

ORIGINAL ARTICLE

進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する三次治療以降の ペメトレキセド療法の忍容性の後方視的検討

平井文彦¹・野崎 要¹・大場太郎¹・米谷卓郎¹・山口正史¹・
濱武基陽¹・瀬戸貴司¹・杉尾賢二¹・一瀬幸人¹

A Retrospective Study of Feasibility of Third-line or Higher Chemotherapy Using Pemetrexed in Non-squamous, Non-small Cell Lung Cancer Patients

Fumihiko Hirai¹; Kaname Nosaki¹; Taro Ohba¹; Takuro Kometani¹; Masafumi Yamaguchi¹; Motoharu Hamatake¹; Takashi Seto¹; Kenji Sugio¹; Yukito Ichinose¹

¹Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We evaluated the feasibility of pemetrexed (PEM) treatment for third-line or higher chemotherapy for non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods.** We retrospectively analyzed 25 consecutive patients with advanced non-squamous NSCLC who were treated with PEM as third-line or higher chemotherapy between May 2009 and March 2010. **Results.** Patients composed 15 men and 10 women, with a median age of 67 years (range 51-78 years). The histological subtype was adenocarcinoma in 24 patients and large cell carcinoma in 1 patient. A total of 5 patients had stage IIIB and 20 patients had stage IV disease. The number of prior regimens was 2 in 12 patients, 3 in 4 patients, and 4 or more in 9 patients. The median number of PEM courses was 7. The number of courses was 1 in 3 patients, 2-4 in 7 patients, 5-9 in 7 patients, and 10 or more in 8 patients. Hematological toxicities of grade 3 or more included leukocytopenia in 3 patients (12.0%), neutrocytopenia in 4 patients (16.0%) and anemia in 1 patient (4.0%). Grade 3 non-hematological toxicity included a rash in 2 patients (8.0%), but no other serious adverse events were observed. A partial response (PR) was observed in 1 patient, stable disease (SD) in 18 patients and progressive disease (PD) in 6 patients. The median progression-free survival was 22.0 weeks, and overall survival was 47.8 weeks. **Conclusion.** PEM treatment might be feasible for third-line or higher chemotherapy for NSCLC patients.

(JLCC. 2011;51:227-232)

KEY WORDS — Pemetrexed, Non-squamous, non-small cell lung cancer, Third-line chemotherapy, Fourth-line chemotherapy, Feasibility

Reprints: Kenji Sugio, Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395, Japan (e-mail: sugio.k@nk-cc.go.jp).

Received November 24, 2010; accepted April 22, 2011.

要旨 — **目的.** ペメトレキセド (PEM) の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する保険適応後の投与例において、特に既治療例 (三次治療以降) に対する忍容性の検討を行った。**方法.** PEM 保険適応後の 2009 年 5 月から 2010 年 3 月末までの期間で、進行非扁平上皮非小細胞肺癌症例に対して三次治療以降として PEM を投与した連続 25 症例における、有害事象および治療効果の検討を行った。**結果.** 対象症例は 25 例。男性/女性：15/10、年齢中央値

は 67 歳 (51~78)、IIIB/IV 期：5/20、performance status (PS) は 0/1/2：12/12/1、組織型は腺癌/大細胞癌：24/1 であった。化学療法既施行レジメン数は 2/3/4/5/7 レジメン：12/4/6/2/1、投与コース数は中央値 7 コース (1~19) であり、1 コース/2~4 コース/5~9 コース/10 コース以上：3/7/7/8 (4 例は 2010 年 10 月中旬現在、治療継続中) であった。有害事象について、Grade 3 以上の血液毒性は、白血球減少および好中球減少がそれぞれ 12.0%

