

【原著・臨床】

Cisplatin 耐性進行食道癌に対する nedaplatin 単独療法の試み

大澤 浩¹⁾²⁾・相羽 恵介¹⁾・宇野 真二¹⁾²⁾・水沼 信之¹⁾・堀越 昇¹⁾¹⁾癌研究会附属病院化学療法科*²⁾現: 東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科

(平成 13 年 1 月 22 日受付・平成 13 年 2 月 5 日受理)

Cisplatin (CDDP) を中心とした併用化学療法施行後の進行・再発 (CDDP 耐性) 食道癌の後療法として有用な薬剤は、きわめて少ない。われわれは、CDDP 耐性進行・再発食道癌 19 症例に対し、新白金錯体 cis-diammineglycolatoplatinum (nedaplatin; CDGP) の単独投与を行った。投与方法: CDGP は 100 mg/m² を 4 週間ごとに投与した。結果: 19 例を評価対象とした。抗腫瘍効果の評価可能症例 14 例のうち、著効 (CR) および有効 (PR) は認められず、不変 (NC) 13 例、進行 (PD) 1 例であった。主たる副作用は、白血球減少と血小板減少であった。非血液毒性では、2 例に CDGP が原因と考えられるアナフィラキシー症状が認められた。病勢進行までの期間の中央値は 90 日、全生存期間の中央値は 105 日であった。考案: 今回の結果からは、CDGP は CDDP と臨床的に交叉耐性を有する可能性が示唆された。今後は効果・副作用の相対的観点より、進行・再発食道癌において、両者の比較検討が必要と考えられた。

Key words: chemotherapy, cisplatin resistant esophageal cancer, nedaplatin

Nedaplatin (CDGP) (Fig. 1) は、cisplatin (CDDP) がもつ優れた有効性は損なわずに、腎毒性や消化器毒性を軽減させる目的で開発された新規化合物¹⁾である。そして第Ⅱ相臨床試験における進行・再発食道癌に対する奏効率は 51.7% (15/29) であり、このうち化学療法の前治療症例の奏効率は 55.6% (5/9)、また CDDP による前治療症例の奏効率は、50.0% (2/4) と報告されている²⁾。今回われわれは、CDDP 耐性食道癌と考えられた症例に CDGP 単独投与を行い、その有効性と安全性の検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象症例選択の条件

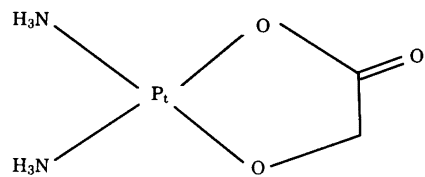
対象は、病理組織学的に扁平上皮癌と確認され、CDDP を含む併用化学療法を 1 レジメン以上投与された後、病勢の進行 (Progressive disease; PD) あるいは再発が認められた進行・再発食道癌 (CDDP 耐性) で、前治療の影響から十分に離脱しており、以下の 1)~5) の選択基準を満たす症例とした。1) 年齢: 20 歳以上 80 歳未満, 2) 十分な臓器機能が保たれていること, (1) 白血球数: 4,000/μL 以上, (2) ヘモグロビン値: 10.0 g/dL 以上, (3) 血小板数: 7.5×10⁹/μL 以上, (4) 血清総ビリルビン値: 1.5 mg/dL 以下, (5) AST, ALT: 施設正常値上限の 2 倍以下, (6) クレアチンクリアランス (Ccr) (24 時間法): 60 mL/min 以上, 3) ECOG performance status (PS) score: 0-3 であること, 4) 活動性の重複癌を認めないこと, 5) informed consent を文書または口頭で取得した症例。

2. 化学療法

原則として入院治療とした。CDGP 100 mg/m² を生理的食塩水 300 mL に溶解の後、これを 60 分間で遮光点滴静注し、4 週間ごとに繰り返した。全例に 5-HT₃ 受容体拮抗薬を前投与し、CDGP 投与後は 1,000 mL 以上の補液を行って十分な尿量を確保し、腎障害の予防に努めた。安全性確認後は外来通院にて反復投与した。

3. 効果および副作用判定基準

抗腫瘍効果および副作用の評価は日本癌治療学会の「固形がん化学療法直接効果判定基準」³⁾および「固形がん化学療法効果増強の判定基準」⁴⁾にしたがった。病勢進行までの期間 (time to progression; TTP) および生存期間の起算日は CDGP 療法開始日とし Kaplan-Meier 法で算出した。

C₂H₈N₂O₃Pt

cis-diammineglycolatoplatinum

nedaplatinum, nedaplatin

303.18

Fig. 1. Chemical structure of CDGP.

