

## ORIGINAL ARTICLE

進行期非扁平上皮非小細胞肺癌に対する初回治療での  
cisplatin + pemetrexed 使用症例の臨床的検討

乾 俊哉<sup>1</sup>・横山琢磨<sup>1</sup>・高田佐織<sup>1</sup>・平田 彩<sup>1</sup>・西沢知剛<sup>1</sup>・  
肥留川一郎<sup>1</sup>・和田裕雄<sup>1</sup>・石井晴之<sup>1</sup>・滝澤 始<sup>1</sup>・後藤 元<sup>1</sup>

## A Retrospective Study of Combination Chemotherapy with Cisplatin Plus Pemetrexed as a First-line Therapy for Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer

Toshiya Inui<sup>1</sup>; Takuma Yokoyama<sup>1</sup>; Saori Takata<sup>1</sup>; Aya Hirata<sup>1</sup>; Tomotaka Nishizawa<sup>1</sup>;  
Ichiro Hirukawa<sup>1</sup>; Hiroo Wada<sup>1</sup>; Haruyuki Ishii<sup>1</sup>; Hajime Takizawa<sup>1</sup>; Hajime Goto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The objective of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of cisplatin plus pemetrexed as a first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** A total of 41 patients (31 males and 10 females) with advanced non-squamous NSCLC who received cisplatin plus pemetrexed as first-line therapy at our department were analyzed retrospectively. **Results.** The median patient age was 66 (range, 44-78) years. Thirty-nine patients had adenocarcinoma and two had non-squamous NSCLC. Grade 3/4 toxicities included leukopenia (12.2%), neutropenia (34.1%), anemia (7.3%), thrombocytopenia (4.9%), hyponatremia (24.4%), anorexia (22.0%), nausea (9.8%) and vomiting (2.4%). The response rate was 35.3%, and the disease-control rate was 76.5%. The median progression-free survival time was 5.2 months, and the median survival time was 22.1 months. **Conclusions.** The efficacy of cisplatin plus pemetrexed therapy observed in this study is comparable to that reported in large clinical trials. Because digestive symptoms were frequently observed in the patients in our series, providing management for nausea is important in such patients. Hyponatremia was also a frequent complication in our study population.

(JJLC. 2014;54:128-134)

**KEY WORDS** — Retrospective study, Non-squamous non-small cell lung cancer, Cisplatin (CDDP), Pemetrexed (PEM), Hyponatremia

Reprints: Toshiya Inui, Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka City, Tokyo 181-8611, Japan (e-mail: raicho\_seven@yahoo.co.jp).

Received August 12, 2013; accepted June 8, 2014.

**要旨** — **目的.** 未治療非小細胞肺癌に対する cisplatin (CDDP) + pemetrexed (PEM) 併用療法の効果と忍容性を検討した. **方法.** 当科で CDDP + PEM 併用療法を行った未治療非扁平上皮非小細胞肺癌 41 例 (男性 31 例, 女性 10 例) を対象に後方視的検討を行った. **結果.** 年齢中央値は 66 歳 (44~78 歳). 組織型は腺癌 39 例, 非扁平上皮非小細胞癌 2 例. Grade 3/4 の有害事象は白血球減少 12.2%, 好中球減少 34.1%, 貧血 7.3%, 血小板減少 4.9%, 低ナトリウム血症 24.4%,

食思不振 22.0%, 嘔気 9.8%, 嘔吐 2.4% であった. 治療効果は奏効率が 35.3%, 病勢制御率が 76.5% であり, median progression-free survival は 5.2 カ月, median survival time は 22.1 カ月であった. **結論.** CDDP + PEM 併用療法について, 本結果は大規模臨床試験と同等の治療効果を認めた. しかし消化器毒性が多く, 嘔気の管理が重要と思われた. また, 低ナトリウム血症が多かった.

**索引用語** — 後方視的検討, 非扁平上皮非小細胞肺癌,

<sup>1</sup>杏林大学医学部附属病院呼吸器内科.

