

進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin + weekly Paclitaxel 併用化学療法第 I/II 相試験

大橋信之¹・駄賀晴子¹・西野亮平¹・三戸晶子¹・森谷知恵¹・
高倉るみ枝²・峠岡康幸³・中村賢二⁴・大道和宏⁵・有田健一¹

要旨 **目的**．進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin (CBDCA) + weekly Paclitaxel (PTX) 併用化学療法の用量制限毒性 (dose-limiting toxicity: DLT) および最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) を明らかにし、その有用性を検討する．**方法**．対象は 20 歳以上 75 歳未満、PS 0~2 で十分な主臓器機能を有する切除不能 III 期、IV 期の非小細胞肺癌症例．CBDCA は第 1 病日に、PTX は第 1, 8, 15 病日に 28 日間隔で投与した．CBDCA AUC = 5, PTX 60 mg/m² を投与開始量とし、次レベル以降は CBDCA AUC = 6 に固定し PTX を 100 mg/m² まで 10 mg/m² ずつ増量し、計 6 レベルで検討した．各レベルに 3~6 例を登録し、2 例以上に DLT を認めた場合に、そのレベルを MTD とした．DLT は、4 日間以上持続する Grade (G) Ⅳ の好中球減少、38 以上の発熱を伴う G3 以上の好中球減少、G4 の血小板減少、悪心、嘔吐を除く G3 以上の非血液毒性、3 週間以上の治療開始遅延、および患者による治療拒否とした．**結果**．計 26 例を登録し検討した．レベル 6 で 2 例に G3 の感染症を認め、同レベルを MTD とした．DLT は感染症であった．また奏効率は 50.0% (PR13 例) であった．**結論**．本治療法の抗腫瘍効果は良好で、副作用は軽微であり、その有用性が示唆された．第 II 相試験に向けた推奨投与量は CBDCA AUC = 6 および PTX 80~90 mg/m² と考えられた．(肺癌．2004;44:77-82)

索引用語 weekly パクリタキセル、カルボプラチン、化学療法、非小細胞肺癌

Phase I/II Study of Carboplatin and Weekly Paclitaxel for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Nobuyuki Ohashi¹; Haruko Daga¹; Ryohei Nishino¹; Akiko Mito¹; Chie Moritani¹;
Rumie Takakura²; Yasuyuki Taooka³; Kenji Nakamura⁴; Kazuhiro Daido⁵; Ken-ichi Arita¹

ABSTRACT **Objective.** To determine the dose limiting toxicity (DLT) and maximum tolerated dose (MTD) of carboplatin (CBDCA) and weekly paclitaxel (PTX) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and to explore its usefulness. **Study Design.** Chemotherapy-naïve advanced NSCLC patients aged between 20 and 74 with a PS of 0-2 were enrolled. CBDCA was administered on day 1, while PTX was administered on days 1, 8, 15 at an interval of 28 days. The initial dose was AUC = 5 for CBDCA and 60 mg/m² for PTX. The dose of the second level was escalated by AUC = 6 for CBDCA, while the dose of PTX was increased in increments of 10 mg/m² up to 100 mg/m². DLT was defined as G4 neutropenia over 4 days, G3 febrile neutropenia, G4 thrombocytopenia, non-hematologic toxicity G3, treatment delay

¹ 広島赤十字・原爆病院呼吸器科；² 三原市医師会病院内科；
³ 広島大学原爆放射能医学研究所附属国際放射線情報センター；
⁴ 呉市医師会病院内科；⁵ 大安全だいでう内科。

別刷請求先：大橋信之，広島赤十字・原爆病院呼吸器科，〒730-8619 広島市中区千田町 1-9-6 (e-mail: Nobucarp@aol.com)。

¹Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital, Japan; ²Department of Internal Medicine, Mihara City Medical Association Hospital, Japan; ³International Radiation Information Center, Research Institute for

Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan; ⁴Department of Internal Medicine, Kure City Medical Association Hospital, Japan; ⁵Daido Clinic, Japan.

