

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 国立がんセンター中央病院 部長

研究要旨 新薬を含む多剤併用療法の科学的、合理的基礎研究はその必要性にも拘わらず国内・国外でほとんど行われていない。国内において第 I/II 相試験の統計学的側面に関する検討は皆無である。国際的にみても第 I 相試験についてようやく研究が開始された段階であり研究者グループも限定されている。がんの治療研究の中で最も重要と思える第 I/II 相試験で多様な事前情報をどう定式化するかは重要な研究課題である。非小細胞がん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。ドセタキセル + カルボプラチン、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、パクリタキセル + カルボプラチン、シスプラチン + ナベルピン、シスプラチン + ゲムシタピンの第 I/II 相試験を行い至適投与量の決定を行った。プラチナを含まない併用化学療法についても第 I/II 相試験を行い至適投与量の決定を行った。爆発的に導入されつつある分子標的治療薬のうち UCN-01、HERCEPTIN、チロジンキナーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの第 I 相試験を展開しその至適投与量を決定しつつある。これらの研究をベースとして第 I/II 相試験ガイドライン（案）のドラフトを作成した。

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）

A. 研究目的

がんに対する標準的化学療法を第 III 相比較試験により確立するためには、新薬等を組み入れた新しい併用療法での投与量、投与方法、投与スケジュール等を事前に適正に設定する必要がある。第 I/II 相試験においては既にえられている当該薬剤の第 I 相試験の情報、

当該あるいは他の薬剤の第 II あるいは第 III 相試験においてえられている対象疾患に関する莫大な背景対象データを用い、リスクを最小限にとどめ、効率的、倫理的安全性データをうる必要がある。このために必要な統計学的側面の検討は不可欠と思われるが、国際的にも不十分な状態である。現在、この第 I/II 相試験において欧米諸国でも明確なガイドラインはなく各グループが独自の判断・規準で行っている状況である。本研究班では上記の問題点に対し確実に解答を出すため複数の第 I/II 相試験を行う。またそれに基づき実行可能なガイドラインを作成する。本研究を通し我が国の第 I/II 相試験がより倫理的かつ効果的に実施される基盤が構築されると期待され

る。現在急速に臨床導入されつつある分子標的治療薬の評価については確立されたものがなく手探りで行われている状況であり、他の薬物と併用する第 I/II 相試験においてはエンドポイントの設定があいまいな状況である。分子標的治療薬は他の薬剤あるいは治療法と併用される事が多いと思われる。したがって分子標的治療薬の評価法を含む第 I/II 相ガイドラインを作成する。

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の関するガイドラインの作成を行う。

文献検索等により第 I/II 相試験のデザインを統計学的に論じた既存の研究を調査する。次いで第 I 相試験のデザインで用いられるベイズ流のアダプティブなデザイン Continual Reassessment Method (CRM) を、推奨用量の設定を主目的にして行う第 I/II 相試験プロトコールに適用できるか否かを検討する。実施されたスタディーから第 I/II 相試験への適用上の問題点を考える。

抗がん剤による薬物療法は、通常単剤よりも多剤併用療法として実施される。従って、新規抗がん剤の臨床導入にあたっては新規の多剤併用の第 I/II 相試験が重要なステップとなる。乳癌・前立腺癌などのホルモン感受性腫瘍における併用の場合も含めて、過去のこのような試験報告の data base の review を中心に問題点を検討整理して、この多剤併用 I/II 相試験の科学的・倫理的な精度を保証しつつ、開発研究を進めるために必要な事項を検討する。

悪性腫瘍を対象とした分子標的治療薬の臨床評価に関する論文をレビューし、新たに考慮すべき事項は何かを検討する。

食道がんに対する化学療法 + 放射線療法

の増量試験を行い至適投与量を決定する。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。

進行・再発非小細胞肺癌に対する carboplatin + paclitaxel 併用化学療法の dose escalation study を行い carboplatin 投与量を AUC6 とした場合の paclitaxel の至適投与量を決定する。

切除不能肺癌患者に対し CPT-11 と TXL の併用療法を行い、本治療法における毒性・効果を検討の上、それぞれの薬剤の最大耐容量 (MTD)、推奨投与量を決定する。

また、それぞれの薬剤の血中薬物動態を調べ、薬物相互作用などの検討も行う。

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。

第 I 相試験のデザインで用いられるベイズ流のアダプティブなデザイン Continual Reassessment Method (CRM) に関する文献のレビューを行い、推奨用量の設定を主目的にして行う第 I/II 相試験プロトコールに適用できるか否か、統計的観点から考察する。CRM では、試験を進めていくに従い毒性に関する用量反応関係を逐次更新していくことで推奨用量に到達する。かつ、試験終了前には特に推奨用量レベル付近で連続して投与される。この特性を、増量・減量の判断に有効性を加味するオプションを通じ第 I/II 相試験に生かすことも可能であるが、第一段階として、用量制限毒性 (DLT) の発現についての観察結果のみに基づいて増量ルールを決めることを検討する。また、CRM の過程に事前情報をより効果的に反映させるため、どのように毒性に関する用量反応モ

デルを設定するべきか検討を行う。これらを実際に行われたスタディーに適用することにより、第 I/II 相試験への適用上の問題点を考える。

1) 固形癌に関して分子標的薬剤を含む化学療法における phase I および phase I/II の論文を MEDLINE などのデータベースより検索し、増量計画のでザイン・患者背景と毒性、さらに phase II の部分での臨床効果などを単剤の dose intensity と比較しながら解析する。 2) 実際の抗悪性腫瘍薬を組み込んだ第 I/II 相試験を実施しつつ、ホルモン依存性悪性腫瘍などにおける第 I/II 相試験のデザイン上の課題などについて考察する。 3) 倫理面での検討として、がんの臨床試験に対する一般人の認識と説明事項に盛り込むべき内容などについての一般人の認識を調査し、必要事項をより具体的に抽出する。