別刷請求先: 乾 俊哉, 杏林大学医学部附属病院呼吸器内科,  
〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2 (e-mail: raicho\_seven@

yahoo.co.jp).

受付日: 2013 年 8 月 12 日, 採択日: 2014 年 6 月 8 日.

Cisplatin (CDDP), Pemetrexed (PEM), 低ナトリウム血症

## はじめに

Pemetrexed (PEM) は複数の酵素活性阻害作用を有する葉酸代謝拮抗剤であり、葉酸とビタミン B<sub>12</sub> を補うことで有害事象を軽減して使用される殺細胞性抗癌剤である。本邦では 2009 年 5 月より、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応拡大された。Scagliotti ら<sup>1</sup> は未治療切除不能非小細胞肺癌を対象に、cisplatin (CDDP) + gemcitabine (GEM) 併用療法に対する CDDP + PEM 併用療法の第 III 相比較試験を行い、primary endpoint である overall survival (OS) において非劣性を証明した。さらに組織型別のサブセット解析では、非扁平上皮非小細胞肺癌において CDDP + PEM 群は有意な OS の延長を示した (11.8 ヶ月 vs 10.4 ヶ月; hazard ratio (HR) = 0.81, 95% confidence interval (CI) : 0.70~0.94; p = 0.005)。一方、悪心・脱水・疲労が CDDP + PEM 群で多かったものの、血液毒性は CDDP + PEM 群で明らかに低いことが示された。本邦の日常診療においても、CDDP + PEM 併用療法は非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、高いエビデンスレベルのもと、初回治療の 1 つとして広く認められている。しかし、Scagliotti ら<sup>1</sup> の試験に我が国は参加しておらず、日本人のエビデンスは Kawano ら<sup>2</sup> の第 II 相試験のみと乏しい。そこで我々は当科における初回化学療法として CDDP + PEM 併用療法を使用した非扁平上皮非小細胞肺癌患者 41 例について、実地医療における効果と忍容性を後方視的に評価した。

## 対象と方法

2009 年 9 月～2011 年 10 月に病理学的に非扁平上皮非小細胞肺癌と診断された患者のうち、当科で初回治療として CDDP + PEM 併用療法で治療した 41 例を対象とした。CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>) および PEM (500 mg/m<sup>2</sup>) をともに day 1 に投与した。支持療法は、制吐目的として、アプレピタント (day 1 に 125 mg, day 2・3 に 80 mg), グラニセトロン塩酸塩 (day 1～3), デキサメタゾン (day 0 に 8 mg を内服, day 1 に 13.2 mg, day 2・3 に 6.6 mg を点滴静注) を投与し、利尿目的として、day 1 に 20% マンニトールを 200 ml 投与した。電解質輸液は、day 1 に 3550 ml, day 2・3 に 1700 ml を行った。また PEM による有害事象軽減のため化学療法施行 7 日前より葉酸 (0.5 mg/day) を連日投与し、ビタミン B<sub>12</sub> (1 mg/day) を 9 週毎に補充した。Progression-free survival (PFS) と time to treatment failure (TTF), OS は Kaplan-Meier

法を用いて算出した。起点は全て、CDDP + PEM 併用療法施行開始日とした。PFS は progressive disease (PD) と判定した増悪確認日、もしくは死亡診断日をイベント発生日とし、無増悪確認日を打ち切り日とした。TTF は PD と判定した増悪確認日、有害事象や患者の意思などによる治療の中止日、もしくは死亡診断日をイベント発生日とし、無増悪確認日を打ち切り日とした。OS は死亡診断日までを算定した。終点は全て、2011 年 10 月 31 日とした。腫瘍縮小効果の判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1) を用いて判定した。判定は CDDP + PEM 併用療法施行中は 1～2 サイクル毎に computed tomography (CT) にて行い、同治療終了後は、3～4 週毎に X 線を撮像し、増悪や遠隔転移が疑われた際は適宜、CT や magnetic resonance imaging (MRI)、骨シンチグラムにて評価した。有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 を用いて、投与 day 1 から次サイクル開始までの期間内で最も Grade の高いものを記載した。

