

ORIGINAL ARTICLE

進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin+weekly Paclitaxel 併用療法の後向き検討

山崎正弘¹・大橋信之^{1,2}・梶原俊毅¹・新田朋子¹・
三戸晶子¹・栗屋浩一¹・池上靖彦¹・有田健一¹

A Retrospective Study of Chemotherapy with Carboplatin and Weekly Paclitaxel for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Masahiro Yamasaki¹; Nobuyuki Ohashi^{1,2}; Toshiki Kajihara¹; Tomoko Nitta¹;
Akiko Mito¹; Hirokazu Awaya¹; Yasuhiko Ikegami¹; Ken-ichi Arita¹

¹Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital, Japan; ²Ohashi Clinic, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of carboplatin (CBDCA) and weekly paclitaxel (PTX) combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** Retrospective analysis was performed of 191 patients with advanced NSCLC, who had received chemotherapy with CBDCA of area under the curve (AUC) 5-6 (day 1) and 60-100 mg/m² PTX (days 1, 8, 15) every 4 weeks. **Results.** Chemotherapy was administered in 1-6 courses (median, 3 courses). The overall response rate was 50%. The median time to progression was 160 days, and the median survival time (MST) was 379 days. Grade 3/4 neutropenia occurred in 77 patients (41%), and hypersensitivity to the anticancer drugs, pneumonitis and febrile neutropenia were observed in 2 (1%), 3 (2%) and 3 (2%) patients, respectively. We divided subjects into a good-physical condition (PC) group (129) and a poor-PC group (62), and evaluated the efficacy and safety of this chemotherapy. The good PC patients were able to participate in the clinical trial, however, the poor PC patients were not. The MST was 486 days in the good-PC group, and 271 days in the poor-PC group. Overall toxicities were generally equivalent in both groups. However, grade 2 or more fatigue was frequently observed in the poor PC patient group. **Conclusion.** This regimen can yield a good response, and is safe for patients with advanced NSCLC, especially for patients in good PC. Moreover, it was also useful even for patients in poor PC to prolong their survival.

(JJLC. 2010;50:1-6)

KEY WORDS — Weekly paclitaxel, Carboplatin, Chemotherapy, Advanced non-small cell lung cancer

Reprints: Ken-ichi Arita, 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: resp.dis@hiroshima-med.jrc.or.jp).

Received May 11, 2009; accepted August 12, 2009.

要旨 — **目的.** 進行非小細胞肺癌に対する carboplatin (CBDCA) + weekly paclitaxel (PTX) 併用療法の有効性と安全性を検討した。 **方法.** 当科で同療法が施行された切除不能進行非小細胞肺癌 191 例を対象に後ろ向きに検討した。投与スケジュールは、CBDCA を AUC 5~6 で day 1 に、PTX を 60~100 mg/m² で day 1, 8, 15 に投与し、4 週毎に繰り返した。 **結果.** 投与コース数は 1~6 コース (中央値 3 コース) であり、奏効率は 50% であっ

た。無増悪期間は 160 日、中間生存期間は 379 日であった。有害事象は Grade 3/4 の好中球減少を 77 例 (41%) に認め、ほか過敏症 2 例 (1%)、肺臓炎 3 例 (2%)、発熱性好中球減少 3 例 (2%) を認めた。さらに同療法の身体条件による差異を評価するため、臨床試験の対象者として登録しうる身体条件良好例 129 例と登録しえない身体条件不良例 62 例とで比較した。中間生存期間は良好例 486 日、不良例 271 日で、有害事象は両群で概ね同等で

¹広島赤十字・原爆病院呼吸器科；²大橋内科医院。

別刷請求先：有田健一，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: resp.dis@hiroshima-med.jrc.

or.jp)。

受付日：2009 年 5 月 11 日，採択日：2009 年 8 月 12 日。

あったが、Grade 2以上の倦怠感は不良例でより高率であった。結論。本療法は有効性、安全性ともに高く、特に身体条件良好例での治療成績は良好であった。一方身

体条件不良例にも比較的安全に施行可能であった。

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

はじめに

切除不能進行非小細胞肺癌に対する治療は、白金製剤と新規抗癌剤の2剤併用が標準とされている。¹ 複数の比較第III相試験で検討されたいずれの薬剤の組み合わせ（レジメン）も同等の治療効果が示されている。^{2,4}

