

様式 A (4)

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 11 年 4 月 9 日

厚生大臣 宮下 創平 殿

住 所 〒108-8503 東京都港区赤坂 1-1-1
（赤坂）三井ビルディング 20F

フリガナ サイジョウナガヒロ

研究者 氏 名 西 條 長 宏

(所属施設 国立がんセンター病院)



平成 10 年度厚生科学研究費補助金 (医薬安全総合 研究事業) に係る研究事業を完了したので次のおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 新規抗悪性腫瘍薬を含む新規の多剤併用療法の第 I/II 相試験の適正化に関する研究 (H10 - 医薬 - 038)

国庫補助金精算所要額 : 金 5,000,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添 1 のとおり)
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添 2 のとおり)
3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添 3 のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
1. New Chemotherapeutic agents for the treatment of non-small cell lung cancer, Chest, 113: 17S-23S	1998		<u>Saijo N</u>
2. Clinical Trials of Irinotecan Hydrochloride (CPT, Campto Injection, Topotecin Injection) in Japan, Annals New York Academy of Science, 803: 292-305	1997		<u>Saijo N</u>
3. Limited Sampling Model for the area under concentration versus time curve of Irinotecan and its application to a multicentric Phase II trial, Clin Cancer Res, 3: 1087-1092	1997		Yamamoto N, <u>Saijo N</u> , et al.
4. Phase I study of sequentially administered topoisomerase I inhibitor (Irinotecan) and topoisomerase II inhibitor (etoposide) for metastatic non-small	1997		Ando M, <u>Eguchi K</u> , <u>Saijo N</u> , et al.

cell lung cancer, Br J Cancer, 76: 1494-1499			
5. "Alternate mechanisms of drug resistance in human lung cancer." (Chapter 13) in "Lung Cancer: Principles and Practice," edited by H I Pass et al, Lippincott-Raven Publishers (Philadelphia), 205-217	1996		<u>Saijo N</u>
6. Retrospective analysis of the treatment of patients with small cell lung cancer showing poor performance status, Jpn J Clin Oncol, 26: 128-133	1996		Sakuragi T, <u>Saijo N</u>
7. Phase II study of 3-hr infusion of paclitaxel in previously untreated non-small cell lung cancer, Clin Cancer Res, 2: 941-945	1996		Sekine I, <u>Saijo N</u>
8. Cisplatin Plus Oral Etoposide in the Treatment of Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer, Jpn J Clin Oncol, 28 (12) :745-748	1998		<u>Saijo N</u> and <u>Shimoyama M</u> for JCOG, et al.
9. Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Jpn J Clin Oncol, 28 (3) :158-162	1998		<u>Shimoyama M</u> , <u>Saijo N</u> , and members of the committees for the JCOG, et al.
10. A phase III study of high-dose epirubicin (EPI) plus cyclophosphamide (CPA) with G-CSF for breast cancer patients with visceral metastases or hormone-independent tumors: A trial of the Japan Clinical Oncology Group, Jpn J Clin Oncol, 27(5):325-330	1997		Takashima S, <u>Shimoyama M</u> , et al.
11. Prognostic Factors and Prognostic Staging System for Small Cell Lung Cancer, Jpn J Clin Oncol, 27 (3): 158-165	1997		<u>Saijo N</u> , <u>Shimoyama M</u> , et al.
12. Recent topics in the treatment of aggressive lymphoma in Japan. Cancer Chemotherapy: Challenges for the Future Volume 10. Editors: Kiyoji Kimura, Kazuo Ota, Kazumasa Yamada, Hidehiko Saito, Makoto Ogawa, Excerpta Medica, p92-100	1995		Kobayashi T, <u>Shimoyama M</u> , et al.
13. Interferon alfa and Zidovudine in adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. (Correspondence) The New England J Med, 333(19): 1285-1286	1995		Tobinai K, <u>Shimoyama M</u> , et al.

14. Low-dose granulocyte colony-stimulating factor enables the efficient collection of peripheral blood stem cells after disease-oriented, conventional-dose chemotherapy for breast cancer, malignant lymphoma and germ cell tumor, Bone Marrow Transplantation, 15: 49-54	1995		Kohno A, <u>Shimoyama M</u> , et al.
15. Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma: A working point-score classification for epidemiological studies, Int J Cancer, 59, 491-493	1994		Paul H. Levine, <u>Shimoyama M</u> , et al.
16. Chemotherapy of ATL, In Adult T-cell Leukaemia, Ed. Kiyoshi Takatsuki, Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, p.221-237	1994		<u>Shimoyama M</u>
17. Concurrent Cisplatin-etoposide Chemotherapy Plus Thoracic Radiotherapy for Limited-stage Small Cell Lung Cancer, Jpn J Clin Oncol, 24: 275-281	1994		Ariyoshi Y, <u>Saijo N</u> , <u>Shimoyama M</u> , et al.
18. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group, J Clin Oncol, 16: 1068-1074	1998		Kudoh S, <u>Fukuoka M</u> , et al.
19. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. CPT-11 Lung Cancer Study Group, Br J Cancer, 78, 251-256	1998		Masuda N, <u>Fukuoka M</u> , et al.
20. Activity of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: results of the Japan gemcitabine group (A) phase II study., Cancer Chemother Pharmacol, 41: 217-222	1998		Takada M, <u>Fukuoka M</u> , et al.
21. Phase II studies of gemcitabine for non-small cell lung cancer in Japan, Semin Oncol, 24: S7-42-S47-46	1997		<u>Fukuoka M</u> , et al.
22. Phase II study of 3-hour infusion of paclitaxel in patients with previously untreated stage III and IV non-small cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group, Oncology, 54: 298-3031.	1997		Furuse K, <u>Fukuoka M</u> , et al.
23. Dose escalation syudy of carboplatin with fixed dose etoposide plus granulocyte-colony stimulating factor in patients with small cell lung	1996		Katakami S, <u>Fukuoka M</u> , et al.

cancer: A study of Lung Cancer Study Group-West Japan, <i>Cancer</i> , 77: 63-70			
24. Dese-escalation Study of Oral Etoposide and Carboplatin in Patients with Advanced Lung Cancer, <i>Jpn J Clin Oncol</i> , 26: 316-321	1996		Atagi S, <u>Fukuoka M</u> , et al.
25. Phase I study of irinotecan and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor support for advanced non-small-cell lung cancer, <i>J Clin Oncol</i> , 12: 90-96	1994		Masuda N, <u>Fukuoka M</u> , et al.
26. Phase I and pharmacologic study of irinotecan and etoposide with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support for advanced lung cancer, <i>J Clin Oncol</i> , 12: 1833-1841	1994		Masuda N, <u>Fukuoka M</u> , et al.
27. Clinical studies of irinotecan alone and in combination with cisplatin, <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> , 34: S105-S111 (Suppl)	1994		<u>Fukuoka M</u> , and Masuda N
28. Acceleration of apoptotic cell death after the cleavage of Bcl-XL protein by caspase-3-like proteases., <i>Oncogene</i> , 17: 1295-1304	1998		Fujita N and <u>Tsuruo T</u> , et al.
29. Functional involvement of PTP-U2L in apoptosis subsequent to terminal differentiation of monoblastoid leukemia cells, <i>J Biol Chem</i> , 273: 21187-21193	1998		Seimiya H and <u>Tsuruo T</u>
30. Production of interleukin-11 in bone-derived endothelial cells and its role in the formation of osteolytic bone metastasis, <i>Oncogene</i> , 16: 693-703	1998		Zhang Y, <u>Tsuruo T</u> , et al.
31. Suppression of experimental lung colonization of mouse colon adenocarcinoma 26 in vivo by an anti-idiotypic monoclonal antibody recognizing a platelet surface molecule, <i>Cancer Res</i> , 57: 3040-3045	1997		Kato Y, <u>Tsuruo T</u> , et al.
32. Apoxin I, a novel apoptosis-inducing factor with L-amino acid oxidase activity purified from western diamondback rattlesnake venom, <i>J Biol Chem</i> , 272: 9539-9542	1997		Torii S, <u>Tsuruo T</u> , et al.
33. Actin cleavage by CPP-32/ apopain during the development of apoptosis,	1997		Mashima T, <u>Tsuruo T</u> , et al.