発癌、悪性化、転移等の機構を特異的に抑制又は阻害する医薬品を分子標的治療薬と定義し、従来のランダムスクリーニング薬と区別する。この分子標的治療薬の臨床開発試験を行う上で、従来の臨床試験の方法論に、新しく考慮すべき事は何かを、すでに発表された論文をレビューして検討する。

最近、食道がんに対する放射線化学療法 (5-FU + CDDP + X線照射 60Gr) の良好な治療成績が示され、切除可能例にも適応が拡大されつつある。しかし、再発例も少なくなく、有効レジメンの開発に向けた第 I/II 相試験の成績が注目されている。シスプラチン (CDDP) の誘導体であるネダプラチン (254-S) は扁平上皮がんへの有効性が特徴的であり、食道がんにも既に適応承認を得ている。本剤に 5-FU を加えた併用療法について第 I/II 相試験を行う。対象は確診の得られた転移性食道がん例で、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する。投与量は 5-FU は 800 mg/m² に固定、254-S を 80 mg/m² (レベル 1)、90 mg/m² (レベル 2)、100 mg/m² (レベル 3) の 3 段階増量とし、レベル 4 は承認用量以上となるため設定しなかった。用量規制毒性 (DLT) は、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性 (悪心・嘔吐、脱毛を除く) とし、

3 例に DLT を認めない場合は次のレベルに進行することとする。

Carboplatin + paclitaxel の 2 剤併用療法における carboplatin の投与量を AUC6 とした場合の、paclitaxel の最大耐用量 (MTD) および推奨投与量を決定することを目的とし未治療・進行あるいは術後再発非非小細胞肺癌症例で、年齢 75 歳未満、P.S. 0~1、適当な臓器を有し、患者本人からの同意が得られた症例を対象とする。カルボプラチンの投与量を AUC6 としパクリタキセル 175 mg/m² を投与開始量とする。パクリタキセル投与量を 200 mg/m²、225 mg/m² と増量する。同一用量において 6 症例に投与し、3 例以上に DLT の出現をみた場合はこれを MTD とし、これ以上の症例追加や増量は行わない。毒性の判定には NCI-CTC (version 2.0) を使用する。5 日以上持続する grade4 の好中球減少、38 度以上の発熱を伴う grade4 の好中球減少、20,000/ μ l 以下の血小板減少、grade3 以上の非血液毒性 (悪心・嘔吐、一過性のビリルビン上昇を除く) を DLT とする。

切除不能肺癌患者治療開始日 (day1) には CPT-11 のみを投与。Day8 に CPT-11, TXL を投与する。この治療法を原則 3 週間隔で少なくとも 2 コース繰り返すこととする。最大耐用量を検討するため、初回投与レベルを CPT-11 40 mg/m²/day, TXL 135 mg/m²/day より開始し、毒性を検討しながらあらかじめ決定された投与レベルに従って投与量を MTD まで増量する。ただし、同一患者における増量は行わない。MTD は、1 コース目の毒性の質・発現頻度により決定するが、推奨投与量は、2 コース目までの毒性、薬剤投与状況、効果などを総合的に判断して決定する。また、day1, 8 の CPT-11, SN-38, SN-38 グルクロナイド (SN-38G) を測定し、その薬物動態パラメーターを比較することで、CPT-11 と TXL の薬物相互作用についても検討する。

D. 研究結果

科学的・倫理的に有効な併用療法の理論を確立するためには、分子レベル・細胞レベル・個体レベルで新規併用療法の臨床効果を予測し

うるような一貫した非臨床試験が極めて重要と思われる。すなわち治験段階での併用 rationale となるデータ選択のための基準が切望されている。しかし、抗悪性腫瘍薬併用の非臨床試験のデータは少なく、あっても細胞レベルの試験がほとんどで、動物を用いた *in vivo* 試験は極めてわずかという現状である。基礎データに基づき臨床試験が行われるべきと思えるが、現実的には臨床試験の裏付けを基礎実験でえている場合が多い。細胞レベルでの相乗効果の判定には、median effect 法、アイソボログラムなどがよく使われている。最近では、3次元法を用いた検討も行われている。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薬剤への連続あるいは同時暴露実験から示唆する例もみられる。有望な結果の出た場合動物実験による確認も行われる。しかし現在併用効果予測する方法はなく、将来その方法論を確立する必要がある。実際の判断に際しては、併用することによって単剤の効果を上回ること、および投与制限毒性を増強しないことを示す必要がある。また単剤の pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) データに基づき併用時の安全性の確保並びに発現しうる毒性について十分な考慮を行うことも重要である。

近年分子標的薬剤の開発動向が国際的にも明らかになりつつある。分子標的として耐性、DNA系、増殖シグナル系、転移系等々に含まれる多くの蛋白群が考えられている。細胞毒性をもつ抗悪性腫瘍薬と、これら新たに開発されつつある細胞毒性をもたない分子標的治療薬との併用の機会も今後は増加するものと思われる。細胞毒性をもたない分子標的治療薬は臨床での第I相試験後、何らかの抗腫瘍効果を示唆する成績がえられた場合、第II相試験が行われる場合もある。また臨床で併用試験の有効性を論理的に推論させるに十分な非臨床での抗腫瘍効果の増強、延命効果が証明されている場合、第I相試験後単独使用による第II相試験なしで標準的治療に当該薬剤を加えた併用第I/II相試験を行いその結果をもとに第III相試験に入る事もありうる。非臨床の段階では対象とする腫瘍に分子標的が存在すること、分子標

