

ORIGINAL ARTICLE

非小細胞肺癌に対するペメトレキセド長期投与 22 例の検討 —国内第 II 相無作為化試験の解析—

松井 薫¹・江夏総太郎²・南部静洋²

Long-term Pemetrexed Administration in 22 Patients with Non-small Cell Lung Cancer in a Japanese Phase II Randomized Study

Kaoru Matsui¹; Sotaro Enatsu²; Yoshihiro Nambu²

¹Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan; ²Eli Lilly Japan K.K., Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Previously treated patients with non-small cell lung cancer (225 patients) were given pemetrexed in a Japanese phase II randomized study (Study NS01). We analyzed data from those patients within the group who received long-term administration (22 patients). **Methods.** We evaluated safety in the 22 patients receiving 10 or more courses of pemetrexed (defined as long-term administration), in terms of survival without grade 3/4 toxicity, incidence of common grade 3/4 toxicities, progression-free survival, and duration of response. **Results.** Median survival without grade 3/4 toxicity was 5.6 months. Hematologic toxicities exacerbated to grade 3/4 after the 10th course were leukopenia in 1 patient and neutropenia in 2 patients; nonhematologic toxicities exacerbated to grade 3/4 after the 10th course were alanine aminotransferase elevation and malaise, in 1 patient each. Grade 3/4 toxicities that newly occurred after the 10th course were vertigo and dizziness in 1 patient each, both of which were grade 3. Median progression-free survival was 10.0 months, and median duration of response was 9.0 months. **Conclusion.** In 22 patients who received long-term administration of pemetrexed, there was no unexpected or irreversible toxicity.

(JLCC. 2009;49:1019-1026)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, LY231514, Pemetrexed, Long-term administration, Previously treated patients

Reprints: Kaoru Matsui, Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1 Habikino, Habikino-city, Osaka 583-8588, Japan (e-mail: hbk.lcg@f4.dion.ne.jp).

Received December 22, 2008; accepted July 24, 2009.

要旨 — **目的.** 非小細胞肺癌既治療例を対象とした国内第 II 相無作為化試験 (NS01 試験) において, ペメトレキセドの長期投与が可能であった症例を検討した. **方法.** NS01 試験で安全性解析対象となった 225 例のうち, 10 コース以上のペメトレキセド投与が可能であった 22 例を長期投与例とし, Grade 3/4 無毒性生存期間, 主な Grade 3/4 の副作用の発現例数, 無増悪生存期間, 奏効期間を用いて検討した. **結果.** Grade 3/4 無毒性生存期間中央値は 5.6 ヶ月であった. 10 コース以降に Grade 3/4 に悪化した副作用は, 血液毒性では白血球数減少が 1 例

及び好中球数減少が 2 例であり, 非血液毒性ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇が 1 例及び倦怠感が 1 例であった. 10 コース以降に新規に発現した Grade 3/4 の副作用はめまい及びふらつきが各 1 例で, いずれも Grade 3 であった. 無増悪生存期間中央値は 10.0 ヶ月, 奏効期間中央値は 9.0 ヶ月であった. **結論.** ペメトレキセド長期投与 22 例において, 予期せぬ副作用や不可逆的な副作用は認められなかった.

索引用語 — 非小細胞肺癌, LY231514, ペメトレキセド, 長期投与, 既治療例

¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター肺腫瘍内科; ²日本イーライリリー株式会社.

別刷請求先: 松井 薫, 大阪府立呼吸器・アレルギー医療セン

ター肺腫瘍内科, 〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの 3-7-1 (e-mail: hbk.lcg@f4.dion.ne.jp).

受付日: 2008 年 12 月 22 日, 採択日: 2009 年 7 月 24 日.

