

ジェムザール+ナベルピン+タキソテルの3剤併用について

河原正明¹・細江重人¹・JMTO Study Group¹

要旨 **目的**．非小細胞肺癌における，プラチナを含まない新規抗癌剤3剤による経時的投与法による有効性と毒性の評価．**対象と方法**．44施設の共同第II相試験．未治療の切除不能非小細胞肺癌44例．gemcitabine(GEM)1000 mg/m²とvinorelbine(VNR)25 mg/m²，iv，days 1，8，3週毎，3サイクルの後にDocetaxel(DOC)60 mg/m²，iv，day 1，3週毎，3サイクルを投与した．RECISTによる奏効率は47.7%，1年生存率は59%，生存期間中央値は15.7%であった．主な毒性は骨髄抑制であったが，GEM/VNRのサイクルではgrade 3及び4の好中球減少症は36.6%，grade 3～4の貧血は4.5%，grade 3の血小板減少症は2.3%と軽微であり，grade 3の肺臓炎は2例(4.5%)に起こった．DOCのサイクルではgrade 3～4の好中球減少は39.4%に出現した．33症例がGEM/VNRの3サイクルを完遂し，うち22例はDOCの3サイクルを完了した．治療関連死はなかった．**結論**．この治療法はactiveで毒性も軽度であった．現在この治療法と標準的治療の一つであるcarboplatin+paclitaxelとの第III相比較試験をJapan-SWOG common arm trialとして実施中である．(肺癌．2003;43:946-950)

索引用語 非小細胞肺癌，ジェムシタピン，ビノレルピン，ドセタキセル，第II相試験

Gemcitabine and Vinorelbine Followed by Docetaxel in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer: JMTO LC00-02 Study

Masaaki Kawahara¹; Shigeto Hosoe¹; JMTO study group¹

ABSTRACT **Objective.** to evaluate the efficacy and toxicity of nonplatinum sequential triplet combination chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. **Patients and Study Design.** this is a multi-institutional phase II study in 44 chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC were treated with gemcitabine 1000 mg/m² and vinorelbine 25 mg/m², iv, days 1, 8, q3 weeks for three cycles. Docetaxel 60 mg/m² was then administered, i.v, day 1, q3 weeks for three cycles. **Results.** objective response rate was 47.7% by RECEST. Median survival time was 15.7 months and 1-year survival rate was 59%. In the GEM/VNR cycles, grade 3/4 neutropenia occurred in 36.3%, grade 3/4 anemia in 4.5% and grade 3 thrombocytopenia in 2.3%. Grade 3 pneumonitis occurred in two patients (4.5%). In the DOC cycles, grade 3/4 neutropenia occurred in 39.4%. 33 patients completed three cycles of GEM/VNR and 22 patients completed six cycles of planned chemotherapy. There was no treatment related death. Conclusion, this regimen was very active and well tolerated. This study forms the basis for an ongoing phase III trial of Japan-SWOG common arm trial that compares this regimen and standard doublet combination (carboplatin/paclitaxel) (JLJC. 2003;43:946-950)

KEY WORDS Non-small cell lung cancer, Gemcitabine, Vinorelbine, Docetaxel, Phase II

はじめに

肺癌は世界中で死亡原因の第一位でありつづけてい

る．そのうち，非小細胞肺癌は約80%を占め，非小細胞肺癌の70%が切除不能の進行肺癌である．cisplatinを加えた化学療法あるいは新規抗癌剤はBSC(best suppor-

¹ 国立療養所近畿中央病院内科．

別刷請求先：河原正明，国立療養所近畿中央病院，〒591-8555 大阪府堺市長曾根町1180．

Reprints: Masaaki Kawahara, National Kinki Central Hospital for Chest Disease, 1180 Nagasone, Sakai, Osaka 591-8555 Japan.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Background (1) for this study

New Drug + Platinum is widely used for NSCLC, however, platinum has significant toxicities.
 New drug doublet (ex. GEM/VNR) may be as effective as platinum-based Doublet, but less toxic.
 Platinum based triplet may be equal or superior to Platinum based doublet, but much more toxic.
 Therefore, new drug triplet may be equal or even superior to platinum based triplet, and must be less toxic.