的を治療により修飾しうることを証明する必要がある。また分子標的の修飾が抗腫瘍効果に結びつく事の証明が望まれる。分子標的治療の臨床試験において薬剤の分子標的に対する作用が抗腫瘍効果に結びつく推論あるいは証拠をうる事が望まれる。治験として行う場合はプロトコールの内容につき規制当局と十分相談する事が重要である。

進行非小細胞肺癌に対する塩酸イリノテカン、エトポシド、シスプラチン併用化学療法の見直しを行った第I/II相試験においては、計画時から前向きにCRMを導入することが検討され、実際にCRMによる意思決定支援が実行された。すなわち、デザイン自体は従来の3例コホートを基本としたものの、解釈と意思決定（とくに症例の同一レベルでの追加）にはCRMの計算結果が用いられた。その結果、事前に設定された5段階の用量レベルのうち、レベル1で3例、レベル2で4例、レベル3で3例、レベル4で10例に投与が行われた。DLTが発現したのはレベル2の1例、レベル4の2例の計3例であった。計20例の結果からDLT出現確率の期待値が0.3381、50%を越える確率が0.0468となったレベル4が推奨用量と判断された。DLT出現確率の確率密度関数が3レベルあるいは5レベルのそれぞれからクリアに分かれたこと、これ以上症例数を増やしても増量、あるいは減量の可能性が低いことから、最終的に試験の終了が判断された。奏効は4レベルで10例中5例観察され、閾値奏効率の20%をほぼ確実に上回ることが確認された。

MEDLINE などのデータベースによる検索では、乳癌などのホルモン依存性腫瘍の抗がん剤とホルモン製剤とを併用した第I/II相試験は非常に少ない。（例 進行乳癌に対する all-trans retinoic acid + tamoxifen の第I/II相試験など）投与量の設定や投与量増量の基準には、cytotoxic agents のような標準的な方式がなく、健常人で行った第I相試験の結果を参考として投与量の設定をおこない、増量に関しても cytotoxic agents に比較して毒性検討のための増量基準のステップ数は少なめに設定されている傾向にある。局所進展型非小細胞癌症例に対する cisplatin + docetaxel

と同時胸部放射線照射の第 I/II 試験、進行・再発乳癌に対する KW2307+ ADM + CPA の第 I/II 試験、cytostatic agents の併用レジメンとして進行・再発乳癌に対する pilot study である、Fadrosol + tamoxifen の併用試験を行った。

抗腫瘍性抗体として低悪性度 B リンパ腫に対する rituximab (CD20 抗原を標的) は 1997 年米国 FDA で承認された。次いで乳癌に対する trastuzumab (HER-2 抗原を標的) が 1998 年に米国 FDA で承認された。両者とも著明な抗腫瘍効果を示している。再発 B リンパ腫に対する rituximab の奏効率は 50%、50% 奏効期間は 13 ヶ月、CHOP 療法との併用で、毒性は増強せず、有効率がより一層高まる。一方転移性乳がんに対する trastuzumab の奏効率は 14%、化学療法と併用することにより、毒性の増強はなく、より有効率が上昇する。従って、通例の細胞毒性抗腫瘍剤の臨床評価法と同様に評価可能である。

APL に対する all-trans retinoic acid (ATRA) は極めて有効で、単独使用で CR 率は 70-80%、化学療法との併用で 90% 以上に増強する。arsenic trioxide も ATRA 耐性の APL に対し、CR 率は 70% 以上にみられる。ともに APL に特有なキメラ遺伝子産物である PML/RAR α に作用し、APL 細胞を好中球に分化させ、apoptosis を誘導し、著明な抗腫瘍効果が発揮されるので、これも細胞毒性抗腫瘍剤の臨床評価法で評価可能である。

IM862 (VEGF 産生抑制) は AIDS-カポジ肉腫に対し奏効率 36% を示しているように、直接の細胞毒性を示さなくても、*in vivo* で抗腫瘍効果があるものは通常臨床評価法で評価可能である。しかし、数多くの抗腫瘍効果を示さない血管新生抑制剤が第 I~II 相試験中である。第 I 相試験で抗腫瘍効果を示さないものが、単独使用の第 III 相試験で臨床的に有用な延命効果を示したものはまだない。抗悪性腫瘍薬との併用で抗腫瘍効果が増強する場合は、5FU+leucovorin などのように抗悪性腫瘍薬ではなく、単なる効果増強剤として評価すればよい。

これらのうち有効なものは CML の bcr/abl キメラ遺伝子産物である bcr/abl tyrosine

kinase の特異的な抑制物質である STI571 がある。これは CML 患者に対する第 I 相試験の段階で著効し、bcr/abl キメラ遺伝子が消失し、ほぼ全例に臨床的 CR が得られている。このように、分子標的治療薬の有効なものは通常臨床評価法で評価できる。

転移抑制薬、遺伝子治療などでは明らかな抗腫瘍効果を示さずに、臨床的に明らかな延命効果を示す薬剤はまだ報告されていない。

ネダプラチンと 5FU 併用の推奨用量の決定のための増量試験においてはレベル 1、レベル 2 とともに DLT を全く認めず、それぞれ 3 例のみでクリアした。レベル 3 では 1 例に DLT を認めたため、更に 3 例を追加したところ再度 1 例に DLT を認めた。この時点で DLT は 6 例中 2 例であり、最大耐用量 (MTD) には達していなかったが、level 3 は承認用量であり、当初からレベル 4 を設定していなかったため増量せず、本レベルを推奨用量として更に 4 例を追加し、計 16 例を有効性と安全性の評価に供した。対象 16 例中、CR : 1 例、PR : 7 例を得た。奏効度は 50% (95% 信頼区間 : 25-75%) と良好な成績であった。部位別に奏効度をみると原発巣が最も不良で 43% (3/7) であったが、各転移巣では 50-67% の範囲内にあり、肺転移巣を有する 6 例中 2 例、リンパ節転移を有する 15 例中 2 例に CR を認めた。最終的に DLT 症例は 16 例中 2 例のみであったが、うち 1 例は grade 4 の好中球減少を契機として感染を併発、敗血症のため死亡した。この治療関連死亡例の評価をどの様にするかが問題であった。この場合、効果安全性委員会からは、「理論上はレベル 3 を推奨用量とし得るが、レベル 2 の 3 例中 2 例が奏効していること、将来の多施設共同試験 (第 2 相試験) において治療関連死亡例の出現が問題となる可能性を有していることなどから、最終的にはレベル 2 を推奨用量とするのが妥当である」とする最終判断を得た。