はじめに

肺癌による死亡者数は世界的に増加し続けており、わが国でも男性では癌による死亡原因の第1位となっている。¹ 肺癌全体の約8割を占める非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, 以下 NSCLC) は、その多くが診断時には既に切除不能の進行例であり、予後不良な疾患の一つである。^{2,4}

国内の肺癌診療ガイドラインにより推奨されている進行 NSCLC に対する治療は、初回化学療法として新規抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法、初回化学療法後の二次療法としてドセタキセルの単剤投与である。⁵

既治療例に対するドセタキセルの単剤投与に関しては二つの海外第 III 相無作為化試験が報告されている。一つはドセタキセルと支持療法を比較した試験であり、⁶ もう一つはドセタキセルとビノレルビンまたはイホスファミドを比較した試験である。⁷ これらの試験によりドセタキセルの既治療例に対する有用性が確認されたが、両試験においてドセタキセル群の半数以上に Grade 3/4 の血液毒性が認められ、既治療例に対してより忍容性の高い薬剤の開発が待ち望まれている。

新規抗癌剤であるペメトレキセド (以下、本剤) は有効性及び安全性の面で期待されている薬剤の一つである。本剤は複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害し、癌細胞の成長を減速または停止させることにより殺細胞効果を示す新規の葉酸代謝拮抗剤である。本剤は他の葉酸代謝拮抗剤と異なり、複数の標的酵素に対して長時間作用す

るためにより高い抗腫瘍活性を持つと考えられている。⁸ また、この抗腫瘍活性は NSCLC を含む複数の癌腫で確認されている。^{9,10}

本剤の NSCLC に対する有効性及び安全性はこれまでに実施された海外・国内の臨床試験により報告されているが、長期投与例について検討した報告はない。そこで本稿では、国内第 II 相無作為化試験において長期投与が可能であった症例の安全性及び有効性を検討したので報告する。

対象と方法

1. 国内第 II 相試験 (NS01 試験) の対象

NS01 試験は NSCLC 既治療例を対象に本剤 500 mg/m² または 1,000 mg/m² を投与し有効性 (解析対象 216 例) 及び安全性 (解析対象 225 例) を検討した国内第 II 相無作為化試験である。本試験デザインを Figure 1 に示す。対象は選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例とした。

主な選択基準は以下の通りとした。1) 本人による文書同意が得られている、2) 20 歳以上 75 歳未満である、3) 臨床病期が III 期または IV 期の NSCLC であることが確認されている、4) NSCLC に対して 1 または 2 レジメンの化学療法を受けたことがある、5) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が 0~2 である。また、主な除外基準は以下の通りとした。1) 間質性肺臓炎 (間質性肺炎) に起因した広範なびまん性の陰影が認められる、2) 活動性全身性感染症を有する、3)

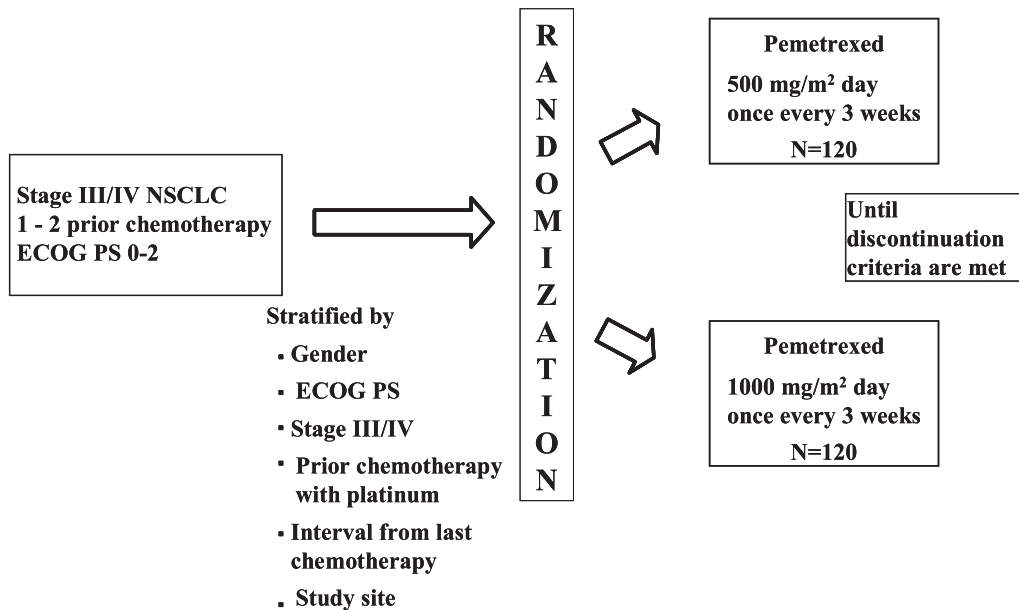


Figure 1. Summary of study design of study NS01. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