Reprints: Nobuyuki Ohashi, Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital, 1-9-6 Senda-machi, Naka-ku, Hiroshima, 730-8619, Japan (e-mail: Nobucarp@aol.com)

Received August 11, 2003; accepted February 12, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

more than 3 weeks, or treatment refusal by the patient during the study. MTD was defined when the incidence of DLT exceeds 33.3% at each dose level. **Result.** A total of 26 patients were enrolled in this study through 6 dose escalations. The MTD was determined to be level 6 (CBDCA AUC = 6, PTX 100 mg/m²) at which G3 infection occurred in 2 patients. No DLT except for G3 infection was observed through the study, and neutropenia, neuropathy and myalgia were mild. The response rate was 50.0% with the PR being seen in 13 patients. **Conclusion.** These results showed that the combination of CBDCA and weekly PTX is feasible and active for advanced NSCLC. CBDCA AUC = 6 and PTX 80-90 mg/m² should be recommended for future study. (*JJLC*. 2004;44:77-82)

KEY WORDS Weekly paclitaxel, Carboplatin, Chemotherapy, Non-small cell lung cancer

緒言

我々は予後不良な進行非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) の特性を考慮し, 患者の QOL を重視する観点から, 1990 年以降, 外来治療を前提とした Carboplatin (CBDCA) 単独化学療法を行い, その有用性を報告してきた。一方, 現在では, プラチナ製剤と新規抗癌剤との併用療法が NSCLC に対する標準療法であるとされ^{2,3} Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) では, その毒性の少なさから CBDCA + Paclitaxel (PTX) を進行 NSCLC に対する標準療法として推奨した⁴。その際, PTX は 3 週間隔/3 時間投与方法が標準的とされた。しかしながら近年では, PTX の投与方法として weekly/1 時間投与が注目されており, 様々な癌腫で, その抗腫瘍効果増強と毒性軽減の可能性が示唆されている^{5,6}。今回我々は, CBDCA + weekly PTX 併用療法の有用性を検討するために, 第 I/II 相試験を行った。プライマリー・エンドポイントは, 本併用療法における用量制限毒性 (dose-limiting toxicity: DLT) を明らかにすること, および weekly 投与の際の PTX および CBDCA の最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) を決定することであり, セカンダリー・エンドポイントは進行 NSCLC に対する本治療法の腫瘍縮小効果である。本試験の結果およびその有用性について, 若干の文献的考察を加え報告する。

対象と方法

1. 対象

対象症例は, 以下の適格基準をすべて満たすものとした。1) 組織診, または細胞診により確診された NSCLC であること。2) 手術適応のない III 期, IV 期症例, もしくは術後再発症例であること。3) 評価可能病変もしくは測定可能病変を有すること。4) ECOG の基準で performance status (PS) が 0 から 2 であること。5) 年齢は 20 歳以上 75 歳未満であること。6) 抗腫瘍薬による化学療法の既往がないこと。7) 主要臓器機能が以下のように保たれていること。白血球数 4000/μl, または好中球数 2000/μl, 血小板数 100000/μl, AST, ALT 施設正常

値上限の 2 倍, T-Bil 1.5 g/dl, 血清クレアチニン 1.5 mg/dl, 心電図正常 (重篤な心疾患・不整脈のない症例) PaO₂ 60 torr または SpO₂ 90%。8) 重篤な合併症のないこと。9) 薬剤過敏またはアルコール過敏の既往歴がないこと。10) 本試験に対する文書による同意が得られていること。

2. 治療方法

PTX は治療開始第 1, 8, 15 病日に, CBDCA は治療開始第 1 病日に投与した。投与順は PTX, CBDCA の順とし, 原則として 28 日間隔で治療を行った。PTX に対するアナフィラキシー反応予防のための前投薬として, リン酸デキサメタゾン 10 mg 静注, 塩酸ジフェンヒドラミン 50 mg 経口, および塩酸ラニチジン 50 mg 静注投与を, いずれも PTX 投与 30 分前までに終了することとした。PTX は 1 時間点滴静注とし, 投与時には 0.22 μm 以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通すこと, および点滴用セット等で PTX の溶解液が接触する部分に, 可塑剤として DHEP を含有しているものの使用を避けることとした。CBDCA は 1 時間点滴静注とし, 投与前に, 制吐剤 (5HT₃ 拮抗剤) を投与することとした。CBDCA 投与量は Calvert 式にて算出し, Ccr の実測値は Cockcroft-Gault 法を用いた。