非小細胞がんを対象とした paclitaxel + カルボプラチンの併用第 I/II 相試験では 1999 年 10 月 4 日よりレベル 1、1 例目の治療を開始し、現時点でレベル 1 の症例集積が終了している。登録番号 6 の症例は、原病の進行による咯血

死で Day12 に死亡。治療関連死は否定できないものの、原病を背景に突発的・偶発的に起こった事態と考えられるため、この症例での DLT の評価は不能とし、さらに 1 例を追加しプロトコルを継続することとなった。レベル 1 での DLT 症例は 1 例であり、レベル 2 への dose escalation が可能である。2000 年 1 月よりレベル 2 の登録、治療を開始したが、このレベルも全例問題なく投与できレベル 3 への dose escalation が可能である。

CPT-11 とパクリタキセルの第 I/II 相試験では現在までに 9 例(既治療 IV 期非小細胞肺癌：1 例、未治療 IV 期非小細胞肺癌：7 例、未治療 ED-小細胞肺癌：1 例)の患者が登録され本治療が行われた。レベル 1 では DLT の発現は認めず 3 例でレベル 2 に増量。レベル 2 では 2 例で DLT (neutropenic fever 1 例、grade3 の GOT/GPT 上昇 1 例)が認めたが 2/6 例のため、現在レベル 3 で症例登録中である。効果は、ED-小細胞肺癌は PR:1/1、非小細胞肺癌 PR:3/8 である。血中薬物動態は現在のところ 6 例のデータが判明している。これまでのところ、CPT-11、SN-38、SN-38G とも day1 より day8 の AUC の値のほうが高い傾向にある。

E. 考察

細胞毒性をもつ抗悪性腫瘍薬と細胞毒性をもたない分子標的治療薬との併用の機会も今後は増加するものと思われる。非臨床の段階では対象とする腫瘍に分子標的が存在すること、分子標的を治療により修飾しうることを証明する必要がある。また分子標的の修飾が抗腫瘍効果に結びつくことの証明が必須である。これらの研究の方法をいかに確立していくかが今後の課題である。

事前情報を活用する CRM を用いることで従来のデザインに比べて増量が加速されることが確認され、さらに推奨用量レベルで集中して投与が行われた。デザインで積極的に考慮しなかった有効性については、単調な用量反応関係を想定し最尤法による解析、あるいは推奨用量における奏効率を事後に頻度論的立場から解析することは可能である。デザインに有効性も考慮する方法が文献上提案されているが、毒性

と有効性の応答が同じタイミングで観察されるときは限らず、2 つ以上のパラメータに同時分布を規定することなど実施上の問題点は多い。一方、用量レベルが上がるにしたがい奏効率も上がるという仮定が正しければ、従来の第 I 相試験と同様の、毒性に関し許容できる推奨用量設定を目標としたデザインを第 I/II 相試験に取り入れても、大きな破綻はなく有意義と考えられる。

新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法の phase I/II 試験は、薬物相互作用および相加・相乗効果などの多角的観点から論じなければならない。しかし、薬物相互作用を前臨床の段階で検討することは困難で、ヒトを対象とした phase study で検討せざるをえない。特にホルモン依存性腫瘍での多剤併用療法における第 I/II 相試験のデザインの作成が課題となっている。さらに、分子標的治療薬剤を含む併用レジメンの場合には、第 I/II 相試験で、適切な surrogate markers を用い薬物活性が明らかになれば、適切なアームを設定して第 III 相試験に移行することも考えられる。そのような併用レジメンに関して海外との bridging study を行う場合には、本邦での第 I/II 相試験が必須であると考えられる。

臨床的に有効な分子標的治療薬の多くは、第 I~II 相試験の段階で明らかな抗腫瘍効果を示し、しかもその作用は特異性が高く著効する。従ってこれらはものは従来の抗悪性腫瘍薬の臨床評価法で評価できる。但し、特異性が高いものについては、第 III 相試験から disease-oriented に対象疾患を指定して臨床試験を行うことが必要になる。一方、抗腫瘍効果がない分子標的治療薬で現在第 I 相試験中のものは、その結果をみてから、必要に応じ臨床評価法を考えればよい。有効性が示されないうちに、早まって新たな臨床評価ガイドラインを作るとは現段階では必要なく、むしろ研究的に行う段階と思われる。

第 I/II 相試験で治療関連死亡例を得た場合、推奨用量は DLT の頻度といった理論的側面だけでなく、総合的に決定されるべきである。当該試験では 254-S の奏効率に用量反応性を認めなかったため比較的容易に決断しえ

たが、これを認める場合はきわめて難しい選択となる。初回コースのみならず全コースにおける安全性情報を詳しく調査し、高用量を推奨する場合は減量基準を明確に示すなどの対応が必要である。なお、現在、5-FU+CDDPの少量持続投与+X線照射の第I/II相試験が進行中であるが、レベル1の3例ともCRでクリアしている。このような場合の取り扱い（有効中止基準）も今後の課題と思われる。

CPT-11+TXLの併用療法では現在のところMTDに達していないため、さらに抗がん剤の増量が可能である。現時点でも抗腫瘍効果を非小細胞肺癌で27.5% (3/8例)に認めていることを考えると、本治療方法は非小細胞肺癌に対する有望な治療方法である可能性が高いと思われる。また、day1よりday8のほうが、CPT-11, SN-38などのAUCが高いということは、CPT-11とTXLの間に血中薬物動態を変化させる薬物相互作用が存在することを示唆している。この薬物相互作用が、TXLの何らかの薬物動態パラメーターと関係するかどうかを検討中である。

F. 研究発表

1. 鶴尾隆 分子標的治療の展開 *Pharma Medica*, 17: 49-53 (1999).

