

## タキソテール単剤の臨床成績

渡辺古志郎<sup>1</sup>

**要旨** 切除不能の進行期非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) に対する化学療法はプラチナ製剤と新規抗癌剤の組み合わせが標準的な治療法と考えられている。新規抗癌剤の中で NSCLC に対して明らかに優れているというレジメンはないが、その中でドセタキセルは 2nd-line therapy としての有効性が示されている。ドセタキセルの未治療 NSCLC に対する治療成績は、海外での文献では第二相試験でドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup> で治療されており、その奏効率は 23-38% でありかつ MST は 6.3-14 ヶ月であった。それに対し日本での文献では第一相臨床試験の結果を踏まえて、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> で治療されており、奏効率は 20%, MST は 10 ヶ月であり、海外での成績と比較しやや奏効率がやや劣るものの MST では決して引けをとるものではなかった。これらのデータは他の抗癌剤と比較しても遜色なく、今後の NSCLC に対する治療として十分期待しうる結果であった。そこで未治療、既治療 NSCLC に対する現在のドセタキセルの治療成績について文献的考察する。(肺癌, 2003;43:934-939)

**索引用語** 切除不能進行期非小細胞肺癌, 化学療法, 新規抗癌剤, ドセタキセル

## Study of docetaxel for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Koshiro Watanabe<sup>1</sup>

Although a meta-analysis and a randomized study have shown that platinum-based chemotherapy yields a survival benefit in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), this benefit is only modest. Several new generation drugs (docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, and irinotecan) have demonstrated substantial antitumor activity in a first-line setting. Several phase II studies reconsidering the usefulness of second-line therapy were subsequently performed with each new agent. Among such agents, docetaxel yielded the most promising results, with response rates of 16-25%. One Japanese cooperative phase II study in the first-line setting (In Japan docetaxel has been used at a relatively lower dose in both clinical trials and clinical treatment than in European and American countries.) a response rate slightly lower (18.7%) than, but not significantly different from, other phase II trials at higher doses. The median survival time (42 weeks) and the severity of neutropenia, dose-limiting toxicity of docetaxel, were comparable to those in earlier European and American phase II trials. These results suggested that it was reasonable to assess the efficacy and toxicity of low-dose docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) for previously treated advanced NSCLC. Thus we consider treatment by docetaxel for advanced NSCLC. (JLCC. 2003;43:934-939)

**KEY WORDS** Advanced non-small-cell lung cancer, First-line chemotherapy, Second-line chemotherapy, Docetaxel

わが国では 1998 年から肺癌が悪性新生物の死因第一位となり、年間死亡数も 50000 人を超えている。また、肺癌全体の約 80% を非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) が占めており、その約 70% は発見時にすでに切除不能の進行期である。故に治療成績の改善には全身治療の進歩、すなわち化学療法の進歩が不可欠であった。これまでパクリタキセル、ドセタキセル、ピノ

レルピン、ゲムシタピンなどの新規抗癌剤が開発され非小細胞肺癌に対して用いられてきた。現時点においては、これらの薬剤とプラチナ製剤の組み合わせが標準的な治療法と考えられているが、新規抗癌剤の中で NSCLC に対して明らかに優れているというレジメンはなく、さまざまな検討がなされてきた。その中でドセタキセルは 2nd-line therapy としての有効性が示されており、ドセタ

<sup>1</sup> 横浜市立市民病院呼吸器内科。

キセル 100 mg/m<sup>2</sup> , 75 mg/m<sup>2</sup> vs BSC ( Best supportive care ) の trial とドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> , 75 mg/m<sup>2</sup> vs ビノレルピン又はイホスファミドとの trial が行われており、ともにドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> で生存が優れているとされている。本稿では NSCLC に対するドセタキセルの治療効果について文献的考察をまとめてみた。

