

ORIGINAL ARTICLE

Cisplatin, vinorelbine 併用療法による術後補助化学療法の日本人における用量漸増試験

船井和仁^{1,2}・望月孝裕¹・靱木 茂¹

Dose Escalation Study of Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin Plus Vinorelbine in Japanese Patients with Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer

Kazuhito Funai^{1,2}; Takahiro Mochizuki¹; Shigeru Momiki¹

¹Division of Thoracic Surgery, Hamamatsu Medical Center, Japan; ²First Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We conducted a dose escalation study to determine the recommended dose of adjuvant chemotherapy with cisplatin (CDDP) plus vinorelbine (VNR) for Japanese patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** CDDP and VNR were given intravenously on days 1 and 8 every 4 weeks, for 4 cycles. The following dose levels for CDDP/VNR (mg/m²) were evaluated: 40/20 (level 1), 40/25 (level 2) and 45/25 (level 3), respectively. Cohorts of 3 patients each were enrolled at each dose level. Escalation to the next dose level was permitted if no dose-limiting toxicities (DLT) were observed. If 1 or 2 patients developed DLT, 3 additional patients were enrolled at that dose level. Dose escalation continued until more than one-third of the 6 patients treated at a given dose developed DLT. The maximum-tolerated dose (MTD) was defined as that dose at which all 3 patients or more than 3 of 6 patients within a cohort developed DLT. The recommended dose (RD) was defined as 1 dose level below the MTD. **Results.** Twelve patients were enrolled in this study. No DLT was experienced at dose levels 1 and 2 of this schedule. Therefore, 3 patients were started at level 3, but all developed DLT. Therefore, the MTD was dose level 3 and the RD was dose level 2. **Conclusion.** The RD for adjuvant chemotherapy with CDDP plus VNR for Japanese patients was CDDP 40 mg/m² plus VNR 25 mg/m² on days 1 and 8, every 4 weeks for 4 cycles.

(JLCC. 2010;50:136-140)

KEY WORDS — Lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Cisplatin, Vinorelbine, Dose escalation

Reprints: Kazuhito Funai, First Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan (e-mail: kfunai@hama-med.ac.jp).

Received December 16, 2009; accepted February 24, 2010.

要旨 — **目的.** 現在最もエビデンスレベルの高い cisplatin (CDDP) + vinorelbine (VNR) による術後補助化学療法の日本人における至適投与量を用量漸増試験により明らかにする. **方法.** CDDP と VNR を day 1, 8 に投与し, 4 週ごとに 4 コース施行した. レベル 1 を CDDP/VNR = 40/20 (mg/m²), レベル 2 を 40/25 (mg/m²), レベル 3 を 45/25 (mg/m²) とし, 各レベル 3 例に投与した. 用量制限毒性 (DLT) の発現がなければ次のレベルに移行した. 3 例中 1~2 例に DLT の発現を認めた場合には 3 例を追加して 6 例で検討し, DLT 発現症例が 6 例中 2

例以下の場合には次のレベルに移行した. 3 例全例に DLT が発現した場合にはその投与レベルを最大耐用量 (MTD) とし, 1 つ下のレベルを推奨用量 (RD) とした.

結果. 12 人が試験に参加した. レベル 1, 2 では DLT の発現がなくレベル 3 に移行した. レベル 3 では 3 例全例に DLT を認めたためレベル 3 を MTD とし, レベル 2 を RD と決定した. **結論.** 日本人における CDDP + VNR による術後補助化学療法の至適投与量は CDDP/VNR = 40/25 (mg/m²) day 1, 8 投与である.

索引用語 — 肺癌, 術後補助化学療法, シスプラチン,

¹県西部浜松医療センター呼吸器外科; ²浜松医科大学第 1 外科.
別刷請求先: 船井和仁, 浜松医科大学第 1 外科, 〒431-3192 静

岡県浜松市東区半田山 1-20-1 (e-mail: kfunai@hama-med.ac.jp).
受付日: 2009 年 12 月 16 日, 採択日: 2010 年 2 月 24 日.