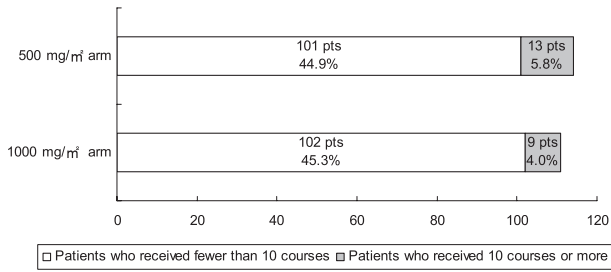


Figure 2. Number of patients who received fewer than 10 courses and those who received 10 courses or more of pemetrexed. Percentages calculated for total 225 patients, pts: patients.

慢性的な全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を必要とする, 4) 脳転移がある, 5) コントロール不能な胸水または腹水を有する。

2. 投与方法

21日を1コースとして, 各コースの1日目に本剤500 mg/m²または1,000 mg/m²を10分間点滴静脈内投与した。必須併用薬として, 総合ビタミン剤(葉酸含有)及びビタミンB₁₂製剤を投与した。

3. 減量基準

減量基準に合致する毒性が認められた場合には, 次コースの本剤投与量を500 mg/m²投与群では400 mg/m², 1,000 mg/m²投与群では800 mg/m²に減量することとした。減量基準に合致する毒性は以下の通りとした。

1) Grade 4の白血球数減少(1,000/mm³未満)または好中球数減少(500/mm³未満), 2) 38°C以上の発熱を伴うGrade 3/4の好中球数減少(1,000/mm³未満), 3) Grade 4の血小板数減少(25,000/mm³未満)または血小板輸血を実施した場合, 4) Grade 3/4の非血液毒性(Grade 3の悪心, 嘔吐, 疲労, 食欲不振, アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ, アラニン・アミノトランスフェラーゼを除く)とした。本剤により発現した副作用により, 次コースの投与開始が前コースの第30日以降に延期された場合にも同様の減量を行った。

4. 中止基準

中止基準に合致した場合には本剤及び必須併用薬の投与を中止することとした。主な中止基準は以下の通りとした。1) 本剤投与日から42日経過しても次コースの投与開始ができなかった場合, 2) 総合効果判定でProgression disease (PD)が認められた場合, 3) 病変に対する後治療を開始する場合, 4) 投与量を減量した後に再度減量基準に該当する毒性が認められた場合, 5) 有害事象または原疾患の悪化により治療の継続が困難と判断された場合。

5. Grade 3/4 副作用の取り扱い

本剤第1コース以降に認められたGrade 3/4の血液毒性のうち, 好中球数減少(発熱性好中球数減少を含む)では好中球数が2,000/mm³以上に, 血小板数減少では血小板数が10万/mm³以上に回復するまで次コースの投与を延期した。Grade 3/4の非血液毒性が認められた場合には第1コース開始前の重症度に回復するまで延期した。

6. 対象症例

本稿では, 2004年10月から2005年10月までにNS01試験に登録され安全性解析対象となった225例のうち, 本剤の投与コース数が10コース以上であった22例を長期投与例と定義し対象症例とした。データカット日はNS01試験で最終登録症例の第1コース開始登録日から1年後である2006年10月とした。

7. 評価項目と解析方法

安全性評価にはGrade 3/4無毒性生存期間及び臨床上重要と思われる主なGrade 3/4の副作用の発現例数を用いた。Grade 3/4無毒性生存期間は第1コース開始登録日からGrade 3/4の副作用が最初に認められた日までの日数とし, カプラン・マイヤーの方法により生存時間曲線を求めその中央値を推定した。

長期投与例において認められた主なGrade 3/4の副作用のうち, 10コースより前に発現し10コース以降に最悪重症度がGrade 3/4となった副作用, 及び10コース以降に新規に発現した副作用の発現例数をそれぞれ算出した。