3. 増量計画と MTD/DLT

試験開始レベルは, CBDCA AUC = 5 (mg/ml · min), PTX 60 mg/m² とした。レベル 2 では CBDCA を AUC = 6 に増量し, レベル 3 以降では PTX を 10 mg/m² ずつ増量し, 100 mg/m² までの計 6 レベルでの検討を行った。1 レベルに 3 例ずつ登録, DLT を認めなければ, 次のレベルに進み, 3 例中 1 例に DLT を認めれば, さらに 3 例を追加登録し, DLT が 6 例中 1 例のみであれば, 次のレベルに進むこととした。3~6 例中 2 例以上に DLT を認めた場合には, その時点で本試験を終了し, そのレベルを MTD とした。DLT は, 4 日間以上持続する Grade (G) 4 の好中球減少, 38 以上の発熱を伴う G3 以上の好中球減少, G4 の血小板減少, 悪心・嘔吐を除く G3 以上の非血液毒性, 3 週間以上の治療開始遅延, および患者による治療拒否と規定した。

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	No. of pts.
Age	
Mean	59.2
Range	37-72
Gender	
Male	24
Female	2
Performance status	
0-1	25
2	1
Stage	
A	1
B	9
	16
Histology	
Adenocarcinoma	17
Squamous cell carcinoma	9
Prior radiation	
Lung	2
Brain	1

4. 治療開始基準および中止基準

第2週目以降の投与においては、PTX投与の前日または当日の白血球数が $2000/\mu\text{l}$ 未満もしくは好中球数が $1000/\mu\text{l}$ 未満または血小板数が $5\text{万}/\mu\text{l}$ 未満の場合、もしくは投与当日にG2以上の非血液毒性(脱毛を除く)を認めた場合には、PTX投与を1週間延期することとした。また患者が拒否した場合、経過中にG3の呼吸困難が出現した場合、G4の有害反応の出現によってアナフィラキシー、不整脈、低血圧、敗血症などの重篤な合併症を起し治療の継続が困難と判断された場合には、それ以降の試験治療は中止することとした。さらに前回の投与終了後3週間を経過しても上記基準を満たさない場合、もしくは主治医が投与困難と判断した場合には、それ以降の試験治療は中止することとした。2コース目以降の投与開始基準は、2コース目以降の第1病日投与時に、投与前日もしくは当日に白血球数 $3000/\mu\text{l}$ 以上、好中球数 $1500/\mu\text{l}$ 以上、および血小板数 $10\text{万}/\mu\text{l}$ 以上の基準を満たしていることに加え、血液毒性以外の上記中止基準を満たさない場合とした。投与開始基準を満たさない場合は投与を1週間延期することとし、前回の投与終了後3週間を経過しても基準を満たさない場合、それ以降の試験治療は中止することとした。

5. 観察項目および毒性、抗腫瘍効果の評価方法

治療前に身体所見、胸部単純X線写真、胸部CT、頭部CTまたはMRI、腹部エコーまたはCT、骨シンチ、血液検査、生化学検査、尿検査、腫瘍マーカー、心電図、気管支鏡検査を施行した。治療開始後、血液一般検査は少

Table 2. Dose levels and the number of patients entered into each dose level

Level	Carboplatin (AUC)	Paclitaxel (mg/m ²)	No. of pts.	No. of DLT
1	5	60	3	0
2	6	60	3	0
3	6	70	3	0
4	6	80	6	0
5	6	90	6	0
6	6	100	5	2
Total			26	2

なくとも週2回、血液生化学検査、尿検査は週1回施行した。また、胸部単純X線写真は週1回、胸部CTは各コース毎に施行した。毒性の評価はNCI Common Toxicity Criteria (version 2.0)を用いた。また抗腫瘍効果の判定はECOG Solid Tumor Response Criteriaに従って評価した。

結果

1. 患者背景

Table 1に症例の背景因子を示す。対象症例は1999年7月から2002年1月の間に、広島赤十字・原爆病院呼吸器科に入院し登録された26例である。症例の内訳は、年齢分布37~72歳(平均59.2歳)、男性24例、女性2例で、PS 0~1が25例、PS 2が1例であった。臨床病期はIIIA期1例、IIIB期9例、IV期16例であり、組織型は腺癌17例、扁平上皮癌9例であった。前治療として胸部放射線治療を受けたものが2例(ともにレベル2)、全脳照射を受けたものが1例であった(レベル5)。