ドセタキセルはセイヨウイチイの針葉から抽出した前駆体 10-deacetyl baccatin III から半合成した新規抗癌剤である。ドセタキセルの作用機序は、微小管蛋白の重合促進および脱重合抑制により微小管を安定化し、細胞分裂を阻害すると考えられており、他の抗癌剤とは異なった作用機序を持つ薬剤である。進展型 NSCLC に対しては化学療法が広く行われているが、NSCLC の薬剤感受性は低く、単剤では 15% 程度の奏効率となっているのが現状であり、既知の薬剤とは作用機序が異なり、さらに効果の強い薬剤の出現が期待されていた。その意味で本薬

剤はその一員を担うことが期待され検討がなされている。ここでは NSCLC に対する治療を未治療例および既治療例に分けてまとめている。

1. 未治療 NSCLC

未治療 NSCLC に対する第二相試験は、海外での文献ではドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> , 75 mg/m<sup>2</sup> で治療されており、その奏効率は 23 ~ 38% でありかつ MST は 6.3 ~ 14 カ月であった。それに対し日本での文献では第一相臨床試験の結果を踏まえて、ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> で治療されており、奏効率は 20%、MST は 10 カ月であり、海外での成績と比較しやや奏効率がやや劣るものの MST では決して引けをとるものではなかった<sup>1-11</sup>。これらのデータは他の抗癌剤と比較しても遜色なく、今後の NSCLC に対する治療として十分期待しうる結果でありさらに検討がなされた。

Table 1. Phase II Studies of Docetaxel in Previously Untreated NSCLC

著者	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率	MST	1年生存率
Fossella	100	41	33	13 m	NR
Burris	100	48	32	7 m	NR
Francis	100	29	38	6.3 m	21
Cerny	100	42	23	11 m	NR
Latreilli	100	42	23	10 m	42
Miller	75	20	25	14 m	71
日本					
前期第2相	60	46	20	NR	NR
後期第2相	60	150	21	10 m	38

NR = not reported

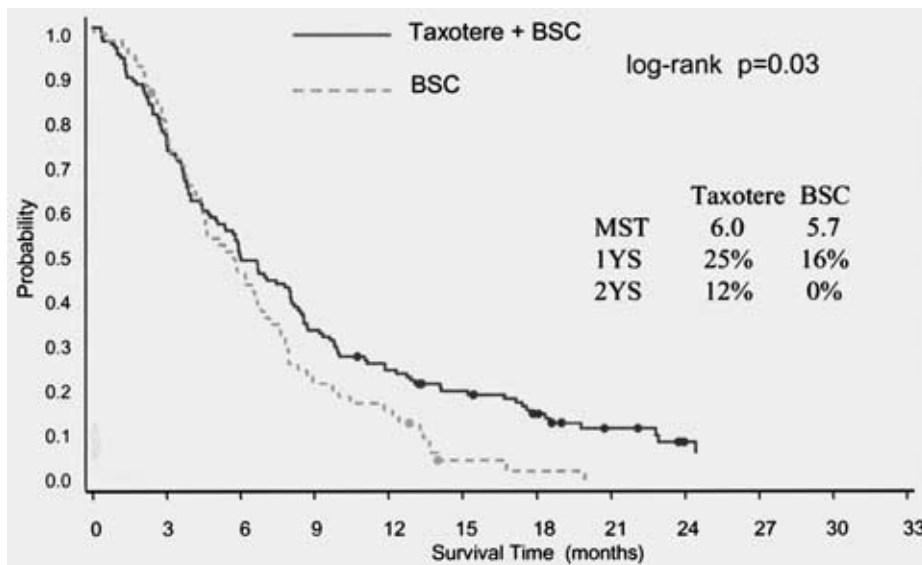


Figure 1 . TAX 308-SURVIVAL ( INTENT TO TREAT )

Roszkowski らの報告では、ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> を day1 に 1 時間で点滴投与し 3 週間を 1 クールとして増悪するまで継続したケースと BSC を比較しているが、MST では前者が 6 カ月に対し後者では 5.6 カ月、1 年生

