

タキソール+カルボプラチン 2 剤併用療法

中西洋一¹・高山浩一¹・原田大志¹・南 貴博¹・
堀内康啓¹・猪島尚子¹・石橋里恵¹・原田聡子¹・
内野順治¹

要旨 **目的** .日本人において非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+タキソールの併用療法の安全性と有効性を確認すること . **方法** .手術不能 III 期非小細胞肺癌に対してカルボプラチン+タキソールと放射線の同時併用療法を実施した .タキソール 45 mg/m² とカルボプラチン AUC = 2 に相当する量を weekly に投与し ,同時に 1.8~2.0/day の放射線(計 60~65 Gy)を併用した .奏効例に対しては追加の化学療法を 16 週まで追加した .進行期非小細胞肺癌症例に対するカルボプラチン+タキソールの隔週投与方法についての臨床第 I 相試験の結果は ,推奨用量はカルボプラチン AUC = 3 に相当する量に加え ,タキソールは 140 mg/m² であった .この成績を下に臨床第 II 相試験を実施した . **結果** .化学放射線療法については ,72 例の患者が登録され ,68 例が適格症例であった .評価可能な 61 症例においては CR 4 例 ,PR 40 例で奏効率 72% であった .中間解析の段階では ,推定中央生存期間 14 ヶ月 ,1 年生存率 56% であった .治療関連死が 3 例みられた .その内訳は間質性肺炎 1 例 ,骨髄抑制回復後のカリニー肺炎 1 例 ,放射線による組織壊死に伴う縦隔炎 1 例であった .進行期非小細胞肺癌のプロトコールについては ,目標登録症例は 80 例で ,登録は完了している .現在までに 28 例について中間解析が終了しているが ,グレード 3 以上の白血球減少は 21% ,好中球減少は 46% ,非骨髄毒性では ,発熱 ,アレルギー ,倦怠感がそれぞれ 1 例(3%)であった .効果判定をした 21 例中 8 例が PR で奏効率は 38% であった . **結論** .中間解析の段階ではあるが ,本治療法の安全性と有効性が示唆された (肺癌 . 2003; 43:922-925)

索引用語 カルボプラチン , タキソール , 非小細胞肺癌 , 臨床第 II 相試験 , 化学放射線療法

Carboplatin and Taxol in Non-small Cell Lung Cancer

ABSTRACT **Objective.** To confirm the safety and effectiveness of combination therapy with carboplatin plus taxol in Japanese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** For inoperable patients with stage III NSCLC, concurrent chemoradiotherapy with carboplatin plus taxol was done. Forty-five mg/m² of taxol plus AUC = 2 dose of carboplatin were given weekly and radiotherapy was done concurrently at a dose of 1.8-2.0 Gy/day (total dose of 60-65 Gy). When CR or PR was obtained, weekly chemotherapy was added upto 16 weeks. On the other hand, previous phase I trial have shown that the recommended doses in biweekly administration of carboplatin and taxol were AUC = 3 (carboplatin) and 140 mg/m² (Taxol), respectively. Based on the result, we have conducted a phase II trial. **Result.** For chemoradiotherapy, 72 patients were registered and 68 patients were eligible. In 61 evaluable patients, CR was obtained in 4 patients, PR was in 40 patients, and the response rate was 72%. In interim analysis, estimated median survival time was 14 months and one-year survival rate was 56%. There were 3 cases with treatment related death; interstitial pneumonia, pneumocystis carinii pneumonia which occurred after the recovery from bone marrow suppression, and mediastinitis due to radiation necrosis. For protocol in advanced NSCLC, registration of all 80 patients has finished. So far, interim analysis has finished in 23/80 patients ; ≥grade 3 leukopenia was seen in 21% patients, ≥grade 3 neutropenia in 46%, fever in 3%, allergy in 3%, and fatigue in 3%, respectively. Eight of 21 patients evaluated was

¹九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 .

別刷請求先 : 中西洋一 ,九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 , 〒812-8582 福岡市馬出 3-1-1(e-mail: yoichi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp) .

¹Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

Reprints: Yoichi Nakanishi, Research Institute for Diseases of the Chest Graduate School of Medical Sciences Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashiku, Fukuoka 812-8582, Japan(e-mail: yoichi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

judged to be PR, and response ratio was 38%. **Conclusion.** Although they are interim analysis, the combination of carboplatin and taxol appeared safe and effective in Japanese patients. (*JJLC*. 2003;43:922-925)

KEY WORDS Carboplatin, Taxol, Non-small cell lung cancer, Phase II trial, Chemoradiotherapy

はじめに

非小細胞肺癌の化学療法については、プラチナベースの化学療法で、短いながらも有意の生存延長が得られることが、3つのメタ解析において示された。その後の薬剤の登場に伴い、その治療成績も徐々に改善が見られている。すなわち、第一世代の化学療法（マイトマイシン＋イフォマイド＋シスプラチンなど）の治療成績が1年生存率で10～15%，第2世代のレジメン（シスプラチン＋エトポシドなど）で20～25%，タキソールをはじめとした第3世代のレジメン（タキソール，ドセタキセル，ビンORELビン，ゲムシタピン，イリノテカンのいずれかとプラチナの併用）では1年生存率35%，2年生存率10%という成績が示されている。