2. 増量試験結果

各レベルへの登録患者数およびDLT出現件数をTable 2に示す。レベル6まで3例ずつ、計18例が登録された時点でDLTを1例も認めなかったため、Table 3に示すようにG4の好中球減少が初めて出現したレベル4以降の3レベルに、あらためて3例ずつを追加登録し検討することとした。レベル4およびレベル5では、DLTを認めなかった。レベル6へ追加登録した2例にG3の感染症を認めた。1例は1コース投与開始後第3病日から咳、黄色痰、および38以上の発熱を来し、抗生剤投与により改善した。胸部X線写真では変化は認めず、喀痰培養から有意菌は検出されなかったが、気道感染と診断し、抗生剤投与を要した。残る1例は、3コース投与終了後に、胸部X線写真上、浸潤影の出現を認め、抗生剤の投与により改善した。2例とも好中球減少は伴っていなかった。2例ともにDLT(肺炎を含む感染症)と判断して、この時点で本試験を終了した。これによりCBDCA

Table 3. Hematologic toxicity

Toxicity	level 1 n=3 Grade				level 2 n=3 Grade				level 3 n=3 Grade				level 4 n=6 Grade				level 5 n=6 Grade				level 6 n=5 Grade			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Leukopenia	1	0	1	0	0	2	0	0	1	2	0	0	2	2	2	0	1	1	1	0	0	1	1	0
Neutropenia	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	5	0	1*	1	3	2	0	0	0	1	1*
Thrombocytopenia	0	1	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	6	0	0	0	5	0	0	0	1	0	1	0
Anemia	0	1	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	3	2	1	0	5	1	0	0	4	0	1	0

* Neutropenia recovered within 3 days, not febrile.

Table 4. Nonhematologic toxicity

Toxicity	level 1 n=3 Grade				level 2 n=3 Grade				level 3 n=3 Grade				level 4 n=6 Grade				level 5 n=6 Grade				level 6 n=5 Grade			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Nausea/Vomiting	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Neuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Myalgia	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Hepatic	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
Hypersensitivity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
Lethargy	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Hyponatremia	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0
Body weight loss	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AUC = 6 , PTX 100 mg/m² を本治療法における MTD と判定した .

3. 毒性

血液毒性の結果を Table 3 に示す . G4 の好中球減少はレベル 4 およびレベル 6 で , それぞれ 1 例ずつ認めしたが , ともに 3 日以内に G-CSF 製剤の投与なく改善した . レベル 6 の 1 例は感染症を来した 2 例とは別の症例であった . 全レベル , 全投与コースを通じて G4 の好中球減少は 26 例中 2 例 , 全 61 コース中 5 コース (8.2%) に認めただけであった . また全コースを通じて , 38 以上の発熱を伴う G3 以上の好中球減少 , G4 の血小板減少は 1 例も認めなかった . 非血液毒性を Table 4 に示す . 感染症は G3 を 2 例に認め , これが DLT となった . G3 の悪心・嘔吐をレベル 4 およびレベル 6 において , 1 例ずつに認めたものの , 遷延化することなく回復し , 全体として軽微であった . 末梢神経障害は全 61 コース中 , G1 を 4 コース (6.5%) に , G2 を 1 コース (1.6%) に認めただけであり , G3 以上のものは認めなかった . 筋肉痛も全 61 コース中 , G1 を 3 コース (4.9%) に認めただけであり , G2 以上は 1 コースも認めなかった . 肝障害は , G2 を 2 例 , G1 を 3 例 , 計 5 例に認めしたが , いずれも一過性であった . 過敏

反応は G1 を計 5 例に認めたのみで , 治療継続に影響するものはなかった . 全レベル , 全コースを通じて , DLT はレベル 6 における感染症の 2 症例のみであった .

4. 治療完遂率

PTX 投与実施回数および治療開始遷延数を Table 5 に示す . 61 コース , 183 回の PTX 投与が行われた . すべてのコースを通じて , 予定された PTX の投与が中止されたのが計 3 回であり , すべてレベル 6 であった . 1 例は G3 の感染症によって , 1 コース目の第 8 病日および第 15 病日の投与が不可能となり , 他の 1 例では , G4 の好中球減少と主治医の判断により , 第 8 病日の投与が中止された . PTX 投与全 61 コース 183 回の治療完遂率は 98.3% であり , レベル 5 までは 100% であった . 治療開始基準によって第 8 病日もしくは第 15 病日の投与が延期されたものは全 183 回中 9 回であり , いずれも G3 の好中球減少によるものであったが , すべて 1 週間後の投与が可能であった .