Table 1. Patient profiles

Case	Age	Operation	PS	Prior therapy		Total CCDP mg/m ²	Metastatic site (s)	Cycle of CDGP	Total CDGP mg/m ²	Response	TTP*	ST†
				regimen	response							
1	61	yes	1	CDDP, 5FU, VCR, MTX, RT	PD	120	lung, ly	2	200	NC	50	105
2	66	no	1	CDDP, 5FU, RT	NC	320	liver, ly	3	300	NC	57	95
3	57	yes	1	CDDP, 5FU, MMC, VCR, MTX, RT	NC	175	lung	1	100	PD		85
4	43	yes	1	CDDP, 5FU, MMC	NC	375	liver, ly, brain	2	200	NC	34	88
5	71	no	0	CDDP, 5FU, RT	NC	60	ly, primary	1	100	NE		41
6	43	no	0	CDDP, 5FU, RT	NC	280	lung, primary, ly	2	200	NC	47	88
7	55	no	1	CDDP, 5FU, RT	NC	280	lung, liver, ly, pleura	5	500	NC	173	246
8	46	yes	1	CDDP, 5FU, RT	NC	280	lung, ly, sc	5	500	NC	120	195
9	61	yes	1	CDDP, 5FU, MMC, RT	NC	495	ly	1	100	NE		55
10	66	no	0	CDDP, 5FU	NC	525	ly, primary	2	150	NE		115
11	61	yes	1	CDDP, 5FU	NC	120	liver	2	200	NE		85
12	55	no	2	CDDP, 5FU, VCR, MTX, RT	PR	560	primary, ly	3	300	NC	90	155
13	52	yes	1	CDDP, 5FU, RT	PD	85	liver	1	100	NC	35	78
14	62	no	1	CDDP, 5FU, RT	PR	280	lung, ly, primary	2	200	NC	80	141
15	75	yes	1	CDDP, 5FU	PR	360	lung, pleura	4	400	NC	117	166
16	60	yes	2	CDDP, 5FU, MMC, RT	PD	480	lung, liver	1	100	NE		1
17	78	no	1	CDDP, 5FU	PR	240	ly, primary	6	600	NC	335	335
18	56	yes	0	CDDP, 5FU	NC	240	lung, bone, sc	4	400	NC	139	197
19	56	no	0	CDDP, 5FU, RT	PR	120	ly, primary	3	300	NC	94	204
Median	60		1			280		2	200		90	105

PS: ECOG performance status, RT: radiotherapy, TTP: time to progression, ST: survival time, *days

CDGP: nedaplatin, CDDP: cisplatin, 5FU: 5-fluorouracil, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, VCR: vincristine, MMC: mitomycin C,

MTX: methotrexate, ly: lymph node, sc: subcutaneous

Note 1: All patients were men

4. 観察期間

症例の登録は、1995年8月から1997年10月31日までの2年2か月で、観察期間の最終日は1998年5月31日とした。観察期間の中央値は27か月(20~34か月)であった。

5. 患者背景 (Table 1)

評価対象19例のうち、2例がCDGPによると思われるアナフィラキシー症状で治療中止、3例が治療途中で来院を拒否したため効果判定不能であり、抗腫瘍効果の評価が可能な症例は14例であった。副作用は19例で評価し得た。19症例の背景は、全例男性であり、年齢の中央値は60歳(範囲: 43~78歳)、PSの中央値は1(範囲: 0~2)、前治療としてCDDPの総投与量の中央値280 mg/m² (60~560)、放射線照射量の中央値は40 Gray (Gy) (範囲: 0~114)、前治療レジメンの施行回数の中央値は2回(範囲: 1~5)であった。