また, 無増悪生存期間(Progression-free survival, 以下PFS)及び奏効期間を用いて有効性についても評価した。PFSは第1コース開始登録日から, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guideline¹¹に従った総合効果判定でPDとなった日または死亡日までの日数, 奏効期間は最初にComplete response (CR)またはPartial response (PR)の基準を満たした日から最初にPDとなった日までの日数とした。 Kaplan-Meierの方法によりPFS及び奏効期間の各生存時間曲線を求め, 各中央値を推定した。

結果

1. 患者背景

投与コース数が10コース未満であった症例及び長期投与例の各症例数, 並びに安全性解析対象集団225例に対するこれらの症例数の各割合を, 500 mg/m²投与群と1,000 mg/m²投与群に分けてFigure 2に示す。安全性解析対象集団225例のうち500 mg/m²投与群は114例, 1,000 mg/m²投与群は111例であった。そのうち長期投与例は500 mg/m²投与群が13例, 1,000 mg/m²投与群

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Patients who received fewer than 10 courses Total: 203 patients	Patients who received 10 courses or more Total: 22 patients
Dosage, n		
500 mg/m ²	101 (49.8)	13 (59.1)
1,000 mg/m ²	102 (50.2)	9 (40.9)
Age		
Median [range]	62 [26-74]	59 [37-71]
<65, n	126 (62.1)	19 (86.4)
≥65, n	77 (37.9)	3 (13.6)
Gender, n		
Male	132 (65.0)	11 (50.0)
Female	71 (35.0)	11 (50.0)
ECOG PS, n		
0	70 (34.5)	12 (54.5)
1	121 (59.6)	10 (45.5)
2	12 (5.9)	0
Disease stage, n		
III	42 (20.7)	4 (18.2)
IV	161 (79.3)	18 (81.8)
Histology, n		
Adenocarcinoma	140 (69.0)	21 (95.5)
Squamous cell carcinoma	50 (24.6)	1 (4.5)
Large cell carcinoma	6 (3.0)	0
Others	7 (3.4)	0
Regimens of prior chemotherapy, n		
1	92 (45.3)	5 (22.7)
2	107 (52.7)	17 (77.3)
3	4 (2.0)	0
Interval from last chemotherapy, n		
<3 months	124 (61.1)	13 (59.1)
≥3 months	79 (38.9)	9 (40.9)

(): %

が9例であり、安全性解析対象集団の9.8%を占めていた。

また、長期投与例の患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は59歳であり、65歳未満の症例が19例(86.4%)であった。男女比は1:1で性差はなかった。PSは0が12例(54.5%)、1が10例(45.5%)であり、組織型は21例(95.5%)が腺癌であった。また、前化学療法のレジメン数は1レジメンが5例(22.7%)、2レジメンが17例(77.3%)で、前化学療法からの期間は半数以上の症例(13例、59.1%)で3ヵ月未満であった。

さらに、その22例の詳細を Table 2 に示す。データカット時点で7例は投与継続中であり、15例では投与が中止されていた。これら15例のうち4例は副作用のために、10例はPDが認められたために、1例は患者の希望により投与が中止された。

2. 安全性

長期投与例の Grade 3/4 無毒性生存期間中央値は5.6ヵ月(95%信頼区間:1.2~12.7ヵ月)であった(Figure 3)。

NS01試験の安全性解析対象集団全体及び長期投与例に認められた主な Grade 3/4 の副作用の種類及び発現頻度をそれぞれ Table 3 に示す。Grade 3/4 の副作用の発現頻度は、安全性解析対象集団でいずれも25%未満であった。10コース以降で Grade 3/4 に悪化した副作用は白血球数減少(1例)、好中球数減少(2例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇(1例)、及び倦怠感(1例)であった。10コース以降で新規に発現した Grade 3/4 の副作用はめまい及びふらつきが各1例であり、いずれも Grade 3 であった。19コースでめまいが、14コースでふらつきがそれぞれ発現したが、2例ともに対症療法後に軽快した(Table 4)。

3. 有効性

長期投与22例のPFSを Figure 4A、長期投与例のうちPRとなった14例の奏効期間を Figure 4B に示す。PFS中央値は10.0ヵ月(95%信頼区間:8.1~16.7ヵ月)、奏効期間中央値は9.0ヵ月(95%信頼区間:4.9~13.7ヵ月)であった。