5. 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果を Table 6 に示す . 26 例全例が評価可能であり , 26 例中 13 例に partial response (PR) を得た . 9 例が stable disease (SD) , 4 例が progressive disease

Table 5. Delivery rate of paclitaxel

Level	No. of pac. doses	No. of completed	No. of delayed	%Delivered	Intensity (mg/m ² /wk)
1	18	18/18	0/18	100	60
2	18	18/18	0/18	100	60
3	18	18/18	0/18	100	70
4	48	48/48	1/48	100	78.3
5	57	57/57	5/57	100	82.7
6	24	21/24	3/24	87.5	77.8
Total	183	180/183	9/183	98.3	

Table 6. Overall response

Level	No. of pts.	Response			
		CR	PR	SD	PD
1	3	0	1	0	2
2	3	0	2	1	0
3	3	0	0	2	1
4	6	0	4	2	0
5	6	0	5	1	0
6	5	0	1	3	1
Total	26	0	13	9	4

(PD)であった。全体の奏効率は50.0% (95%信頼区間29.9~70.1%)であった。

考 察

今回我々は、進行NSCLCに対するCBDCA + weekly PTX併用療法の臨床導入を目的として、第I/II相試験を行った。その結果、DLTは肺炎を含む感染症であり、MTDはCBDCA AUC = 6、およびPTX 100 mg/m²であった。抗腫瘍効果はレベル1の時点から、すでにPR例を認めており、全体で50.0%と良好であった。さらに治療完遂率は、MTDとなったレベル6を除いて全例投与可能であったこと、治療開始遅延もすべて1週間以内であったことなどをあわせ、本治療法の有用性が示唆された。

現在まで、PTXの投与法は3週間隔/3時間投与法が標準的とされてきた^{7,8}。しかしながら、その至適投与法は確立されているとは言えず、これまで様々な投与法が試みられている。Weekly/1時間投与に関しては、PTXが低濃度からアポトーシスおよび血管新生阻害作用が得られることや⁹、薬剤の投与間隔を短くし、腫瘍細胞に薬剤を頻回に曝露させることにより再増殖の時間を与えないというdose-dense therapyの概念から、その抗腫瘍効果増強の可能性が報告されている¹⁰。一方weekly投与により好中球減少と相関があるとされる血中濃度0.05 μM/lを超える持続時間が、3週間隔投与に比し短くなることや¹⁰⁻¹²、臨床的にもPTXのDLTである好中球減少や末

梢神経障害が有意に減少し、認容性が高かったことが報告され、標準投与法に比し毒性軽減の可能性も期待されている¹³。CBDCA + PTX併用療法は、他のプラチナ製剤と新規抗癌剤を用いたレジメンに比し低毒性であることが報告されているものの、好中球減少はほぼ同等で、末梢神経障害と筋肉痛がより多く出現することが知られており^{14,15}、本併用療法の課題である。本研究での好中球減少、末梢神経障害、および筋肉痛の頻度の少なさは、weekly投与の特徴を反映していると考えられ、今後抗腫瘍効果とあわせ、標準投与法との比較試験によって明らかにされることを期待したい。

現在まで、NSCLCに対するweekly PTXの至適投与量に関しては、CBDCAとの併用における報告は少なく、PTX単剤での臨床試験において、いくつかの報告があるものの、80~175 mg/m²とばらつきがある。ChangらはPS2症例や高齢者を含めた進行NSCLCに対するweekly PTXの第I/II相試験を行い、MTDは100 mg/m²、DLTは好中球減少に伴う発熱と感染症であり、奏効率30%、生存期間中央値 (median survival time: MST) 184日、1年生存率28%であったと報告した¹⁶。Koumakisらは、プラチナ製剤を含むレジメンの2nd lineもしくは3rd lineとして、weekly PTX 90 mg/m²の第II相試験を行い、奏効率は29%、MSTは23週であり、さらにG3以上の毒性は認めず、その認容性の高さを報告した¹⁷。一方、Akerleyらは、150~175 mg/m²のweekly PTXがdose intensity therapyとして有効であるが、G3/4の毒性、特に好中球減少や末梢神経障害が比較的多く出現したことを報告した¹⁸。現在ではNSCLCに対するdose intensity therapyの有用性は否定的であること、Seidmanらがweekly投与の際に、PTXの1回投与量が100 mg/m²を超えた場合、末梢神経障害の頻度が増加すると報告したこと¹⁰、さらにPTXのweekly投与は、毒性の軽減が主目的のひとつであることなどを考慮すれば、Akerleyらの報告に基づく投与量はNSCLCに適しているとは言えない。CBDCAとの併用療法においては、これまで欧米での用量設定試験の報告はないが、3週間隔投与法