ビノレルビン，用量漸増試験

はじめに

肺癌を根治するために最も有効な治療手段は手術であるが，完全切除された非小細胞肺癌（NSCLC）の5年生存率は40～70%と決して満足のいくものではない。¹ 完全切除された後に再発する症例の多くは遠隔転移によって死亡への道をたどることから，有効な術後補助化学療法により微小転移をコントロールすることが完全切除後の死亡リスクを低下させると考えられてきた。

1995年にcisplatinを含む術後補助化学療法のメタアナリシスによってその有用性が示唆されて以後，² 多数の臨床試験によって完全切除されたNSCLCに対する術後補助化学療法の有効性が示された。International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT) は，cisplatinとetoposideあるいはvinca alkaloidsを組み合わせた術後補助化学療法により5年生存率で4.1%の上乗せ効果があり，死亡リスクが14%低下することを報告した。³ The National Cancer Institute of Canada JBR.10 trial (JBR.10)では術後病期IB，II期に対するcisplatinとvinorelbineを用いた補助化学療法群が手術単独群に比べて15%予後良好であった。⁴ The adjuvant Vinorelbine International Trialist Association (ANITA)では同じくcisplatinとvinorelbineを用いて，5年生存率で5.4%の上乗せ効果を証明した。⁵ これらの結果を受け，わが国の肺癌診療ガイドライン2005年度版では術後補助化学療法はグレードBとして推奨されている。⁶

一方でこれらの海外での第III相試験では頻度は稀ではあるが治療関連死を認めており（IALT：0.8%，JBR.10：0.8%，ANITA：2%），手術単独でも根治する可能性のある完全切除症例を対象にした補助化学療法であるだけに，その安全性を不安視する声も多い。

したがって今回我々は，海外で最もエビデンスレベルの高いcisplatinとvinorelbineを用いた術後補助化学療法の用量漸増試験を行うことで，日本人における至適投与量を決定する研究を計画した。

対象と方法

対象症例は18歳以上の完全切除された病理病期IBからIIIAの非小細胞肺癌で，以下の適格基準を満たす症例とした。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のperformance status (PS)が0または1の症例，骨髄，肝・腎・肺機能が保持されている症例（白血球 \geq 4,000/

μ l，好中球 \geq 2,000/ μ l，ヘモグロビン \geq 10 g/dl，血小板数 \geq 100,000/ μ l，血清クレアチニン \leq 1.5 mg/dl，AST，ALT，総ビリルビン \leq 施設正常値上限の2倍，PaO₂ \geq 70 mmHg），本試験に対して本人から文書による同意が得られた症例。

投与方法はcisplatinとvinorelbineを各々day 1，8に投与し，4週ごとに4コース施行した。Vinorelbineは50 mlの生理食塩液に溶解して5分で点滴静注し，cisplatinは500 mlの生理食塩液に溶解しvinorelbineの投与後に120分間で点滴静注した。前投薬としてdexamethasone (16 mg)とgranisetron (3 mg)を投与した。

投与量レベルは本邦での肺癌に対する添付文書上の投与量（cisplatin：70～90 mg/m²，vinorelbine：20～25 mg/m²）を考慮し，cisplatin：40 mg/m²とvinorelbine：20 mg/m²をレベル1，cisplatin：40 mg/m²とvinorelbine：25 mg/m²をレベル2，cisplatin：45 mg/m²とvinorelbine：25 mg/m²をレベル3とし，各々day 1，8に投与した（Table 1）。投与量レベル1より3例ずつに投与し，用量制限毒性（DLT）の発現がなければ次のレベルに移行した。3例中1～2例にDLTの発現を認めた場合にはさらに3例を追加して6例で検討し，DLT発現症例が2例以下であれば次のレベルに移行した。3例全例にDLTが発現した場合にはその投与レベルを最大耐用量（MTD）とし，1つ下のレベルを推奨用量（RD）として試験を終了することとした。毒性記載規準はCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 3を用いた。

