

進行非小細胞肺癌に対するジェムシタピンとカルボプラチン併用化学療法 の臨床第 I / II 相試験

山梨大学医学部 第2内科 西川圭一 山口 弘 山家理司 久木山清貴
市立甲府病院 呼吸器科 菱山千祐 大木善之助 小澤克良
山梨厚生病院 呼吸器科 宮木順也 成宮賢行
社会保険齋沢病院 内科 金澤正樹
社会保険山梨病院 呼吸器内科 石原 裕

要旨：【目的】 進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対するジェムシタピン (GEM) + カルボプラチン (CBDCA) 療法の推奨用量を決定し、推奨用量における安全性及び抗腫瘍効果を検討した。【対象と方法】 対象は病理学的診断の得られた臨床病期 III B / IV 期の NSCLC 初回治療症例で、performance status (PS) 0-2、年齢 20-75 歳、臓器機能の保たれている症例とした。第 I 相試験は GEM は $1,000 \text{ mg/m}^2$ (day 1, 8) に固定、CBDCA (day 8) の AUC をレベル 1 は 4、レベル 2 は 5、レベル 3 は 6 とし、4 週毎に 2 コース行い効果判定を行った。【結果】 Dose limiting toxicity (DLT) はレベル 1 で grade 4 の血小板減少を 1 例認めたのみであった。この結果から CBDCA の AUC 6 を推奨投与量とし、第 II 相試験を行った (primary endpoint: 抗腫瘍効果、毒性、secondary endpoint: 生存期間)。なお 2 コース目以降を原則通院治療としたため、毒性に応じて薬剤の減量基準を設けた。第 II 相試験では 27 例が登録され、PS 0 が 24 例 (88.9%)、PS 1 が 3 例 (11.1%) と PS 良好な症例が大多数であった。治療成績は奏効率 33.3%、平均生存期間は 54.0 週であった。血液学的毒性は、grade 3/4 の血小板減少が 22.2% (grade 4 なし)、grade 3/4 の好中球減少が 33.3% であり、また非血液学的毒性はわずかであった。【結語】 GEM + CBDCA 療法は忍容性が高く、良好な抗腫瘍効果が得られ、また外来治療も十分に可能であり、PS 良好な進行非小細胞肺癌において極めて有用な治療法と考えられた。

キーワード：非小細胞肺癌、化学療法、ジェムシタピン、カルボプラチン

はじめに

進行非小細胞肺癌の治療はシスプラチン (CDDP) などのプラチナ製剤を中心とした多剤併用療法が主流であり、best supportive care に比べ予後の改善効果があることが示されている¹⁾。しかしながら予後が不良であることや医療経済を取り巻く環境の急速な変化などから外来治療が主流になりつつある。今回我々は CBDCA と GEM の併用療法の第 I /

II 相試験を行い、その安全性及び有効性ならびに外来治療が可能か否かについて検討した。

第 I 相試験

対象と方法

1. 対象：2000 年 10 月から、当院および関連施設を受診した根治的放射線療法の適応のない臨床病期 III B および IV 期の非小細胞肺癌症例で以下の条件を満

たす症例を選択した。選択基準として、①組織診または細胞診で非小細胞肺癌と確定診断されている症例②測定可能病変を有する症例④前治療（手術、放射線療法、化学療法など）のない症例⑤PS (ECOG) 0~2⑥年齢が20歳以上75歳以下⑦主要臓器機能が保たれている症例（白血球数：4,000/ μ l以上、好中球数：2,000/ μ l以上、血小板数：10万/ μ l以上、ヘモグロビン：9.5 g/dl以上、GOT, GPT：基準値上限2.5倍以下、総ビリルビン：1.5 mg/dl以下、クレアチニン：基準値以下、PaO₂：70 torrまたはSpO₂ 92%以上）⑧投与開始より3ヶ月以上の生存が見込まれる症例⑨入院患者（2コース開始後は外来投与可）⑩本試験の参加につき文書により患者本人から同意が取られた症例、を設けた。除外基準としては、①臨床症状を有する間質性肺炎または肺線維症を有する症例②治療を要する体腔液貯留症例③上大静脈症候群を有する症例④コントロール困難な糖尿病、肝障害、狭心症、発症3ヶ月以内の心筋梗塞を合併した症例⑤重症感染症の疑いまたは合併のある症例⑥症状を有する脳転移症例⑦妊娠、授乳中、妊娠の疑いおよび妊娠の可能性のある症例⑧活動性の重複癌を有する症例⑨重篤な薬物アレルギーを有する症例⑩その他主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例、を設けた。なお、本研究は山梨医科大学（現山梨大学）医学部倫理委員会の承認のもとに実施した。