## 結 果

### 1. 患者背景

全 41 例の背景因子を Table 1 に示す。年齢中央値は、66 歳 (44～78 歳) であった。性別は、男性 31 例、女性 10 例であった。Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) は 0 が 10 例、1 が 26 例、2 が 5 例であった。組織型は腺癌 39 例と非扁平上皮非小細胞癌 2 例であった。喫煙者は 34 例、非喫煙者は 7 例であった。また epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異は 6 例であり、そのうち exon 19/21 が 3 例、minor mutation が 3 例であった。Wild type は 21 例、不明が 14 例であった。診断時に脳転移が認められた患者は 10 例であった。臨床病期は、Union for International Cancer Control の 7th edition TNM staging system for lung cancer に基づき、IIIB 期が 8 例、IV 期が 33 例であった。41 例のうち維持療法に移行した患者は 3 例であった。

### 2. 有害事象

今回検討した 41 例における有害事象について、血液毒性を Table 2 に、非血液毒性を Table 3 に示す。Grade 3/4 の血液毒性は、白血球減少 5 例 (12.2%), 好中球減少 14 例 (34.1%), 貧血 3 例 (7.3%), 血小板減少 2 例 (4.9%) であった。Grade 3/4 の非血液毒性は、低ナトリウム血症 10 例 (24.4%), 高カリウム血症 2 例 (4.9%), 吃逆 1

例 (2.4%), 食思不振 9 例 (22.0%), 嘔気 4 例 (9.8%), 嘔吐 1 例 (2.4%), 下痢 1 例 (2.4%) であった。また, 発熱性好中球減少, 治療関連死は認めなかった。

### 3. 治療効果

対象 41 例における治療効果を Table 4 に示す。4 サイクル以上施行したのは 41 例中 25 例 (61.0%) であり, 投与サイクル数は, 中央値 4 (1~6) であった。腫瘍縮小効果は, partial response (PR) 12 例, stable disease (SD) 14 例, PD 8 例, not evaluable (NE) 7 例であり, 奏効率 35.3% (12/34), 病勢制御率 76.5% (26/34) であった。Median PFS は 5.2 ヶ月, median TTF は 4.9 ヶ月, median survival time (MST) は 22.1 ヶ月であった (Figure

1, 2)。PS 2 の症例は 5 例含まれているが, これらについては median PFS が 1.3 ヶ月, MST が 3.8 ヶ月であった。解析終了の時点で 1 次治療継続中であった患者を除いた 34 例のうち, 2 次治療に移行できた患者は 31 例 (91.2%) であった。2 次治療の内容は, carboplatin (CBDCA) + weekly paclitaxel (PTX) が 14 例, docetaxel (DTX) が 4 例, CDDP + PEM が 3 例, CBDCA + PTX + bevacizumab (Bev) が 3 例, gefitinib が 2 例, CBDCA + PEM が 2 例, CDDP + vinorelbine (VNR) が 2 例, CBDCA + irinotecan が 1 例であった (Table 5)。