米国では Southwest Oncology Group (SWOG)9509,² Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)1594³ の2つの比較試験の結果をもって、副作用の少ない carboplatin (CBDCA) と paclitaxel (PTX) の併用療法がその後の比較試験のコントロールアームとされた。さらに CBDCA+PTX のさらなる副作用の軽減を目指して PTX の weekly 投与が試みられ、標準投与方法との比較で効果は同等、末梢神経障害・関節炎の頻度は低下することが示された。⁵ しかし、本邦では CBDCA と PTX の weekly 投与の併用療法の第III相試験は行われておらず、多数例での検討の報告もない。

今回我々は、CBDCA+weekly PTX 療法を施行した切除不能進行非小細胞肺癌 191 例の治療成績を後ろ向きに検討した。さらにこれまでに報告された臨床試験の治療成績と比較することを念頭に置いた上で、臨床試験に登録する身体条件良好な症例での治療成績を、身体条件不良な症例での治療成績と比較検討した。文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1999年7月より2008年3月までに、広島赤十字・原爆病院呼吸器科で CBDCA+weekly PTX 併用療法を施行した切除不能進行非小細胞肺癌症例の臨床治療成績を後ろ向きに検討した。

対象は組織診もしくは細胞診で非小細胞肺癌が証明された手術不能もしくは再発例 191 例である。

CBDCA は Calvert の式に従って area under the curve (AUC) 5~6 (glomerular filtration rate (GFR) は血清クレアチニン値から Cockcroft-Gault 法を用いてクレアチニン・クリアランスを算定して代用) で day 1 に、PTX は 60~100 mg/m² で day 1, 8, 15 に投与し、4週毎に繰り返した。day 8, 15 の投与規準は白血球 2,000/μl 以上、好中球 1,000/μl 以上、血小板 10 万/μl 以上とした。

検討項目としては、患者背景（年齢、性別、組織型、病期、performance status (PS)）、治療成績 (Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドラインによる奏効率、中間生存期間；median survival time (MST)、無増悪期間；time to progression (TTP)、毒性の評価を行った。

一方、これまでに報告された臨床試験の治療成績と比較することも考慮して、臨床試験に参加しうる身体条件良好例を「PS が ECOG の 0~1、白血球 4,000/μl 以上、好中球 2,000/μl 以上、血小板 10 万/μl 以上、AST、ALT は正常上限×2.5 IU/l 以下、クレアチニン 1.5 mg/dl 以下、酸素飽和度 90% 以上で諸臓器機能が保たれている 75 歳未満の症例のうちコントロール不能胸水貯留例、心嚢水貯留例、症状コントロール不能脳転移例、感染症併発例、間質性肺炎併存例、コントロール不良の糖尿病・高血圧・狭心症などを除いたもの」とし、この条件に合致しなかった身体条件不良例と治療成績の比較も行った。

結果

1. 背景因子

全 191 例の背景因子は Table 1 のごとくである。性別は男性 139 例、女性 52 例と男性が多かった。組織型は腺癌が 145 例、病期は IV 期が 127 例と多数を占めた。

2. 治療成績

CBDCA+weekly PTX 併用療法のコース数は 1~6 コース（中央値 3 コース）であった。最初の 1 コースにおいて day 8, 15、次コース day 1 の投与のいずれかを延期した例は、評価可能例 182 例中 23 例 (13%)、day 8, 15 のいずれかを skip した例は 30 例 (16%)、そのうち次コースで投与量を減量して継続した例は 16 例 (9%)、副作用により中止した例は 5 例 (3%) であった。延期、skip

Table 1. Patient Characteristics

No. of patients		191
Age	Range (Median)	34-81 (63)
Gender	Male/Female	139/52
ECOG PS	0/1/2	76/100/15
Histology	Ad/Sq/La/Others	145/38/3/5
Stage	IIIA/IIIB/IV/Rec	8/52/127/4

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status. Ad, adenocarcinoma. Sq, squamous cell carcinoma. La, large cell carcinoma. Rec, recurrence.