Table 2. Background (2) for this study

Sequential triplet may be better than concurrent triplet for optimal dose delivery.
 Docetaxel is shown to be effective as a 2nd line chemotherapy. So, it may be effective against resistant or slower growing cells.
 A small amount of residual resistant or slower growing tumor cell populations can be eradicated by sequential administration of DOC before these cells grow and relapse.
 GEM/VNR + Docetaxel

tive care) よりも生存期間を延長するだけでなく、QOL の改善効果もあり、費用効果的でもある^{2,3}。しかしシスプラチンを含む治療はかなりの副作用を引き起こす。すなわち嘔気・嘔吐などの消化器毒性や hydration を必要とする腎障害などである。これらは今後増加するであろう高齢者肺癌患者や外来患者の治療を困難にさせる主要因でもある。シスプラチンに代わってよく使用されているカルボプラチンもこれらの毒性は少ないとはいえ、嘔気・嘔吐や骨髄抑制がやはり主な副作用である。Gemcitabine, docetaxel や vinorelbine が近年非小細胞肺癌に有効な新規抗癌剤として登場し、これらを組み合わせた non-platinum combination がいくつか試みられてきている。なかでも Gemcitabine + vinorelbine 併用は抗腫瘍効果があり毒性が少ないと報告されてきている⁴⁻⁶。新規抗癌剤 2 剤のみはプラチナを含む併用化学療法ほぼ同等の効果をもつと考えられる⁷。これにもう 1 剤を加えることによってプラチナベースの治療よりも優れた治療となり得る可能性があるとの仮説の下に、我々は新規抗癌剤 3 剤の組合せの第 II 相試験を行った⁸。抗癌剤として、gemcitabine, vinorelbine と docetaxel を選択した。前述したように gemcitabine + vinorelbine の治療法はすでに研究されており、active regimen の一つである。Docetaxel はセカンドラインの化学療法として有効であることが報告されている^{9,10}。ただ、3 剤同時併用であれば骨髄抑制が高頻度に出ることが予想されたので経時的に投与することにした。また全コース数を 6 コースとした。これらのコンセプトを Table 1 2 に示した。

なお、詳細な成績はすでに英語論文となっているので参照されたい⁸。

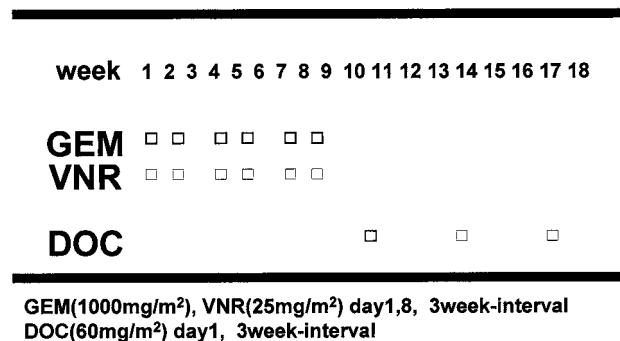


Figure 1. Treatment Scheme. Gem: gemcitabine, VNR: vinorelbine, Doc: docetaxel.

対象と方法

対象は未治療の IIIB 期 (胸水または原発と同一肺葉内に病巣) または IV 期の非小細胞肺癌, PS0 ~ 1, 一側の計測可能病変を有する症例, 18 歳以上, 文書によるインフォームド コンセントが得られた症例である。除外基準としては明らかな間質性肺炎, 排液を有する胸水, コントロール不良な糖尿病や心疾患, 他の癌症状を有する症例 (ただし悪性黒色腫でない皮膚癌, in situ の子宮頸部癌は例外) を設けた。このプロトコールは JMTO (Japan Multinational Trial Organization) と各病院の倫理委員会で承認されたものである。

治療前検査として、4 週間以内の身体所見、胸部 CT、腹部 CT (またはエコー)、脳 MRI (または CT)、骨シンチ、心電図、動脈血および呼吸機能検査を行った。

Figure 1 に示したごとく gemcitabine 1000 mg/m², days 1, 8, vinorelbine 25 mg/m², days 1, 8 を 3 週毎に

Table 3. Patient characteristics

	Number of patients
Sex	
male/female	28/16
Age (years)	
median (range)	63 (44-81)
< 70/ 70	36/8
ECOG PS	
0/1	9/35
Histology	
Ad/Sq/Large	29/10/5
Stage	
III B/IV	9/35
No. of distant metastases	
0/1/2/3/4 or more	9/24/7/3/1

Table 4. Toxicities during treatment period

	No. (%)
Leukopenia	16 (36%)
Neutropenia	22 (50%)
Anemia	3 (7%)
Thrombocytopenia	1 (2%)
Nausea, Vomiting	2 (4.5%)
Pneumonitis	2 (4.5%)
Hepatotoxicity	1 (2%)
Fatigue	2 (4.5%)
Febrile Neutropenia	1 (2%)
Angitis	0 (0%)
Skin rash	0 (0%)