## 考 察

CDDP + PEM 併用療法は非扁平上皮非小細胞肺癌に対して, 効果と忍容性が証明され, 初回化学療法の代表的なレジメンの 1 つである。本検討での median PFS は 5.2 ヶ月, MST は 22.1 ヶ月であった。これまでのアジア人の成績は, Scagliotti ら<sup>1</sup>の第 III 相試験における東アジア人の非扁平上皮非小細胞肺癌のサブセット解析<sup>3</sup>では median PFS が 6.4 ヶ月, MST が 21.2 ヶ月, 日本人を対象とした Kawano ら<sup>2</sup>の第 II 相試験では median PFS が 4.3 ヶ月, MST が 22.2 ヶ月となっており, 本検討はこれらと比べてほぼ同等の成績であった。Scagliotti ら<sup>1</sup>の第 III 相試験において, 全患者の median PFS は 5.3 ヶ月であり, 東アジア人の 6.4 ヶ月とほぼ同等であったにも関わらず, MST は 11.0 ヶ月と東アジア人の 22.1 ヶ月と比べて劣っていた。この理由の 1 つとして, 東アジア人は全患者と比べ, 後治療の EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) の導入率が高かったことが挙げられている (61.7% vs 27.5%)。<sup>3</sup> Kawano ら<sup>2</sup>の試験では, EGFR active mutation の患者は 9 例 (18%) であり, その 9 例は 2 次治療に EGFR-TKI が導入された。このうち 6 例で奏効を認め, MST は良好な傾向を認めている (not reached)。しかし, 本検討にて EGFR-TKI で治療を行ったのは 1 例のみで, その OS は 6.6 ヶ月であった。一方, 本検討の 2 次治療への移行率は 91.2% であり, これは Scagliotti ら<sup>1</sup>の試験の 52.6%, 同試験の東アジア人でのサブセット解析<sup>3</sup>の 74.5% と比べて良好であった。

また, これら 2 つの前向き試験と異なり, 本検討では

**Table 1.** Patient Characteristics

Clinical feature	No. of patients
Age	
mean (range)	66 (44-78)
≥70	15
<70	26
Gender	
male	31
female	10
Performance status	
0	10
1	26
2	5
Histology	
adenocarcinoma	39
non-squamous NSCLC	2
Smoking	
former/current smoker	34
never smoker	7
EGFR gene mutation	
positive (exon 19/21, minor)	6 (3, 3)
wild type	21
unknown	14
Brain metastasis at diagnosis	
presence	10
absence	31
Stage	
IIIB	8
IV	33

**Table 2.** Hematologic Toxicities

	No. of patients				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3/4 (%)
Leukopenia	4	15	5	0	5 (12.2)
Neutropenia	10	6	13	1	14 (34.1)
Anemia	6	6	3	0	3 (7.3)
Thrombocytopenia	11	2	2	0	2 (4.9)

**Table 3.** Non-hematological Toxicities

	No. of patients				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3/4 (%)
Hypoalbuminemia	17	10	0	0	0 (0)
T-bil	2	0	0	0	0 (0)
AST	4	0	0	0	0 (0)
ALT	10	0	0	0	0 (0)
Renal toxicity	13	1	0	0	0 (0)
Hyponatremia	19	-	10	0	10 (24.4)
Hyperkalemia	11	4	2	0	2 (4.9)
Stomatitis	1	0	0	0	0 (0)
Hiccup	2	8	1	0	1 (2.4)
Anorexia	18	13	9	0	9 (22.0)
Nausea	15	12	4	0	4 (9.8)
Vomiting	7	3	1	0	1 (2.4)
Dysgeusia	5	5	0	0	0 (0)
Diarrhea	5	1	0	1	1 (2.4)
Constipation	21	8	0	0	0 (0)
Fatigue	18	6	0	0	0 (0)
Edema	9	2	0	0	0 (0)
Weight loss	4	0	0	0	0 (0)
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0 (0)