Oncogene, 14: 1007-1012			
34. Phosphatidylserine externalization is a downstream event of interleukin-1 _α -converting enzyme family protease activation during apoptosis, Blood, 89: 2060-2066	1997		Naito M, <u>Tsuruo T</u> , et al.
35. c-Jun NH2-terminal kinase mediated activation of interleukin-1 _α -converting enzyme/ CED-3-like protease during anticancer drug-induced apoptosis, J Biol Chem., 272: 4631-4636	1997		Seimiya H, <u>Tsuruo T</u> , et al.
36. Activation of actin-cleavable interleukin 1 _α -converting enzyme (ICE) family protease CPP-32 during chemotherapeutic agent-induced apoptosis in ovarian carcinoma cells, Cancer Res, 56: 5224-5229	1996		Chen Z, <u>Tsuruo T</u> , et al.
37. Glucose-regulated stresses cause decreased expression of cyclin D1 and hypophosphorylation of retinoblastoma protein in human cancer cells, Oncogene, 13: 2699-2705	1996		Tomida A, <u>Tsuruo T</u> , et al.
38. A bayesian hierarchical survival model for the institutional effects in a multi-centre cancer clinical trial, Statistics in Med, 17:1893-1908	1998		Matsuyama Y, <u>Ohashi Y</u> , et al.
39. Good clinical practice in Japan before and after ICH: Problems and potential impacts on clinical trials and medical practice, Int J Pharmaceutical Med, 11:147-153	1997		Fukuhara S, <u>Ohashi Y</u> , et al.
40. Human urinary macrophage colony-stimulating factor reduces the incidence and duration of febrile neutropenia and shortens the period required to finish three courses of intensive consolidation therapy in acute myeloid leukemia: A double-blind controlled study, J of Clin Oncol, 15(8):2954-2965	1997		Ohno R, <u>Ohashi Y</u> , et al.
41. A phase áU comparative study of Idarubicin plus Cytarabine versus Daunorubicin plus Cytarabine in adult acute myeloid leukemia, Seminars in HEMATOLOGY,33(4-suppl.3): 12-17	1996		Masaoka T, <u>Ohashi Y</u> , et al.
42. A world wide web-based user interface for a date management	1996		Kiuchi T, <u>Ohashi Y</u> , et al.

system for use in multi-institutional clinical trials-development and experimental operation of an automated patient registration and random allocation system, Controlled Clinical Trials, 17:476-493			
43. Combination phase áT/áU study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and carboplatin in relapsed or refractory non-hodgkin's lymphoma, Jpn J Clin Oncol, 26:455-460	1996		Tobinai K, <u>Ohashi Y</u> , et al.
44. Comparision of intra-subject variability for different formulation by crossover trials, F I.P Bio-International, 96:113-118	1996		<u>Ohashi Y</u> and Izumoto T
45. Methodology for the construction of a disease nomenclature and classification system for clinical Use, Methods of Information in Medicine, 34:511-517	1995		Kiuchi T, <u>Ohashi Y</u> , et al.
46. The design of clinical trials for new therapies in bladder cancer. Is it Time for new strategies? International J Urology, 2 (suppl.2):113-116	1995		De Mulder PHM, <u>Ohashi Y</u> , et al.
47. Response of the primary lesion in gastric cancer to chemotherapeutic trials, Int J Clin Oncol, 3: 3-6	1998		Ohtsu A, <u>Yoshida S</u> , et al.
48. Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer, J Clin Oncol, 15: 921-7	1997		Shirao K, <u>Yoshida S</u> , et al.
49. Current Perspectives and Future Directions in Palliative Medicime, Springer-Verlag Tokyo	1998		<u>Eguchi K</u> , Klastersky J, et al.
50. Guidelines for telling the truth to cancer patients, Jpn J Clin Oncol, 28: 1-4	1998		Okamura H, <u>Eguchi K</u> , et al.
51. Measurement and evaluation of serum anti-p53 antibody levels in patients with lung cancer at its initial presentation: a prospective study, Br J Cancer, 78: 667-672	1998		Segawa Y, <u>Eguchi K</u> , et al.
52. Chronopharmacology of Etoposide Given by Low Dose Prolonged Infusion in Lung Cancer Patients, Anticancer Res, 17:669-672	1997		Yamamoto N, <u>Eguchi K</u> et al.

53. Progress in preclinical and clinical studies for the development of new anticancer drugs in Japan, with emphasis on taxanes, Cancer Chemother Pharmacol, 38: S11-15	1996		<u>Saijo N, Eguchi K</u> et al.
54. Effects of combinations of CPT-11, paclitaxel and other anticancer agents on human small cell lung cancer cells, Cellular Pharmacology, 3: 1-6	1996		Fukuda M, <u>Eguchi K</u> et al.
55. Retrospective analysis of the treatment of patients with small cell lung cancer showing poor performance status, Jpn J Clin Oncol, 26: 128-133	1996		Sakuragi T, <u>Eguchi K</u> et al.
56. Intensive Chemotherapy with Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide and Granulocyte Colony-stimulating Factor for Advanced Thymoma or Thymic Cancer: Preliminary Results, Jpn J Clin Oncol, 25: 208-212	1995		Oshita F, <u>Eguchi K</u> , et al.
57. The influence of ageing on cisplatin pharmacokinetics in lung cancer patients with normal organ function, Cancer Chemother Pharmacol, 36: 102-106	1995		Yamamoto N, <u>Eguchi K</u> , et al.

5. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生科学研究費

研究事業名=医薬安全総合研究事業

研究課題名=新規抗悪性腫瘍薬を含む新規の多剤併用療法の第 I/II 相試験の適正化に関する研究

国庫補助金精算所要額=5,000,000 円

研究期間 (年度) =1998-2000

主任研究者名= 西條長宏 (国立がんセンター病院)

分担研究者名= 江口研二 (国立病院四国がんセンター)、大橋靖雄 (東京大学医学系研究所)、
下山正徳 (国立名古屋病院)、鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)、
福岡正博 (近畿大学)、吉田茂昭 (国立がんセンター東病院)

研究目的=通常抗悪性腫瘍薬の承認は単独投与による効果によって与えられ、併用による効果・毒性については市販後の臨床試験に委ねられている。一方、臨床における抗悪性腫瘍薬を用いた治療の大半は複数の抗悪性腫瘍薬を用いる併用療法である。また併用による比較試験によって秀れた結果の得られた場合、いわゆる標準的化学療法が確率する。第 I / II 相試験はこの比較試験の展開に際し検討すべき新しい併用療法に用いる薬剤の種類、量、投与経路、タイミング等を明らかにするために必須の臨床試験であり極めて重要な過程といえる。本研究では (1) 基礎的研究や動物実験により科学性・合理性をもって併用化学療法の安全性および有効性の確認を行う。(2) 第 I 相試験で提案されている Continual Reassessment Method (CRM)、ベイズ流停止規則の適用可能性を検討し必要症例数に関する目安の立て方などを呈示する。(3) 実際に新薬や市販薬を含む第 I / II 相試験を展開し秀れた試験に必須の条件を明らかにする。(4) 以上の成果を其にわが国の実状に即した実行可能なガイドラインを作成する。