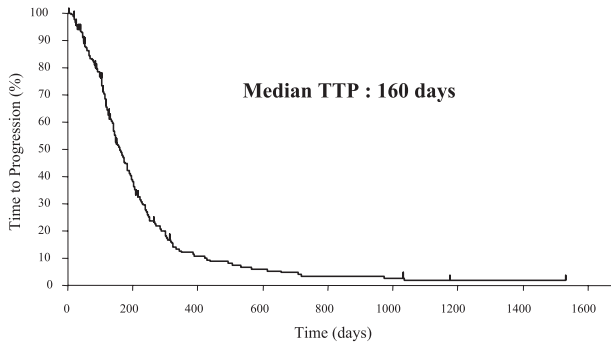


Figure 1. Time to progression of disease in subjects.

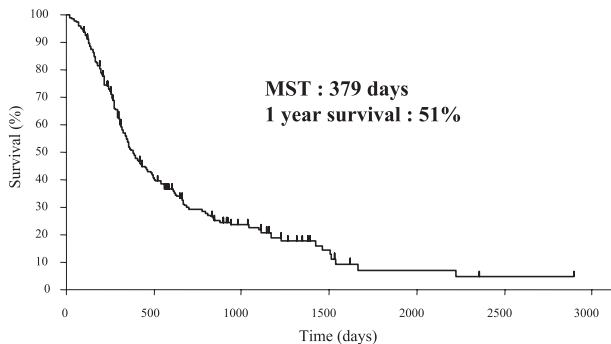


Figure 2. Overall survival time.

の必要なく1コースを終了したのは132例(73%)であった。

腫瘍縮小効果は、評価可能例185例中 partial response (PR) 92例 (50%), stable disease (SD) 51例 (28%), progression disease (PD) 42例 (23%)であった。観察期間は17~2896日(平均518日), TTPは160日(Figure 1), MSTは379日, 1年生存率は51%であった(Figure 2)。

有害事象については、血液毒性をTable 2に、非血液毒性をTable 3に記した。Grade 3以上の血液毒性は、好中球減少が41%と高率に見られた一方、血小板減少は7%と低率であった。Grade 2以上の非血液毒性は、悪心を24%に、脱毛を32%に、末梢神経障害を14%に認めた。その他の非血液毒性としては、アレルギー・過敏症を2例(1%)に、肺臓炎を3例(2%)に、発熱性好中球減少を3例(2%)に認めた。治療関連死と判断した症例は1例であった。この症例は腫瘍の急速な増大を呈する閉塞性肺炎を併発した症例で、治療開始後Grade 3の血小板減少・肝機能障害・発熱性好中球減少を生じ、最終的には播種性血管内凝固症候群を生じて死亡した。

3. 身体条件別治療成績

身体条件良好例、不良例の背景因子はTable 4のごとくである。身体条件不良例とした62例の内訳はTable

Table 2. Hematologic Toxicity

Toxicity	Grade					
	0	1	2	3	4	≥3 (%)
Leukopenia	41	32	81	36	1	19
Neutropenia*	47	20	46	58	19	41
Anemia	7	64	83	33	4	19
Thrombocytopenia	35	123	19	12	2	7

*Data of one case was not evaluated.

Table 3. Non-hematologic Toxicity

Toxicity	Grade					
	0	1	2	3	4	≥2 (%)
Nausea	77	68	38	8	0	24
Vomiting	154	21	14	2	0	8
Neuropathy	122	43	24	2	0	14
Myalgia	165	24	2	0	0	1
Arthralgia	178	12	1	0	0	1
Infection	158	3	13	17	0	16
Constipation	107	62	20	2	0	12
Diarrhea	170	19	2	0	0	1
Fatigue	87	92	9	3	0	6
Alopecia	40	90	61	-	-	32
AST/ALT	99	73	15	4	0	10
Creatinine	172	19	0	0	0	0

Table 4. Patient Characteristics According to Physical Condition

	Physical Condition		
	Good (n=129)	Poor (n=62)	
Age	Average (Median)	34-74 (61)	37-81 (67)
Gender	Male/Female	91/38	48/14
ECOG PS	0/1/2	58/71/0	19/28/15
Histology	Ad/Sq/La/Others	102/21/3/3	43/17/0/2
Stage	IIIA/IIIB/IV/Rec	6/33/87/3	2/19/40/1

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status. Ad, adenocarcinoma. Sq, squamous cell carcinoma. La, large cell carcinoma. Rec, recurrence.

