

ORIGINAL ARTICLE

後期高齢者進行非小細胞肺癌に対するパクリタキセルとカルボプラチン併用化学療法の本第I相試験

奥村俊介¹・佐々木高明¹・須甲憲明²・原田真雄²・大泉聡史³・
本村文宏³・斉藤拓志⁴・西浦洋一⁴・磯部 宏⁵・大崎能伸¹

Phase I Study of Paclitaxel and Carboplatin Combination Chemotherapy for Elderly Patients Aged 75 Years and Over with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Shunsuke Okumura¹; Takaaki Sasaki¹; Noriaki Sukou²; Masao Harada²; Satoshi Ohizumi³; Fumihito Motomura³; Takushi Saito⁴; Youichi Nishiura⁴; Hiroshi Isobe⁵; Yoshinobu Ohsaki¹

¹Respiratory Center, Asahikawa Medical College, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center, Japan; ³First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Japan; ⁴Department of Respiratory Medicine, ⁵Department of Oncology, KKR Sapporo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Single-agent chemotherapy with a third-generation drug is recommended as standard treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, the efficacy and safety of platinum-based combination chemotherapy for elderly patients aged 75 years and over with adequate organ function, is still controversial. We conducted the present phase I trial to determine the dose-limited toxicity (DLT), and recommended dose (RD), as well as the safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in elderly patients (≥ 75 years old) with advanced NSCLC. **Methods.** Paclitaxel and carboplatin were given on day 1. Cycles were repeated every 21 days, for a maximum of 4 cycles. Dose levels 1 to 3 included paclitaxel 175, 175, 200 mg/m² and the carboplatin area under the curve (AUC) was 5, 6, 6, respectively. Three patients were initially enrolled at each dose level, and if one of them experienced a DLT, 3 additional patients were enrolled at the same dose level. Maximum-tolerated dose (MTD) was defined as the dose level at which 3 or more of 6 patients experienced a DLT. The RD was defined as 1 dose level below MTD. **Results.** From December 2005 to November 2007, 10 patients were enrolled: 1 was excluded from the evaluation because of refusal of treatment. With regard to the toxicity, 5 patients had grade 3 to 4 neutropenia, and 1 had grade 3 thrombocytopenia. There was no DLT at any dose level, and dose level 3 was determined as the RD. **Conclusion.** Full-dose paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy for elderly patients 75 years old or older with advanced NSCLC was tolerable.

(JLCC. 2009;49:146-150)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Elderly patient aged 75 and over, Phase I clinical trial

Reprints: Shunsuke Okumura, Respiratory Center, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka-higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan (e-mail: okumura@asahikawa-med.ac.jp).

Received September 22, 2008; accepted November 25, 2008.

要旨 — **目的.** 高齢者進行非小細胞肺癌に対する化学療法は、第3世代抗がん剤の単剤療法が標準治療として推奨されているが、十分な臓器機能を持つ後期高齢者に対

してのプラチナ併用療法の安全性・有効性については十分検討されていない。本第I相試験では75歳以上の後期高齢者進行非小細胞肺癌患者に対して、Paclitaxel (PTX)

¹旭川医科大学病院呼吸器センター；²国立病院機構北海道がんセンター呼吸器科；³北海道大学医学部第1内科；KKR札幌医療センター呼吸器科，⁵腫瘍内科。

別刷請求先：奥村俊介，旭川医科大学病院呼吸器センター，

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2-1-1-1 (e-mail: okumura@asahikawa-med.ac.jp).

受付日：2008年9月22日，採択日：2008年11月25日。

と Carboplatin (CBDCA) 併用化学療法の用量制限毒性 (DLT) および推奨投与量 (RD) を決定し、安全性ならびに有用性を検討した。方法、投与方法は PTX および CBDCA を day 1 に投与し、21 日毎、4 コースの投与を目標とした。各レベルの PTX (mg/m²)/CBDCA (AUC) 投与量は、レベル 1: 175/5, レベル 2: 175/6, レベル 3: 200/6 とし、レベル 1 から検討した。各レベル 3 例を登録し、DLT 発生時はさらに 3 例追加登録し、3/6 例以上の DLT 出現を認めたレベルを最大耐用量 (MTD) として、

1 段階減量したレベルを RD とした。結果、2005 年 12 月～2007 年 11 月まで計 10 例が登録された (うち 1 例同意後撤回)。有害事象に関しては Grade 3 以上の好中球減少を 5 例、Grade 3 の血小板減少を 1 例認めた。DLT は認められなかったため、レベル 3 が RD に決定された。結論、後期高齢者に対しても full dose の PTX + CBDCA 併用療法を行うことは可能であった。

