

ドセタキセルとシスプラチンの 2 剤併用について

米田修一¹

(肺癌, 2003;43:943-945)

わが国においてドセタキセルが承認されて 6 年余になる。現在非小細胞肺癌に対して最も代表的なレジメンの一つになっているドセタキセルとシスプラチンの併用療法について、わが国でこれまでに行われた臨床試験を振りかえり、諸外国の試験成績と比較してみる。

わが国における非小細胞肺癌に対するドセタキセルとシスプラチンの併用療法の臨床試験は 1995 年 3 月に第 I 相試験が開始された。未治療で遠隔転移陽性(IV 期), PS (performance status) 0~2, 年齢 75 歳未満を対象とした。まずドセタキセルを 60 分で点滴静注し、その終了後 3 時間目あけてシスプラチンを 120 分で点滴静注した。以上を 1 コースとして 3~4 週毎に繰り返した。第 I 相試験¹ はドセタキセル 50 mg/m², シスプラチン 50 mg/m² を初回投与量として開始され、ドセタキセル 60 mg/m², シスプラチン 80 mg/m² まで段階的に増量して、計 29 例が登録された。副作用は単剤投与時に予想される範囲内のものであり、散発的で最大耐量 (MTD) を特定するには至らなかった。体内薬物動態の検討は 24 例で行われたが、併用時のドセタキセルの血中消失プロファイルは、単剤投与時と同様であった。ドセタキセル 60 mg/m², シスプラチン 80 mg/m² 以上の用量レベルにおいて grade 3 以上の好中球減少が 70% 以上の症例に発現している点、またドセタキセル 60 mg/m² を設定する用量レベルではいずれも十分な奏効率が得られ、さらに、本投与量

が単剤における推奨用量になっていることから、推奨用量は最高用量のレベル 5, ドセタキセル 60 mg/m², シスプラチン 80 mg/m² を設定した。

第 II 相試験² では第 I 相試験の推奨用量に固定して 3~4 週毎に 2 コース以上投与した。45 例が登録され、適格例は 45 例、副作用(血小板減少の遷延)により 1 コースで中止した 1 例が不完全例で、残る 44 例が完全例であった。適格例 45 例の年齢は 33~74 歳(中央値は 63 歳), 男性 33 例, 女性 12 例, PS0: 16 例, 1: 26 例, 2: 3 例, 腺癌 34 例, 扁平上皮癌 11 例, 施行コースは 1~4 コース(中央値は 2 コース)であった。45 例のうち著効 (CR) 例はなく, 有効 (PR) 19 例で奏効率は 42.2%, 95% 信頼区間は 27.7%~57.8% であった。45 例における JCOG の基準で grade 3 以上の副作用は, 食欲不振 (40%), 悪心・嘔吐 (11%), 下痢 (11%), 全身倦怠感 (18%), 低血圧 (2%), 白血球減少 (53%), 好中球減少 (84%), 貧血 (13%), 血小板減少 (2%) であった。

これまでに行われた類似の第 II 相試験を比較すると (Table 1), 奏効率はほぼ 30~50% で, 生存期間中央値 (MST) は 10 カ月前後であった。海外ではわが国に比較してドセタキセルの投与量が多く, ドセタキセルの投与量が多いほど発熱性好中球減少が多い傾向があった。

わが国における非小細胞肺癌に対するドセタキセルと

Table 1. Phase II trials of docetaxel and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer

Author	No. of Eligible	Stage IV (%)	DOC ^{a)} /CDDP ^{b)} (mg/m ²)	ORR ^{c)} (%)	MST ^{d)} (months)	FN ^{e)} (%)
Georgoulas ³⁾	53	47	100/80	45	11	28
LeChevalier ⁴⁾	51	80	100/75	33	8	16
Zalberg ⁵⁾	47	68	75/75	30	9	13
Belani ⁶⁾	47	NA ^{f)}	75/75	21	11	9
Faderl ⁷⁾	56	NA	75/75	48	NA	NA
Okamoto ²⁾	45	100	60/80	42	10	11

a) DOC: docetaxel b) CDDP: cisplatin c) ORR: objective response rate

d) MST: median survival time e) FN: febrile neutropenia f) NA: not available

¹ 埼玉県立がんセンター呼吸器科。

Table 2. Randomized comparative trials including docetaxel/cisplatin arm in non-small cell lung cancer

Author(Group)	Arm (mg/m ²)	Response rate (%)	MST ^{a)} (months)	2-Year survival (%)
Schiller ⁹⁾ (ECOG1594)	DOC ^{b)} /CDDP ^{c)} (75/75)	17	7	11
	GEM ^{d)} /CDDP (1000 × 3/100)	22	7	13
	PTX ^{e)} /CDDP (135/75)	21	8	10
	PTX/CBDCA ^{f)} (225/AUC6)	17	8	11
Georgoulis ¹⁰⁾ (GCOG)	DOC/CDDP (100/80)	35	10	8
	DOC/GEM (100/1100 × 2)	33	9	8
Fossella ¹¹⁾ (TAX-326)	DOC/CDDP (75/100)	32	11	21
	DOC/CBDCA (75/AUC6)	24	9	18
	VNR ^{g)} /CDDP (25 × 3/100)	25	10	14
Kubota ⁸⁾ (Japan)	DOC/CDDP (60/80)	37	11	24
	VDS ^{h)} /CDDP (3 × 3/80)	21	9	12

a) MST: median survival time b) DOC: docetaxel c) CDDP: cisplatin d) GEM: gemcitabine
e) PTX: paclitaxel f) CBDCA: carboplatin g) VNR: vinorelbine h) VDS: vindesine