DLTは5日以上持続するGrade 4の白血球減少症または好中球減少症，発熱性好中球減少症，Grade 4の血小板減少症，悪心・嘔吐・食欲不振・全身倦怠感以外のGrade 3の非血液毒性，day 8が1コースあたり3週間以上遅れた場合，2コース目以降が3週間以上遅れた場合とした。また，再発を認めた場合，本人より試験中止の申し入れがあった場合，担当医が治療継続は不相当と認

Table 1. Dose Escalation Schedule

Level	CDDP (mg/m ²)	VNR (mg/m ²)	No. of patients	DLT
1	40	20	6	0
2	40	25	3	0
3	45	25	3	3

CDDP, Cisplatin; VNR, Vinorelbine; DLT, Dose-limiting toxicity.

Table 2. Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Patients	12
Age (years)	
Median	64
Range	42-77
Gender	
Men	9
Women	3
PS (ECOG)	
0	8
1	4
Operation	
Pneumonectomy	1
Bilobectomy	2
Lobectomy	9
Histology	
Adenocarcinoma	8
Squamous cell carcinoma	3
Large cell carcinoma	1
Pathological stage	
IB	5
IIB	2
IIIA	5

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

めた場合を試験中止規準とした。Day 8 投与規準は白血球 $\geq 3,000/\mu\text{l}$, 好中球 $\geq 1,500/\mu\text{l}$, 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$, 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$, 感染を伴う 38°C 以上の発熱がないこと, 悪心・嘔吐・食欲不振・全身倦怠感・脱毛を除く非血液毒性がGrade 2以下であることとし, 投与前までに上記規準の何れか1つでも満たさない場合は回復するまで投与を延期した。新規コース開始規準はPSが0または1, 白血球 $\geq 4,000/\mu\text{l}$, 好中球 $\geq 2,000/\mu\text{l}$, 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$, 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$, AST, ALT, 総ビリルビン \leq 施設正常値上限の2倍, 感染を伴う 38°C 以上の発熱がないこと, 悪心・嘔吐・食欲不振・全身倦怠感・脱毛を除く非血液毒性がGrade 2以下であることとし, 投与前までに上記規準の何れか1つでも満たさない場合は回復するまで投与を延期した。

この試験は県西部浜松医療センターの倫理審査委員会の承認を得ており, 全例から文書による同意を得ている。

結果

2008年6月から2009年5月までに12例が試験にエントリーした。Table 2に患者背景を示した。年齢は42~77歳(中央値64歳)で, 男女比は9:3。ECOGのPSは0が8例, 1が4例で, 病理病期はIBが5例, IIBが2例, IIIAが5例であった。

投与量レベル1では, 3例中1例が骨転移による再発

Table 3. Hematologic Toxicity

Dose level	1	2	3
No. of patients	6	3	3
Neutropenia			
Grade 3/4	3/0	3/0	1/1
Anemia			
Grade 3/4	1/0	2/0	0/0
Thrombocytopenia			
Grade 3/4	0/0	0/0	0/0

Table 4. Nonhematologic Toxicity

Dose level	1	2	3
No. of patients	6	3	3
Anorexia			
Grade 2/3/4	1/0/0	1/0/0	2/0/0
Nausea and vomiting			
Grade 2/3/4	1/0/0	0/0/0	2/0/0
Constipation			
Grade 2/3/4	1/0/0	1/0/0	1/0/0
Mucositis (oral cavity)			
Grade 2/3/4	0/0/0	1/0/0	0/0/0
Infection (pneumonia)			
Grade 2/3/4	0/0/0	0/0/0	0/1/0
Febrile neutropenia			
Grade 3/4	0/0	0/0	1/0
Alopecia			
Grade 1/2	0/0	2/0	0/0