との比較試験では100 mg/m²として検討されている^{19,20}。本邦では平林らが我々と同じスケジュールでの用量設定試験を行いCBDCA AUC = 6に対し, PTXの至適投与量を70 mg/m²と報告した²¹。しかしながらこの報告でDLTとなった下痢, 低ナトリウム血症および疲労によるPSの低下は, 今回の試験では軽微であり, 同レベルを超えた増量が可能であった。この矛盾点に関しては, 本治療法のように継続性を重視した低用量のレジメンに対しては, 従来の増量試験の方法では至適投与量の決定上, 問題点があるのかもしれない。今回の我々の結果から, 第II相試験に向けたPTXの至適投与量は90 mg/m²とするのが一般的であるが, 継続性を重視した場合, PTX 90 mg/m²では, 治療開始遅延症例がやや目立つことから, 著者らは80 mg/m²を至適投与量としたほうが妥当と考えている。またweekly PTXをCBDCAと併用する場合の至適投与とスケジュールに関しては, Belaniらが, 今回我々が行った方法と同じスケジュールが, 他の投与方法, すなわちCBDCAとPTXの両者を3週分割投与にした28日間隔投与方法, および両薬剤ともweeklyとして6週間連続で投与する8週間隔投与方法に比し, 最適であることを報告した¹⁹。Weekly PTXをCBDCAと組み合わせる場合, 今後この治療スケジュールを中心に考えていくべきであろう。

CBDCAとweekly PTX併用療法は, 従来の3週間隔の併用療法に比して, 好中球減少や末梢神経障害, さらに筋肉痛といった副作用を軽減できる可能性が期待できることから, 高齢者やPS不良例への臨床応用を含め, NSCLCに対する化学療法の有用な選択肢の一つであり, 今後, 本試験の結果をもとに, さらに臨床試験において, 本治療法の有用性を検証していくべきであると考えられた。

REFERENCES

1. 大道和宏, 有田健一, 江島 剛, 他. CBDCA (Carboplatin) 高用量投与による手術不能非小細胞肺癌の治療. 癌と化学療法. 1993;20:1983-1988.
2. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2000;18:621-631.
3. Yana T, Takada M, Origasa H, et al. New chemotherapy agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;22:328a.
4. 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.
5. Klaassen U, Wilke H, Strumberg D, et al. Phase I study with a weekly 1-h infusion of paclitaxel in heavily pretreated patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 1996;32:547-549.
6. Fennelly D, Aghajanian C, Shapiro F, et al. Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:187-192.
7. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol.* 1995;13:1860-1870.
8. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218.
9. Gianni L, Kearns CM, Gianni A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship in humans. *J Clin Oncol.* 1995;13:180-190.
10. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3353-3361.
11. Glantz MJ, Choy H, Akerley W, et al. Weekly paclitaxel with and without concurrent radiation therapy: toxicity, pharmacokinetics, and response. *Semin Oncol.* 1996;23 (suppl 16):128-135.
12. Tamura T, Sasaki Y, Nishiwaki Y, et al. Phase I study of paclitaxel by three-hour infusion: hypotension just after infusion in one of the major dose-limiting toxicities. *Jpn J Cancer Res.* 1995;86:1203-1209.
13. Andersson H, Boman K, Ridderheim M, et al. An updated analysis of a randomized study of single agent paclitaxel given weekly vs every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:380a.
14. Huang CH, Langer CJ, Minniti C, et al. Phase III toxicity trial of carboplatin plus either docetaxel or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: preliminary findings of OPN-001. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:337a.
15. Ohe Y, Saijo N, Ohashi Y, et al. Preliminary results of the Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer in Japan. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:624.
16. Chang AY, Rubins J, Asbury R, et al. Weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2001; 28 (suppl 14):10-13.
17. Koumakis G, Demiri M, Barbounis V, et al. Is weekly paclitaxel superior to paclitaxel given every 3 weeks? Results of a phase II trial. *Lung Cancer.* 2002;35:315-317.
18. Akerley W, Glantz M, Choy H, et al. Phase I trial of weekly paclitaxel in advanced lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:153-158.
19. Belani CP, Barstis J, Perry MC, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol.* 2003;21:2933-2939.
20. Ukena D, Schroeder M, Dittrich I, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin every 3 weeks with weekly paclitaxel/carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:623.
21. 平林正孝, 奥田雅人, 遠藤和夫, 他. 進行肺非小細胞癌に対する Carboplatin + Weekly Paclitaxel 併用療法の用量設定試験. 肺癌. 2001;41:767-772.