5に記した。身体条件良好例、不良例の間に性別、組織型、病期に関して著しい差異は見られなかった。

CBDCA + weekly PTX 併用療法のコース数は身体条件良好例、不良例ともに1~6コース(中央値3コース)であった。投与量については、CBDCA (AUC 5~6)は身体条件良好例ではAUC 6が100例(78%)を占め、不良例ではAUC 5が39例(63%)を占めた。PTX (60~100 mg/m²)は身体条件良好例で80 mg/m²以上が105例(81%)を占め、不良例では70 mg/m²以下が38例

Table 5. Characteristics of the Poor Physical Condition Group

Age ≥75	20	Unstable brain metastases	3
ECOG PS 2	15	Hypersensitivity to alcohol	2
IP	14	Palliative RT for primary tumor	2
Hypoxia	4	Unstable C. pleural effusion	2
C. pericardial effusion	3	Obstructive pneumonia	2
Unstable DM	3	Hepatic dysfunction	1
Heart failure	3	Renal dysfunction	1
Leukopenia	3	Double cancer	1

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status. IP, interstitial pneumonia. C., carcinomatous. DM, diabetes mellitus. RT, radiation therapy.

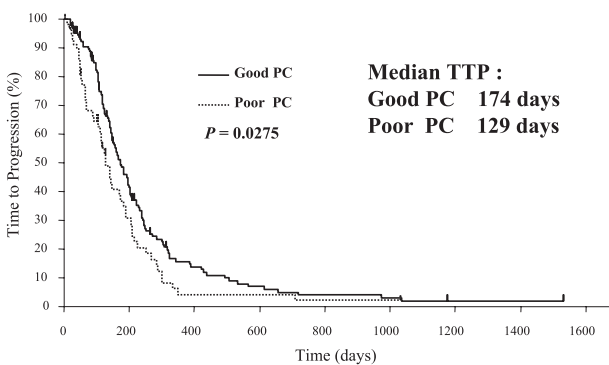


Figure 3. Time to progression of disease according to physical condition (PC).

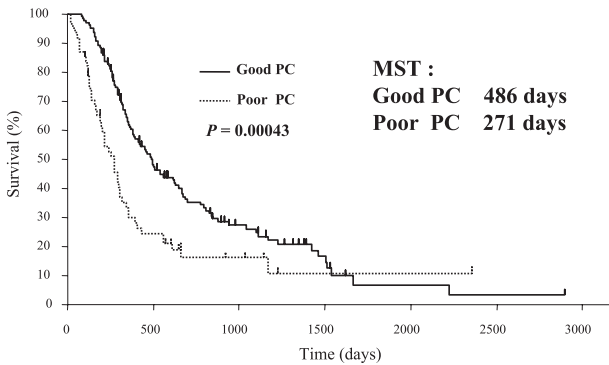


Figure 4. Overall survival time according to physical condition (PC).

(61%) を占めた。最初の 1 コースにおいて day 8, 15, 次コース day 1 の投与のいずれかを延期した例は、身体条件良好例 (評価可能例 123 例)、不良例 (評価可能例 59 例) で各々 19 例 (15%) および 4 例 (7%), day 8, 15 のいずれかを skip した例は各々 18 例 (15%) および 12 例 (20%), そのうち次コースで投与量を減量して継続した例は各々 10 例 (8%) および 6 例 (10%), 副作用により中止した例は各々 2 例 (2%) および 3 例 (5%) であっ

Table 6. Hematologic Toxicity According to Physical Condition

Toxicity	Physical Condition, ≥G3 (%)	
	Good (n=129)	Poor (n=62)
Leukopenia	27 (21)	10 (16)
Neutropenia	58 (45)	19 (31)
Anemia	27 (21)	10 (16)
Thrombocytopenia	10 (8)	4 (6)

Table 7. Non-hematologic Toxicity According to Physical Condition

Toxicity	Physical Condition, ≥G2 (%)	
	Good (n=129)	Poor (n=62)
Nausea	33 (26)	13 (21)
Vomiting	10 (8)	6 (10)
Neuropathy	20 (16)	6 (10)
Myalgia	1 (1)	1 (1)
Arthralgia	1 (1)	0 (0)
Infection	23 (18)	7 (11)
Constipation	18 (14)	4 (6)
Diarrhea	2 (2)	0 (0)
Fatigue	3 (2)*	9 (15)*
Alopecia	47 (36)	14 (23)
AST/ALT	14 (11)	5 (8)
Creatinine	0 (0)	0 (0)

*P=0.0034.