研究方法=新薬を含んだ新併用療法では、新薬の投与量を適正に設定する必要がある。この新併用療法は非臨床試験を事前に行い、その有効性と安全性の基礎データに基づいて設定しなければならない。このため、1) 新薬の多剤併用療法に入るために必要な非臨床試験データの範囲の研究調査。2) 新薬の多剤併用療法の研究デザインの調査研究。特に国際的な研究の調査を行う。

新薬を含む多剤併用療法の第 I / II 相試験における過去の成績を集積し、薬剤の組み合わせ、増量計画、有害事象の評価と推奨用量の決定などに関わる方法論を治療学的側面、薬理学的側面、数理学的側面、倫理的側面等様々な角度から解析を加える。得られた結果に基づいて、最も合理的でかつ効率的なスタディデザインをガイドラインに反映させる。具体的なステップは以下の通りである。1) 第 I / II 相試験の方法論の解析と評価、2) 具体的課題の明確化、3) 新たに導入可能な方法論の検討、4) ガイドラインの策定。

統計的方法論については過去の研究を検索するとともに解析的あるいはコンピュータシミュレーションを用いた新たな検討を行い、増量方法の統計的根拠、奏効率の推定、停止規則、事前情報の活用方法、一連の試験の中での位置づけ等について提言を行う。

具体的な第 I / II 相試験として CPT-11+タキソール、CBDCA+ドセタキセル、CBDCA+IFOS+ド

セタキセルの併用療法について検討した。

結果=(1)非臨床試験) 抗がん剤併用の非臨床試験についてMEDLINEを検索したところ、文献数はかなり少ない。併用の文献自体がかなり少なく、さらに併用の非臨床試験となると、文献は、非常に少ない。そのうち細胞レベルの試験がほとんどで、動物試験は極めてわずか、というのが現状であった。具体的にはCPT-11と5FUの併用効果をHT29大腸がん細胞で調べたin vitro、in vivo研究(Int J Cancer 73:729-734, 1997)、タキソール、トポテカン、シスプラチンの2者又は3者の併用効果を833Kテラトカルシノーマ細胞で調べたin vitro研究(JNCI 86: 1517-1524, 1994)、シスプラチンとタキソールの併用効果を2008卵巣がん細胞で調べたin vitro研究(Br J Cancer 69: 299-306, 1994) シスプラチンとCPT-11の併用効果を3種のヒトがんXenograftsに対して調べたin vivo研究(Jpn J Cancer Res 84: 203-207, 1993) などであった。

(2)統計学的側面) 1990年のMEDLINEを用いて、Phase I-II, Cancer, Designのキーワードによる検索を行った。9件の論文が抽出されたものの統計的方法論に関する論文は1件のみであった。この論文Thall et al. (Biometrics 54: 251-264, 1998)は、同著者によるベイズ流の第II相試験の論文Thall et al. (JCO 14: 296-303, 1996)の考え方をI/II相試験に拡張したものであり、毒性の発現とレスポンスを2*2の4項分布で表し、有効率が低いあるいは毒性が強すぎる可能性(ベイズ流の事後確率)が高い場合に、増量・減量・中止をCRMと同様の逐次計算によって行うとするものである。前年報告したナベルピン、シスプラチン、マイトマイシンの非小細胞肺癌に対する第I/II相試験の解析では、毒性と有効性に対して別の独立したモデルを設定していたのに対し、両反応間の関連を直接モデル化した点に特徴があるが、あらゆる状況においてこのモデルが妥当とは思われない。また、II相部分の停止規則については十分な言及はなされていない。このことを有効性・毒性の同時モニタリングを提唱した前掲のJCOの論文でも同様である。

II相部分のサンプルサイズ設定に関しては、閾値を設定し、仮説を「実際の有効率はこの閾値以下」として第1種の過誤、第2種の過誤を保障しようとする立場が従来提唱されている。我が国でも一般的となったFleming法、Simon法、SWOGの方法などがこれらにあたるが、必ずしも検証を目的とせず、かつ用量設定に過去の試験(単剤の試験)の情報とこれまで集積した情報を最大限利用しようという立場に立てば、ベイズ流の方法の採用が有効と考えられる。

PKGDEとCRMを組み合わせた増量方法を新規抗癌剤の第I相試験に用いた。ここではMTDは、DLTが33%以上となることがほぼ確実な最小用量として定義され、推奨用量はMTDより1レベル以下でDLTが33%以上となる可能性が低い(10-15%)用量と定義された。停止規則はMTDと推奨用量が決定できるだけの情報量が集積することとして、implicitに定義された。最終的に24例が投与されたこの試験の結果、5、6、7、8レベルでの投与例数(DLT出現例数)とDLT出現確率平均値、DLTが33%を超える確率はそれぞれ3(0)、2(0)、9(3)、1(1)、11%、20%、39%、66%、0%、7%、70%、97%となり、MTDはレベル7、推奨用量はレベル6となった。すなわち、24例というかなり少数例において実質的な用量選択が可能となるだけの情報の集積と評価が可能であった。

(3)併用による治療強度と治療効果) 悪性腫瘍を対象とした併用療法のランダム化比較試験の論文を用量強度の概念を用いて治療に寄与する因子を検討した。即ち、特定の治療法の個々の薬剤投与量を $\text{mg}/\text{m}^2/\text{w}$ で表した値をDI(dose intensity)とし、その特定の治療法で30-40%のCR率が得られる場合をUDI(unit dose intensity)とした。単剤の治療で30-40%の有効率が得られれば、その薬剤のDI値=UDI値となる。従って、SDI(summation dose intensity)=DI/UDIで表すと、この場合1となる。即ち、併用薬剤が複数あれば、それぞれの併用薬剤の用量強度比(DI/UDI)の総和はSDI値となるので、SDI値と治療効果の関係を定量的に表現することにより、併用薬剤の組み合わせで治療率を予測することができる。

1. 小児の急性白血病について) 単剤でCR率が20-50%の薬剤はMTX、6MP、VCR、PDN、L-asparaginase、Ara-C、大量MTX、DOXなどがあるため、これらの3~8剤の併用でSDI=3、4、5、7となった。その時の治療率は15%、40%、70%、80%となり、SDI値と比例して治療率が上昇した。
2. ホジキン病) 同様に奏効率が50%台の薬剤が8剤あるが、DLTの分散がはかれる薬剤の組み合

わせは4剤となり、その時のSDI=3~4で治癒率40-60%となった。これに該当するものに、MOPPとABVDの2つの併用療法があるが、これを交代併用したMOPP/ABVDはABVDと同等の効果しか得られなかった。この場合のSDI=3~4であった。

3. 乳がん) 固形がんの場合のUDIは奏効率が30%に得られるDIと定義した。乳がんではCMF、CAFなどの併用療法でもSDIは1.8-1.9で治癒率は10%以下にしか得られなかった。

(4)塩酸イリノテカンとタキソールの第I/II相試験) 塩酸イリノテカンを抗癌剤投与第1日、8日、15日に投与し、タキソールは第2日に投与する。これを1コースとし、原則として28日間隔で最低2コース行うものとした。抗癌剤は、初回投与量(CPT-11=40mg/sq、タキソール=30mg/sq)より安全性を確認しながら、下記のように徐々に増量した。

レベル1 CPT-11=40, タキソール=30

レベル2 CPT-11=40, タキソール=40

レベル3 CPT-11=50, タキソール=40

レベル4 CPT-11=50, タキソール=50

レベル5A CPT-11=60, タキソール=50

レベル5B CPT-11=50, タキソール=60 (投与量の単位はmg/sq)