3 コース投与し、その後 docetaxel 60 mg/m² day 1 を 3 週毎に 3 コース投与した。各サイクルの開始日に白血球数 < 3000/mm³、血小板 < 75000/mm³、AST/ALT > 100 IU/L のいずれかの場合は 1 週間延期した。day 8 に白血球数 < 2000/mm³、血小板 < 50000/mm³、AST/ALT > 100 IU/L のいずれかの場合も 1 週間延期した。前サイクルで grade 4 の白血球減少、好中球減少または血小板数 < 20000/mm³ の場合は抗癌剤の用量を 80% に減量して投与した。ただし gemcitabine + vinorelbine のサイクルで減量をおこなっても docetaxel の初回サイクルは full dose で開始した。

結果

2000 年 4 月から 11 月までの間に 45 例が 17 施設から登録された。1 例は病期 I 期であることが登録直後に判明した。この症例はその後切除術を受けた。この症例を除く 44 例の症例の背景因子を Table 3 に示した。男性が 28 例で 63.6% を占め、年齢の中央値は 63 歳で 70 歳以上は 8 例 (18.2%) であった。PS0 は 9 例、PS1 は 35 例であった。腺癌が 29 例 (65.9%) と大半を占め、扁平上皮癌は 10 例 (22.7%)、大細胞癌 5 例 (11.4%) であった。病期は IIIB が 9 例、IV 期 35 例 (79.5%) で、多くが IV 期であった。

毒性

毒性の評価は NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) version 2.0 を用いた。治療全体を通しての毒性を Table 4 に示した。主たる毒性は骨髄抑制で、grade 3/4 の頻度は白血球減少 36%、好中球減少 50%、であった。発熱性好中球減少は 2% にすぎなかった。貧血は 7% と血小板減少は 2% と少なかった。

Table 5. Tumor Response to Chemotherapy

CR	0
PR	21
SD	17
PD	6
DR + PR	21/44 (47.7%) (95% CI: 33.8-62.1%)

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease

非血液毒性も軽微であり肝機能異常 2%、悪心・嘔吐 4.5%、倦怠感 4.5% および肺臓炎 4.5% であった。治療関連死は認められなかった。

Table 5 に治療効果を示した。抗腫瘍効果は RECIST (radiological evaluation criteria in solid tumor) を用いて施設外レビューで判定した。complete response はなかったが、partial response 44 例中 21 例で奏効率は 47.7%、95% confidence interval 33.8 ~ 62.1% であった。8 症例が 70 歳以上であったが、うち 5 例 (62.5%) が 6 サイクル完遂した。5 例が奏効し奏効率は 62.5% であった。

生存

44 例中 22 症例が死亡している。平均追跡期間 12.3 カ月時点での解析であるが、progression free survival は 5.7 カ月であり、MST は 15.7 カ月、1 年生存率は 59% であった (Figure 3)。

44 症例の平均投与回数は 4.5 サイクルであった。コンプライアンスを Figure 2 に示した。Gemcitabine + vinorelbine のコースでは肺癌の増悪で中止に至ったのが 7 症例あり、他の治療中止原因よりも多かった。治療の遅延で中止となったのは 1 例のみであった。docetaxel の

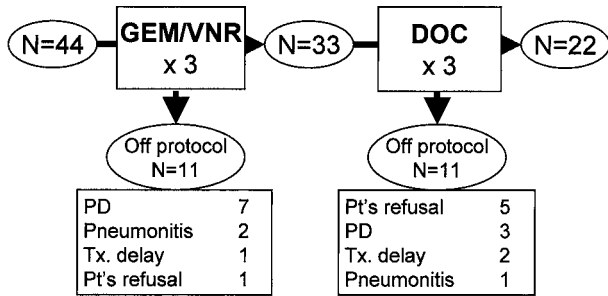
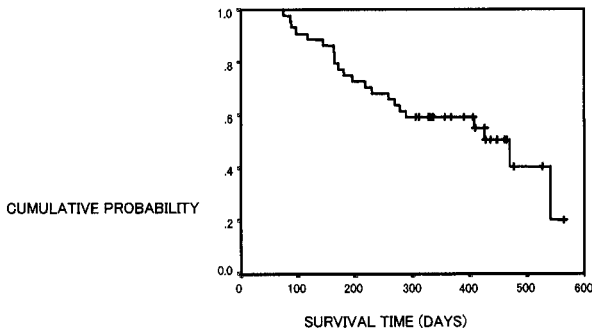


Figure 2. Compliance in this study



MST:15.7 months, 1-yr : 59%

Figure 3. Survival.