た。延期, skip の必要なく 1 コースを終了したのは各々 89 例 (72%) および 43 例 (73%) であった。身体良好例で延期, skip を要した 34 例中投与量が CBDCA AUC 6 かつ PTX 80 mg/m² 以上の例は 25 例 (74%) であったが, 不良例では延期, skip を要した 16 例中 CBDCA AUC 5 かつ PTX 70 mg/m² 以下の例が 8 例 (50%) を占めた。

腫瘍縮小効果は、身体条件良好例は評価可能例 127 例中 PR 69 例 (54%), SD 35 例 (28%), PD 23 例 (18%), 身体条件不良例は評価可能例 58 例中 PR 23 例 (40%), SD 16 例 (28%), PD 19 例 (33%) であった。身体条件良好例, 不良例の TTP は各々 174 日と 129 日 (P=0.0275, Figure 3), MST は各々 486 日と 271 日 (P=0.00043), 1 年生存率は各々 61% と 30% であった (Figure 4)。

有害事象については、血液毒性を Table 6 に、非血液毒性を Table 7 に記した。Grade 3 以上の血液毒性は、身体条件良好例で高頻度に見られる傾向にあった。Grade 2 以上の倦怠感 は身体条件不良例で有意に高率であった (P=0.0034, X² test)。

考 察

CBDCA + PTX は切除不能進行非小細胞肺癌に対する治療レジメンの中でも副作用が少ないレジメンと認識されている。そのため米国では CBDCA + PTX が標準治療とされ、本邦の実地臨床の場でも CBDCA + PTX が最も頻用されている。⁶ さらに PTX の weekly 投与により副作用が軽減されることが示された。⁵

本邦でも CBDCA + weekly PTX 併用療法に関する複数の第 I, II 相試験が行われている。⁷⁻¹³ 通常推奨用量は、⁷⁻¹¹ CBDCA は AUC 6, PTX は 70~100 mg/m² (高齢者では^{12,13} CBDCA は AUC 5~6, PTX は 70~80 mg/m²) とされ、その奏効率は 35~63%⁹⁻¹¹ (高齢者で 45%¹³) と報告されている。我々も現時点での用量設定にあたっては、CBDCA は AUC 6, PTX は 80 mg/m² を基準として投与量を決定し、身体条件不良例に対しては CBDCA は AUC 5, PTX は 70 mg/m² を基準としている。

本稿で報告した用量は後ろ向きの検討であることから幅が見られたが、身体条件良好例に対して高用量、不良例に対して低用量を用いる傾向があり、その用量もこれまでに報告された推奨用量にほぼ相応するものであった。

今回報告した全体で 50% の奏効率は、症例数の多少にかかわらずこのレジメンが極めて良好な効果を示すことを表していた。その上身体条件別の奏効率 (身体条件良好例で 54%, 身体条件不良例で 40%) から、身体条件不良例においても良好な縮小効果を期待しうるレジメンであることが示された。

全生存期間については、全体の中央値が 379 日、身体条件良好例に限定すると 486 日であった。これらの結果は ECOG 1594 試験³ で示された 7.9 ヶ月のみならず Four-Arm Cooperative Study (FACS)⁴ で示された 11.4~14.0 ヶ月と比較しても極めて良好な成績であった。身体条件良好例でより高用量の薬剤を用いたことが、血液毒性は高頻度であったものの良好な予後に反映されている可能性がある。

一方、身体条件不良例に関しては、副作用は比較的軽度であったが、全生存期間の中央値は 271 日と治療成績は満足できるものとは言いがたいものであった。しかし、身体条件不良例にも高用量の薬剤を使用しようとする考え方に対しては、身体条件不良例では高度の血液毒性は許容しがたい症例も多く、また身体条件不良例に対しより低い用量設定を用いたにもかかわらず倦怠感は有意に高い頻度で出現したことなどから慎重であるべきであろう。身体条件不良な要因は多様である。PS 良好な高齢者症例では、いくつかのサブセット解析により白金製剤を含む 2 剤併用療法に認容性があり、延命効果もより若い

患者のそれと同等であることが示され、^{14,15} PS 2 症例では、白金製剤を含む 2 剤併用療法に認容性は示されたものの延命効果は十分ではないことが報告された。¹⁶ 今後各々の要因別に治療を検討する必要がある。