合計32例が登録された。男性21例、女性11例で、年齢は中央値56才、Performance Statusはほとんど(31例)が0または1であった。臨床病期ではIIIB5例、IV期27例で、組織型は腺癌21例、扁平上皮癌11例であった。レベル5A(CPT-11 60mg/sq、タキソール 50mg/sq)およびレベル5B(CPT-11 50mg/sq、タキソール 60mg/sq)で、DLTがそれぞれ6例中3例、3例中3例に発現したため、これらの投与レベルがMTDと決定された。主なDLTは、grade2以上の下痢と3日以上持続するgrade4の好中球減少であった。抗腫瘍効果は、32例中31例で評価可能であり、CR0例、PR11例(35.4%)、NC8例(25.8%)、PD9例(29.0%)であった。抗腫瘍効果と投与レベルには、相関関係は見られなかった。また、この併用療法では、投与第8日、15日のCPT-11の投与基準を白血球数3000以上、血小板数10万以上とした場合、いずれかの投与日のCPT-11をスキップしなければならない症例は、MTDでは9例全例、MTDの一つ下のレベル(CPT-11 50mg/sq、タキソール 50mg/sq)でも6例中4例となった。また、その原因は主に白血球減少であった。

(5)シスプラチンとドセタキセルの第I/II相試験) わが国のがん化学療法では75才以下の患者を対象に入院治療で行うことが一般的であるが、高齢者に対しても有効性を担保し得る外来化学療法の開発は今日的な再重要課題と言える。本年度は進行非小細胞肺癌に対して外来投与の可能なシスプラチン(CDDP)とドセタキセル(DTX)の週一回投与法の第I/II相試験を計画し、その問題点の所在を検討することとした。

対象は組織診または細胞診で確診の得られた切除および根治照射不能な成人(20才以上)非小細胞肺癌症例で、文書による同意が得られた化学療法未施行例、PS:0-1、主要臓器機能を保持するものとした。対象は年齢によって2群(74才以下と75歳以上)に分け、それぞれCDDPおよびDTXを第1、8、15日静脈投与し、4週間隔で繰り返した。Level1としてCDDP25mg/m²、DTX20mg/m²を1日量として投与し、Level2以降はDTXを5mg/m²/dayずつ増量し、Level10ではDTX量をLevel9(60mg/m²)のままCDDPを30mg/m²に増量することとした。用量規制毒性(DLT)は、1) Grade4の血液毒性、2) Grade3の好中球減少に伴う38度C以上の発熱、3) Grade3以上の非血液毒性、4) 第8又は15日の投与ができなかった場合、5) 血清Cr値が2.0mg/dl以上となり輸液を必要とした場合の何れかが出現した場合とし、3例にDLTを認めない場合は次のLevelに進行することとした。また、推奨用量については2コース目以降の毒性データを加味して検討することとした。症例登録、プロトコールの遵守については全く問題は認められなかった。

74才以下の群ではLevel4(CDDP: 25mg/m²、DTX35mg/m²)まで初回コースにおける評価ではDLTを全く認めずLevel5に増量した。この時点でDLTを認めたが6例中2例のみであったため、更にLevel6に増量した。Level6自体では3例いずれにもDLTを認めなかったが、2コース以降の毒性評価でLevel5に1例DLTを認めたため(計3/6例:白血球減少2、肝機能障害1)、

Level 5 を最大耐用量(MTD)と判断し、Level 4 を推奨用量と決定した。なお、DLT を全コースで評価した場合、既に Level 1 と 2 においても各 1 例（肝機能障害例と感染例）を認めており、初回コースの結果のみから DLT を判断することの危うさが指摘された。75 才以上の群においても同様であり、初回コースの毒性評価では Level 1 は全く問題なく（1/3）、Level 2 (CDDP: 25mg/m²、DTX 25mg/m²) においても 6 例中 1 例に DLT を認めるのみであった。しかし、実際には Level 2 において、計 3 例が次のコースに進行できず（DLT の 4 に相当）、これを MTD、Level 1 を推奨用量と判断した。評価の終了した症例の奏効率は 74 才以下では 26%（6/23）、75 才以上で 44%（4/9）であった。

考察=非臨床では併用効果を細胞レベルで調べた文献が多い。synergism の判定には median-effect 法がよく使われている。臨床での投与スケジュールの重要性を細胞レベルでの 2 薬剤への連続暴露実験から示唆する例が見られる。これを *in vivo* の xenograft で確かめた文献も 1 例だけ見られた。動物個体レベルで併用効果を見た例はわずかであった。また、分子レベルでの併用効果から臨床効果を予測した文献は、今回の検索では見られなかった。今後併用する抗がん剤の作用を分子、*in vitro*、*in vivo*、動物個体レベルで系統的に検討する必要性が示唆された。

CRM を用い少ない症例数で用量選択を可能とする情報を集積できた。しかし、反応が比較的平坦あるいは設定用量幅が小さい場合には、このような用量間の分離が得られない可能性も高い。この場合も考慮し、停止規則としては、（推奨）用量の DLT 出現確率分布自体の幅が一定以下となることを加えることを提案できる。

上記に提案した方法の数理的挙動を明らかにするために、コンピュータシミュレーションによる実験を行う計画である。また、この挙動に事前情報が与える影響を考察し、どの程度の事前情報の精度が効率的な I/II 相試験の実施に必要なか検討する予定である。

SDI 値により、有効な併用療法を事前に推定できた。これにより、治癒率の向上が期待できる併用療法の要件は以下のごとくまとめられる。1. 奏効率約 30-40%以上の有効な抗がん剤の併用が必要、2. 毒性の分散(DLT が重ならない)、3. 耐性機序が異なった薬剤の併用が必要、4. 併用したときの SDI は少なくとも 3 より大、5. 併用スケジュールによる効果は同時併用 > 交替併用である。

CPT-11+タキソールの併用は非小細胞肺癌に対して 20%以上の有効性が確認されている新規抗癌剤同士の併用療法であることより、世界的に注目されるものと考えている。また、これらの併用療法の第 I 相試験は、欧米では CPT-11 が認可されてまもないため、本試験以外に 1 報（学会発表）しか報告されていないことも、本臨床試験の先進性を示すものである。さらに、抗癌剤の用量増量試験（第 I 相試験）としては、抗腫瘍効果が 35%の症例でみられたことも、この治療法が、第 II 相試験に進み、更に詳細に評価されるべき治療法であることを意味している。ただし、この治療法の大きな欠点は、CPT-11 の投与が白血球減少のために十分にできないことにある。この欠点を克服するため、タキソールの投与時期を投与第 8 日にずらした投与方法を検討し、第 II 相試験を行っている。

ドセタキセル+シスプラチンの第 I/II 相試験を通じ新薬を含む多剤併用療法の第 I/II 相試験では初回コースのみから毒性評価を行うことには危うさが指摘された。本療法は第 1、8、15 日までは週 1 回投与としていたため、Level の調整が短期間で可能であったが、大量化学療法で投与間隔が空く場合にはこの点をどのように克服するかが問題点と思われた。また、年齢と MTD の関連性については薬物代謝能の差を反映しているとも考えられる。現在、第 II 相試験において 74 歳以下と 75 歳以上の 2 群における薬物動態を検討中である。

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

新規抗悪性腫瘍薬を含む新規の多剤併用療法の第 I/II 相試験の適正化に関する研究

主任研究者 西條 長宏 国立がんセンター病院放射線治療部長

研究要旨 第 I 相試験の方法論に関し有効性と安全性の二つのエンドポイントに CRM を拡張して適用しようとする試みを行ってきた。既に報告されている肺がんに対する併用第 I/II 相試験に関する論文 25 編について、薬剤選択、対象症例、開始量と増量法、最大耐量の定義、第 II 相部分の方法などのデザインと症例数、増量レベル数、最大耐量、効果などの結果について解析を行い、現時点で推奨される併用第 I/II 相試験のデザインを提唱した。非小細胞肺癌に対するパクリタキセルとシスプラチンの併用第 I/II 相試験を実施しその推奨投与量を決定した。またパクリタキセル単剤の第 I 相試験データと比較し、シスプラチンとの併用による毒性の変化、2 剤の薬物動態への影響を検討した。塩酸イリノテカンとエトポシドの同時併用、異時併用の第 I/II 相試験を行い推奨用量を決定し併用による 2 剤の薬物動態の変化を検討した。2 剤併用による薬物相互反応は認められなかったが AE/ADR が相加的に増加した。本研究事業に基づき第 I/II 相試験ガイドラインの検討事項を明らかにしそれに関する資料の収集を行った。ドセタキセル+イフォスファミド+シスプラチン、パクリタキセル+CPT-11 の第 I/II 相試験を展開した。放射線治療を展開する治療法の第 I/II 相試験を行った。