コースでは患者の治療続行を希望しないとの理由が5例に見られ一番多かった。治療遅延のための中止は2例に見られた。

考 察

この研究は進行肺癌の標準的治療であるプラチナ製剤 + 新規抗癌剤から離れて、プラチナ製剤を含まない抗癌剤を用いたものである。すなわち新規抗癌剤の3剤を sequential に用いた化学療法である。この治療法を行うに至った経過としてはSWOG (Southwest Oncology Group) から共同研究の働きかけがあったことも大きく関与している。

SWOGの現在までの治療を紹介すると、KellyらはSWOGの試験で paclitaxel + carboplatin をSWOGがそれまで標準的治療としてきた Vinorelbine + cisplatin との比較試験を行っている。いずれもMSTは8カ月で、奏効率(25% vs 28%)も1年生存率(38% vs 36%)もほとんど同じである。この試験でSWOGは次の臨床試験での標準的治療を paclitaxel + carboplatin としている。その後、paclitaxel + carboplatin に hypoxic cell に抗腫瘍効果

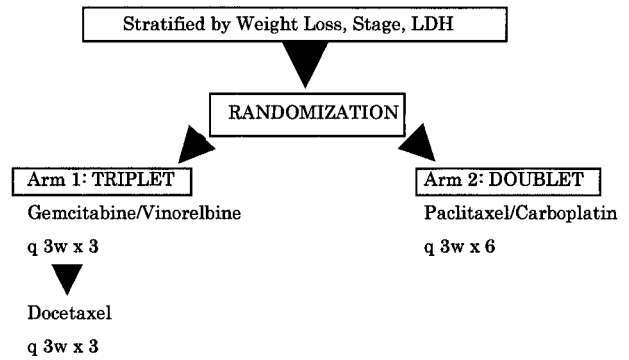


Figure 4. On-going phase III trial of Japan-SWOG lung cancer common arm trial. Note. LDH: lactate dehydrogenase

のある tirapazamine の併用有る無しの第 III 相試験を実施した{ Williamson , 2003 # 2961 }。この最終成績は 2003 年の ASCO で発表された。生存に差がなく、むしろ tirapazamin 併用による方で毒性がより高頻度に出て、MST も paclitaxel + carboplatin の 8 カ月より 1 カ月短い 7 カ月であったと報告している。この最近の試験がスタートする前から SWOG との話し合いが ASCO などのミーティングの折に数回もたれた。日本でも標準的治療として SWOG が用いている paclitaxel + carboplatin を用いることおよび試験レジメンは日本独自のレジメンで行うことになった。このような刺激も手伝って、我々はこのプラチナ製剤を含まない new triplet を研究するに至った。このレジメンは好成績なので現在は Japan-SWOG common arm trial として JMTO で第 III 相試験を実施中である (Figure 4)。対象の登録規準および標準治療の用量・用法が SWOG の研究と同一であることもこの共同研究の特徴である。2003 年 9 月 29 日の現時点で 施設から 182 症例の登録が行われている。さらにこの第 III 相試験への参加を募っているところである。更に、この試験における治療感受性や予後に関わる遺伝子異常の研究 (JMTO LC00-04) も同時におこなっている。また現在この第 III 相試験での各治療の QOL に及ぼす影響の研究を計画中である。

REFERENCES

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj*. 1995;311:899-909.
2. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol*. 1999;17:3188-3194.
3. Billingham LJ, Bathers S, Burton A, et al. Patterns, costs

- and cost-effectiveness of care in a trial of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;37:219-225.
- 4 . Isokangas OP, Knuutila 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.
 - 5 . Beretta GD, Michetti G, Belometti MO, et al. Gemcitabine plus vinorelbine in elderly or unfit patients with non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2000;83:573-576.
 - 6 . 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. Gem Vin Investigators. *Br J Cancer*. 2000;83:707-714.
 - 7 . Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multi-centre trial. *Lancet*. 2001;357:1478-1484.
 - 8 . Hosoe S, Komuta K, Shibata K, et al. Gemcitabine and vinorelbine followed by docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial of nonplatinum sequential triplet combination chemotherapy (JMTO LC00-02) *Br J Cancer*. 2003; 88:342-347.
 - 9 . 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.
 - 10 . 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362.