考 察

ペメトレキセドは複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することにより、NSCLCを含む複数の癌腫に対して抗腫瘍活性を示す新規葉酸代謝拮抗剤である。NSCLCに対しては海外・国内での臨床試験で本剤の有効性及び安全性が報告されている。

既治療例を対象とした海外第III相試験において、本剤はドセタキセルと比較して同等の有効性とより優れた忍容性を有することが示された。¹² 国内では同じく既治療例を対象に本剤500 mg/m²または1,000 mg/m²を用いて有効性と安全性を検討したNS01試験が実施された。この試験において500 mg/m²投与群と1,000 mg/m²投与群の奏効率は18.5%及び14.8%であった。また、両群ともに忍容性については問題なかった。¹³

未治療例に対しては海外第III相試験が実施され、ペメトレキセドとシスプラチンの併用群はゲムシタピンとシスプラチンの併用群と同等の有効性とより優れた忍容性を示すことが確認された。¹⁴

また、これらの臨床試験の部分集団解析では組織型によるペメトレキセドの有効性の違いが認められ、いずれの試験においても本剤投与群での扁平上皮癌以外の患者の生存期間中央値は扁平上皮癌患者より有意に長いことが示された。¹³⁻¹⁵

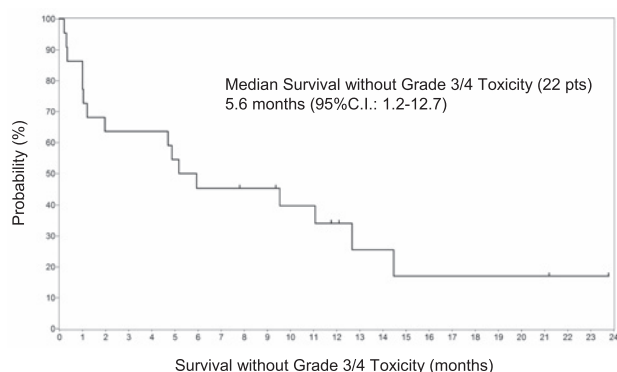
これらの臨床試験以外にもNSCLCに対する本剤の有

Table 2. Detailed Patient Characteristics: 22 Patients Who Received 10 Courses or More of Pemetrexed*

Case	Dose (mg/m ²)	Gender	Age (years)	Histology	Stage	No. of regimens of prior chemotherapy	PS at onset of study	No. of courses	Reasons for discontinuation	Grade 3/4 toxicities that aggravated or newly occurred at course 10 or later
1	500	F	44	adeno	IV	2	0	11	PD observed	-
2	500	M	63	adeno	IV	2	1	16	PD observed	-
3	500	F	51	adeno	IV	2	1	19	Administration continuing	-
4	1,000	M	69	adeno	IV	2	0	15	Administration continuing	-
5	1,000	M	71	adeno	IV	1	0	10	2nd dose reduction criteria met	Grade 3 malaise (aggravated)
6	1,000	M	49	adeno	IV	1	0	10	PD observed	-
7	1,000	F	61	adeno	IV	2	0	24	Administration continuing	Grade 4 neutropenia (aggravated)
8	1,000	M	55	adeno	III	1	0	11	Patient request	-
9	500	M	55	adeno	IV	2	0	24	Administration continuing	-
10	500	F	64	adeno	III	1	0	10	PD observed	Grade 3 neutropenia (aggravated)
11	500	M	56	adeno	III	2	1	11	PD observed	-
12	1,000	M	56	adeno	IV	2	0	10	PD observed	-
13	500	F	68	adeno	IV	2	1	17	PD observed	-
14	500	F	59	adeno	IV	2	1	13	PD observed	-
15	500	F	59	adeno	IV	2	0	20	2nd dose reduction criteria met	Grade 3 vertigo (new)
16	500	F	61	adeno	IV	2	1	17	2nd dose reduction criteria met	Grade 3 dizziness (new)
17	1,000	F	60	adeno	IV	2	1	20	PD observed	-
18	1,000	F	61	adeno	IV	2	1	11	Adverse event	-
19	500	M	45	adeno	IV	1	1	20	Administration continuing	Grade 3 ALT increased (aggravated)
20	500	M	37	adeno	IV	2	1	18	Administration continuing	Grade 3 leukopenia (aggravated)
21	1,000	M	64	squamous	III	2	0	16	PD observed	-
22	500	F	56	adeno	IV	2	0	24	Administration continuing	-

*As of October 2006.