¹国立病院機構九州がんセンター呼吸器科。

別刷請求先：杉尾賢二，国立病院機構九州がんセンター呼吸器科，〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目 3-1-1 (e-mail: sugio.k@nk-

cc.go.jp)。

受付日：2010 年 11 月 24 日，採択日：2011 年 4 月 22 日。

と 16.0%, Grade 3 以上のヘモグロビン減少を 4.0% に認めた。Grade 3 以上の非血液毒性は皮疹を 8.0% 認めたが、その他の重篤な非血液毒性は認めなかった。効果は partial response/stable disease/progressive disease : 1/18/6 であり、無増悪生存期間中央値は 22.0 週であり、生存期間中央値は 47.8 週であった。また、治療関連死は認

めていない。**結論**。PEM 療法は非扁平上皮非小細胞肺癌に対する三次治療以降の既治療症例に対しても忍容可能性があると考えられた。

索引用語——ベメトレキセド、非扁平上皮非小細胞肺癌、三次治療、四次治療、忍容性

はじめに

ベメトレキセド (pemetrexed, PEM) は、チミジル三リン酸の *de novo* 合成に関与するチミジル酸シンターゼ、DNA 合成に必要な活性型葉酸の還元に関与するジヒドロ葉酸レダクターゼ、プリン合成に関与するグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼなど複数の葉酸代謝酵素を阻害することにより、プリンおよびピリミジン・ヌクレオチドの *de novo* 合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する代謝拮抗薬である。¹

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) に対する標準的二次治療であるプラチナ製剤併用療法施行後に、再発・再燃を認めた NSCLC に対する二次治療としてドセタキセル (docetaxel, DTX) 療法と PEM 療法を比較する第 III 相試験が行われた。² 主観察項目を生存期間延長効果、副次観察項目を有害事象発現率とする非劣性試験であり、PEM 療法と DTX 療法の奏効率、生存期間 (overall survival, OS) 中央値、1 年生存率はそれぞれ、9.1% 対 8.8%、8.3 ヶ月対 7.9 ヶ月、29.7% 対 29.7% と OS 延長効果の非劣性は証明されなかった。しかし、副次観察項目である有害事象では重篤な骨髄抑制などの発現率は PEM 療法で軽度であった。以上の結果より、PEM 療法が標準的二次治療のひとつと考えられた。

従来 NSCLC に対する化学療法においては組織型で生存期間に大きな差は認めていなかったが、第 III 相試験のサブセット解析において、PEM の有用性は非扁平上皮癌においてのみ証明され、²⁴ PEM は非扁平上皮 NSCLC に有用な薬剤と認識された。

2009 年 5 月に非扁平上皮 NSCLC に対して PEM が保険適応となり、二次治療以上の既治療症例に対しても新たな治療選択肢が得られることとなった。NSCLC に対する三次治療として国内の肺癌診療ガイドラインで推奨される標準治療はないとされているが、実臨床において Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 良好症例に対しては、三次および四次治療以降の症例であっても化学療法の施行が検討されることもある。このような症例に対する PEM 単剤療法導入の忍容性を検討することは必要と考えられる。

今回、非扁平上皮 NSCLC に対して PEM 単剤療法を行った症例の中で、三次治療以降の化学療法として PEM 単剤療法を施行した症例に対する忍容性を後方視的に検討した。

対象と方法

PEM 保険適応後の 2009 年 5 月から 2010 年 3 月末までの期間で、当科で進行非扁平上皮 NSCLC 症例に対して三次治療以降として PEM 単剤投与を行った連続 25 例を対象とし、既化学療法施行数、PEM 投与コース数、有害事象および腫瘍縮小効果について後方視的検討を行った。

PEM 単剤療法は 21 日を 1 コースとして、各コースの 1 日目に PEM (500 mg/m²) を 10 分間で点滴静脈内投与した。PEM による有害事象軽減のため投与 7 日前より葉酸と vitamin B12 を補充した。^{5,6}

有害事象は National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version 3.0 を用いて評価を行った。治療効果判定には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0 を用い、生存曲線に関しては Kaplan-Meier 法を用いて解析した。対象とした症例すべて、当院規定の包括同意書「診療に伴う発生した試料および情報の医学研究への活用に関するお願い」により文書で同意が得られた症例である。

