

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 大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

研究要旨：標準的方法が未だに確立していない多剤併用療法の第 I / II 相試験について、統計的方法論について過去の研究を検索するとともに新たな検討を行い、提言を行う。今年度は停止規則について検討を行った。

A. 研究目的

抗悪性腫瘍薬の多剤併用第 I / II 相試験については、未だに方法論が確立していない。統計的方法論について、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ことを最終的な目的とする。

B. 研究方法と計画

文献検索によって過去の研究の検索を行い、論文の批判的検討を行う。検討用の実例として昨年度に報告を行ったナベルビン、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¹⁾等をレトロスペクティブに用い、またコンピュータシミュレーションにより、手法の比較を行う。増量方法と奏効率・MTDの推定についてはContinual Reassessment Methodを有効性・毒性の2 outcomesに拡張することを検討する。停止規則については、過去の研究が不十分であるため、新たな提言を行うことを

検討する。一連の試験の中での位置づけについては、近年提唱されている臨床試験のシミュレーションによる評価の手法を用いることを検討する。今年度は、過去の研究の文献的検討と停止規則について若干の考察を行った。

C. 研究結果

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ビン、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¹⁾の我々の解

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 大橋靖雄（東京大学医学系研究科教授）

研究要旨：標準的方法が未だに確立していない多剤併用療法の第 I / II 相試験について、統計的方法論について過去の研究を検索するとともに新たな検討を行い、提言を行う。今年度は停止規則について検討を行った。

A. 研究目的

抗悪性腫瘍薬の多剤併用第 I / II 相試験については、未だに方法論が確立していない。統計的方法論について、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ことを最終的な目的とする。

B. 研究方法と計画

文献検索によって過去の研究の検索を行い、論文の批判的検討を行う。検討用の実例として昨年度に報告を行ったナベルビン、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¹⁾等をレトロスペクティブに用い、またコンピュータシミュレーションにより、手法の比較を行う。増量方法と奏効率・MTDの推定についてはContinual Reassessment Methodを有効性・毒性の2 outcomesに拡張することを検討する。停止規則については、過去の研究が不十分であるため、新たな提言を行うことを

検討する。一連の試験の中での位置づけについては、近年提唱されている臨床試験のシミュレーションによる評価の手法を用いることを検討する。今年度は、過去の研究の文献的検討と停止規則について若干の考察を行った。

C. 研究結果

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ビン、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¹⁾の我々の解

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

第I/II相試験の調査とガイドライン作成に関する研究

分担研究者 下山 正徳 国立名古屋病院 院長

新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法で治癒率の向上が期待できる併用療法の薬剤の組み合わせの要件をランダム化比較試験の論文をoverviewし、治癒率とSDI(summation dose intensity)の概念を応用して研究し、次の結論が得られた。即ち、治癒率の向上が期待できる併用療法の要件は、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。

A. 研究目的

新規に承認された有効な抗がん剤を含む新規の多剤併用療法について、治癒率の向上が期待できる最もすぐれた併用療法の薬剤の組み合わせ、その用法、用量の要件を明らかにすることが必要である。その理論を明確にすることを目的に、すぐれた併用療法の要件を調査研究する。

B. 研究計画

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overviewして評価する。

C. 研究方法

用量強度の概念を用いて研究する。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)とする。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。これを基本として応用する。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癒率を予測することができる。

D. 研究結果

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となる。その時の治癒率は15%, 40%, 70%, 80%となり、SDI値と比例して治癒率が上昇する。

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%となる。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

果しか得られない。この場合のSDI=3~4である。

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と定義する。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い。

E. 考察及び結論

以上の結果よりSDI値により、有効な併用療法を事前に推定できる。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Asamoto H, 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.
 - 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.
 - 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.
2. 学会発表
- 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.
 - 竹中武昭、下山正徳、ほか：多発性骨髄腫に対するCOP-MP交替療法が多施設共同第II相試験(JCOG8906)。第40回日本臨床血液学会総会、1998.11.

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

第I/II相試験に必要な毒性と薬効に関する非臨床試験に関する研究

分担研究者 鶴尾 隆 東京大学分子細胞生物学研究所教授

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、動物試験はきわめてわずか、というのが現状である。

A. 研究目的

新薬併用療法の組み合わせは基礎研究や動物実験による科学的根拠が必要である。その方法論の研究は国際的にも盛んに行われ提案がなされているが、これらを調査研究し基礎の面から、有効性と安全性確保の2面性を持つ第I/II相試験のための基礎研究の方法論を第I相試験の時と同様に確立し、そのガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究計画

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い、最終的には3) 新薬の多剤併用療法の基礎研究に関するガイドラインの作成を行う。

C. 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) 第I/II相試験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) 第I/II相試験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い、最終的には3)