F: female, M: male, adeno: adenocarcinoma, squamous: squamous cell carcinoma, ALT: alanine aminotransferase.

**Figure 3.** Kaplan-Meier curve showing survival without occurrence of grade 3/4 toxicity for patients who received 10 courses or more of pemetrexed.

効性や安全性の検討は複数報告されているが⁵, 長期投与例を対象とした報告はない. そこで本稿では, 既治療例を対象とした NS01 試験において, 本剤の長期投与が⁶可能であった症例の安全性及び有効性を検討した.

NS01 試験の有効性解析対象集団 216 例における PFS 及び奏効期間の各中央値は 500 mg/m² 投与群で 3.0 ヶ月及び 4.9 ヶ月であり, 1,000 mg/m² 投与群では 2.5 ヶ月及び 3.0 ヶ月であった.¹³ また, ドセタキセルとの比較試験である海外第 III 相試験でのペメトレキセド群の PFS 及び奏効期間の各中央値は 2.9 ヶ月及び 4.6 ヶ月であった.¹² 一方, 本稿における長期投与例の PFS 及び奏効期間の各中央値は 10.0 ヶ月と 9.0 ヶ月であり, 投与コース数中央値が 3~4 コースであった NS01 試験¹³ やドセタキセルとの比較試験¹² における各中央値より長かった.

Table 3. Incidences of Common Grade 3/4 Toxicities

Grade 3/4 toxicities, n	All patients Total: 225 patients	Patients who received 10 courses or more Total: 22 patients	
		Aggravated to grade 3/4 at course 10 or later	Occurred only at course 10 or later
Leukopenia	41 (18.2)	1 (4.5)	0
Neutropenia	51 (22.7)	2 (9.1)	0
Thrombocytopenia	2 (0.9)	0	0
Hemoglobin decreased	20 (8.9)	0	0
AST increased*	14 (6.2)	0	0
ALT increased [†]	28 (12.4)	1 (4.5)	0
Nausea	3 (1.3)	0	0
Vomiting	2 (0.9)	0	0
Anorexia	15 (6.7)	0	0
Diarrhea	3 (1.3)	0	0
Rash	8 (3.6)	0	0
Malaise	3 (1.3)	1 (4.5)	0
Hypoaesthesia	1 (0.4)	0	0
Vertigo	2 (0.9)	0	1 (4.5)
Dizziness	2 (0.9)	0	1 (4.5)

(): %

* Aspartate aminotransferase increased, [†] Alanine aminotransferase increased.**Table 4.** Details of Cases of Grade 3 Vertigo and Dizziness

Age (years)	Gender	Toxicity	Date	Details of events	Treatment	Status of treatment with pemetrexed following grade 3 toxicity	Outcome of events (confirmed date)
59*	Female	Vertigo	10-Mar	Onset of grade 1 vertigo at course 19			
			27-Mar	Aggravated to grade 2 at course 20	Hospitalized and treated with difenidol hydrochloride, metoclopramide, sodium bicarbonate, and betahistine mesilate.		
			3-Apr	Aggravated to grade 3	Treated with betamethasone and ranitidine. Discontinued from study.	Discontinued	Recovering (31-Jul)
			4-Apr		Steroid pulse therapy started, treated with ATP and mecobalamine.		
			5-Apr		Treated with thiamine disulfide phosphate.		
			17-Apr	Recovering to grade 1			
			18-Apr		Discharged from hospital.		
61*	Female	Dizziness	21-Jan	Onset of grade 3 dizziness at course 14	Hospitalized and treated with difenidol hydrochloride, electrolyte transfusion, and sodium bicarbonate.		
			28-Jan	Recovered	Discharged from hospital.		
			2-Feb	Onset of grade 1 dizziness	Course 15 postponed.		
			10-Feb	Recovered		Dose reduction	Recovering (22-Jun)
			17-Feb		Pemetrexed dose reduced from course 15.		
			6-Apr	Onset of grade 2 dizziness at course 17			
28-Apr		Discontinued from study.					