2. Tomida, A. and Tsuruo, T. Drug resistance mediated by cellular stress response to the microenvironment of solid tumors. *Anti-Cancer Drug Design*, 14: 169-177 (1999).

3. Naasani, I., Seimiya, H., Yamori, T. and Tsuruo, T. FJ5002: A potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis. *Cancer Res.*, 59: 4004-4011 (1999).

4. Yamori, T., Matsunaga, A., Sato, S., Yamazaki, K., Komi, A., Ishizu, K., Mita, I., Edatsugi, H., Matsuba, Y., Takezawa, K., Nakanishi, O., Kohno, H., Nakajima, Y., Komatsu, H., Andoh, T. and Tsuruo, T. Potent antitumor activity of MS-247, a

novel DNA minor groove binder, evaluated by an in vitro and in vivo human cancer cell line panel. *Cancer Res.*, 59: 4042-4049 (1999).

5. Furuse K, Kawahara M, Nishiwaki Y, Ohashi Y. Phase I/II Study of vinorelbine, mitomycin, and cisplatin for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* ;17-10:3195-3200 (1999).

6. Fujiwara K, Kohno I, Tanaka K, Ohashi Y et al: Phase II dose escalation: A novel approach to balancing efficacy and toxicity of anticancer agents. *Anticancer Research* ;19:639-644 (1999).

7. Okada S, Sakata Y, Matsuno S, Ohashi Y et al: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. *British Journal of Cancer*. 80-3/4:438-443 (1999).

8. Segawa Y., Ueoka H, Kiura K, Kamei H, Tanabe M, Sakae K, Hiraki Y, Kawahara S, Eguchi K., Hiraki SD, Harada M, A phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent hyperfractionated thoracic radiation for locally advanced non-small-cell lung cancer: a preliminary report from the Okayama Lung Cancer Study Group *Br. J Cancer*, 82(1):104-111 (2000).

9. Ueoka H., Eguchi K., et al. Fractional Administration of Cisplatin and Irinotecan in Patients with Stage IIIB and IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *Proc. ASCO*, 18: 525a (1999).

10. Eguchi K., Hyodo I., Saeki H, Current status of cancer patients' perception of alternative medicine in Japan: A preliminary cross-sectional survey *Support Care Cancer*, 8: 28-32 (2000).

11. Hyodo I, Eguchi K., Takigawa N, Segawa Y, Hosokawa Y, Kamejima K, Inoue R, Psychological impact of informed consent in hospitalized cancer patients. A sequential study of anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Support Care Cancer* , 7:396-399, (1999).
12. Kurihara M. , Shimizu H, Tsuboi K, Kobayashi K, Murakami M, Eguchi K., Shimozuma K, Development of quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. *PSYCHO-ONCOLOGY*, 8: 355-363, (1999).
13. Ikeda T, Shimoyama M for the JCOG Breast Cancer Study Group.: 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.
14. Kobayashi T, Shimoyama M and members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group(JCOG-LSG): Long-term follow-up results of adult patients with acute lymphocytic leukemia or lymphoblastic lymphoma treated with short-term, alternating non-cross-resistant chemotherapy: Japan Clinical Oncology Group Study 8702. *Jpn J Clin Oncol* 29(7): 340-348 (1999).
15. Takenaka T, Shimoyama M (study chairman) and the Lymphoma Study Group of Japan Clinical Oncology Group(JCOG): Alternating combination chemotherapy COP(cyclophosphamide, vincristine, prednisone) and MP(melphalan, prednisone) in multiple myeloma: a multicenter phase II study (JCOG 8906). *Jpn J Clin Oncol* 29(10): 485-489 (1999).
16. 下山正徳 : がん臨床試験の研究機構および研究体制の確立—特に医学・生命科学・医療技術研究政策の推進と臨床研究医師および研究協力者の制度化の必要性について—。癌と化学療法 26(2):235-246 (1999).
17. 西條長宏、下山正徳、ほか : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCI-CTC Version 2.0,Jan.30,1998)～日本語訳 JCOG 版～。癌と化学療法 26(8): 1084-1144 (1999).
18. 下山正徳 : ICH-GCP、新 GCP とがん臨床試験。産科と婦人科 66(11):1413-1424 (1999).
19. 下山正徳:新 GCP の要件とがん臨床試験の臨床研究体制: 治験、臨床試験の空洞化は解消できるか?。臨床医薬 16(1): 7-11 (2000).
20. 下山正徳、古沢康秀: 臨床試験研究とその研究体制の在り方。臨床腫瘍学(second edition) I.Principles of oncology、有吉 寛、西條長宏、佐々木康綱、福岡正博、渡辺 亨(編集幹事)、日本臨床腫瘍研究会編、癌と化学療法社、p789-810、(1999).
21. 下山正徳 : 抗癌剤の適応の現状と今後の対策、医薬品適応外使用のエビデンス [臨床評価 (Clinical Evaluation) Vol.26, 1999, Supplement No.XIII]、津谷喜一郎、清水直容、編、臨床評価刊行会、p119-128 (1999).
22. Ohtsu A, Yoshida S, et al. A. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 Lym squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* 17: 2915-21 (1999).
23. Muto M, Yoshida S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma patients with malignant fistulae. *Cancer* 86: 1406-141 (1999).
24. Nishio, K., Nakamura, T., Koh, Y., Suzuki, T., Fukumoto, H. and Saijo, N. Drug resistance in lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 11: 109-115 (1999).