により2コースで試験中止となったため, さらに3例を追加し6例で検討した。腎癌を発症し3コースで試験中止となった症例を1例認めたが, 残りの4例が4コースの治療を完遂したためレベル2に移行した。

レベル2では3例全例が4コースの治療を完遂し, レベル3に移行した。レベル3では3例全例に用量制限毒性[5日以上遷延するGrade 4の好中球減少症, 発熱性好中球減少症, 好中球数が正常なGrade 3の感染(肺炎)]を認めたためレベル3をMTDとし, レベル2(cisplatin: 40 mg/m^2 , vinorelbine: 25 mg/m^2 をday 1, 8に投与)をRDと決定した。

血液毒性はレベル1で3例(50%)にGrade 3の好中球減少を認め, 1例(17%)にGrade 3のヘモグロビン減少を認めた。レベル2では3例全例(100%)にGrade 3の好中球減少が発生し, 2例(67%)にGrade 3のヘモグロビン減少が認められたが, レベル1, 2ともGrade 4の重篤な血液毒性は認められなかった(Table 3)。レベル3ではDLTとなった5日以上遷延するGrade 4の好中球減少症を1例(33%)に認めた。

非血液毒性はレベル1, 2ではGrade 3, 4の重篤なものを認めなかったが, レベル3ではDLTとなった

Grade 3 の肺炎と発熱性好中球減少を認めた (Table 4).

考 察

非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法は 1995 年に cisplatin を含むレジメンのメタアナリシスによって有効性が示唆されて以来、多数の第 III 相試験によって有効性が証明されてきた。2004 年には IALT で初めて術後補助化学療法の有効性が統計学的な有意差をもって示され、その後の JBR.10, ANITA の結果から cisplatin と vinorelbine の組み合わせが最もエビデンスレベルの高いレジメンとされている。一方日本国内においては、経口薬である uracil/tegafur が I 期肺腺癌に対して強力なエビデンスを持っていることもあり、⁷⁸ cisplatin と vinorelbine を用いた術後補助化学療法の忍容性、安全性に関する報告は少ない。⁹ そこで今回我々は世界的に最も有効性が示されている cisplatin と vinorelbine による術後補助化学療法について、用量漸増試験として日本人の至適投与量を検討する試験を行った。

海外の第 III 相試験では JBR.10 と ANITA で cisplatin と vinorelbine のレジメンが用いられている。JBR.10 は cisplatin を day 1, 8 に 50 mg/m² ずつ分割投与し、ANITA では day 1 に一括投与 (100 mg/m²) された。両試験とも術後補助化学療法群で有意な生存率の延長を認めたと、有害事象の発生率は ANITA の方が多く、治療関連死も ANITA (2%) が JBR.10 (0.8%) を上回った。また両試験とも vinorelbine は 16 週間連続投与が計画されたが、実際の 4 コース治療完遂率は約 50% にとどまり vinorelbine のコンプライアンスも低かった (JBR.10 : 48%, ANITA : 50%)。したがって我々は JBR.10 に習い cisplatin を day 1, 8 に分割して投与して 4 週ごとに 4 コース繰り返す方法を選択した。また vinorelbine の投与量については JBR.10 と ANITA の両試験とも vinorelbine のコンプライアンスが 50% に過ぎなかったことから最初から 1 コースあたり 2 回 (day 1, 8) の投与とした。

Starting dose を本邦での肺癌に対する添付文書上の投与量 (cisplatin : 70~90 mg/m², vinorelbine : 20~25 mg/m²) 内の cisplatin : 40 mg/m² を day 1, 8 に投与、vinorelbine : 20 mg/m² に設定することで有効量となるようにし、コース途中での減量によって総投与量が減少し有効性が損なわれることを防ぐために 4 コースを通じて DLT を判定する形式とした。生命に危険を及ぼす毒性を出さないために、DLT が発現した症例は試験を中止することとし減量して試験を継続することを認めなかった。