*Dose of pemetrexed was 500 mg/m², ATP: adenosine 5'-triphosphate disodium.

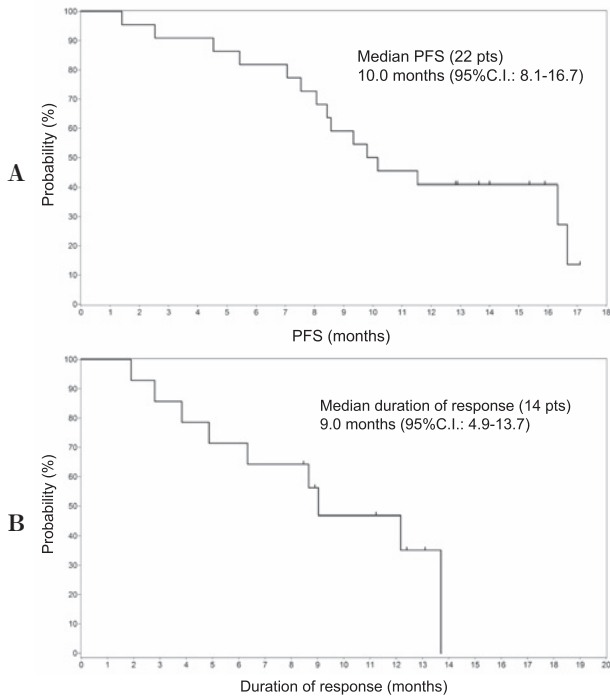


Figure 4. A. Kaplan-Meier curve showing progression-free survival (PFS) for patients who received 10 courses or more of pemetrexed. B. Kaplan-Meier curve showing duration of response for patients who received 10 courses or more of pemetrexed.

このように本稿 22 例では腫瘍抑制期間が継続する傾向にあり、このことが当該 22 例において長期投与が可能であった要因の一つとして考えられる。

薬剤の長期投与を可能にするもう一つの要因として、薬剤の安全性が高いことがあげられる。本稿における長期投与例で認められた副作用の種類は、いずれもこれまでの臨床試験で報告されているものであり、予期せぬ副作用は発現しなかった。また、これらの副作用はステロイド投与などの対症療法にて遷延化することなく対処可能であった。

抗癌剤による副作用の発現時期は、薬剤の種類・投与量・投与回数などにより、投与直後に発現するものから数年後に発現するものなど多岐に渡る。¹⁶ 本稿における長期投与例では、投与開始から最初に Grade 3/4 の副作用が発現するまでの期間の中央値が 5.6 ヶ月であり、投与初期には重篤な副作用が発現しにくい傾向にあった。なお、本試験での有害事象による中止割合は、10 コース未満であった症例で 20.7% (42/203)、長期投与例で 18.2% (4/22) であった。

一般に、抗癌剤の投与コース数が増加すると用量依存的に薬剤が蓄積し、骨髄抑制などの副作用が遷延化しやすくなると言われている。¹⁷ たとえば、シスプラチンで

は神経毒性や腎毒性が蓄積毒性として報告されており、特に腎毒性は不可逆性とされている。^{18,19} また、ドセタキセルの長期投与例における蓄積毒性を検討した報告では、体液貯留・流涙過多・神経毒性などの軽度の蓄積毒性が認められたとされている。²⁰ 本稿におけるペメトレキセド長期投与例では 10 コース以降に新規に発現した血液毒性は認められず、また他剤で報告されているような蓄積毒性によると考えられる不可逆的な副作用は認められなかった。

10 コース以降に新規に発現した Grade 3 の副作用としてめまい及びふらつきが各 1 例認められたが、これらの症例は鎮暈剤投与などの対症療法により軽快しており、遷延化することはなかった。めまいを発現した症例では後治療として投与された薬剤でも Grade 3 のめまいが発現しており、また、めまい・ふらつきは他の薬酸代謝拮抗剤や NSCLC に適応を持つ薬剤でも報告されていることから、²¹⁻²⁴ これらの副作用がペメトレキセドに特有のものであるとは考えにくい。さらに、Grade 3 のめまい・ふらつきは投与コース数が 10 コース未満であった症例でも認められていることから、これらが蓄積毒性により発現した可能性も低いと考えられる。