最後に個別の副作用について述べる。Grade 3 以上の好中球減少を 41% に認め、発熱性好中球減少を 3 例 (2%) に認めた。これは FACS 試験の CBDCA + PTX 標準投与方法での好中球減少 88%, 発熱性好中球減少 18% と比較しても低率であり、これまで報告された本邦での成績^{9-11,13,17,18} を支持する結果であった。非血液毒性では、Grade 2 以上の末梢神経障害を 14% に認めた。この頻度は FACS 試験の CBDCA + PTX 標準投与方法での 16.9% よりも低率であったが、PTX の weekly 投与方法により標準投与方法に比べ末梢神経障害が有意に抑えられる (12% vs 18%, $P=0.05$) とした Belani らの報告⁵ を裏付けるとまでは言えなかった。しかし実地臨床の場においては PTX の weekly 投与により末梢神経障害が軽減されたとの印象がある。Grade 2 の末梢神経障害の評価に幅があることが反映されているのかもしれない。

結 語

進行非小細胞肺癌に対する CBDCA + weekly PTX 併用療法は有効な治療法であった (TTP は 160 日, MST は 379 日, 1 年生存率は 51%)。特に身体条件良好例での治療成績は良好であり、身体条件不良例にも比較的安全に施行可能であった。

REFERENCES

1. 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.
2. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, 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.
3. 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.
4. 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.
5. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously un-

- treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:468-473.
6. 大橋信之, 山崎正弘, 三戸晶子, 新田朋子, 梶原俊毅, 有田健一. 進行非小細胞肺癌化学療法におけるプラチナ製剤選択に対する肺癌学会会員アンケート調査. *肺癌*. 2007;47:479.
 7. 大橋信之, 駄賀晴子, 西野亮平, 三戸晶子, 森谷知恵, 高倉み枝, 他. 進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin + weekly Paclitaxel 併用化学療法の第 I/II 相試験. *肺癌*. 2004;44:77-82.
 8. 平林正孝, 奥田雅人, 遠藤和夫, 寺町政美, 山口和之, 森山正浩, 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.
 9. 駄賀晴子, 大橋信之, 新田朋子, 三戸晶子, 菅原文博, 有田健一, 他. 進行非小細胞肺癌に対する weekly パクリタキセル + カルボプラチン併用化学療法の第 II 相試験. *肺癌*. 2006;46:640.
 10. Hirabayashi M, Endoh K, Teramachi M, Okuda M, Yamaguchi K, Fukuda K, et al. Phase II study of carboplatin and weekly paclitaxel combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study. *Lung Cancer*. 2004;44:355-362.
 11. Nakadate M, Yamazaki K, Konishi J, Kinoshita I, Sukoh N, Harada M, et al. Phase II study of carboplatin and weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006;26:3767-3772.
 12. 大橋信之, 駄賀晴子, 三戸晶子, 塩見桂史, 秋田 慎, 有田健一. 高齢者非小細胞肺癌に対する Carboplatin + weekly Paclitaxel 併用化学療法の第 I 相試験. *肺癌*. 2005;45:568.
 13. Inoue A, Usui K, Ishimoto O, Matsubara N, Tanaka M, Kanbe M, et al. A phase II study of weekly paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;52:83-87.
 14. Langer CJ, Vangel M, Schiller J, Harrington DP, Sandler A, Belani CP, et al. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: Fit elderly patients (70-80 YRS) with NSCLC do as well as younger pts (<70). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22: abstr 2571.
 15. Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer*. 2005;104:2766-2774.
 16. Langer C, Li S, Schiller J, Tester W, Rapoport BL, Johnson DH, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 non-small-cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol*. 2007;25:418-423.
 17. Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Ishida T, Usui K, Abe T, et al. Randomized, phase II trial comparing carboplatin (C) and tri-weekly paclitaxel (tP) with C and weekly paclitaxel (wP) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl):abstr 19046.
 18. 橋爪敏彦, 小倉高志, 小澤聡子, 山口展弘, 林 美保, 中村万里, 他. 進行非小細胞肺癌に対する Carboplatin + Weekly Paclitaxel 併用化学療法の検討. *癌と化学療法*. 2006;33:471-475.