**Table 4.** Treatment Response

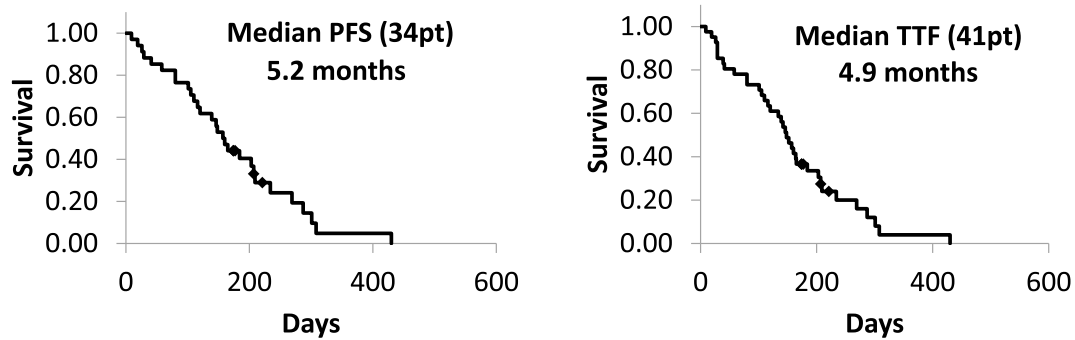
No. of course	median (range)	4 (1-6)
	≥4	25
Response	<4	16
	PR	12
	SD	14
	PD	8
	NE	7
Response rate	12/34	35.3%
Disease control rate	26/34	76.5%

PS 2 の症例が 5 例含まれていたが、この群では median PFS が 1.3 ヶ月、MST が 3.8 ヶ月と、どちらも PS 0/1 と比べて明らかに予後が不良であった。これまでも PS 2 の非小細胞肺癌に対するプラチナ併用療法については、制吐剤などの開発に伴い試みられてきたが、良好な結果は得られていない。<sup>4</sup> Langer ら<sup>5</sup> は、ECOG 1594 試験で比較された 4 つのプラチナ併用療法のうち、PS 2 の非小細胞肺癌患者に対して比較的治療成績が良好であった CDDP + GEM と、毒性が軽微であった CBDCA + PTX の 2 つのプラチナ併用療法で、PS 2 の非小細胞肺癌に対する比較第 II 相試験を行い、忍容性は認めるものの、両治療群の MST は約 6 ヶ月、1 年生存率は 30% 未満であり、過去の ECOG で行われた PS 0/1 の非小細胞肺癌に対するプラチナ併用療法の試験と比べて明らかに劣っていたことを報告している。また Morabito ら<sup>6</sup> は

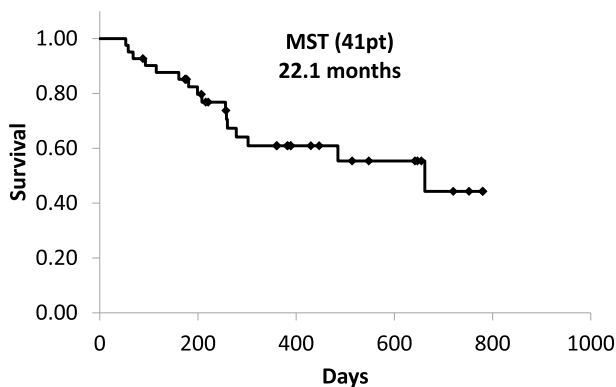
PS 2 の非小細胞肺癌患者に対して CDDP + GEM 併用療法と GEM 単剤療法の比較第 III 相試験を行い、併用療法が有意に生存率を延長したことを示したが、やはり MST は 5.9 ヶ月と満足いく結果ではなかった。各種ガイドライン<sup>7,8</sup>で示されているように、PS 2 の非小細胞肺癌患者に対するプラチナ併用療法の有効性は散在するものの、いずれもエビデンスは少数のデータであり、そのほとんどが CBDCA 併用レジメン、もしくは通常より減量した用量が用いられている。PS 0/1 の非扁平上皮非小細胞肺癌に対して忍容性も高く、CDDP + GEM よりも有効性が示された CDDP + PEM であっても、PS 2 の患者に対しては十分かつ慎重なエビデンスの構築が必要と考えられる。

有害事象は、Grade 3 以上の血液毒性は貧血 (7.3%)、血小板減少 (4.9%) よりも、好中球減少 (34.1%) が多く、これまでの報告<sup>1,2</sup>と同様の傾向を認めた。Kawano ら<sup>2</sup>も Grade 3 以上の好中球減少は 16% と報告しているが、Scagliotti ら<sup>1</sup>の第 III 相試験のサブセット解析<sup>3</sup>では、東アジア人は 27.7% と報告している (全患者では 15.1%)。また本検討において、75 歳以上の患者全 4 例のうち 1 例 (25%) に、PS 2 の患者全 5 例のうち 2 例 (40%) に Grade 3 以上の好中球減少を認め、PS 2 でやや頻度が高い傾向であった。