新併用療法の第I/II相試験の基礎研究の関するガイドラインの作成を行う。

D. 研究結果

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、動物試験はきわめてわずか、というのが現状である。

以下にいくつかの文献を紹介する。

1. Taxol, Topotecan, Cisplatinの2者または3者の併用効果を833Kテラトカルシノーマ細胞（germ cell tumorの治療を意識）で調べたin vitro研究。薬剤と細胞を4日間接触後、増殖阻害効果を判定。synergism, antagonismの判定は、isobologram法で行った。最高のsynergismは、Topotecan + Cisplatinまたは、Taxol + Topotecan + Cisplatinで、最高のantagonismは、Cisplatin + Etoposideまたは、Taxol + vincristineで見られた。以上の結果は、臨床プロトコル作成上の基礎を提供するものと結論。（J Natl Cancer Inst. 86: 1517-24, 1994）
2. Irinotecanと5FUの併用効果をHT-29大腸がん細胞で調べたin vitro, in vivo研究。薬剤とHT-29細胞を24時間接触後、増殖阻害効果を判定。synergismの判定は、median-effect法で行った。最高のsynergismは、細胞をIrinotecan, 5FUにこの順で連続暴露（各24h）

したときに見られ、同時暴露では単にadditiveな効果しか見られなかった。この現象は、in vivoにも反映され、ヌードマウスでは毒性・有効性ともにIrinotecan、5FUを6時間間隔でこの順に投与したときに高かった（同時投与に比べ）。以上より、Irinotecanと5FUの併用の臨床応用と、その場合のスケジュールの重大性を示唆。（Int J Cancer: 73: 729-34, 1997）

3. CisplatinとTaxolの併用効果を2008卵巣がん細胞で調べたin vitro研究。median-effect法による判定で、最高のsynergismは、細胞をTaxolに19h暴露後、Cisplatinに1h暴露したときに見られた。逆に、Cisplatinに1h暴露後、Taxolに20h暴露した場合はantagonisticな効果が見られた。両者に1h同時暴露したときもantagonisticな効果が見られた。面白いことに、上記のsynergismは、Cisplatin耐性2008細胞でも見られた。これらの結果から、臨床で両者を併用する場合は、投与スケジュールが有効性・毒性の決定要因となることを示唆。（Br J Cancer. 69: 299-306, 1994）

4. CPT-11とCisplatinの併用効果を3種のヒト肺がんxenograftsに対して調べたin vivo研究。投与スケジュールは、days1、5 and 9の間けつ投与とし、単剤と併用とを比較。単剤投与では、CPT-11は47mg/kg、Cisplatinは6mg/kg、併用時には両者とも単剤時の1/2量を同時投与した。有効性の点では、いずれのxenograftに対しても、併用の方が単剤投与よりも勝っていた。毒性は、併用と単剤でほぼ同程度であった。よって、CPT-11とCisplatinの併用効果は、各々単剤の効果より勝ると結論。（Jpn J Cancer Res. 84: 203-7, 1993）

E. 考察

以上のように、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

「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 p.441-454:1998

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 福岡正博 近畿大学医学部第四内科

研究要旨 未治療非小細胞肺癌に対して塩酸イリノテカン（CPT-11）とタキソテールの併用第I相試験を行った。最大耐用量はCPT-11 50mg/sq タキソテール 60mg/sq またはCPT-11 60mg/sq タキソテール 50mg/sq で、用量規定毒性は下痢と好中球減少であった。奏効率は35%で有効性が期待されるため現在第II相試験を実施中である。

A 研究目的

未治療非小細胞肺癌に対して、塩酸イリノテカン（CPT-11）とタキソテールの併用療法の最大耐用量（MTD）を決定し、この併用療法における効果・毒性を観察する。

B 研究計画

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、タキソテールは第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。MTDのため、抗癌剤は、初回投与量（CPT-11=40mg/sq、タキソテール=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, タキソテール=30
 - レベル2 CPT-11=40, タキソテール=40
 - レベル3 CPT-11=50, タキソテール=40
 - レベル4 CPT-11=50, タキソテール=50
 - レベル5A CPT-11=60, タキソテール=50
 - レベル5B CPT-11=50, タキソテール=60
- （投与量の単位はmg/sq）

C 研究方法

臨床病期 IIIB または IV 期の未治療非小細胞肺癌患者で、Performance Status 0-2、主要臓器機能が保持され、インフォームド・コンセントが得られた症例を対象とした。上記に示したように、投与量毎にレベルを設定し、各レベル最低3症例実施した。各投与量レベルの移行については下記の規定に従った。

1. 3例中3例に用量規定毒性（DLT）が発現した場合は、そのレベルをMTDとし、それ以上の増量は行わない。
2. DLTが0例の場合は、次の投与レベルに増量する。
3. 1または2例の場合はさらに3例追加する。合計6例中DLTが3例以上の場合はその投与量をMTD、2例以下の場合は、次の投与レベルに移行する。

DLTは、下記の毒性とした。毒性の基準は、Japan Clinical Oncology Groupのものを使用した。

1. 3日以上持続するgrade4の白血球減少または好中球減少
2. 38度以上の発熱を伴うgrade4の好中球減少
3. Grade4の血小板減少

4. Grade2 以上の下痢
5. 上記の毒性、悪心・嘔吐、食欲不振および全身倦怠感を除く grade3 以上の毒性

D 研究結果

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, タキソテール 50mg/sq) およびレベル 5B (CPT-11 50mg/sq, タキソテール 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、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, タキソテール 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。