2. 試験方法：1) 投与方法と投与スケジュール；28日を1コースとしてday 1, 8にGEMを、day 8にCBDCAを投与した。GEMは、1gバイアルを25ml以上、200mgバイアルを5ml以上の生理食塩液を用いて溶解し、溶解液の全量を100ml

に調製して30分間かけて点滴静注した。CBDCAはGEM投与終了直後より、30分以上かけて点滴静注した。CBDCAの投与量は、カルバートの式より算出し、投与量に応じて250ml以上の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和して投与した。2) 投与量の設定（表1）；投与量はGEMを1,000 mg/m²に固定し、CBDCAをAUC4から5, 6へと段階的に増量した。3) DLTの基準；毒性の評価は、NCI-CTC Ver. 2に準じた。DLTは、①3日間以上持続するgrade 4の白血球減少または好中球減少②38℃以上の発熱または感染症を伴うgrade 3以上の好中球減少③ 2×10^4 / μ l未満の血小板減少または血小板輸血④grade 3以上の非血液学的毒性（悪心、嘔吐、食欲不振、疲労は除く）⑤投与日の延長：1；day 8の投与がday 15を超えても投与できない場合、2；2コース目の投与開始がday 36を超えても投与できない場合、とした。4) maximum tolerance dose (MTD) の設定基準および推奨用量の決定；各投与量レベル初期登録症例は3例で、3例中1例にDLTが発現した場合には3例を追加し、全6例中3例以上にDLTが認められた場合その投与量レベルをMTDとし、1つ下の投与量レベルを推奨用量とした。全6例中2例以下の場合は、上の投与量レベルへ移行するものとする。ただし、投与量レベル3にてもMTDに達しない場合にはMTDなしとし、推奨用量は投与量レベル3とした。5) 併用・支持療法；①試験期間中は他の化学療法、ホルモン療法、biological response modifiers、放射線療法および手術療法の併用はしない②G-CSF製剤等の好中球数、白血球増多剤の実施基準は添付文書に定められたとおりとし、予防投与はしない③輸血は出血が起こった場合や著しい血小板減

少を起し、主治医判断にて必要と判断された場合のみ実施する④副作用軽減のための予防的治療は実施しない。但し、5-HT₃ 受容体拮抗剤などを適宜使用することは可とした。6) 投与開始基準；day 8の投与開始基準は、白血球数：2,000/ μ l以上、血小板数：100,000/ μ l以上、非血液学的毒性：grade 2以下とした。2コース目の投与開始基準は、PS：2以下、白血球数：3,000/ μ l以上、好中球数：1,500/ μ l以上、血小板数：100,000/ μ l以上、血清クレアチニン：施設正常値上限以下、クレアチニンクリアランス：60 ml/min以上、GOT・GPT：100 IU/l未満、総ビリルビン値：2.0 mg/dl以下、非血液学的毒性：grade 1以下とした。7) 投与中止基準；腫瘍の明らかな増大または新病変の出現、前コース開始より6週間を超えても次コースの投与が不可能な場合、重篤な有害事象の発現や合併症の悪化で病態が急変し、継続投与が困難と判断された場合、担当医師が中止と認めた場合、および被験者が投与中止を希望した場合は投与を中止することとした。

結果

1. 患者背景 (表 2)

登録された11例の患者背景は男性9例、女性5例、平均年齢63.2歳(43~75歳)、PSは0が6例、1が5例、臨床病期ⅢB期が5例、Ⅳ期が6例、組織型は腺癌8例、扁平上皮癌2例、大細胞癌2例であった。

2. 副作用：1) 血液学的毒性：レベル1においてDLTの基準であるgrade4の血小板数減少が1例発現した。レベル2においてgrade3の好中球減少2例、血小板減少1例、レベル3においてgrade2の好中球減少2例、血小板減少1例が発現

表 1. 投与量

レベル	GEM (mg/m ²)	CBDCA (AUC)	症例数	D L T
1	1,000	4	5	1
2	1,000	5	3	0
3	1,000	6	3	0

表 2. 患者背景 (第 I 相試験)

	症例数
年齢 (歳)	63.2 (43-75)
性別	
男性/女性	9/2
PS 0/1/2	6/5/0
臨床病期	
ⅢB/Ⅳ	5/6
病理組織型	
Adeno/Large/Squamous	8/1/2