非血液毒性では消化器毒性と低ナトリウム血症が多い傾向にあった。消化器毒性のうち、全 Grade で食思不振 40 例 (97.6%)、嘔気 31 例 (75.6%)、嘔吐 11 例 (26.8%)



**Figure 1.** Progression-free survival (PFS) and time to treatment failure (TTF) in all patients. PFS: Median: 5.2 months. The PFS was measured from the date of initiation of treatment to the date of progression, as determined according to the RECIST 1.1 criteria, or death. TTF: Median: 4.9 months. The TTF was measured from the date of initiation of treatment to the date of progression, as determined according to the RECIST 1.1 criteria, death or the date of discontinuation of treatment.



**Figure 2.** Overall survival (OS) in all patients. OS: Median: 22.1 months. The OS was measured from the date of initiation of treatment to the date of death.

を認め、2つの前向き試験<sup>1,2</sup>と同等の頻度であったが、Grade 3の食思不振は9例(22.0%)と多い傾向にあった。この9例のうち4例はPS 2であった。PS 2の非小細胞肺癌を対象としたCDDP併用療法の試験では、Grade 3以上の消化器毒性を高頻度に認めた報告があり、<sup>5</sup> 毒性の面からもPS 2の非小細胞肺癌に対するCDDP併用療法は慎重に行うべきである。また、この9例のうち4例は化学療法day 2以降に嘔気を伴って食思不振が出現していた。本レジメンは、日本癌治療学会の制吐薬適正使用ガイドライン<sup>9</sup>において高度催吐性リスク群に位置付けられ、day 1~3にアプレピタント、day 1に5-hydroxytryptamine (HT)<sub>3</sub>受容体拮抗剤、day 1~4にデキサメタゾンの投与が推奨されている。本検討では41例のうち2例のみにパロノセトロン塩酸塩が使用され、39例はday 1~3にグラニセトロン塩酸塩を使用した。しかし、CDDPによる化学療法の遅発性嘔気・嘔吐に対

**Table 5.** Second-line Therapy

Treatment	No. of patients (total 34)
CBDCA + weekly PTX	14
DTX	4
CDDP + PEM	3
CBDCA + PTX + Bev	3
Gefitinib	2
CBDCA + PEM	2
CDDP + VNR	2
CBDCA + Irinotecan	1
None	3

するデキサメタゾンへのグラニセトロン塩酸塩の上乗せ効果については、これまでの比較試験で否定されている。<sup>10,11</sup> また、パロノセトロン塩酸塩はグラニセトロン塩酸塩と比較して、高度催吐性リスクの化学療法の遅発性嘔気に対する制御率が有意に良好であることが、本邦の第III相試験<sup>12</sup>にて示されており(53.0% vs 42.4%,  $p=0.0003$ )、パロノセトロン塩酸塩を使用することで消化器症状の軽減が図れる可能性が考えられた。急性嘔吐の予防が遅発性嘔吐の治療効果に影響を及ぼすこと、<sup>13</sup> 予期性嘔気・嘔吐に対しても初回治療時からの化学療法による嘔気・嘔吐のコントロールが重要とされることから、本レジメンは嘔気に対するマネージメントが重要と考えられる。

Grade 3以上の低ナトリウム血症の10例(24.4%)のうち2例に腎機能障害を認め、1例は腎尿管細管障害の関与が考えられた。本検討では低ナトリウム血症による治療中止はなかったが、重篤な低ナトリウム血症は意識障害をきたし、activities of daily living (ADL)の低下や治療の妨げとなるため、注意すべき有害事象の1つとされ