分担研究者

江口研二（国立病院四国がんセンター副院長）、大橋靖雄（東京大学医学系研究所教授）、下山正徳（国立名古屋病院院長）、鶴尾 隆（東京大学分子細胞生物学研究所教授）、福岡正博（近畿大学医学部教授）、吉田茂昭（国立がんセンター東病院副院長）

本研究では (1) 基礎的研究や動物実験により科学性・合理性をもって併用化学療法の実用性および有効性の確認を行う。(2) 第 I 相試験で提案されている Continual Reassessment Method (CRM)、ベイズ流停止規則の適用可能性を検討し必要症例数に関する目安の立て方などを呈示する。(3) 実際に新薬や市販薬を含む第 I/II 相試験を展開し秀れた試験に必須の条件を明らかにする。(4) 以上の成果を其にわが国の実状に即した実行可能なガイドラインを作成する。

A. 研究目的

通常抗悪性腫瘍薬の承認は単独投与による効果によって与えられ、併用による効果・毒性については市販後の臨床試験に委ねられている。一方、臨床における抗悪性腫瘍薬を用いた治療の大半は複数の抗悪性腫瘍薬を用いる併用療法である。また併用による比較試験によって秀れた結果の得られた場合、いわゆる標準的化学療法が確率する。第 I/II 相試験はこの比較試験の展開に際し検討すべき新しい併用療法に用いる薬剤の種類、量、投与経路、タイミング等を明らかにするために必須の臨床試験であり極めて重要な過程といえる。

B. 研究方法

新薬を含んだ新併用療法では、新薬の投与量を適正に設定する必要がある。この新併用療法は非臨床試験を事前に行い、その有効性と安全性の基礎データに基づいて設定しなければならない。このため、1) 新薬の多剤併用療法に入るために必要な非臨床試験データの範囲の研究調査。2) 新薬の多剤併用療法の研究デザインの調査研究。特に国際的な研究の調査を行う。

新薬を含む多剤併用療法の第 I/II 相試験における過去の成績を集積し、薬剤の組み合わせ、増量計画、有害事象の評価と推奨用量の決定などに関わる方法論を治療学的側面、薬理学的側面、数理的側面、倫理的側面等様々な角度から解析を加える。得られた結果に基づいて、最も合理的でかつ効率的なスタディデザインをガイドラインに反映させる。具体的なステップは以下の通りである。1) 第 I/II 相試験の方法論の解析と評価、2) 具体的課題の明確化、3) 新たに導入可能な方法論の検討、4) ガイドラインの策定。

統計的方法論については過去の研究を検索するとともに解析的あるいはコンピュータシミュレーションを用いた新たな検討を行い、増量方法の統計的根拠、奏効率の推定、停止規則、事前情報の活用方法、一連の試験の中での位置づけ等について提言を行う。

具体的な第 I/II 相試験として CPT-11+タキソール、CBDCA+ドセタキセル、CBDCA+IFOS+ドセタキセルの併用療法について検討する。

C. 研究結果

(1)非臨床試験) 抗がん剤併用の非臨床試験についてMEDLINEを検索したところ、文献数はかなり少ない。併用の文献自体がかなり少なく、さらに併用の非臨床試験となると、文献は、非常に少ない。そのうち細胞レベルの試験がほとんどで、動物試験は極めてわずか、というのが現状であった。具体的にはCPT-11と5FUの併用効果をHT29大腸がん細胞で調べた*in vitro*、*in vivo*研究(Int J Cancer 73:729-734, 1997)、タキソール、トポテカン、シスプラチンの2者又は3者の併用効果を833Kテラトカルシノーマ細胞で調べた*in vitro*研究(JNCI 86: 1517-1524, 1994)、シスプラチンとタキソールの併用効果を2008卵巣がん細胞で調べた*in vitro*研究(Br J Cancer 69: 299-306, 1994)シスプラチンとCPT-11の併用効果を3種のヒトがんXenograftsに対して調べた*in vivo*研究(Jpn J Cancer Res 84: 203-207, 1993)などであった。

(2)統計学的側面) 1990年のMEDLINEを用いて、Phase I-II, Cancer, Designのキーワードによる検索を行った。9件の論文が抽出されたものの統計的方法論に関する論文は1件のみであった。この論文Thall et al. (Biometrics 54: 251-264, 1998)は、同著者によるベイズ流の第II相試験の論文Thall et al. (JCO 14: 296-303, 1996)の考え方をI/II相試験に拡張したものであり、毒性の発現とレスポンスを2*2の4項分布で表し、有効率が低いあるいは毒性が強すぎる可能性(ベイズ流の事後確率)が高い場合に、増量・減量・中止をCRMと同様の逐次計算によって行うとするものである。前年報告したナベルピン、シスプラチン、マイトマイシンの非小細胞肺癌に対する第I/II相試験の解析では、毒性と有効性に対して別の独立したモデルを設定していたのに対し、両反応間の関連を直接モデル化した点に特徴があるが、あらゆる状況においてこのモデルが妥当とは思われない。また、II相部分の停止規則については十分な言及はなされていない。このことを有効性・毒性の同時モニタリングを提唱した前掲のJCOの論文でも同様である。

II相部分のサンプルサイズ設定に関しては、閾値を設定し、仮説を「実際の有効率はこの閾値以下」として第1種の過誤、第2種の過誤を保障しようとする立場が従来提唱されている。我が国でも一般的となったFleming法、Simon法、SWOGの方法などがこれらにあたるが、必ずしも検証を目的とせず、かつ用量設定に過去の試験(単剤の試験)の情報とこれまで集積した情報を最大限利用しようという立場に立てば、ベイズ流の方法の採用が有効と考えられる。

PKGDEとCRMを組み合わせた増量方法を新規抗癌剤の第I相試験に用いた。ここではMTDは、DLTが33%以上となることがほぼ確実な最小用量として定義され、推奨用量はMTDより1レベル以下でDLTが33%以上となる可能性が低い(10-15%)用量と定義された。停止規則はMTDと推奨用量が決定できるだけの情報量が集積することとして、implicitに定義された。最終的に24例が投与

されたこの試験の結果、5、6、7、8レベルでの投与例数（DLT 出現例数）と DLT 出現確率平均値、DLT が 33% を超える確率はそれぞれ 3(0)、2(0)、9(3)、1(1)、11%、20%、39%、66%、0%、7%、70%、97% となり、MTD はレベル 7、推奨用量はレベル 6 となった。すなわち、24 例というかなり少数例において実質的な用量選択が可能となるだけの情報の集積と評価が可能であった。

(3)併用による治療強度と治療効果) 悪性腫瘍を対象とした併用療法のランダム化比較試験の論文を用量強度の概念を用いて治療に寄与する因子を検討した。即ち、特定の治療法の個々の薬剤投与量を $\text{mg}/\text{m}^2/\text{w}$ で表した値を DI(dose intensity)とし、その特定の治療法で 30-40% の CR 率が得られる場合を UDI(unit dose intensity)とした。単剤の治療で 30-40% の有効率が得られれば、その薬剤の DI 値 = UDI 値となる。従って、SDI(summation dose intensity)=DI/UDI で表すと、この場合 1 となる。即ち、併用薬剤が複数あれば、それぞれの併用薬剤の用量強度比(DI/UDI)の総和は SDI 値となるので、SDI 値と治療効果の関係を定量的に表現することにより、併用薬剤の組み合わせで治療率を予測することができる。