存率が 25% に対し 16%、2 年生存率が 12% に対し 0% と有意に前者が優れていた。<sup>12</sup> ドセタキセル投与群は BSC と比較し、MST では有意な差を認めていないものの明らかに生存の延長を認めており、治療効果を認めてい

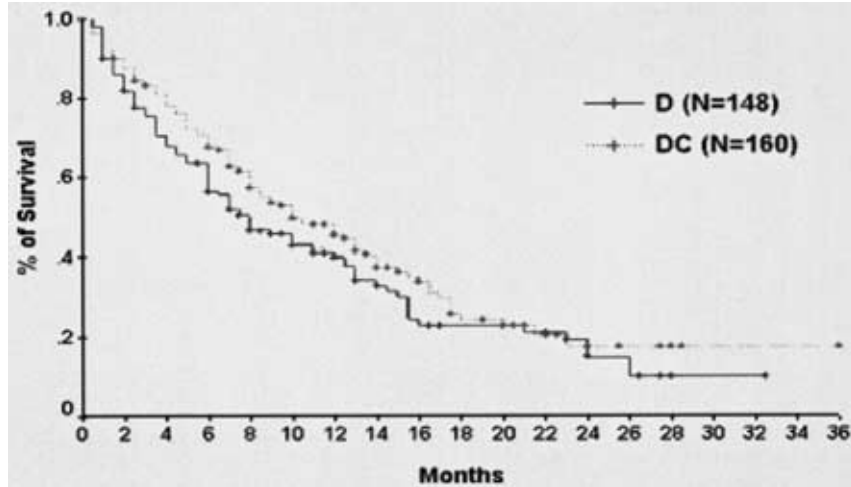


Figure 2 . D vs DC: Kaplan-Meier Survival Curves

Table 2. Phase II Studies of Docetaxel in Previously treated NSCLC

著者	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	奏効率	MST	1 年生存率
Fossella	100	42	21	42 wks	44
Burris	100	11	25	NR	NR
Gandara	100	77	16	7 m	25
Alexopoulos	100	60	25	32 wks	23
Negoro	60	22	18	7.8 m	25

NR = not reported

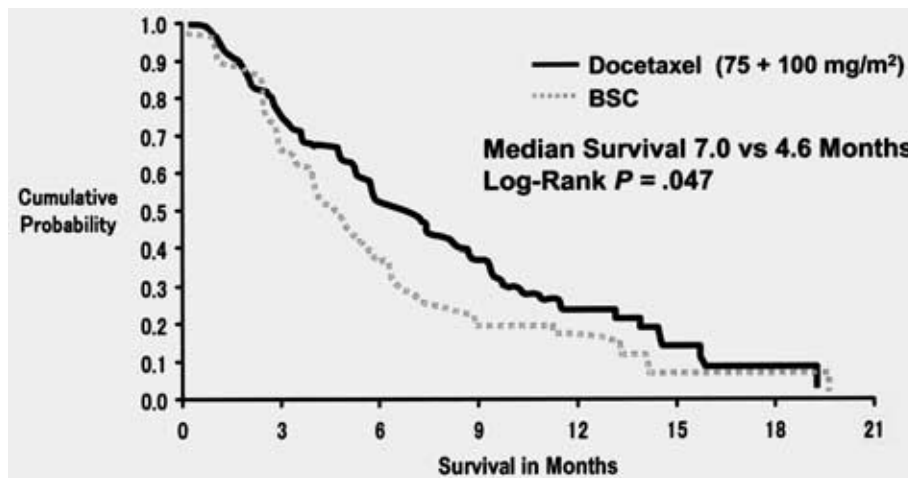


Figure 3 . TAX317-Survival. Docetaxel vs BSC-Intention to Treat.