シスプラチンの併用療法の第 III 相試験⁸ はビンデシンとシスプラチン併用療法を対照として、1998 年 6 月に開始された。対象例の選択基準および A 群に対するドセタキセルとシスプラチンの投与方法はそれまでの第 I, II 相試験と同様であった。B 群は第 1 日目にシスプラチン 80 mg/m², 第 1, 8, 15 日目にビンデシン 3 mg/m² を投与し、これを 1 コースとして 4 週毎に 2 コース以上投与した。後治療は、A 群に登録された症例にはビンデシンを含む治療、B 群に登録された症例にはシスプラチンを含む治療を禁止した。

2000 年 3 月までに登録された 311 例のうち、A 群 151 例、B 群 151 例、計 302 例が評価可能であった。患者背景は、性別、年齢中央値、PS には差がなかったが、組織型は A 群のほうが腺癌の比率が有意に高かった。投与コースの中央値は、A 群が 3 コース(1~9 コース)、B 群が 2 コース(1~5 コース)であった。抗腫瘍効果は A 群では CR 3 例、PR 53 例で奏効率は 37.1% (95% 信頼区間 A 群は B 群 29.4%~45.3%)、B 群では CR なし、PR 32 例で奏効率は 21.2% (95% 信頼区間 15.0%~28.6%) であり、A 群のほうが優れていた(p < 0.01)。奏効期間中央値は、A 群が 10.2 週、B 群が 8.6 週であり、有意差は認められなかった。Grade 3 以上の副作用は、ヘモグロビン減少(A 群 10%、B 群 23%、p < 0.01)と白血球減少(A 群 46%、B 群 66%、p < 0.01)は B 群に多く、逆に悪心・嘔吐(A 群 9%、B 群 5%、p < 0.05)、食欲不振(A 群 21%、B 群 9%、p < 0.01)、下痢(A 群 9%、B 群 1%、p < 0.01)は A 群に多かった。QOL の評価において A 群は B 群に比べて活動性、身体状況、精神心理状況において有意に優れていた。生存期間中央値(MST)は A 群が 11.4 カ月、B 群 9.6 カ月、1 年生存率は A 群が 47.7%、B 群が 41.4

%、2 年生存率は A 群が 24.3%、B 群が 12.3% であり、A 群は有意に(p = 0.014)優れた延命効果を示した。また組織型において、A 群のほうが腺癌の比率が高かったため、背景の差を補正し解析したが、やはり A 群のほうが奏効率および生存期間ともに有意に優れていた。すなわち、ドセタキセルとシスプラチンの併用療法はビンデシンとシスプラチン併用療法よりも優れた延命効果と奏効率を示し、副作用も認容可能であった。

世界的にみると、ドセタキセルとシスプラチンの併用療法と他のレジメンとの比較試験はほかにもいくつか散見される(Table 2)。ECOG1594⁹ においてはドセタキセルとシスプラチン、パクリタキセルとシスプラチン、ゲムシタピンとシスプラチン、パクリタキセルとカルボプラチンという 4 種類の併用療法を比較した。その結果、ゲムシタピンとシスプラチンの併用がわずかに優れていたものの有意差はなく、いずれもほぼ同等の奏効率、生存率を示した。Georgoulis ら(GCOG)¹⁰ の比較試験ではドセタキセルとシスプラチンの併用療法はドセタキセルとゲムシタピンという白金製剤を含まない併用療法とほぼ同等の成績であった。TAX-326¹¹ においてはドセタキセルとシスプラチンの併用療法はビノレルビンとシスプラチンの併用療法に比し、奏効率・生存率ともに優れていた。また、直接の比較はされていないが、ドセタキセルとシスプラチンの併用療法はドセタキセルとカルボプラチンの併用療法よりも優れた奏効率、生存率のデータが示された。

以上のことから、ドセタキセルとシスプラチンの併用療法は他の有力なレジメンと同等かそれ以上の優れた治療成績を示し、非小細胞肺癌に対する新しい標準的治療になりうると思われる。

REFERENCES

- 1 . Segawa Y, Watanabe K, Hiraki S, et al. Phase I study of docetaxel and cisplatin for patients with previously untreated metastatic non-small-cell lung cancer: a Japanese cooperative study. *Int J Clin Oncol*. 2000;5:308-315.
- 2 . Okamoto H, Watanabe K, Segawa Y, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with previously untreated metastatic non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2000;5:316-322.
- 3 . Georgoulas V, Androulakis N, Dimopoulos AM, et al. First-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol*. 1998;9:331-334.
- 4 . LeChevalier T, Monnier A, Douillard JY, et al. Docetaxel (Taxotere) plus cisplatin: an active and well tolerated combination in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:2032-2036.
- 5 . Zalberg J, Millward M, Bishop J, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:1948-1953.
- 6 . Belani CP, Bonomi P, Dobbs T, et al. Docetaxel and cisplatin combination in patients with non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *Lung Cancer*. 1997;18 (Suppl 1) 12.
- 7 . Faderl B, Pawel JV, Krauß C, et al. Phase 2 study of docetaxel and cisplatin in a circadian timing as first line chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 1998;17:482a.
- 8 . Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel and cisplatin versus vindesine and cisplatin in stage IV non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2002;21:296a.
- 9 . 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.
- 10 . 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.
- 11 . Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized multinational phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21: 3016-3024.