1. 小児の急性白血病について) 単剤で CR 率が 20-50% の薬剤は MTX、6MP、VCR、PDN、L-aspl、Ara-C、大量 MTX、DOX などがあるため、これらの 3~8 剤の併用で SDI=3、4、5、7 となった。その時の治療率は 15%、40%、70%、80% となり、SDI 値と比例して治療率が上昇した。

2. ホジキン病) 同様に奏効率が 50% 台の薬剤が 8 剤あるが、DLT の分散がはかれる薬剤の組み合わせは 4 剤となり、その時の SDI=3~4 で治療率 40-60% となった。これに該当するものに、MOPP と ABVD の 2 つの併用療法があるが、これを交代併用した MOPP/ABVD は ABVD と同等の効果しか得られなかった。この場合の SDI=3~4 であった。

3. 乳がん) 固形がんの場合の UDI は奏効率が 30% に得られる DI と定義した。乳がんでは CMF、CAF などの併用療法でも SDI は

1.8-1.9 で治療率は 10% 以下にしか得られなかった。

(4)塩酸イリノテカンとタキソールの第 I/II 相試験) 塩酸イリノテカンを抗癌剤投与第 1 日、8 日、15 日に投与し、タキソールは第 2 日に投与する。これを 1 コースとし、原則として 28 日間隔で最低 2 コース行うものとした。抗癌剤は、初回投与量 (CPT-11=40mg/sq、タキソール=30mg/sq) より安全性を確認しながら、下記のように徐々に増量した。

レベル 1 CPT-11=40, タキソール=30

レベル 2 CPT-11=40, タキソール=40

レベル 3 CPT-11=50, タキソール=40

レベル 4 CPT-11=50, タキソール=50

レベル 5A CPT-11=60, タキソール=50

レベル 5B CPT-11=50, タキソール=60 (投与量の単位は mg/sq)

合計 32 例が登録された。男性 21 例、女性 11 例で、年齢は中央値 56 才、Performance Status はほとんど (31 例) が 0 または 1 であった。臨床病期では IIIB 5 例、IV 期 27 例で、組織型は腺癌 21 例、扁平上皮癌 11 例であった。レベル 5A (CPT-11 60mg/sq、タキソール 50mg/sq) およびレベル 5B (CPT-11 50mg/sq、タキソール 60mg/sq) で、DLT がそれぞれ 6 例中 3 例、3 例中 3 例に発現したため、これらの投与レベルが MTD と決定された。主な DLT は、grade 2 以上の下痢と 3 日以上持続する grade 4 の好中球減少であった。抗腫瘍効果は、32 例中 31 例で評価可能であり、CR 0 例、PR 11 例 (35.4%)、NC 8 例 (25.8%)、PD 9 例 (29.0%) であった。抗腫瘍効果と投与レベルには、相関関係は見られなかった。また、この併用療法では、投与第 8 日、15 日の CPT-11 の投与基準を白血球数 3000 以上、血小板数 10 万以上とした場合、いずれかの投与日の CPT-11 をスキップしなければならぬ症例は、MTD では 9 例全例、MTD の一つ下のレベル (CPT-11 50mg/sq、タキソール 50mg/sq) でも 6 例中 4 例となった。また、その原因は主に白血球減少であった。

(5)シスプラチンとドセタキセルの第 I/II 相試

験) わが国のがん化学療法では75才以下の患者を対象に入院治療で行うことが一般的であるが、高齢者に対しても有効性を担保し得る外来化学療法の開発は今日的な再重要課題と言える。本年度は進行非小細胞肺癌に対して外来投与の可能なシスプラチン (CDDP) とドセタキセル (DTX) の週一回投与法の第 I/II 相試験を計画し、その問題点の所在を検討することとした。

対象は組織診または細胞診で確診の得られた切除および根治照射不能な成人 (20 才以上) 非小細胞肺癌症例で、文書による同意が得られた化学療法未施行例、PS: 0-1、主要臓器機能を保持するものとした。対象は年齢によって2群 (74 才以下と75 歳以上) に分け、それぞれCDDP および DTX を第1、8、15 日静脈投与し、4 週間隔で繰り返した。Level 1 としてCDDP25mg/m²、DTX20mg/m² を1日量として投与し、Level 2 以降は DTX を5mg/m²/day ずつ増量し、Level 10 ではDTX 量を Level 9 (60mg/m²) のまま CDDP を30mg/m² に増量することとした。用量規制毒性 (DLT) は、1) Grade 4 の血液毒性、2) Grade 3 の好中球減少に伴う38 度C以上の発熱、3) Grade 3 以上の非血液毒性、4) 第8 又は15 日の投与ができなかった場合、5) 血清 Cr 値が2.0mg/dl 以上となり輸液を必要とした場合の何れかが出現した場合とし、3 例に DLT を認めない場合は次の Level に進行することとした。また、推奨用量については2 コース目以降の毒性データを加味して検討することとした。症例登録、プロトコルの遵守については全く問題は認められなかった。74 才以下の群では Level 4 (CDDP: 25mg/m²、DTX35mg/m²) まで初回コースにおける評価では DLT を全く認めず Level 5 に増量した。この時点で DLT を認めたが6 例中2 例のみであったため、更に Level 6 に増量した。Level 6 自体では3 例いずれにも DLT を認めなかったが、2 コース以降の毒性評価で Level 5 に1 例 DLT を認めたため (計3/6 例: 白血球減少2、肝機能障害1)、Level 5 を最大耐用量 (MTD) と判断し、Level 4 を推奨用量と決定した。なお、DLT を全コースで評価した場合、既に

Level 1 と2 においても各1 例 (肝機能障害例と感染例) を認めており、初回コースの結果のみから DLT を判断することの危うさが指摘された。75 才以上の群においても同様であり、初回コースの毒性評価では Level 1 は全く問題なく (1/3)、Level 2 (CDDP: 25mg/m²、DTX25mg/m²) においても6 例中1 例に DLT を認めるのみであった。しかし、実際には Level 2 において、計3 例が次のコースに進行できず (DLT の4 に相当)、これを MTD、Level 1 を推奨用量と判断した。評価の終了した症例の奏効率は74 才以下では26% (6/23)、75 才以上で44% (4/9) であった。

D. 考察

非臨床では併用効果を細胞レベルで調べた文献が多い。synergism の判定には median-effect 法がよく使われている。臨床での投与スケジュールの重要性を細胞レベルでの2 薬剤への連続暴露実験から示唆する例が見られる。これを *in vivo* の xenograft で確かめた文献も1 例だけ見られた。動物個体レベルで併用効果を見た例はわずかであった。また、分子レベルでの併用効果から臨床効果を予測した文献は、今回の検索では見られなかった。今後併用する抗がん剤の作用を分子、*in vitro*、*in vivo*、動物個体レベルで系統的に検討する必要性が示唆された。

CRM を用い少ない症例数で用量選択を可能とする情報を集積できた。しかし、反応が比較的平坦あるいは設定用量幅が小さい場合には、このような用量間の分離が得られない可能性も高い。この場合も考慮し、停止規則としては、(推奨) 用量の DLT 出現確率分布自体の幅が一定以下となることを加えることを提案できる。

上記に提案した方法の数理的挙動を明らかにするために、コンピュータシミュレーションによる実験を行う計画である。また、この挙動に事前情報が与える影響を考察し、どの程度の事前情報の精度が効率的な I/II 相試験の実施に必要な検討する予定である。