索引用語——非小細胞肺癌、後期高齢者、第 I 相試験

はじめに

1) 後期高齢者の定義

後期高齢者の定義については議論の分かれるところであるが、日本老年医学会によると、65 歳以上の高齢者のうち 65～74 歳を「前期高齢者」、75 歳以上を「後期高齢者」としている。また、最近では行政でも 75 歳以上の高齢者を後期高齢者と位置づけており、その名が世間一般に定着し始めていると思われる。以上から、本論文では 75 歳以上の高齢者を後期高齢者と呼ぶこととした。

2) 背景

現在まで進行非小細胞肺癌に対する化学療法の大規模臨床試験が数多く報告されている。

まず、併用療法に関して、1991 年の Southwest Oncology Group (SWOG) 9509、および 2000 年の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1594 の比較試験の結果から、Paclitaxel (PTX) + Carboplatin (CBDCA) 併用療法は標準療法の 1 つとして位置づけられている。^{1,2}

また、併用化学療法におけるプラチナ製剤の有無について、2001 年に European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) が行った比較試験では、奏効率・無病生存期間・生存期間中央値・1 年生存率のいずれにおいてもプラチナ併用レジメンの方が優れていた。このことから、進行期非小細胞肺癌の併用化学療法において、プラチナ併用レジメンが重要であることが示された。³

一方、これまで化学療法の対象外とされてきた高齢者に対して、単剤での治療成績が報告され、無治療群に比べて有意に生存期間の延長を認めることが報告されている。⁴ Performance status (PS) が良好で十分な臓器機能が維持されている高齢者での副作用は若年者と比べても変わりがなく、最近では 75 歳以上でも Cisplatin (CDDP) を含む併用化学療法が行われ始めている。The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9730 では PTX 単剤と PTX + CBDCA 併用療法が比較されたが、高齢者におい

ても、PTX + CBDCA 併用群では高度な毒性もなく、ある程度の子後改善効果が得られている。⁵

加えて、SWOG9509・9305 の年齢別サブセット解析では、進行を認めるまでの期間 (Progression-free survival: PFS) および生存期間の中央値 (Median survival time: MST) に関して、若年者群より高齢者群の方が短い傾向にあるものの、その差は有意ではなかった。Grade 3～5 の毒性の発現頻度も高齢者群では高い傾向にあったが、これも有意ではなかった。また、併用療法のうち PTX + CBDCA 併用療法が高齢者でも若年者と同様に完遂できたと報告されている。⁶

以上の結果から、PTX + CBDCA 併用化学療法は我が国の高齢者においても有用であると思われる。さらに、実地臨床の場では進行期非小細胞肺癌の治療として、PTX + CBDCA 併用療法を用いることが少なくないと思われる。

そこで、我々は 75 歳以上の後期高齢者非小細胞肺癌における PTX と CBDCA 併用化学療法の安全性と有用性を検討するため、推奨投与量を決定するために臨床第 I 相試験を行った。

目 的

75 歳以上の後期高齢者進行非小細胞肺癌患者を対象に PTX と CBDCA の併用化学療法を施行した。発現する有害事象を指標として用量制限毒性 (Dose limiting toxicity: DLT) および推奨投与量 (Recommend dose: RD) を決定し、その安全性と有効性を検討した。

対 象

本試験は多施設共同研究として、2005 年 12 月から 2007 年 11 月までの期間に実施した。対象は、①組織診または細胞診で非小細胞肺癌の確定診断が得られた症例、②根治照射が不可能な臨床病期 IIIB 期または IV 期の症例、③前治療として化学療法がなく、肺癌の原発巣に対する放射線治療歴のない症例、④ ECOG の PS が 0～1

Table 1. Patient Characteristics

Factor	
Number of patients	9
Age	
Mean	77.4
Range	75-85
Gender	
Male	8
Female	1
Clinical stage	
IIIb	4
IV	5
ECOG-PS	
0	1
1	8
Histological type	
Adenocarcinoma	4
Squamous cell carcinoma	4
Large cell carcinoma	1

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

の症例, ⑤75歳以上の症例, ⑥主要臓器機能(心臓, 肝臓, 骨髄, 腎など)が十分に保たれている症例, ⑦生存期間が3ヶ月以上期待できる症例, ⑧重篤な合併症や重複癌のない症例とした。

方法

1) 薬剤投与方法

投与スケジュールはPTXをday 1, CBDCAをday 1に投与し, 21日間を1コースとした。同スケジュールにて21日毎の4コースを目標とした。投与レベルは, レベル0: PTX 150 mg/m²+CBDCA Area under the curve (AUC) 5, レベル1: PTX 175 mg/m²+CBDCA AUC 5, レベル2: PTX 175 mg/m²+CBDCA AUC 6, レベル3: PTX 200 mg/m²+CBDCA AUC 6と設定し, レベル1から開始した。