表 3. 抗腫瘍効果 (第 I 相試験)

レベル	症例数	抗腫瘍効果				奏効率 (%)
		CR	PR	SD	PD	
1	5	0	1	3	1	20.0
2	3	0	1	1	1	33.3
3	3	0	1	2	0	33.3
合計	11	0	3	6	2	27.3

した。G-CSFの使用はレベル2/3の各2例でいずれも3日間使用した。血小板減少は経過観察のみで改善した。2) 非血液学的毒性：登録症例11例中、悪心8例、食欲不振5例、GOT・GPT上昇3例、ビリルビン上昇、吃逆、頭痛、脱毛が各2例、発疹、便秘、しびれ、不眠、味覚

表 4. 第2コース以降の投与量変更基準

前コース	GEM	CBDCA
白血球数が $1,000/\mu\text{l}$ 未満	$1,000 \text{ mg}/\text{m}^2 \rightarrow 800 \text{ mg}/\text{m}^2$	変更なし
血小板数が $20,000/\mu\text{l}$ 未満	$1,000 \text{ mg}/\text{m}^2 \rightarrow 800 \text{ mg}/\text{m}^2$	AUC 6 \rightarrow AUC 5
38.0°C以上の発熱又は感染を伴う grade 3 ($1,000/\mu\text{l}$ 未満)以上の好中球数の減少	$1,000 \text{ mg}/\text{m}^2 \rightarrow 800 \text{ mg}/\text{m}^2$	変更なし
施設正常値上限 $\times 1.5$ 以上の血清クレアチニン上昇	変更なし	AUC 6 \rightarrow AUC 5
Grade 3以上の非血液学的毒性 (悪心・嘔吐、脱毛、食欲不振を除く)	$1,000 \text{ mg}/\text{m}^2 \rightarrow 800 \text{ mg}/\text{m}^2$	AUC 6 \rightarrow AUC 5

異常、発熱が各1例に出現したが、grade 3以上は認めなかった。

3. 抗腫瘍効果 (表3) : 抗腫瘍効果の判定は RESIST の判定基準に従った。各投与量レベルにおいて1例ずつPRが得られた。全体で3例のPRが得られ、奏効率は27.3%であった。

以上の結果から、CBDCA AUC6を推奨用量として第II相試験を行った。

第II相試験

対象と方法

第I相試験に引き続き、2003年3月より第II相試験を行った。対象、方法は第I相試験と同様であり、投与量は GEM $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ (day 1, 8)、CBDCA AUC 6 (day 8) で28日毎に2コース行い、治療効果、副作用の判定を行った。Primary endpoint は抗腫瘍効果および毒性、secondary endpoint は生存期間とした。なお、原則的には1コース目は入院治療、2コース目は外来治療とした。また、2コース目の開始にあたり以下のような薬剤減量基準を設けた (表4)。

(1) G-CSFを投与しても4日以上持続する grade 4の白血球減少 ($1,000/\mu\text{l}$ 未満) または好中球減少 ($500/\mu\text{l}$ 未満) (G-CSF投与は可とする)。(2) 38°C以

上の発熱または感染症を伴う grade 3 ($1,000/\mu\text{l}$ 未満) 以上の好中球減少。

(3) $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満の血小板減少もしくは血小板輸血。(4) Grade 3以上の非血液学的毒性 (脱毛、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、過敏症を除く)。(5) 投与日の延長 : day 8の投与が day 21を超えても投与できない場合、または2コース目の投与開始が day 36を超えても投与できない場合。

結果

1. 患者背景 (表5) : 2003年3月から2004年12月までの間に登録された症例は24例 (男性18例、女性9例)、平均年齢64.6歳 (35~75歳)、PSは0が24例、1が3例、臨床病期III B期が12例、IV期が15例、組織型は腺癌21例、扁平上皮癌6例であった。2. 2コース目の薬剤減量 : 3例 (11.1%) で薬剤減量を行った。内訳は grade 4の白血球減少のため GEM $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ から $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ への減量が1例、grade 3の血小板減少のために CBDCA AUC 6 から AUC 5への減量が2例であった。3. 外来治療移行率 : 1コース目はすべて入院治療で行い、2コース目に外来で治療を行った症例は27例中14例 (51.9%) であった。