SDI 値により、有効な併用療法を事前に推定できた。これにより、治癒率の向上が期待でき

る併用療法の要件は以下のごとくまとめられる。1.奏効率約 30-40%以上の有効な抗がん剤の併用が必要、2.毒性の分散(DLTが重ならない)、3.耐性機序が異なった薬剤の併用が必要、4.併用したときのSDIは少なくとも3より大、5.併用スケジュールによる効果は同時併用>交替併用である。

CPT-11+タキソールの併用は非小細胞肺癌に対して 20%以上の有効性が確認されている新規抗癌剤同士の併用療法であることより、世界的に注目されるものと考えている。また、これらの併用療法の第 I 相試験は、欧米では CPT-11 が認可されてまもないため、本試験以外に 1 報 (学会発表) しか報告されていないことも、本臨床試験の先進性を示すものである。さらに、抗癌剤の用量増量試験 (第 I 相試験) としては、抗腫瘍効果が 35% の症例でみられたことも、この治療法が、第 II 相試験に進み、更に詳細に評価されるべき治療法であることを意味している。ただし、この治療法の大きな欠点は、CPT-11 の投与が白血球減少のために十分にできないことにある。この欠点を克服するため、タキソールの投与時期を投与第 8 日にずらした投与方法を検討し、第 II 相試験を行っている。

ドセタキセル+シスプラチンの第 I/II 相試験を通じ新薬を含む多剤併用療法の第 I/II 相試験では初回コースのみから毒性評価を行うことには危うさが指摘された。本療法は第 1、8、15 日までは週 1 回投与としていたため、Level の調整が短期間で可能であったが、大量化学療法で投与間隔が空く場合にはこの点をどのように克服するかが問題点と思われた。また、年齢と MTD の関連性については薬物代謝能の差を反映しているとも考えられる。現在、第 II 相試験において 74 歳以下と 75 歳以上の 2 群における薬物動態を検討中である。

E. 研究発表

1. Kasai, T., Saijo, N. the Lung Cancer Chemotherapy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. et al. Factors that influence the eligibility of cases for inclusion in clinical trials., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 28: 214-221, 1998
2. Chen, Z-S., Saijo, N., et al. An active efflux system for heavy metals in cisplatin - resist Neuromuscular toxicities of paclitaxel 210 mg m⁻² by 3-hour infusion., *Br. J. Cancer*, 77:1686-1688, 1998
3. Hama, S., Saijo, N. et al. Adenovirus-mediated p16 gene transfer prevents drug-induced cell death through G1 arrest in human glioma cells., *Int. J. Cancer*, 77: 47-54, 1998
4. Yoshida, M., Saijo, N. et al. Mechanism of antitumor action of PKC activator, gnidimacrin., *Int. J. Cancer*, 77: 243-250, 1998
5. Yokoyama, A., Saijo, N. et al. Dose-finding study of irinotecan and cisplatin plus concurrent radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer., *Br. J. Cancer*, 78-2: 257-262, 1998
6. Nishio, K., Saijo, N. et al. The role of MAP kinase in the taxane-induced cytotoxicity. In: N. Kuzumaki (ed.) Cytoskeleton and G-proteins in the regulation of cancer., Vol. 37, pp. 172-179. Sapporo: Kokoku Printing Co. Ltd., 1998
7. Saijo, N. et al. Overcoming drug resistance in lung cancer., *Oncology*, 12: 87-89, 1998
8. Iwamoto, Y., Saijo, N. et al. E7010 preferentially binds to murine beta3-tubulin and decreased beta3-tubulin in E7010-resistant cell lines., *Jpn. J. Cancer Res.*, 89: 954-962, 1998
9. Tanaka, T., Saijo, N. et al. Glutathione homeostasis in human hepatic cells: Overexpression of gamma-glutamylcysteine synthetase gene in cell lines resistant to buthionine sulfoximine, an inhibitor of glutathione synthesis., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 246, 398-403, 1998
10. Nomoto, T., Saijo, N. et al. Characterization of a human small-cell lung cancer cell line resistant to a new

- water-soluble camptothecin derivative, DX-8951f, *Jpn. J. Cancer Res.* 89: 1179-1186, 1998
11. Saijo, N.
New chemotherapeutic agents for the treatment of non-small cell lung cancer. The Japanese experience., *CHEST.*, 113: 17S-23S, 1998
 12. Sekine, I., Saijo, N. et al.
Cancer chemotherapy in the Elderly., *Jpn. J. Clin. Oncol.* 28 (8): 463-473, 1998
 13. Fukuoka, K., Saijo, N. et al.
Increased expression of sialyl Lewis antigen is associated with distant metastasis in lung cancer patients: Immunohistochemical study on bronchofiberscopic biopsy specimens., *Lung Cancer* 20: 109-116, 1998
 14. Shimoyama, M., Saijo, N., and members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) et al.
Japan Clinical Oncology Group (JCOG)., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 28 (3): 158-162, 1998
 15. Tanaka, T., Saijo, N. et al.
Glutathione homeostasis in human hepatic cells: Overexpression of gamma-glutamylcysteine synthetase gene in cell lines resistant to buthionine sulfoximine, an inhibitor of glutathione synthesis., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246: 398-403, 1998
 16. Yokote, H., Saijo, N. et al.
The C-terminal domain of p53 catalyzes DNA-renaturation and strand exchange toward annealing between intact ssDNAs and toward eliminating damaged ssDNA from duplex formation through preferential recognition of damaged DNA by a duocarmycin., *Mut. Res.*, 409: 147-162, 1998
 17. Arioka, H., Saijo, N. et al.
Enhancement of cisplatin sensitivity in high mobility group 2-cDNA transfected human lung cancer cells. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90: 108-115, 1999
 18. Kurokawa, H., Saijo, N. et al.
Alteration of caspase-3 (CPP32/Yama/apopain) in wild-type MCF-7, breast cancer cells., *Oncol. Rep.*, 6: 33-37, 1999
 19. Nishio, K., and Saijo, N.
Cisplatin resistance in lung cancer., *Curr. Opinion Oncol.* (in press)
 20. Sunami, T., Saijo, N. et al.
Combination effects of TAS-103, a novel dual topoisomerase I and II inhibitor, with other anticancer agents on human small cell lung cancer cells., *Cancer Chemother. Pharmacol.* (in press).
 21. Kanzawa, F., Saijo, N. et al.
In vitro interactions of a new derivative of spicamycin KRN5500, and other anticancer drugs using the three dimensional model., *Cancer Chemother. Pharmacol.* (in press)
 22. Saijo, N.
Editorial, Antiemetic Therapy., *Jpn J Clin Oncol.* 29 (2): 57, 1999
 23. 江口研二 がん治療におけるインフォームドコンセントー臨床試験でのインフォームドコンセントの在り方ー
臨床腫瘍学 第2版 725-741 西條長宏ほか編集 癌と化学療法社 1999
 24. K.Eguchi, J. Klastersky, R. Feld(Eds.)
Current Perspectives and Future Directions in Palliative Medicine.
Springer-Verlag Tokyo, 1998
 25. 佐伯俊昭、高嶋成光、江口研二ほか
乳がん患者における術式選択と術後化学療法の有無の QOL に及ぼす影響 *癌臨床・生物統計研誌* 18 : 29-34, 1998
 26. 藤本伸一、江口研二 肺癌の予後と QOL からだの科学 202 : 66-70, 1998
 27. 江口研二
がんの治療と臨床試験におけるインフォームドコンセント *血液・腫瘍科* 36 : 460-464, 1998
 28. Okamura H, Eguchi K, et al. Guidelines for telling the truth to cancer patients