25. Arioka, H., Nishio, K., Ishida, T., Fukumoto, H., Fukuoka, K., Nomoto, T., Kurokawa, H., Yokote, H., Abe, S. and Saijo, N. Enhancement of Cisplatin Sensitivity in High Mobility Group 2 cDNA-transfected Human Lung Cancer Cell. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90: 108-115 (1999).
26. Kanzawa, F., Nishio, K., Fukuoka, K., Sunami, T. and Saijo, N. In vitro interactions of a new derivative of spicamycin, KRN5500, and other anticancer drugs using a three-dimensional model. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 43: 353-363 (1999).
27. Kurokawa, H., Nishio, K., Fukumoto, H., Tomonari, A., Suzuki, T. and Saijo, N. Alteration of caspase-3 (CPP32/Yama/apopain) in wild-type MCF-7, breast cancer cells. *Oncol. Rep.*, 6: 33-37 (1999).
28. Nishio, K. and Saijo, N. Cytoskeletons and antimetabolic agents developed in Japan. *Anti-Cancer Drug Design*, 14: 133-141 (1999).
29. Sunami, T., Nishio, K., Kanzawa, F., Fukuoka, K., Kudoh, S., Yoshikawa, J. and Saijo, N. Combination effects of TAS-103, a novel dual topoisomerase I and II inhibitor, with other anticancer drugs on human small cell lung cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 43: 394-401 (1999).
30. Tanaka, T., Uchiumi, T., Nomoto, M., Kohno, K., Kondo, T., Nishio, K., Saijo, N. and Kuwano, M. Cellular balance of glutathione levels through the expression of E-glutamylcysteine synthetase and glutathione thiol transferase genes in human hepatic cells resistant to a glutathione poison. *Biochim. Biophys. Acta*, 1427: 367-377 (1999).
31. Nishio, K., Fukuoka, K., Fukumoto, H., Sunami, H., Iwamoto, Y., Suzuki, T., Usuda, J. and Saijo, N. Mitogen-activated protein kinase antisense oligonucleotide inhibits the growth of human lung cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 14: 461-469 (1999).
32. Fukumoto, H., Nishio, K., Ohta, S., Hanai, N., Fukuoka, K., Ohe, Y., Sugihara, K., Kodama, T. and Saijo, N. Effect of a chimeric anti-ganglioside GM2 antibody on ganglioside GM2-expressing human solid tumors in vivo. *Int. J. Cancer*, 82: 759-764 (1999).
33. Sekine, I., Tamura, T., Kunitoh, H., Kubota, K., Shinkai, T., Kamiya, K., Saijo, N. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.*, 10: 731-733 (1999).
34. Kunitoh, H., Sekine, I., Kubota, K., Tamura, T., Shinkai, T., Kodama, T., Saijo, N., Naruke, T., and Yamaguchi, N. Histologic types of lung carcinoma and related family history of anatomic sites and histologic types of cancers. *Cancer*, 86: 1182-1188 (1999).
35. Saijo, N. Antiemetic therapy, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29: 57-58 (1999).
36. Harada, T., Takaba, K., Hara, T., Yamamoto, N., Tamura, T., Saijo, N. Inhibitory Effects of Repeated Intravenous Injections of Dexamethasone of Pulmonary Toxicity of A New Mitomycin C Analogue, KW-2149, in A Novel Rat Model. *The Journal of Toxicological Sciences* (1999).
37. Okamoto, H., Watanabe, K., Nishiwaki, Y., Mori, K., Kurita, Y., Hayashi, I., Masutani, M., Nakata, K., Tsuchiya, S., Isobe, H., Saijo, N. and JCOG. Phase II study of area under the plasma concentration-versus time curve-based