る.<sup>14</sup> これまでのCDDP併用療法の大規模臨床試験においてGrade 3以上の低ナトリウム血症の報告は少ないが、Scagliottiら<sup>1</sup>の試験ではCDDP+PEM群で1.2%、CDDP+GEM群で1.7%、<sup>15</sup> また本邦で行われた第III相試験のCATS TRIALでは、CDDP+S-1群で9.0%、CDDP+DTX群で18.1%と報告されている。<sup>16</sup> 癌患者における低ナトリウム血症の原因には、syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)の他に抗癌剤などの薬剤、ナトリウム摂取不足、腎や消化管からの喪失が挙げられるが、CDDPは抗癌剤の中でも低ナトリウム血症の原因となる代表的な薬剤とされている。<sup>17,18</sup> CDDPの低ナトリウム血症の主な機序には、SIADHとrenal sodium wasting syndrome (RSWS)の2つが考えられている。RSWSは、低ナトリウム血症・摂取量を上回る尿中ナトリウム排泄・腎尿細管障害・脱水・体液量減少を特徴とし、ナトリウムの補充と脱水の補正によって数日から数週間で自然寛解する予後良好な病態とされているが、SIADHとの鑑別は困難であることが多い。さらにPEMも腎排泄薬剤であるため、腎機能低下症例への注意が必要であり、クレアチニンクリアランスが45 ml/min未満の患者に対しては慎重投与となっている。PEMは還元型葉酸キャリア(reduced folate carrier: RFC)や葉酸結合型蛋白質(folate binding protein: FBP)によって細胞内に取り込まれ、細胞内でポリグルタミン酸化を受けることによって半減期が延び、抗腫瘍効果を発揮する。<sup>19</sup> Glezermanら<sup>20</sup>はPEMによる維持療法中に腎機能障害が出現した3例の非小細胞肺癌患者に腎生検を行い、尿細管障害と間質性腎炎を認めたことを報告した。この3例は13, 21, 54サイクル投与されており、長期投与によってポリグルタミン酸化されたPEMの細胞内蓄積が腎障害を生じたと述べている。PEMの維持療法の有効性を示したPARAMOUNT studyにおける平均投与サイクル数は7.9回であり、Grade 3以上の血清クレアチニン上昇は示されていないが、<sup>21</sup> 腎毒性を有するCDDPとの併用には注意が必要であると考えられる。

また、最近CDDP併用レジメンに対して、short hydrationを行う施設が増えてきている。Horinouchiら<sup>22</sup>は、CDDP+PEM併用療法によるレジメンを中心に、short hydrationによるCDDP投与の忍容性を報告しているが、有害事象としてGrade 2以上の血清クレアチニン上昇は1例で認めるのみであり、低ナトリウム血症については示されていない。Horinouchiら<sup>22</sup>の化学療法day 1のナトリウム投与量は100.1 mEqであり、当科ではday 1が357.4 mEq、day 2・3が155 mEqであった。支持療法においては、本検討と2つの相違点が挙げられる。まず1つは、day 1のマンニトール投与を本検討では

CDDP投与直後から行ったのに対し、Horinouchiら<sup>22</sup>はCDDP投与の直前に行っていることである。一般的にマンニトールは投与直後の細胞外液希釈によって低ナトリウム血症を引き起こすことが知られているが、動物実験において、腎の電解質調整に作用することで低ナトリウム血症の予防効果を発揮することが報告されている。<sup>23</sup> CDDPは静脈内投与後の約2時間は蛋白非結合の遊離型として存在し、<sup>24</sup> この遊離型が糸球体から濾過された後、近位尿細管を障害するとされ、マンニトールによる強制利尿は、CDDPと腎尿細管の接触時間を短縮し、腎障害を軽減すると考えられている。本検討では、Horinouchiら<sup>22</sup>よりもCDDP投与開始からマンニトール投与開始までの時間が長く、CDDPの遊離型による近位尿細管障害の影響が低ナトリウム血症の頻度上昇の要因となった可能性が考えられる。次に、マグネシウムはCDDPによる腎障害の予防効果が報告されているが、<sup>25</sup> 本検討の時点では腎保護目的の硫酸マグネシウム投与を行っていなかった。当科では2012年4月から硫酸マグネシウムを投与しているが、それ以降の2014年3月までに本レジメンで治療された24例のうち、Grade 3以上の低ナトリウム血症は7例(29.2%)に認められた。