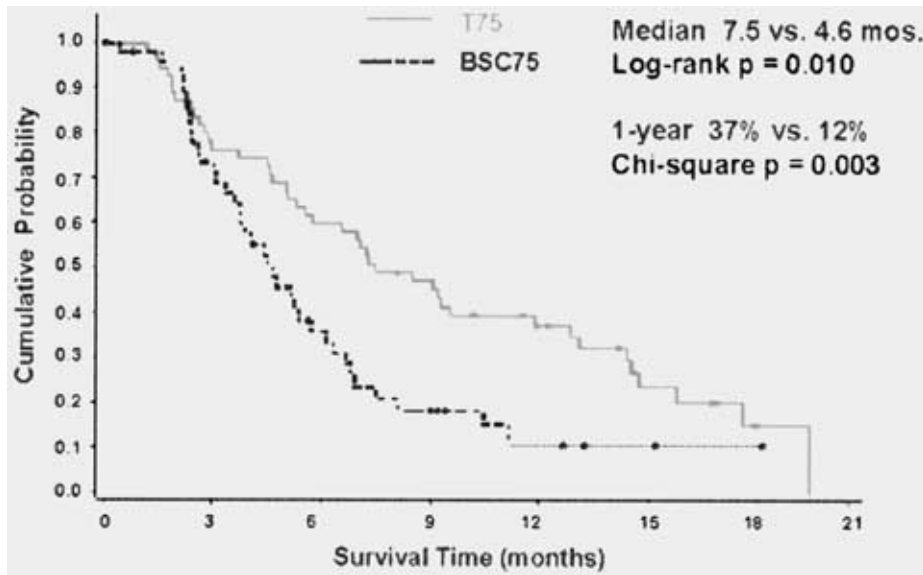


Figure 4 . Survival Update-TAX317B. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vs. BSC.

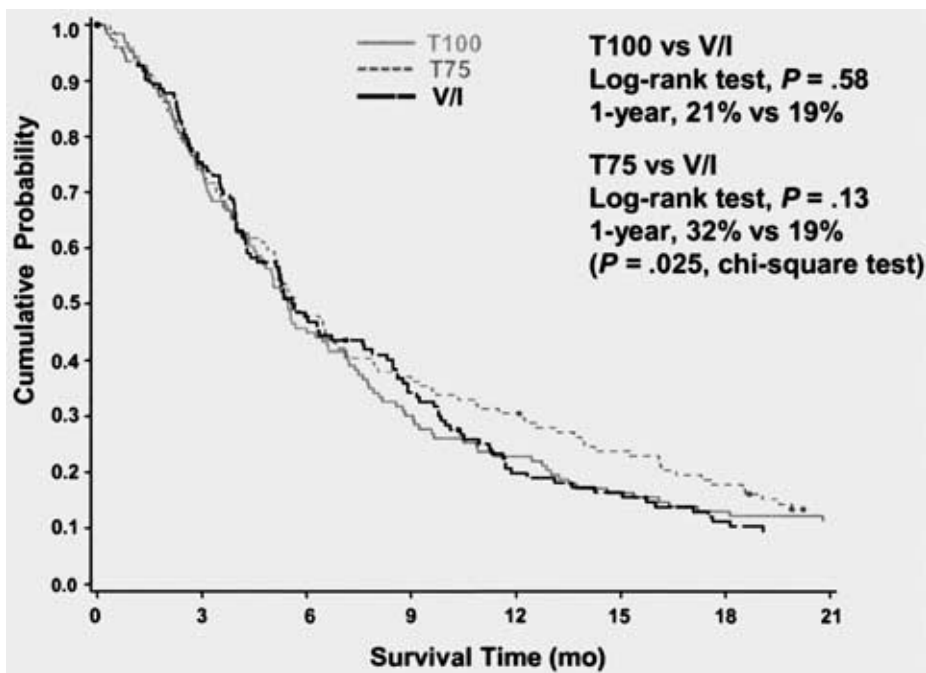


Figure 5 . TAX 320-Overall Survival

る .