E 考察

本臨床試験は、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、タキソテールの投与時期を投与第 8 日にずらした投与法を検討し、第 II 相試験を行っている。

F. 研究発表

論文発表

1. 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.,

Furuse K., Fukuoka M., Nishiwaki Y., Kurita Y., Watanabe K., Noda K., Ariyoshi Y., Tamura T., Saijo N., J Clin Oncol, 16, 2126-2132, 1998

2. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group., Kudoh S., Fujiwara Y., Takada Y., Yamamoto H., Kinoshita A., Ariyoshi Y., Furuse K., Fukuoka M., J Clin Oncol, 16, 1068-1074, 1998

3. Interleukin 6 is a cause of flu-like symptoms in treatment with a deoxycytidine analogue., Masuda N., Negoro S., Takeda K., Kurata N., Kuwabara T., Kobayashi S., Fukuoka M., *Br J Cancer*, 78, 388-389, 1998
4. A phase II trial of combination of CPT-11 and cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. CPT-11 Lung Cancer Study Group., Masuda N., Fukuoka M., Fujita A., Kurita Y., Tsuchiya S., Nagao K., Negoro S., Nishikawa H., Katakami N., Nakagawa K., Niitani H., *Br J Cancer*, 78, 251-256, 1998
5. Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer., Matsui K., Masuda N., Fukuoka M., Yana T., Hirashima T., Komiya T., Kobayashi M., Kawahara M., Atagi S., Ogawara M., Negoro S., Kudoh S., Furuse K., *Br J Cancer*, 77, 1961-1965, 1998
6. A clinical phase III trial of ulinastatin (MR-20) for nephrotoxicity of cisplatin], Nishikawa H., Nakabayashi T., Nakai Y., Kurita Y., Fukuoka M., Onoshi T., Ogura T., Sakuma A., Niitani H., Tsubura E., *Gan To Kagaku Ryoho*, 25, 97-109, 1998
7. Limited-stage small cell lung cancer: local failure after chemotherapy., Tada T., Minakuchi K., Koda M., Masuda N., Matsui K., Kawase I., Nakajima T., Nishioka M., Fukuoka M., Kozuka T., *Radiology*, 208, 511-515, 1998
8. Activity of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: results of the Japan gemcitabine group (A) phase II study., Takada M., Negoro S., Kudo S., Furuse K., Nishikawa H., Takada Y., Kamei T., Niitani H., Fukuoka M., *Cancer Chemother Pharmacol*, 41, 217-222, 1998

分担研究報告書

第 I / II 相試験の課題とその対策に関する研究

分担研究者 吉田茂昭 国立がんセンター東病院副院長

研究要旨：進行非小細胞肺癌に対するシスプラチン (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した。初回コースの毒性評価では74才以下でLevel 6、75才以上でLevel 2 まで MTD の判定には至らなかったが、全コースで評価を行った場合、既に前者ではLevel 5 が、後者ではLevel 2 が MTD と判明した。新薬を含む多剤併用療法の第 I / II 相試験において初回コースのみの毒性評価は不相当である。

A. 研究目的

がん化学療法の一層の展開を図るには、新薬を含む多剤併用療法の開発が不可欠であるが、この場合、基礎となるべき第 I / II 相試験相試験の方法論さえ確立していないのが現状である。本研究はこの第 I / II 相試験における方法論に合理的な根拠を与え、その研究成果をガイドラインに反映することを目的としており、本研究の成果は、より有効な多剤併用療法の効率的開発に大いに寄与するものと期待される。

B. 研究計画

新薬を含む多剤併用療法の第1、2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。

- 1) 第1、2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

なお、個人データについては非公開の配慮とする。

C. 研究方法

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、①Grade 4の血液毒性、②Grade 3の好中球減少に伴う38度C以上の発熱、③Grade 3以上の非血液毒性、④第8又は15日の継続投与不能、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、3~6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。

D. 研究結果

1) 推奨用量の決定

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Level 4 (CDDP: 25mg/m², DTX:35mg/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自体では投与した3例のいずれにもDLTを認めなかったが、2コース以降の毒性評価でLevel 5に新たに1例に 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、全コースで毒性評価した場合、既にLevel 1と2 においても DLTを各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(0/3)、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。

2) 奏効率

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。現在、推奨用量における第2相試験を開始し、有効性と安全性の評価を行っている。

E. 考案

多剤併用療法による第I/II相試験において、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る。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様に克服するかが大きな問題点として指摘される。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才以下と75才以上の2群における薬物動態を検討中である。

研究発表

1. Ohtsu, A. and Yoshida, S.: Chemotherapy and chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology*, 28: 173-180 (1998).

2. 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).

3. Seike, K., Yoshida, S. et al: Efficacy of surgery after successful chemotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol*, 3: 159-164 (1998)

4. 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).

5. 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.

6. 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