- carboplatin plus standard dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17: 3540-3545 (1999).
38. Fukuoka, K., Nishio, K., Fukumoto, H., Arioka, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Iwamoto, Y., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Narita, N. and Saijo, N. Ectopic p16INK expression enhances CPT-11-induced apoptosis through the increased delay in S phase progression in human non-small cell lung cancer cells. *Int. J. Cancer*, (in press).
39. Usuda, J., Saijo, N., Fukuoka, K., Fukumoto, H., Hyo-Jeng, Kuh, Nakamura, T., Koh, Y., Suzuki, T., Koizumi, F., Tamura, T., Kato, H. and Nishio, K. Molecular determinants of UCN-01 induced growth inhibition in human lung cancer cells. *Int. J. Cancer*, (in press).
40. Fukumoto, H., Tamura, T., Kamiya, Y., Usuda, J., Suzuki, T., Kanzawa, F., H-J, Kuh., Ohe, Y., Saijo, N. and Nishio, K. Activation-induced apoptosis of peripheral lymphocytes treated with 7-hydroxystaurosporine, UCN-01. *Invest. new drugs (DRUG)*, (in press).
41. Naruse, I., Nishio, K. and Saijo, N. Antitumour activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) iressa (ZD1839) in non-p-glycoprotein-mediated multidrug resistant cells *in vitro* and *in vivo*. *Clinical Cancer. Res.*, (in press).
42. Suzuki, T., Sasaki, H., Hyo-Jeng, Kuh, Agui, M., Tatsumi, Y., Tanabe, S., Terada, M, Saijo, N. and Nishio, K. Detailed structural analysis on both human MRP5 and mouse mrp5 transcripts. *GENE*, (in press).
43. Takeda K, Negoro S, Kudoh S, Okishio K, Masuda N, Takada M, Tanaka M, Nakajima T, Tada T, and Fukuoka M.: Phase I/II study of weekly irinotecan and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 79: 1462-1467 (1999).
44. Tohda Y., Iwanaga T., Takada M., Yana T., Kawahara M., Negoro S., Okishio K., Kudoh S., Fukuoka M., and Furuse K.: Intrapleural administration of cisplatin and etoposide to treat malignant pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* 45:197-204 (1999).
45. Yamamoto, N., Tamura, T., Fukuoka, M., and Saijo, N.: Survival and prognostic factors in lung cancer patients treated in phase I trials: Japanese experience. *Int J Oncol*, 15(4): 737-41 (1999).
46. Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M., Nishikawa, H., Takada, Y., Kudoh, S., Katagami, N., and Ariyoshi, Y.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung., *J Clin Oncol*, 17: 2692 (1999).
47. Furuse, K., Kawahara, M., Nishiwaki, Y., Fukuoka, M., Takada, M., Miyashita, M., and Ohashi, Y.: Phase I/II study of vinorelbine, mitomycin, and cisplatin for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer., *J Clin Oncol*, 17: 3195-200 (1999).
48. Masuda, N., Negoro, S., Takeda, K., Takifuji, N., Hirashima, T., Yana, T., Kurata, N., Kuwabara, T., Kobayashi, S., Kudoh, S., Matsui, K., Takada, M., and Fukuoka, M.: Phase I and pharmacologic study of oral (E)-2'-deoxy-2'-(fluoromethylene) cytidine: on a daily x 5-day schedule., *Invest New Drugs*, 16: 245-54 (1999).

49. Komiya T., Hirashima T., Kikui M., Fukuoka M. Ohno A and Kawase I.: GPI-anchored molecule-like protein (GML) expression in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res* 19:4315-19 (1999).

50. Masuda M, Negoro S., Kudoh S., and Fukuoka M.: Phase I study of oral 2-deoxy-2-methylidenecytidine on a daily 14-day schedule. *Clin Cancer Res* (in press).

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 国立がんセンター中央病院 部長

研究要旨：切除不能 IV 期非小細胞肺癌を対象にカルボプラチン、パクリタキセルの増量試験を行った。カルボプラチン投与量を AUC6 としパクリタキセルを 175, 200, 225 mg/m² と増量した。第 I および 2 レベルに各々 6 例ずつが登録された。レベル 1 および 2 とともに DLT を観察したのは 1 例ずつでレベル 3 への増量が可能であり、レベル 2 は安全に投与できると示された。

A. 研究目的

非小細胞肺癌に対する、Carboplatin + Paclitaxel の 2 剤併用療法における Carboplatin の投与量を AUC6 とした場合の、Paclitaxel の最大耐用量 (MTD) および推奨投与量を決定する。

B. 研究方法

〔対象〕 未治療・進行あるいは術後再発の非小細胞肺癌症例で、年齢 75 歳未満、P.S.0~1、適当な臓器機能を有し、患者本人からの同意が得られた症例。

〔Dose escalation のレベルと投与量及び症例数〕

投与量レベル	Carboplatin (AUC)	Paclitaxel (mg/m ²)	症例数
1	6	175	6
2	6	200	6
3	6	225	6

レベル 1 は Paclitaxel 175 mg/m² から開始、以後 25 mg/m²、最終レベル 3 は 225 mg/m² とする。Carboplatin は AUC6 で投与量を固定。投与量は Calvert の式で算出する。

〔治療内容〕 1) 前投与：デキサメタゾン 20 mg、ラニチジン 50 mg を Paclitaxel 投与開始 1 時間前より 30 分間で点滴静注する。ジフェンヒドラミン 50 mg を Paclitaxel 投与 1 時間前に内服する。2) Paclitaxel: 3 時間点滴静注。3) Carboplatin : 1 時間点滴静注。

〔最大耐用量 (MTD) の決定〕 同一用量において 6 症例に投与し、3 例以上に DLT の出現をみた場合はこれを MTD とし、これ以上の症例追加や増量は行わない。

〔用量制限毒性 (DLT)〕 毒性の判定には NCI-CTC (Version 2.0) を使用。5 日以上持続する grade 4 の

好中球減少、38 度以上の発熱を伴う grade 4 の好中球減少、20,000/μl 以下の血小板、grade 3 以上の非血液毒性（悪心・嘔吐、一過性のビリルビン上昇を除く）。

C. 研究結果

〔Patient Characteristics〕

	Level 1	Level 2	Level 3
No. of Pts	6	6	-
Age (median) (range)	62.5 (50~73)	62.5 (50~73)	-
Sex (M/F)	2/4	3/3	-
PS (0/1)	1/5	2/4	-
Stage (IIIB/IV)	2/4	3/3	-
Histology (Ad/Sq/La)	4/1/1	6/0/0	-

現在レベル 1 に 6 例、レベル 2 に 6 例の登録を終了している。

〔Hematologic Toxicity〕

レベル 1、1 コース目の血液毒性では、DLT の規準を満たす毒性はない。非血液毒性では grade 3 の低 Na 血症を 1 例に認め、DLT と判断した。このため、1 コース目の DLT 症例は 1 例で、レベル 2 への dose escalation が可能と判断した。また、全 16 コースの検討では、DLT となる血液毒性はなし。非血液毒性では、grade 3 の低 Na 血症を 2 コース（同一症例）、grade 3 の下痢を 1 コースに認め、計 3 コース（2 症例）が DLT と判断した。レベル 2、1 コース目の血液毒性では、6 日間の好中球減少を 1 症例に認め、これを DLT と判断した。非血液毒性では DLT 症例はなし。このため、1 コース目の DLT 症例は 1 例で、レベル 3 への dose escalation が可能と判断した。