II. 結 果

1. 治療成績

CDGPの総投与回数は51回、1症例あたりのCDGP投与回数の中央値は2回(範囲: 1~6)、症例あたりのCDGPの総投与量の中央値は200 mg/m² (範囲: 100~600)であった。抗腫瘍効果は、不変(No change; NC)13例、PD1例であった。TTPの中央値は90日(範囲: 34~335日(+))、評価対象19例の生存期間の中央値は105日(範囲: 1~335日(+))であった。

2. 副作用 (Table 2)

CDGPは全19症例に対して総計51回投与された。全19症例あたり、および総投与回数(51回)あたりのGrade (G) 3以上の血液毒性の発現頻度は、それぞれ白血球減少が3例(16%)、5回(9%)、好中球減少が3例(16%)、5回(9%)、貧血が4例(21%)、7回(14%)、血小板減少が6例(32%)、6回(12%)に認められた。輸血を必要とした症例は認められなかった。非血液毒性では、CDGP投与前に全例制吐剤を使用した

が、G 1/2の悪心・嘔吐が12例(38回)に認められた。その他G 1/2の腎障害(Ccr値の低下)が6例(14回)、聴力障害(G 1)が3例、末梢神経障害(G 1/2)が11例に認められた。なお2例にCDGPが原因と考えられるアナフィラキシー症状が認められた。

III. 考 察

食道癌の臨床においてCDDPの抗腫瘍効果は確立されているが、腎毒性や消化器毒性が強いため、使用困難な症例も少なくない。さらに、CDDP耐性後の進行・再発食道癌症例の対応には有効な手段がないというのが現状である。CDGPは第I、II相研究の結果、およびYamadaらがCDDPの前治療歴のない進行・再発食道癌に対し、奏効率63%(5/8)を報告していることから、食道癌に対してCDDPとほぼ同等の抗腫瘍効果を有すると考えられた。また腎毒性や消化器毒性はCDDPよりも軽度であると報告されている¹⁾。よってわれわれは、CDDP耐性進行・再発食道癌に対するCDGP単独療法の抗腫瘍効果の検討を行い、その効果と副作用の検討を行った。

今回検討したCDDP耐性進行・再発食道癌症例では、NC 93%(13/14)、TTPの中央値は90日、生存期間の中央値は105日が得られた。NCと判定されたなか比較的に比較的長期間生存し得た症例があり、注目すべきと考えられた。症例7 (Table 1)は、初診時すでに原発進行癌の病態であり、RT併用CDDP、5-FU療法を施行したが、治療開始194日後に原発巣PD、肺、リンパ節に転移巣が出現した。その後CDGPを投与したが、その抗腫瘍効果はNCであった。しかし病勢進行までの期間は173日、全生存期間は246日と比較的に長期間病状の安定化が得られた。また症例8、15、17、18のように、CDGPを投与するまでの期間が長い症例で、CDGPのTTPが長くなる傾向が認められた。奏効率が低かった原因として、CDGPはCDDPと臨床的に交叉耐性を有する可能性が考えられた。よって今後CDGPは、前治療のない症例で治療効果を検討すべきであり、CDDP耐性食道癌症例については*in vitro*において相乗効果を認めたcyclophosphamide⁶⁾や5-FU⁷⁾との併用化学療法を試みることも、ひとつの方法と思われた。

安全性の評価では、19例中2例にCDGPによるアナフィラキシーと思われる症状を認めた。第II相臨床研究でも、本剤との因果関係を完全に否定できないアナフィラキシー発現症例が1.3%(8/631)に認められており、CDGPの投与には慎重を期すべきであり、投与の際には十分な観察が必要であると考えられた。

近年欧米では、paclitaxelが進行・再発食道癌に有効と認められ、key drugのひとつ¹⁰⁾になってきている。またvinorelbine¹¹⁾も食道癌に試みられている。本邦では2000年7月より、taxotereの臨床治験がすでに開始されているが、vinorelbineの臨床開発は今後の課題で

Table 2. Incidence of adverse events (n = 19)

Toxicity	Grade			
	1	2	3	4
Hematological				
Leukopenia	21%	32%	16%	
Neutropenia	32%	21%	11%	5%
Anemia	32%	11%	21%	
Thrombocytopenia	32%	5%	21%	11%
Nonhematological				
Nausea/Vomiting	53%	11%		
Renal dysfunction	21%	11%		
Liver dysfunction	11%	5%		
Fever	16%	5%		
Neuropathy	47%	11%		
Hearing loss	16%			
Allergic reaction				11%