結 語

NSCLC 既治療例に対して行われた NS01 試験において、ペメトレキセド 10 コース以上の投与が可能であった長期投与 22 例について検討した。長期投与例も含めた NS01 試験全体の副作用の発現状況から、本剤の高い安全性が示唆された。長期投与例で認められた副作用の種類はいずれもこれまでの臨床試験で報告されたものであり、予期せぬ副作用は認められなかった。また、これらの症例で見限り、蓄積毒性は認められなかった。今後さらに研究結果を集積し、本剤長期投与の安全性を確立することが望まれる。

謝辞：NS01 試験の実施にご協力賜りました LY231514 Study Group の先生方に深く感謝致します。

LY231514 Study Group (五十音順、敬称略)

磯部宏、一瀬幸人、井上彰、今村文生、江口研二、大江裕一郎、岡本浩明、片上信之、河原正明、木浦勝行、工藤新三、久保田馨、西條長宏、澤祥幸、渋谷昌彦、畝川芳彦、高山浩一、武田晃司、田村友秀、坪井正博、富澤由雄、中川和彦、奈良林至、西脇裕、根来俊一、福岡正博、宝来威、松井薫、松本充博、山本信之、横山晶、米田修一

REFERENCES

1. 福岡正博, 西條長宏. 肺癌を診る. 福岡正博, 西條長宏,

- 編集. 肺癌 患者へのアプローチから治療の最前線まで. 東京: 南江堂; 2003:1-10.
2. 浅井 暁, 福岡正博. 日本における肺癌薬物療法の臨床試験. 癌の臨床. 2000;46:1149-1154.
 3. 山田一彦, 田村友秀. 肺癌 非小細胞肺癌治療の進歩. 最新医学. 2007;62:618-633.
 4. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol*. 2007;2:397-401.
 5. 肺癌の化学療法. 日本肺癌学会, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 2005年版. 東京: 金原出版; 2005:23-41.
 6. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, 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.
 7. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, 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.
 8. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*. 1997;57:1116-1123.
 9. McDonald AC, Vasey PA, Adams L, Walling J, Woodworth JR, Abrahams T, et al. A phase I and pharmacokinetic study of LY231514, the multitargeted antifolate. *Clin Cancer Res*. 1998;4:605-610.
 10. Rinaldi DA, Kuhn JG, Burris HA, Dorr FA, Rodriguez G, Eckhardt SG, et al. A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;44:372-380.
 11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
 12. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
 13. Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4206-4212.
 14. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
 15. Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G. Is pemetrexed more effective in patients with non-squamous histology? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer*. 2007;5(Suppl 4):363-364.
 16. 佃 守. 癌治療における有害反応対策 最新治療戦略のフォローアップ 癌化学療法と有害反応発現の時期. 日本臨床. 2003;61:917-922.
 17. 依田秀子. 癌化学療法 有害反応対策のスタンダード・ケア 骨髄抑制のケア. 佐々木常雄, 監修. 癌化学療法副作用対策のベスト・プラクティス. 東京: 照林社; 2003:20-24.
 18. 前田義治, 佐々木常雄. 癌治療における有害反応対策 中期から後期薬物有害反応に対する対策. 癌と化学療法. 2002;29:1292-1299.
 19. Cvitkovic E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treat Rev*. 1998;24:265-281.
 20. Briassoulis E, Karavasilis V, Anastasopoulos D, Tzamakou E, Fountzilias G, Rammou D, et al. Weekly docetaxel in minimally pretreated cancer patients: a dose-escalation study focused on feasibility and cumulative toxicity of long-term administration. *Ann Oncol*. 1999;10:701-706.
 21. メソトレキセート®点滴静注液 200 mg 添付文書. 東京: ワイス; 2008:3.
 22. 5-FU注 250 協和 添付文書. 東京: 協和発酵キリン; 2009:2-3.
 23. ドセタキセル水和物注射剤 添付文書. 第18版. 東京: サノフィ・アベンティス; 2009:5.
 24. タキソール®注射液 30 mg/タキソール®注射液 100 mg 添付文書. 第17版. 東京: ブリストル・マイヤーズ; 2009:3-4.