結果

1. 患者背景

全 25 例の背景因子を Table 1 に記した。性別は男性 15 例、女性 10 例であった。ECOG PS は 0 が 12 例、1 が 12 例、2 が 1 例であった。組織型は腺癌が 24 例、大細胞癌が 1 例であった。三次治療として PEM 単剤療法が施行された症例が 12 例、四次治療以降として施行された症例が 13 例であった。全症例臓器機能は保たれており、既治療として全例プラチナ製剤併用療法が施行されていた。

2. 有害事象

有害事象に関しては血液毒性を Table 2 に、非血液毒性を Table 3 に記した。

Table 1. Patient Characteristics

Clinical feature		No. of patients with third-line (n = 12)	No. of patients with fourth-line or more (n = 13)	Total (n = 25)
Gender				
	men	7	8	15
	women	5	5	10
Age				
	median	67	64	67
	range	54-73	51-74	51-78
ECOG performance status				
	0	7	5	12
	1	4	8	12
	2	1	0	1
Histology				
	adenocarcinoma	12	12	24
	large cell carcinoma	0	1	1
Stage				
	IIIB	3	2	5
	IV	9	11	20
Number of prior chemotherapy courses				
	2	12	0	12
	3	0	4	4
	4	0	6	6
	5	0	2	2
	7	0	1	1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2. Hematologic Toxicity

	No. of patients with third-line pemetrexed treatment (n = 12)					No. of patients with fourth-line or more pemetrexed treatment (n = 13)					Phase II Japanese study (n = 114) ⁵
	G1	G2	G3	G4	G3/4 (%)	G1	G2	G3	G4	G3/4 (%)	G3/4 (%)
Leukocytes	1	1	0	1	12.0	1	1	2	0	15.4	14.0
Neutrophils	1	1	0	1	16.0	1	0	2	1	23.1	20.2
Hemoglobin	3	1	0	1	4.0	3	2	0	0	0.0	9.0
Platelets	1	0	0	1	4.0	3	0	0	0	0.0	0.0

血液毒性に関しては、Grade 3以上の白血球減少、好中球減少がそれぞれ3例(12.0%)と4例(16.0%)であり、Grade 3以上のヘモグロビン減少・血小板減少はともに1例(4.0%)であった。また、四次治療以上の症例(四次/五次/六次/八次治療:4/6/2/1の計13症例)においてはGrade 3以上の白血球減少、好中球減少はそれぞれ2例(15.4%)と3例(23.1%)であり、Grade 3以上のヘモグロビン減少・血小板減少は認めなかった。白血球減少、好中球減少は、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)の使用なく全例回復した。

また、非血液毒性に関してはGrade 3の皮膚障害(皮膚発疹/掻痒)を2例(8.0%)認めた。皮膚障害(皮膚発疹/掻痒)を呈した症例についてはPEM投与前日よりデキサメタゾン8mg内服を3日間投与することにより、す

べての症例で次コースでは皮膚障害の発現を認めておらず、十分に対応可能な有害事象の範囲であると考えられた。また、発熱性好中球減少症は認めなかった。ただし、三次治療としてPEM単剤療法を施行したPS2の1症例は1コース目のday7に播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation, DIC)を認め、化学療法を中止するとともにDICに対する治療を要し、回復した。

3. 効果

今回検討した25症例において1コース施行症例は3例、2~4コース施行症例は7例、5~9コース施行症例は7例、10コース以上継続投与した症例は8例であり、これらのうち4症例は2010年10月中旬現在治療継続中であり(Table 4)、治療中止症例は全例、病状の再燃・増悪

Table 3. Non-hematologic Toxicity

	No. of patients with third-line pemetrexed treatment (n = 12)					No. of patients with fourth-line or more pemetrexed treatment (n = 13)					Phase II Japanese study (n = 114) ⁵
	G1	G2	G3	G4	G3/4 (%)	G1	G2	G3	G4	G3/4 (%)	G3/4/5 (%)
Fatigue	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0
Anorexia	2	0	0	1	4.0	2	1	0	0	0	0
Vomiting	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.9
Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.9
Rash	1	0	2	0	8.0	1	1	0	0	0	2.6
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.6*
AST	1	1	0	0	0	3	0	0	0	0	7.9
ALT	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	16.7
Creatinine	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4

