplet combination of cisplatin, gemcitabine and vinorelbine offer an improved therapeutic index in advanced non small cell lung cancer? *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 21:330a.
4. Einhorn LH, Loehrer PJ, Williams SD, et al. Random prospective study of vindesine versus vindesine plus high-dose cisplatin versus vindesine plus cisplatin plus mitomycin C in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1037-1043.
5. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4: 14-22.
6. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A randomised clinical trial of vindesine plus cisplatin versus mitomycin plus vindesine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1991;27:571-575.
7. Fukuoka M, Masuda N, Furuse K, et al. A randomized trial in inoperable non-small-cell lung cancer: vindesine and cisplatin versus mitomycin, vindesine, and cisplatin versus etoposide and cisplatin alternating with vindesine and mitomycin. *J Clin Oncol.* 1991;9:606-613.