2) 投与量移行方法と推奨投与量

投与量はレベル1より開始し, 各レベルの第1コースでDLTを判定した。各レベルで登録された3例のうち, DLTが5週間以上1例も発現しなかった場合に該当レベルを終了とした。各レベルの最初の3例のうち1例でもDLTが発現した場合には, 同レベルの症例登録を3例追加とした。登録6例中DLTの発現が2例以下の場合には該当レベルを終了し, 登録6例中DLTの発現が3例以上の場合(6例登録前に3例発現した場合も同様)には, このレベルを最大耐用量(Maximum-tolerated dose: MTD)とし, 同時に次のレベルは投与せず減量または中止とした。DLTにて決定されたMTDの1つ下

のレベルをRDとした。

3) DLTの定義

毒性の判定はNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 3.0)を用いて行った。DLTの判定は第1コースにて行い, ①4日以上持続するGrade 4の白血球減少(1,000/μl未満), ②発熱(38.5℃以上)を伴うGrade 3の好中球減少(1,000/μl未満), ③Grade 4のヘモグロビン低下, ④Grade 4の血小板減少, ⑤Grade 3以上の非血液毒性, ⑥有害事象などにより次回の投与予定日から2週間延期しても投与できなかった場合, とした。

結果

1) 症例の背景 (Table 1)

本試験には10例が登録され, 全例が適格症例であった。そのうち1例(レベル1)は同意後撤回が理由で化学療法が行われず, 評価対象から除外した。残りの9例については安全性と有効性の評価が可能であった。

2) 有害事象 (Table 2)

Grade 3以上の好中球減少をレベル1で3例, レベル2で1例, レベル3で3例に認めた。また, レベル2でGrade 3の血小板減少と貧血を1例に認めた。Grade 3以上の非血液毒性は全レベルで認めなかった。全レベルでDLTは認めなかった。

3) 推奨投与量

レベル3までの全レベルでDLTは認めなかった。また, 4コースの治療目標達成数はレベル1: 1/3例(33.3%), レベル2: 1/3例(33.3%), レベル3: 1/3例(33.3%)であった。このため, レベル3がRDと決定された。

4) 抗腫瘍効果 (Table 3)

抗腫瘍効果についてはRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)の治療効果判定基準に従った。治療成績については, 9例中, Partial response (PR) 4例, Stable disease (SD) 3例, Progressive disease (PD) 2例, Not evaluable (NE) 0例であり, 奏効割合は44.4% (4/9)であった。

考察

我が国では75歳未満の進行非小細胞肺癌に対する治療として, CDDPを含む併用化学療法が強く勧められている。⁷しかしながら, 75歳以上の後期高齢者ではCDDP併用療法による毒性が顕著となることが懸念され, 実地臨床の場でしばしばその投与量を減量したり, あるいは投与自体がためらわれていると思われる。⁸ CDDPよりも非血液毒性が軽いことが期待されるCBDCAに関しても, 後期高齢者では安全で有用な併用

Table 2. Toxicities

	Level 1 (n=3)		Level 2 (n=3)		Level 3 (n=3)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Hematological						
Neutropenia	0	3	2	1	0	3
Thrombocytopenia	3	0	0	1	1	0
Anemia	3	0	2	1	3	0
Non-hematological						
Peripheral neuropathy	1	0	2	0	1	0
Muscle pain	2	0	1	0	3	0
Nausea	2	0	3	0	2	0
Fatigue	2	0	3	0	2	0
Rash	1	0	1	0	1	0
Infection	1	0	0	0	0	0

Table 3. Efficacy

	PR	SD	PD	NE	Overall response
Level 1 (n=3)	1	2	0	0	1/3 (33.3%)
Level 2 (n=3)	1	1	1	0	1/3 (33.3%)
Level 3 (n=3)	2	0	1	0	2/3 (66.7%)
Total (n=9)	4	3	2	0	4/9 (44.4%)

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NE: not evaluable.