## まとめ

本検討は後方視的解析であるが、大規模臨床試験と同等の治療効果を認めた。2次治療への移行率は91.2%と良好であった。非血液毒性はGrade 3の食思不振が多く、約半数が遅発性嘔気を伴って出現しており、嘔気に対する管理は重要と考えられる。また、Grade 3の低ナトリウム血症がこれまでの報告に比べて多かった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本稿の作成にあたり、貴重なご意見をいただきました、当院薬剤部の関礼輔氏に深謝いたします。

## REFERENCES

- 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.
- Kawano Y, Ohyanagi F, Yanagitani N, Kudo K, Horiike A, Tanimoto A, et al. Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study. *Anticancer Res*. 2013;33:3327-3333.
- Yang CH, Simms L, Park K, Lee JS, Scagliotti G, Orlando M. Efficacy and safety of cisplatin/pemetrexed versus

- cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial. *J Thorac Oncol*. 2010;5:688-695.
4. 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.
5. 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.
6. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, Cinieri S, Viganò MG, Bianco R, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*. 2013;81:77-83.
7. 日本肺癌学会ホームページ. 肺癌診療ガイドライン. IV期非小細胞肺癌1次治療. 2013. <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/614.pdf>
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer Version 2. 2013. [http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non\\_small.pdf](http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf)
9. リスク分類からみた臓器がん別のレジメン一覧. 日本癌治療学会, 編集. 制吐薬適正使用ガイドライン. 東京: 金原出版; 2010:67-79.
10. Goedhals L, Heron JF, Kleisbauer JP, Pagani O, Sessa C. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study. *Ann Oncol*. 1998;9:661-666.
11. Latreille J, Pater J, Johnston D, Laberge F, Stewart D, Rusthoven J, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:1174-1178.
12. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:115-124.
13. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. The Italian Group for Antiemetic Research. *N Engl J Med*. 2000;342:1554-1559.
14. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer*. 1999;8:192-197.
15. 医薬品医療機器総合機構ホームページ. 医療用医薬品の承認審査情報. アリムタ注射用 100mg, アリムタ注射用 500mg 審査報告書. 2009. [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900097/530471000\\_21900AMX00002\\_A102\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900097/530471000_21900AMX00002_A102_1.pdf)
16. Katakami N, Gemma A, Sakai H, Kubota K, Nishio M, Inoue A, et al. Randomized phase III trial of S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer (TCOG0701). *J Clin Oncol*. 2012;30 (Suppl):abstr 7515.
17. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15:1341-1347.
18. 矢島陽子, 藤井正人, 徳丸 裕, 羽生 昇. 頭頸部癌に対する Cisplatin を含む化学療法による低ナトリウム血症の臨床的検討. 癌と化学療法. 2010;37:2861-2865.
19. Assaraf YG. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis. *Drug Resist Updat*. 2006;9:227-246.
20. Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, Seshan SV. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:817-820.
21. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-2902.
22. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin ( $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup>) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:1105-1109.
23. Gowrishankar M, Chen CB, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Prevention of acute hyponatremia by mannitol: an unanticipated mechanism. *Clin Nephrol*. 1998;50:295-300.
24. Sasaki Y, Tamura T, Eguchi K, Shinkai T, Fujiwara Y, Fukuda M, et al. Pharmacokinetics of (glycolato-0,0')-diammine platinum (II), a new platinum derivative, in comparison with cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;23:243-246.
25. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylk C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2608-2614.