2. 副作用：1) 血液学的毒性 (表6) : 全54コース中、grade 3/4の好中球減少を18コース (33.3%)、grade 3の血小板減少を12コース (22.2%)、grade 3のヘモグロビン減少を4コース (7.4%)で認めた。Grade 4の血小板減少は認めなかった。また、発熱性好中球減少を1コース (1.9%)で認めた。2) 非血液学的毒性 : grade 3/4以上は、悪心、および食欲不振を各6コース (11.1%)で認めた。

3. 抗腫瘍効果 (表7) : 抗腫瘍効果の判定はRECISTの判定基準に従った。CRはなく、PRが9例 (33.3%)、SDが16例 (59.3%)、PDが2例 (7.4%)で奏効率は33.3%であった。またKaplan-Meier法による平均生存期間は54.0週であった (図1)。

考察

切除不能の非小細胞肺癌の予後は悪く、標準的治療はいまだ確立されていないが、これまでに実施された比較研究のメタアナリシスの結果より、シスプラチンを中心とした多剤併用療法が best supportive care よりも benefit があると考えられている¹⁾。しかしながら、シスプラチンを中心とした併用療法でも生存期間は有意に延長するものの、IV期非小細胞肺癌の1年生存率を10%、MSTを2カ月延長させる程度でしかない。近年、GEM、paclitaxel (TXL)、docetaxel (TXT)、vinorelbine (VNR)、irinotecan (CPT-11) などの、非小細胞肺癌の適応を持つ新規抗悪性腫瘍剤が臨床応用されており、これらの薬剤はすでにCDDPとの併用療法が実施され、奏効率は35%~47%、MSTは32~57week、1年生存率は26~61%となっている²⁾。

CDDPの誘導体であるCBDCAは、非小

表5. 患者背景 (第II相試験)

	症例数
年齢 (歳)	64.6 (35-75)
性別	
男性/女性	18/9
PS 0/1/2	24/3/0
臨床病期	
III B/IV	12/15
病理組織型	
Adeno/Large/Squamous	21/0/6

表6. 血液学的毒性 (第II相試験)

	G3 (%)	G4 (%)	G3+4 (%)
好中球減少	17 (31.6)	1 (1.9)	18 (33.3)
血小板減少	12 (22.2)	0	12 (22.2)
ヘモグロビン減少	4 (7.4)	0	4 (7.4)

表7. 抗腫瘍効果 (第II相試験)

症例数	CR	PR	SD	PD	RR (%)
27	0	9	16	2	33.3

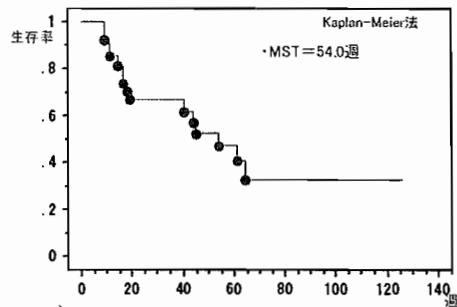


図1. 生存曲線 (第II相試験)

細胞肺癌における奏効率は CDDP に比べてやや劣るものの、単剤あるいは VP-16 との併用試験において CDDP をベースにした併用化学療法と同等、ないしはこれを上回る生存成績が報告されている³⁾⁴⁾。CBDCA は CDDP に比して hydration の必要もなく、消化器症状や腎障害などの非血液毒性も少ないのが特徴である。CBDCA の DLT は白血球減少と血小板減少である。

GEM は従来、CDDP との併用により多く使用されており、すでに多くの臨床研究の報告がされている。近年、外来投与が中心となり、より簡便で効果の期待できる白金製剤との併用が重要視されており、これらに注目して CBDCA との併用の報告がされている。Parents らは、day 1, 8, 15 に GEM 1,000 mg/m² を、CBDCA を day 1 に投与する 4 週スケジュールで、ORR 56%、MST 11 M、好中球減少は G3/G4:3.5%/9% と報告し⁵⁾、Jovtis らは GEM 1,000 mg/m²、CBDCA (AUC 5) で ORR 43%、MST 11 M、好中球減少 G3/G4:12%/4%、血小板減少 G3/G4:11%/7% と報告している⁶⁾。また 3 週スケジュールにおいては Domine らは GEM 1,250 mg/m²、CBDCA (AUC 6) で ORR 59%、MST 14 M、好中球減少 G3:29%、血小板減少 G3:19% と報告している⁷⁾。Carrato らはこのスケジュールを検討するために GEM 1,000 mg/m²、CBDCA (AUC 5) で 4 週と 3 週レジメンの比較検討を行ない、ORR 47%/48%、MST 12 M/13 M、好中球減少 G3:39%/53%、G4:30%/27%、血小板減少は G3:45%/36%、G4:52%/21% と報告し、3 週スケジュールの有用性が報告されている⁸⁾。Sederholm らは、GEM vs GEM+CBDCA の第 III 相試験を実施し、RR は 12%/30%、TTPD は 4 M/6 M と有用性を認めたが、白血球減少は