療法は確立していない。

近年、進行非小細胞肺癌に対する PTX + CBDCA 併用化学療法の大規模臨床試験に関して、その高齢者サブセット解析がいくつか報告されている。2006年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) では、The Four-Arm Cooperative Study (FACS) の高齢者サブセット解析が報告された。⁹ FACS は我が国で行われた大規模臨床第 III 相試験であり、CDDP + Irinotecan (CPT-11)、PTX + CBDCA、CDDP + Gemcitabine (GEM)、CDDP + Vinorelbine (VNR) を比較した 4 群比較試験である。¹⁰ そのサブセット解析によると、PTX + CBDCA 療法に関して、非高齢者 (70 歳未満) と高齢者群 (70~75 歳) で Grade 3 以上の副作用発現に差は認めず、高齢者群の奏効率は 20.0% であったと報告されている。

また、欧米でも 2006 年に発表された ECOG4599 の高齢者サブセット解析が報告されている。¹¹ この ECOG 4599 は PTX (200 mg/m², day 1) + CBDCA (AUC 6, day 1) を Reference arm として、PTX (200 mg/m², day 1) + CBDCA (AUC 6, day 1) + Bevacizumab (15 mg/kg, day 1) と比較した大規模臨床比較試験である。¹² このサブセット解析によると、PTX + CBDCA 群に関して、

非高齢者 (70 歳未満) と高齢者群 (70 歳~) では Grade 3 以上の副作用発現に差は認めず、高齢者群の奏効率は 17.0% であったと報告している。

一方、後期高齢者に関しては、2002 年の ECOG5592 にて、CDDP 併用化学療法における年齢別サブグループ解析が報告されている。¹³ それによると、70~75 歳の群と 75 歳を超える群とでは、平均コース数および Grade 3 以上の毒性に差は認めなかったものの、1 年生存率では両群異なる傾向であった。さらに、2007 年の Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0207 では、Docetaxel 単剤と比べて Docetaxel + CDDP 併用療法の生存期間に関する上乘せ効果が、70~74 歳の群と 75 歳以上の群で異なる傾向にあったと報告されている (Hazard ratio : HR 0.23 vs HR 0.72)。¹⁴ ECOG5592 と JCOG0207 では年齢層の区切りが若干異なるものの、これらの結果から高齢者のうち 75 歳以上の後期高齢者は、治療による反応性が異なる群であると推測される。したがって、本研究のような 75 歳以上を対象とする化学療法の評価が必要であると考えられる。

以上を踏まえ、本研究では 75 歳以上の後期高齢者進行非小細胞肺癌を対象として PTX + CBDCA 併用療法の安全性および有用性を検討した。Table 2 に示すように、本研究結果からは血液毒性の用量依存性は明らかではなく、いずれのレベルでも Grade 3 以上の血液毒性を認めた。また、非血液毒性に関しても用量依存性は認めなかった。さらに、各レベルともコースを進める毎に有害事象が増えることはなく、その Grade が進展する傾向もなかった。DLT は全レベルで認めなかったため、レベル 3 : PTX 200 mg/m², CBDCA AUC = 6 が RD との結論に至った。

我が国では進行非小細胞肺癌の治療期間として 3~6 コースが推奨されている。⁷ 本試験では、4 コースを完遂

できた症例は各レベルで1/3例ずつであり、4コース完遂率が各々58.3%、66.7%、66.7%であった。また、全体での平均コース数は2.7コース、中央値は3コースであった。これらの値については先のFACSやECOG 4599の報告とほぼ同等であったといえる。一方、本研究での奏効率は全体で44.4%であった。この割合は、FACSなど過去に報告されたPTX+CBDCA併用療法のそれと比べても劣らない成績であった。本試験では3コース以上遂行できた症例が5/9例(55.6%)であり、その中にPRとなった症例全てが含まれていた。本試験では4コースを目標としたが、後期高齢者でも3コース以上遂行できる症例ならば、その有効性が期待できるものと推測された。

以上から、後期高齢者においてもPTX+CBDCA併用療法は実施可能であり、その有用性は十分期待できると考えられた。

謝辞：当臨床試験にご協力戴いた、北海道大学医学部第1内科山崎浩一先生（故人）に深謝いたします。

REFERENCES

1. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991;9:1618-1626.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
3. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol.* 2003;21:3909-3917.
4. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist.* 2001;6(Suppl 1):4-7.
5. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:1a.
6. Kelly K, Giarritta S, Akerley W, Hesketh P, Wozniak A, Albain K, et al. Should older patients (pts) receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)? An analysis of Southwest Oncology trials 9509 and 9308. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:329a.
7. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 日本肺癌学会, 編集. 2005年度版. 東京: 金原出版; 2005.
8. 梁 英富, 外山勝弘, 磯部和順, 杉野圭史, 佐野 剛, 山田浩之, 他. 高齢者の進行非小細胞肺癌に対する化学療法. *肺癌.* 2002;42:175-179.
9. Goto K, Nishiwaki Y, Saijo N, Takeda K, Katakami N, Kudoh S, et al. The Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A subgroup analysis in elderly patients(pts). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(Suppl):329.
10. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18:317-323.
11. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008;26:60-65.
12. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550.
13. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:173-181.
14. Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, Shinkai T, Harada M, Ando M, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): JCOG0207. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(Suppl):416s.