*One patient died of drug-induced pneumonitis, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

Table 4. Number of Courses Given

No. of course	No. of patients with third-line (n = 12)	No. of patients with fourth-line or more (n = 13)	Total (n = 25)
1	1	2	3
2-4	2	5	7
5-9	4	3	7
≥10	5	3	8

Table 5. Treatment Responses

Response	No. of patients with third-line (n = 12)	No. of patients with fourth-line or more (n = 13)	Total (n = 25)
CR	0	0	0
PR	1	0	1
SD	9	9	18
PD	2	4	6

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease.

によるものであった。25症例における PEM 単剤療法の腫瘍縮小効果は、三次治療症例で partial response (PR) が1例, stable disease (SD) が9例, progressive disease (PD) が2例であり、四次治療以上の既治療症例では SD が9例, PD が4例あった (Table 5)。25症例の PEM 単剤療法開始後の OS 中央値は 47.8 週であり、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) 中央値は 22.0 週であった (Figure 1a, 1b)。PEM 単剤療法開始後の平均観察期間は 253 日 (37~446 日) であった。

考 察

epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性、または不明の NSCLC に対する一次標準治療は新規抗がん剤を用いたプラチナ製剤併用療法と考えられる。^{7,8} また、その際の二次治療は、DTX が標準治療とされていた。⁹

近年、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC においては海外および国内を含む 3 つの第 III 相臨床試験の結果で、一次治療における gefitinib 療法がプラチナ製剤併用療法と比較して有意に PFS を延長することが証明された。¹⁰⁻¹² ただし、OS に関しては有意差が認められず、

EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC に対して一次治療として gefitinib の使用は考慮されるが、現時点において、二次・三次治療として gefitinib を使用する際と比較して有意に優れているとは言えない。

三次治療以降の化学療法に関しては、海外の第 III 相比較試験で、二次治療以降の再発・再燃 NSCLC に対して erlotinib がプラセボと比較し、PFS および OS を有意に延長することが報告されている。¹³ しかし、DTX および PEM を含む殺細胞性抗がん剤に関して三次治療以降の治療としての報告は少ない。PEM の安全性を検討した国内における第 II 相試験⁵ には、三次治療が含まれているが、四次治療以降の既治療歴を有する非扁平上皮 NSCLC に関する安全性・忍容性は十分に検討されていない。

実臨床の場合において、PEM 単剤療法は有害事象の発現が軽微であることより、三次治療以上の既治療例に対してもその適応が検討されるところである。少数ではあるが四次治療として PEM 単剤療法が 13 例含まれる本検討では、有害事象として Grade 3 以上の白血球減少、好中球減少はそれぞれ 12.0% と 16.0% であった。四次治療以