これらの新規薬剤の一つであるタキソールは20世紀後半に市場に登場した抗癌剤であり、その作用機序は微小管の脱重合を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制するというものである。同時に、微小管への作用を介して血管新生の抑制効果も有するといわれている。非小細胞肺癌に対する抗腫瘍効果が認められており、従来の化学療法に替わってキードラッグの一つとなっている。

特筆に値することは、タキソールとカルボプラチンの併用療法は、至適併用療法の一つと考えられるということである。その理由は、両薬剤が相乗効果を示すことに加えて、併用によりカルボプラチンで生じる血小板減少が軽減されるということである。そのことを反映して、ECOGでは、4つのレジメンの比較試験の結果から、予後は同等であるにもかかわらず、毒性が有意に軽かったという理由で、カルボプラチン＋タキソールの併用療法を標準的治療とした。

一方、手術不能III期非小細胞肺癌の標準的治療法は、放射線療法と化学療法の併用療法であることが複数の比較試験から示された。この2つの治療をどのようなタイミングで併用するかについては、JCOGのトライアルをはじめとして同時併用療法の方が、副作用は多いものの生存期間が延長することが示されている。どのような薬剤の併用がより優れているかという点については十分にエビデンスは集積されていないが、Choyらの試験を中心に、カルボプラチン＋タキソール＋放射線の同時併用療法が有望なことが示唆されている^{2,4}。しかし、この併用療法の日本人におけるエビデンスは十分に集積されていない。

1. 手術不能III期非小細胞肺癌に対するカルボプラチン＋タキソールと放射線の同時併用療法の多施設臨床第II相試験

方法

対象症例は細胞診または組織診にて診断が確定した未治療の手術不能のIIIA期またはIIIB期非小細胞肺癌患者で評価可能病変を有する者。PSは2以下で、年齢は75歳未満とした。正常な骨髄機能を有し、明かな間質性肺炎を有さず、 PaO_2 70 Torr以上でDLco 50%以上の者、重篤な肝腎機能障害を有さない者で、文書による同意が得られた者を適格とした。治療法は、カルボプラチン45 mg/m²とカルボプラチンAUC=2に相当する量をweeklyに投与し、計10週間。同時に1.8～2.0/dayの放射線(計60～65 Gy)を併用した。奏効例に対しては追加の化学療法を16週まで追加した。目標登録症例数は70例。Primary endpointは2年生存率。Secondary endpointは奏効率と副作用であった。症例数の算出に関しては、以下の通りに行った。目標とする2年生存率を33%、閾値を18%とした。これらの数字は、これまでに行われた化学放射線療法の臨床第III相試験で得られた生存曲線からすると中央生存期間15ヵ月、閾値10ヵ月に相当することから導き出された。 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ (パワー90%)とすると必要症例は68例となる。脱落を考慮して目標症例数を70例とした。

結果

72例の患者が登録され、68例が適格症例であった。不適格の理由は、IV期が2例、治療拒否が2例であった。男性59例、女性9例、年齢中央値は63.5歳(38～74歳)であった。PSは、0が34例(50%)、1が32例(47%)、2が2例(3%)であった。IIIA期が16例(24%)でIIIB期が52例(77%)であった。組織型は腺癌31例(46%)、扁平上皮癌33例(49%)、大細胞癌3例(4%)、不明1例(2%)であった。68例中、7例は治療効果判定不能であった。その理由は、肺炎の器質化のために評価不能となった者2例、治療開始早期に生じた副作用が5例であった(内訳はアレルギー2例、肝障害1例、骨髄抑制1例、合併症の悪化1例)。

78%の患者で55 Gy以上の放射線照射ができた。放射線照射中には中央値で5回(1～10回)の化学療法が可能であった。放射線照射終了後は中央値で3回(1～6回)の化学療法が実施できた。

評価可能な 61 症例においては CR 4 例, PR 40 例, SD 10 例, PD 7 例で, 奏効率 72% であった. Intent-to-treat base では 65% であった. 中間解析の段階では, 推定中央生存期間 14 ヶ月, 1 年生存率 56% であった. 治療関連死が 3 例みられた. その内訳は間質性肺炎 1 例, 骨髄抑制回復後のカリニー肺炎 1 例, 放射線による組織壊死に伴う縦隔炎 1 例であった.

2. 進行期非小細胞肺癌に対するカルボプラチン + タキソールの隔週投与療法の多施設臨床第 II 相試験

方法

カルボプラチン + タキソールの隔週投与法についての臨床第 I 相試験の結果から, 推奨用量はカルボプラチン AUC = 3 に相当する量に加え, タキソールは 140 mg/m² であった.⁵ この成績を下に臨床第 II 相試験を実施した.