ある。

以上、今回の予備的成績からは、CDGP が CDDP と臨床的に交叉耐性を有する可能性が示唆された。また、CDGP 投与時にはアナフィラキシー症状に留意する必要があるものの、全般的な副作用は CDDP に比し軽度であることより、今後は効果・副作用の相対的観点より、進行・再発食道癌においても、両者の有用性の比較検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 太田和雄: ネダプラチン (Nedaplatin) について。癌と化療 23: 379~387, 1996
- 2) 田口鐵男, 涌井 昭, 鍋谷欣一, 他: 254-S (cis-diammineglycolato platinum) の消化器癌に対する第 II 相臨床試験。癌と化療 9: 483, 1992
- 3) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法直接効果判定基準。J Jpn Soc Cancer Ther 21: 929~942, June, 1986
- 4) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法効果増強の判定基準。J Jpn Soc Cancer Ther 21: 943~953, June, 1986
- 5) Yamada Y, Sakata Y, Tsushima K, et al: The effect of cis-diammineglycolato platinum, 254-S, for advanced esophageal. Hiroasaki Med J 44: 156~161, 1992
- 6) 内田直美, 竹田幸弘, 笠井久司, 他: ネダプラチンとシクロフォスファミドを用いた併用化学療法—前臨床試験における抗腫瘍効果の増強—。医と薬学 40: 93~101, 1998
- 7) 椎名昌美, 山本嘉一郎, 星合 昊, 他: 5-FU・254-S (nedaplatin) 併用化学療法の有用性の基礎的検討。日癌治療学会誌 32: 746, 1997
- 8) Ajani J A, Ilson D H, Daugherty K, et al.: Paclitaxel in the treatment of carcinoma of the esophagus. Semin Oncol 22: 35~40, 1995
- 9) Rowinsky E K, Chaudhry V, Forastiere A A, et al.: Phase II and pharmacologic study of paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor: neuromuscular toxicity is dose-limiting. J Clin Oncol 11: 2010~2020, 1993
- 10) Kelsen D P, Ajani J A, Daugherty K, et al.: A phase II trial of paclitaxel (TAXOL) in advanced esophageal cancer: preliminary report. Semin Oncol 21: 44~48, 1994
- 11) Conroy T, Etinne P L, Adenis A, et al: Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. J Clin Oncol 14: 164~170, 1996

Single-agent chemotherapy with nedaplatin for cisplatin-resistant advanced esophageal cancer patients

Hiroshi Osawa^{1,2)}, Keisuke Aiba¹⁾, Shinji Uno^{1,2)},
Nobuyuki Mizunuma¹⁾ and Noboru Horikoshi¹⁾

¹⁾Cancer Institute Hospital, Department of Clinical chemotherapy, 1-37-1 Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo, Japan

²⁾Jikei University Hospital, Department of Hematology and Oncology

Purpose: To evaluate the efficacy and toxicity of a novel cisplatin derivative, nedaplatin (CDGP), for cisplatin-resistant advanced esophageal cancer patients. **Method:** CDGP was administered at a dose of 100 mg/m² intravenously over 1 hour every 4 weeks. **Results:** Nineteen patients were enrolled in this study from August 1995 to January 1997. Of these, 13 had no change and 1 developed progressive disease. No response was obtained and the median time to progression and overall survival time were 90 days and 105 days, respectively. Adverse events in this trial were leukopenia (G 3; 16%), neutropenia (G 3; 11%, G 4; 5%), thrombocytopenia (G 3; 21%, G 4; 11%), and nausea/vomiting (G 1; 53%, G 2; 11%), renal dysfunction (G 1; 21%, G 2; 11%), liver dysfunction (G 1; 11%, G 2; 5%), hearing loss (G 1; 16%), and peripheral neuropathy (G 1; 47%, G 2; 11%). We observed severe allergic reactions in 2 patients (11%). **Conclusions:** Since it appears that there was clinical cross-resistance between CDDP and CDGP, CDGP should be used for chemotherapy-naïve esophageal cancer patients. Care must to be taken to determine allergic reactions.