レベル 3 では 3 例全例に DLT の発現が認められたためレベル 3 が MTD となり、RD はレベル 2 となったが、レベル 2 の投与量 (cisplatin : 40 mg/m², vinorelbine :

25 mg/m² を day 1, 8 に投与) は一般的に本邦で進行再発非小細胞肺癌に用いられている cisplatin + vinorelbine レジメンの予定投与量 (cisplatin : 80 mg/m²/cycle, vinorelbine : 50 mg/m²/cycle) と同量であり、¹⁰ 妥当な結果であると言える。また、RD での 4 コース終了時の cisplatin 累積投与量は 320 mg/m² となり、海外での第 III 相試験のそれを上回っている (JBR.10 : 275 mg/m², ANITA : 304 mg/m²)。海外での試験に比べて cisplatin の予定投与量は少なくとも full dose で投与できる症例が多ければ、結果的に同等量以上の cisplatin が投与できていることになり、¹¹ 効果も同等以上のものが期待できると考えている。

血液毒性については、JBR.10, ANITA とともに Grade 3/4 の好中球減少 (JBR.10 : 73%, ANITA : 85%) が最も多く認められているが、Grade 3/4 のヘモグロビン減少 (JBR.10 : 7%, ANITA : 14%) の頻度は少ない。一方本研究では RD となったレベル 2 で Grade 3 の好中球減少を 3/3 例に、Grade 3 のヘモグロビン減少を 2/3 例に認めている。Grade 4 の血液毒性は認めていないため単純に比較はできないが、海外の報告より高率である。日本人では好中球減少などの血液毒性が欧米人に比べて出やすいとの報告もあり¹² 人種差を見ている可能性もあるが、実地臨床では注意が必要である。今回は安全に対処可能であり、的確な管理を行えば問題はない。またレベル 2 までに逸脱症例となった 2 例は何れも試験中止基準によるものであり、DLT が発現した症例は 1 例もなかったことから RD での治療が安全に行えることを示している。

本邦での術後補助化学療法に広く用いられている uracil/tegafur に II 期以上でのエビデンスがなく、paclitaxel + carboplatin を用いた Strauss らの第 III 相試験が negative study に終わった現状では、¹³ II 期以上の症例には cisplatin を用いた二剤併用療法を行うことがエビデンスに基づいた治療である。今回我々が世界的に最もエビデンスレベルの高いレジメンである cisplatin + vinorelbine の日本人における最大耐用量と推奨用量 (cisplatin : 40 mg/m², vinorelbine : 25 mg/m² を day 1, 8 に投与) を示したことは、今後の非小細胞肺癌術後補助化学療法の実地臨床において非常に重要である。

今後、安全性および効果についてこの推奨用量を用いた第 II 相試験で明らかにする必要がある。

本論文の要旨は第 50 回日本肺癌学会総会 (2009 年 11 月、於東京) において発表した。

REFERENCES

- Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K,

- Tsuchiya R, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*. 2005;50:227-234.
2. 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.
 3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
 4. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
 5. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
 6. 肺癌の術前術後併用療法. 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年度版. 東京: 金原出版; 2005:100-101.
 7. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.
 8. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4999-5006.
 9. Shukuya T, Takahashi T, Tamiya A, Ono A, Igawa S, Tsuya A, et al. Evaluation of the safety and compliance of 3-week cycles of vinorelbine on days 1 and 8 and cisplatin on day 1 as adjuvant chemotherapy in Japanese patients with completely resected pathological stage IB to IIIa non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:158-162.
 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. Funai K, Takamochi K, Itaya T, Mochizuki T, Nakamura T, Toyoda F, et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with gemcitabine and split-dose cisplatin for completely resected non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68:78-83.
 12. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol*. 2009;27:3540-3546.
 13. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.