- Jpn J Clin Oncol. 28: 1-4, 1998
29. 江口研二 臨床試験とインフォームドコンセント 呼吸器 Annual review 203-210, 1998 中外医学社 東京
 30. 島田安博、江口研二他
Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床安全性情報取扱いガイドライン 薬理と治療 26巻 263-274, 1998
 31. 藤本伸一、江口研二
肺癌非小細胞癌 治療 80 : 166-168, 1998
 32. 堀田勝幸、江口研二
肺癌小細胞癌 治療 80 : 169-171, 1998
 33. 古瀬清行、大橋靖雄他
非小細胞肺癌を対象に、シスプラチン、マイトマイシンと併用する化学療法において、KW-2307 とビンデシンを比較する後期第II相試験 新薬と臨床 1998:47 (7):15 (1101)-27(1113).
 34. Sasaki Y, Ohashi Y, et al.
A phase I trial of TOP53 by hybrid dose escalation strategy based on pharmacokinetics and biostatistics, ASCO Proceeding, 818, 1998
 35. Saijo N, Shimoyama M, et al.
Cisplatin Plus Oral Etoposide in the Treatment of Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer., Jpn J Clin Oncol 28(12):745-748, 1998.
 36. Ikeda T, Shimoyama M, et al.: A Phase I/II Study of Continuous Intra-arterial Chemotherapy Using an Implantable Reservoir for the Treatment of Liver Metastases from Breast Cancer: A Japan Clinical Oncology Group(JCOG) Study 9113. Jpn J Clin Oncol 29(1):23-27, 1999.
 37. 下山正徳、西條長宏、ほか
抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン 薬理と治療 26(4):441-454, 1998.
 38. 下山正徳
がん治療における併用療法の考え方：臨床の立場から 第 57 回日本癌学会総会 1998.9.
 39. 竹中武昭、下山正徳、ほか
多発性骨髄腫に対する COP-MP 交替療法の高施設共同第 II 相試験(JCOG8906) 第 40 回日本臨床血液学会総会 1998.11.
 40. 鶴尾 隆
「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」薬理と治療 26 : 441-454, 1998
 41. Furuse K., Fukuoka M., et al.
Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group., J Clin Oncol, 16: 2126-2132, 1998
 42. Kudoh S., Fukuoka M., et al.
Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group., J Clin Oncol, 16: 1068-1074, 1998
 43. Masuda N., Fukuoka M., et al.
Interleukin 6 is a cause of flu-like symptoms in treatment with a deoxycytidine analogue., Br J Cancer, 78: 388-389, 1998
 44. Masuda N., Fukuoka M., et al.
A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. CPT-11 Lung Cancer Study Group., Br J Cancer, 78: 251-256, 1998
 45. Matsui K., Fukuoka M., et al.
Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer., Br J Cancer, 77: 1961-1965, 1998
 46. Nishikawa H., Fukuoka M., et al.
A clinical phase III trial of ulinastatin (MR-20) for nephrotoxicity of cisplatin], Gan To Kagaku Ryoho, 25: 97-109, 1998
 47. Tada T., Fukuoka M., et al.
Limited-stage small cell lung cancer: local failure after chemotherapy., Radiology, 208: 511-515, 1998
 48. Takada M., Fukuoka M., et al.

- Activity of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: results of the Japan gemcitabine group (A) phase II study., *Cancer Chemother Pharmacol*, 41: 217-222, 1998
49. Ohtsu, A. and Yoshida, S.
Chemotherapy and chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology*, 28: 173-180, 1998
50. Ohtsu A, Yoshida S, et al
Response of the primary lesion in gastric cancer to chemotherapeutic trials. *Int J Clin Oncol*, 3: 3-6, 1998
51. Seike K, Yoshida S, et al
Efficacy of surgery after successful chemotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol*, 3: 159-164, 1998
52. Boku N, Yoshida S, et al
Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cis-platinum. *Clinical Cancer Research*, 4: 1469-1474, 1998
53. 下山正徳、吉田茂昭、他
抗悪性腫瘍薬の第1相試験のガイドライン。
薬理と治療 (*Jpn Pharmacol Ther*) 26:
441-454, 1998.
54. 吉田茂昭、土門常多
抗がん剤の使われ方—その問題点の所在をめぐって— *薬剤疫学*, 3: 11-6, 1998

厚生科学研究費補助金（医薬案全総合研究事業）
分担研究報告書

新規抗悪性腫瘍薬を含む新規の多剤併用療法の第I/II相試験の適正化に関する研究

分担研究者 西條 長宏 国立がんセンター病院放射線治療部長

A. 研究目的

カルボプラチン、ドセタキセル共に非小細胞肺癌に対する有効性が示されている。カルボプラチンはシスプラチン投与時の大量輸液が不要であり、腎毒性、消化器毒性、神経毒性等がより軽度である。ドセタキセルはシスプラチン耐性症例に対する有効性が示されている事、および同じタキセンであるパクリタキセルとカルボプラチンとの併用が比較的軽度の毒性と高い有効率が報告されている事等から、カルボプラチンとドセタキセルの併用化学療法の臨床第I/II相試験を計画した。第一目的は非小細胞肺癌に対するカルボプラチン、ドセタキセル併用療法における各薬剤の至適投与量の決定であり、第二目的はカルボプラチン、ドセタキセル併用療法の有害反応、奏効率、全生存期間の検討である。

B. 研究方法

確定診断の得られた、進行非小細胞肺癌で、適当な骨髄、肝、腎、肺機能を持つ症例を対象とした。カルボプラチンの投与量はtarget AUCを4-6 mg/ml x minに設定し、Calvertの式を用いて計算した。ドセタキセルとカルボプラチン の投与量はそれぞれ、level I: 50 mg/m²、AUC=4 mg/ml x min、level II: 50, 5、level III: 60, 5、level IV: 60, 6、level V: 70, 6である。各level毎に3例ずつ登録し、用量制限毒性（dose limiting toxicity: DLT）が3例中少なくとも1例に出現した場合は、さらに3例の症例追加を行った。3例中2例以上に出現した場合はそのlevelを最大耐量MTDとした。6例中DLTが2例より多く出現した場合は増量を中止し、その段階を最大耐量とした。最大耐量及び臨床推奨用量の決定は1コース目で判断した。臨床推奨用量はその他の毒性、奏効等から総合的に判断し、最大耐量あるいはその一つ下のレベルとした。

C. 研究結果

これまで23例が登録された。年齢中央値60歳

(36-74)、男性13例、女性10例、腺癌19例、扁平上皮癌4例、PS 0: 8例、1: 15例、IIIB期8例、IV期15例。前治療; 無し15例、手術5例、手術+放射線2例、化学療法1例であった。Level I, II, IVでDLT各1例出現し、現在level Vでの2例の治療終了したがDLTは認めていない。主な有害反応は、好中球減少（grade IV: 9例）、血小板減少（grade IV: 1例）、肝機能障害（grade III: 1例）、感染（grade IV: 1例）であった。治療関連死は認めていない。奏効率は26%であった。

D. 考察

主な有害反応は好中球減少であった。しかしこれに伴う感染の頻度は低く、grade IVの感染を発症した症例は治療開始後4日目に発症した肺炎で、治療との関連は少ないと考えられた。Grade IIIの肝機能障害を認めた症例はgrade IVの感染例と同一症例である。

E. 結論

推奨用量はカルボプラチンAUC=6、ドセタキセル単剤での推奨用量である60mg/m²であると考えられる。安全性の高い、外来治療可能な進行非小細胞肺癌に対するactive regimenの一つであると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kubota K, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with non-small-cell lung cancer.

Cancer Chemotherapy & Pharmacology. 40:469-74, 1997.

2. 学会発表

伊東亮治, 他. 進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル、カルボプラチン併用療法の第I-II相試験.
第39回日本呼吸器学会総会. 37: 119, 1999