さらに ,Georgoulas らの報告では ,プラチナ製剤とドセタキセルの 2 剤併用とドセタキセル単剤に対する検討において ,前者ではシスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> とドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> で ,後者ではドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> をそれぞれ 1 クール 3 週間として治療して .<sup>13</sup> 前者では

奏功率が 36% に対し後者では 20% ,MST が 10 カ月に対し 8 カ月と差を認めたものの ,生存においては有意な差を認めなかった .しかし ,これは症例数が少ないため ,生存曲線の解析の過程において両者でクロスする部分があり有意差が出なかったと考えられている .本来 2 剤併用が単剤を上回る成績が期待されていたのだが ,有意差

が出なかったのは意外だが、この報告では MST も他の報告に比べてやや劣っており、症例数も少ないことから、さらなる検討が必要かもしれない。

## 2. 既治療 NSCLC

既治療の NSCLC に対する第二相試験では、海外での文献ではドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> で治療されており、その奏効率は 16~25% でありかつ MST は 7~10.5 カ月であった。<sup>14-16</sup> それに対し日本での文献ではドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> で治療され、奏効率は 22%、MST は 7.8 カ月であり、これもほとんど海外の成績とほとんど遜色ない結果であった。<sup>17</sup>

Shepherd らの報告では、ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> 又は 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 クール 3 週間として増悪するまで継続したケースと BSC を比較している。<sup>18</sup> 奏効率はドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> と 75 mg/m<sup>2</sup> の間では若干 75 mg/m<sup>2</sup> のほうに分があるが両者の平均では stable disease を含めて 49% であった。MST ではドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> と BSC を比較した場合、前者が 5.9 カ月に対し後者は 4.9 カ月であり、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> と BSC を比較した場合は、前者が 7.5 カ月に対し後者は 4.6 カ月であった。1 年生存率はドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> と BSC を比較した場合、前者が 19% に対し後者は 28% で逆転現象が生じているが、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> と BSC を比較した場合では、前者が 37% に対し後者は 12% と有意に生存の延長を認められた。

Fossella らはプラチナ製剤を含む既治療例に対し、ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>、ピノレルピン 30 mg/m<sup>2</sup> 又はイホスファミド 2 mg/m<sup>2</sup> で比較した報告をしている。<sup>19</sup> それによると奏効率はドセタキセルの両群の平均で 44% であり、ピノレルピン又はイホスファミドの群の 32% と比較して明らかに良かった。1 年生存率はドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> の群 (21%) とピノレルピン又はイホスファミドの群 (19%) を比較した場合では有意差を認めなかったものの、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> の群 (32%) とピノレルピン又はイホスファミドの群 (19%) においては前者が有意に高かった。この結果を受け、現時点では NSCLC に対する 2nd-line therapy としては、ドセタキセルが標準的治療と考えられている。

その一方で、Hanna らは 2nd-line therapy としてベネトレックス 500 mg/m<sup>2</sup> とドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> の両者で比較検討している。<sup>20</sup> 奏効率 (CR + PR; 9.1% vs 8.8%, SD; 45.8% vs 46.4%), MST (7.9 カ月 vs 8.3 カ月)、1 年生存率 (29.7% vs 29.7%) のいずれにおいても有意差を認めなかった。また副作用の発現はベネトレックスが有意に少なく、今後このさらなる検討が待たれる。

これらの結果をまとめると以下の通りである。

未治療の NSCLC においては、

1. BSC と比較試験において、有意な生存の延長を認めた。
2. ドセタキセル、シスプラチン併用療法との比較試験において、(MST に 2 カ月の差があったが) 生存に有意な差は認められなかった。

既治療の NSCLC においては

1. BSC との比較試験において、有意な生存の延長を認めた (100 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>)。
2. ピノレルピン又はイホスファミドとの比較試験において 1 年生存率が有意に高かった (75 mg/m<sup>2</sup>)。