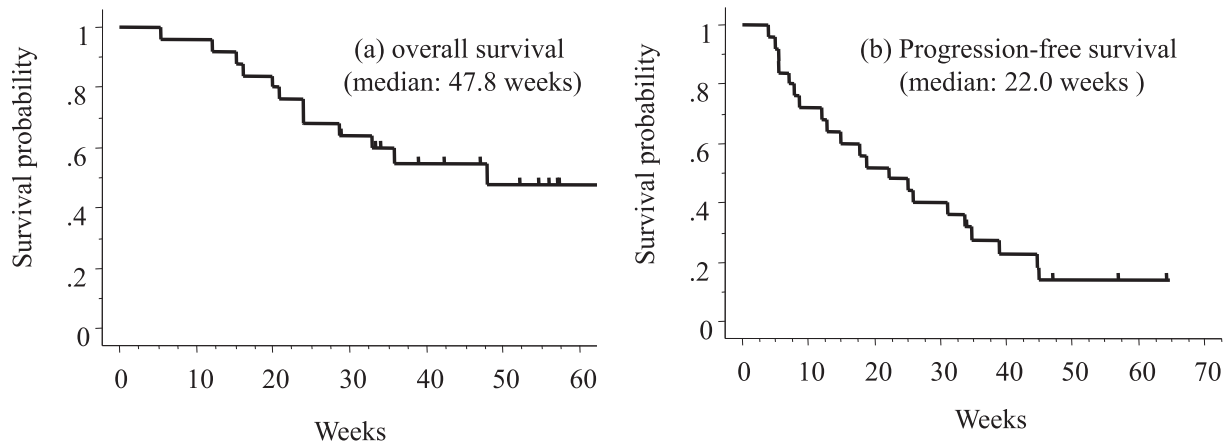


Figure 1. Kaplan-Meier curve showing (a) overall survival and (b) progression-free survival for patients who received third line or higher of pemetrexed treatment (n = 25).

降の症例 (n = 13) では白血球減少, 好中球減少をそれぞれ 2 例 (15.4%), 3 例 (23.1%) 認めた。化学療法歴 (1 または 2 レジメン) を有する症例に対する PEM 単剤投与の国内第 II 相試験⁵において, Grade 3 以上の白血球減少および好中球減少をそれぞれ 14.0% と 20.2% 認めた。本検討は症例数が少ないことと, 後方視的解析であるため比較することはできず, 今後のさらなる検討は必要であるが, 四次治療以上の治療歴を有する症例に対しても, 忍容可能な血液毒性である可能性が示唆される結果であった。

一方, 国内第 II 相試験⁵においては Grade 3 以上の AST, ALT 上昇をそれぞれ 7.9%, 16.7% に認め, Grade 3 以上の肺炎を 2.6% 認めたが, 今回の検討では Grade 3 以上の AST, ALT 上昇, 肺炎は認めなかった。

1 コース目の投与後 (day 7) に DIC を認めた症例は, 唯一 PS 2 で三次治療症例であった。原疾患の増悪も認めていたため, 抗がん剤による有害事象とは断定できないが, 他の抗がん剤と同様に PS 2 症例への適応は慎重に判断すべきである。

二次または三次治療として PEM 単剤療法が行われた国内第 II 相試験において,⁵ PEM (500 mg/m²) 投与群 108 例の PFS 中央値は 3.0 ヶ月であった。三次以上の治療を行った 43 例の後方視的検討では, 三次治療および四次治療の奏効率はそれぞれ 2.0%, 0% という報告もされており, 治療が進むにつれて奏効は期待されにくくなる。¹⁴ 本検討では PEM 単剤の奏効率は三次治療, 四次治療以降でそれぞれ 8.3% と 0% であった。ただし, SD 症例は三次治療と四次治療以降でそれぞれ 75.0% と 69.0% と良好な傾向であった。症例数が少なく断定的なことは述べることはできないが, PEM 単剤療法は SD を含む病勢コントロールは良い傾向にあった。本検討で

は四次治療以降の症例 (n = 13) も含み, PFS 中央値は 22.0 週, PEM 療法開始後の生存期間中央値は 47.8 週であった。ただし, この検討は実臨床で行った少数での検討であり, 三次治療以降の PEM 単剤療法の効果については今後も慎重な検討が必要と考えられる。

結 語

今回の検討において, PS 良好症例 (PS : 0~1) であれば既治療数に関わらず, PEM 単剤投与の有害事象発現率は許容範囲内であり, 三次治療以上の既治療症例に対しても PEM 単剤療法の忍容可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反 : 瀬戸貴司 [講演料] 日本イーライリリー (株), 杉尾賢二 [委受託研究 (治験等)] 日本イーライリリー (株)

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed

- plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-1440.
5. 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.
 6. Worzalla JF, Shih C, Schultz RM. Role of folic acid in modulating the toxicity and efficacy of the multitargeted antifolate, LY231514. *Anticancer Res*. 1998;18:3235-3239.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
 11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
 12. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Hasegawa H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
 13. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*. 2008;26:2350-2357.
 14. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.