対象症例は細胞診または組織診にて診断が確定した未治療の IIIB 期または IV 期の非小細胞肺癌患者で評価可能病変を有する者. PS は 2 以下で, 年齢は 75 歳未満とした. 正常な骨髄機能を有し, PaO₂ 60 Torr 以上で, 重篤な肝腎心機能障害を有さない者で, 文書による同意が得られた者を適格とした. 症状を有する脳転移症例, ポリオキシエチレンヒマシ油やアルコール過敏のある者は除外した. 治療法は, タキソール 140 mg/m² とカルボプラチン AUC = 3 に相当する量を隔週投与し, 原則として PD にならない限り 6 回以上繰り返すこととした. 目標登録症例数は 80 例. Primary endpoint は奏効率. Secondary endpoint は副作用, 完遂度, 奏効期間であった. 症例数の算出に関しては, 以下の通りに行った. 閾値有効率を 25%, 臨床第 I 相試験の成績より期待有効率を 40% とし, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$ (パワー 90%) とすると必要症例は 80 例となる.

結果

目標登録症例は 80 例で, すでに登録は完了した.

現在までに 28 例についての中間解析が終了しているが, グレード 3 以上の白血球減少は 21%, 好中球減少は 46%, 非骨髄毒性では, 発熱, アレルギー, 倦怠感がそれぞれ 1 例 (3%) であった. 効果判定をした 21 例中 8 例が PR で奏効率は 38% であった. 中間解析の段階ではあるが, 本治療法の安全性と有効性が示唆された.

考察

手術不能 III 期非小細胞肺癌, ならびに進行期非小細胞肺癌について, カルボプラチンとタキソールによる化学療法の臨床的意義を日本人のポピュレーションについて検証した. III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法では, Choy らが実施した複数の臨床第 II 相試験より若干低めの用量設定で行った. ただし Choy らも多施設研究

にて化学放射線療法の至適タイミングを明らかにするための 3 アームの無作為化臨床第 II 相試験を実施した際には, 我々が採用したものと同等の用量設定としている.⁴ 彼らの報告では, まず最初に化学放射線同時併用療法を行い, これに引き続いて化学療法を追加するアームの生存が優れているというものであった. 我々の実施したシングルアームの多施設臨床第 II 相試験もこれと同様のものになっており, 中間検討の段階ではあるが治療成績もほぼ同等のものになると見込まれる. ただし, 3 例の治療関連死が生じた. 内訳は肺臓炎, カリニー肺炎, 放射線壊死による縦隔炎であった. ただし, カリニー肺炎は骨髄抑制回復期に発生したもので, 縦隔炎は縦隔臓器に広く進展していた症例で予想以上に治療が奏効したことによると思われる. しかし, この事例は, この治療法がけっして安全に実施できるものではないことを示している. ゲフィチニブのケースを含めて, 欧米人と日本人において薬剤に対する主作用・副作用のプロフィールが異なることは少なくはないようであり, この点については, 本邦におけるエビデンスを積み上げることや, SNPs 解析を含めた附随研究を積極的に展開することでの対応が迫られている. 我々が経験した症例においても肺臓炎の発生状況についてさらに詳細な検討を加える予定である.

進行期肺癌症例については, 外来治療が行いやすい隔週投与法について, Ichiki らが報告した臨床第 I 相試験の成績を下に第 II 相試験を行った. 症例集積は終了しているもののまだ中間解析の段階である. 奏効率は満足できるものであるが, 一時期アレルギー様症状の頻発がみられ, この試験は途中いったん停止の上, 原因究明のための調査と協議が複数回行われた. 輸液セットの問題, 施設間較差の問題, 試験実施医の問題を含め検討されたが, 結局のところ, アルコール不耐の患者に対する投与時間のみが浮かび上がってきた. このような患者では 60 分程度時間をかけて投与することで, 症状が起こらないことが確認された.

最終解析の成績を下に今後, 3 週間隔の標準的投与法との比較をすべきかどうか今後の試験の展開を検討して行く予定である.

以上, 我々のグループで実施した臨床第 II 相試験の成績の一部を紹介した. 効果についてはほぼ同等のものが見込まれそうな印象であるが, 副作用については, 人種差の問題を含めて慎重な検討が必要と思われた.

REFERENCES

- 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.

- 2 . Choy H, Akerley W, DeVore RF 3rd. Concurrent paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1999;26 (1 Suppl 2)36-43.
- 3 . Choy H, Curran WJ Jr., Scott CB, et al. Preliminary report of locally advanced multimodality protocol(LAMP) ACR 427:a randomized phase II study of three chemo-radiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC) *Proc Am Soc Clin Oncol*. (abstract # 1160) 2002.
- 4 . Choy H, D. Kim DW, Akerley WL, et al. Combined modality therapy (CMT) using concurrent radiation therapy (RT) with paclitaxel based chemotherapeutic regimen in unresectable locally advanced nonsmall cell lung cancer (LANSCLC) long term follow up on three sequential multi-institutional prospective phase II studies. *Proc Am Soc Clin Oncol*(abstract # 2564) 2003.
- 5 . Ichiki M, Gohara R, Fujiki R, et al. Phase I and pharmacokinetic study of carboplatin and paclitaxel with a bi-weekly schedule in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52:67-72.