以上、ドセタキセルについて文献的考察をしてきたが、新規抗癌剤のなかでも抗腫瘍効果は遜色なく、未治療、既治療 NSCLC のいずれにも有効な薬剤と考えられる。尚、これまでの検討でドセタキセルは 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup> と量依存性に奏効率が上昇していたため dose response が関係あると考えられてきたが、その一方で生存率には有意差を認めていなかった。また、副作用の発現率について直接の比較した報告はないが、傾向としては量依存性に増悪していた。肺癌に対する至適投与量は、海外では 100 mg/m<sup>2</sup> とされ、わが国では 60 mg/m<sup>2</sup> とされているが、同等の生存率であれば副作用の少ない 60 mg/m<sup>2</sup> のほうが、わが国におけるより良い投与量ではないかと考えられる。さらに、詳細は他稿にゆずるが、ドセタキセルは他の新規抗癌剤と同等の効果を示しており、2nd-line therapy としてだけでなく、積極的に first-line therapy として使用していくことができると考えられる。

## REFERENCES

1. 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.
2. Burris, Eckardt J, Fields S, et al. Phase II trials of Taxotere in patients with non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1993; Abs. 1116.
3. Francis PA, Rigas JR, Kris MG, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 2301-2308.
4. Cerny T, Kaplan S, Pavlidis N, et al. Docetaxel (TAXOTERE) is active in non-small cell cancer: a phase II trial of the EORTC Early Clinical Trials Group (ECTG). *Br J Canc*. 1994; 70: 384-387.
5. Latreille J, Gelmon KA, Hirsh V, et al. Phase II trial of docetaxel with dexamethasone premedication in patients with advanced non-small cell lung cancer: the Canadian experience. *Invest New Drugs*, 1999; 16: 265-270.
6. Miller VA, Rigas JR, Francis PA, et al. Phase II trial of a 75 mg/m<sup>2</sup> dose of docetaxel with prednisone premedication for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 1995; 75: 968-972.
7. 田口鐵男, 古江 尚, 仁井谷久暢, 他. 新規抗癌剤 RP56976 (Docetaxel) の第一相臨床試験. 癌と化学療法. 1994;

- 21 : 1997-2005.
- 8 . 横山 晶, 渡辺古志郎, 根来俊一, 他 . 原発性肺癌に対する RP56976 ( Docetaxel ) の前期第二相臨床試験 . 癌と化学療法 . 1994 ; 21 : 2609-2616.
  - 9 . 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 ) の後期第二相臨床試験 . 癌と化学療法 . 1994 ; 21 : 2617-2623.
  - 10 . 大熨泰亮, 阿部庄作, 中林武仁, 他 : RP56976 ( Docetaxel ) の非小細胞肺癌に対する後期第二相臨床試験 . 癌と化学療法 . 1995 ; 22 : 59-65.
  - 11 . Kunitoh H, Watanabe K, Onoshi T, et al. Phase II Trial of Docetaxel in Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : Japanese Cooperative Study. *J Clin Oncol*, 1996 ; 14 : 1649-1655.
  - 12 . 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.
  - 13 . Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, et al. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel( D ) versus docetaxel/cisplatin( DC ) in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer ( NSCLC ) *Pro Am Soc Clin Oncol*. 2002 Abs. 1163.
  - 14 . 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.
  - 15 . Gandara PR, 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.
  - 16 . Alexopoulos K, Kouroussis C, Androulakis N, et al. Docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy : a multicenter phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999 ; 43 : 257-262.
  - 17 . Mukohara T, Takeda K, Negoro S, et al. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose ( 60 mg/m<sup>2</sup> ) docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001 ; 48 : 356-360.
  - 18 . 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.
  - 19 . 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.
  - 20 . Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R, et al. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer ( NSCLC ) who were previously treated with chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003 ; Abs : 2503.