G3:5.3%/29%、G4:40.6%/1.9%、血小板減少は G3:2.4%/38.9%、G4:5.3%/23.5% と報告している⁹⁾。Novakova らは GEM+CDDP vs GEM+CBDCA を報告し、RR は 48%/47% と報告している¹⁰⁾。これらの報告から、白金製剤である CBDCA は従来多く実施されている CDDP との併用療法と同様の有用性を示し、上乘せ効果が期待できる併用療法であると理解できる。しかしながら CBDCA と GEM との併用においては DLT が血小板減少であり、実施においては血小板減少が問題となると推測される。また、GEM+CBDCA との併用試験での PK/PD 試験の結果 CBDCA の AUC 投与量と血小板減少比率とが相関すると報告されている¹¹⁾。一方、Iaffaioli らは CBDCA を day 8 に投与し、GEM を day 1, 8 で 4 週スケジュールで投与すると DLT が血小板減少から好中球減少に変わると報告している¹²⁾。これらの結果をふまえて我々は第 I 相試験を行い、GEM 1,000 mg/m² にて day 1, 8、CBDCA (AUC 6) day 8 が推奨用量と決定し、この推奨用量にて GEM+CBDCA 併用療法の第 II 相試験を行い、安全性及び有効性を検討した。

今回の試験の結果で、安全性に関しては最も問題になると予想した血小板減少は、grade 3 の血小板減少を 12 コース (22.2%) に認めるにとどまり、grade 4 は 1 例も認めなかった。この結果は Iaffaioli らの報告¹²⁾に合致したものであり、CBDCA を day 8 に投与することによる血小板減少の軽減効果を確認するものであるが、血小板減少が軽微であったことは、今回の我々の症例の 88.9% が PS 1 であったことに負うところが大きいと考えられた。また、2 コース目の薬剤減量を要した症例もわずか 3 例 (11.1%) であり、十分な薬剤用量にもかかわらず、極めて認容性の高いレジメ

ンであると考えられた。

抗腫瘍効果は、CR 症例は得られなかったものの、RR 33.3%であり、また MST は 54.0 週と良好であり、従来との報告と比べても遜色のないものと考えられた。

2 コース目の外来治療移行率は 51.9%にとどまったが、関連施設において通院治療センターが整備されていなかったことによる影響が大きいと考えられ、現実には施設の整備が行われれば外来治療は十分に可能と考えられた。

結語

GEM+CBDCA 療法は忍容性が高く、良好な抗腫瘍効果が得られ、また外来治療も十分に可能であり、PS 良好な進行非小細胞肺癌において極めて有用な治療法と考えられた。

引用文献

- 1) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 312:899-909.
- 2) Bunn PA Jr, Kelly K: New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1087-1100.
- 3) Bonomi PD, Finkestein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy

in stage IV non-small cell lung cancer : a study of Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1602-1613.

4) Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al: A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8:1556-1562.

5) Parents B, Barroso A, Conde S, et al: A randomized phase III study of gemcitabine and carboplatin versus vinorelbine and carboplatin in advanced non small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 29(suppl.1): 61.

6) Jovtis S, Brocato G, Temperley L, et al: Final results of a phase II trial of first-line therapy with gemcitabine (G) and Carboplatin (C) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 29(Suppl1): 46.

7) Domine M, Casado V, Estevez LG, et al: Carboplatin and Gemcitabine for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:4-9.

8) Carrato A, Garcia-Gomez J, Alberola V, et al: Carboplatin (CARBO) in combination with gemcitabine (GEM) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Comparison of two consecutive phase II trials using different schedules. *ASCO* 1999; 18: A1922.

9) Sederholm C, :Gemcitabine versus

gemcitabine/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: preliminary finding in a phase III trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin Oncol* 2002; 29(Suppl 9):50-54.

10) Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al: Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage III b and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41:321-331

11) Carmichael J, Allerheiligen S, Walling J: A phase I study of gemcitabine and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin in Oncol* 1996; 23(Suppl 10) : 55-59.

12) Iaffaioli RV, Tortoriello A, Facchini G, et al: Phase I-II study of gemcitabine and carboplatin in stage III B-IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:921-926.