[Response]

Level	現時点で評価可能な患者数	Response		
		PR	NC	PD
1	6	2	4	0
2	4	1	3	0
3	0	-	-	-

現時点での効果判定は上記の通りである。レベル1では6例中、PRを2例に、NCを4例に認めている。またレベル2では、現在45例が評価可能な状態であるが、PRが2例、NCが3例である。

D. 考察

本プロトコールは、海外では非小細胞肺癌に対して標準的治療とされている Carboplatin + Paclitaxel の併用化学療法について、日本人に対する推奨投与量を決定し、さらにその毒性、有効性についても検討を加えることを目的としている。現時点での結果は上記の通りである。プロトコールの経過について簡単に述べる。1999年10月4日よりレベル1、1例目の治療を開始。レベル1の経過中、登録番号6の症例が原病の進行による喀血死で Day12 に死亡。治療関連死は否定できないものの、原病を背景に突発的・偶発的に起こった事態と考えられ、この症例での DLT の評価は不能とし、さらに1例を追加しプロトコールを継続することとした。12月13日でレベル1全症例の1コース目の観察を終了。レベル2への dose escalation が可能と判断した。2000年1月12日よりレベル2、1例目の治療を開始。4月6日でレベル2全症例の1コース目の観察を終了しており、現在レベル3の登録が可能な状態である。

E. 発表論文

1. Nishio, K., Nakamura, T., Koh, Y., Suzuki, T., Fukumoto, H. and Saijo, N. Drug resistance in lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 11: 109-115 (1999).
2. Arioka, H., Nishio, K., Ishida, T., Fukumoto, H., Fukuoka, K., Nomoto, T., Kurokawa, H., Yokote, H., Abe, S. and Saijo, N. Enhancement of Cisplatin Sensitivity in High Mobility Group 2 cDNA-transfected Human Lung Cancer Cell. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90: 108-115 (1999).
3. Kanzawa, F., Nishio, K., Fukuoka, K., Sunami, T. and Saijo, N. In vitro interactions of a new derivative of spicamycin, KRN5500, and other anticancer drugs using a three-dimensional model. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 43: 353-363 (1999).
4. Kurokawa, H., Nishio, K., Fukumoto, H., Tomonari, A., Suzuki, T. and Saijo, N. Alteration of caspase-3 (CPP32/Yama/apopain) in wild-type MCF-7, breast cancer cells. *Oncol. Rep.*, 6: 33-37 (1999).
5. Nishio, K. and Saijo, N. Cytoskeletons and antimetabolic agents developed in Japan. *Anti-Cancer Drug Design*, 14: 133-141 (1999).
6. Sunami, T., Nishio, K., Kanzawa, F., Fukuoka, K., Kudoh, S., Yoshikawa, J. and Saijo, N. Combination effects of TAS-103, a novel dual topoisomerase I and II inhibitor, with other anticancer drugs on human small cell lung cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 43: 394-401 (1999).
7. Tanaka, T., Uchiumi, T., Nomoto, M., Kohno, K., Kondo, T., Nishio, K., Saijo, N. and Kuwano, M. Cellular balance of glutathione levels through the expression of E-glutamylcysteine synthetase and glutathione thiol transferase genes in human hepatic cells resistant to a glutathione poison. *Biochim. Biophys. Acta*, 1427: 367-377 (1999).
8. Nishio, K., Fukuoka, K., Fukumoto, H., Sunami, H., Iwamoto, Y., Suzuki, T., Usuda, J. and Saijo, N. Mitogen-activated protein kinase antisense oligonucleotide inhibits the growth of human lung cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 14: 461-469 (1999).
9. Fukumoto, H., Nishio, K., Ohta, S., Hanai, N., Fukuoka, K., Ohe, Y., Sugihara, K., Kodama, T. and Saijo, N. Effect of a chimeric anti-ganglioside GM2 antibody on ganglioside

- GM2-expressing human solid tumors *in vivo*. *Int. J. Cancer*, 82: 759-764 (1999).
10. Sekine, I., Tamura, T., Kunitoh, H., Kubota, K., Shinkai, T., Kamiya, K., Saijo, N. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.*, 10: 731-733 (1999).
11. Kunitoh, H., Sekine, I., Kubota, K., Tamura, T., Shinkai, T., Kodama, T., Saijo, N., Naruke, T., and Yamaguchi, N. Histologic types of lung carcinoma and related family history of anatomic sites and histologic types of cancers. *Cancer*, 86: 1182-1188 (1999).
12. Saijo, N. Antiemetic therapy, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29: 57-58 (1999).
13. Harada, T., Takaba, K., Hara, T., Yamamoto, N., Tamura, T., Saijo, N. Inhibitory Effects of Repeated Intravenous Injections of Dexamethasone of Pulmonary Toxicity of A New Mitomycin C Analogue, KW-2149, in A Novel Rat Model. *The Journal of Toxicological Sciences* (1999).
14. Okamoto, H., Watanabe, K., Nishiwaki, Y., Mori, K., Kurita, Y., Hayashi, I., Masutani, M., Nakata, K., Tsuchiya, S., Isobe, H., Saijo, N. and JCOG. Phase II study of area under the plasma concentration-versus time curve-based carboplatin plus standard dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17: 3540-3545 (1999).
15. Fukuoka, K., Nishio, K., Fukumoto, H., Arioka, H., Kurokawa, H., Ishida, T., Iwamoto, Y., Tomonari, A., Suzuki, T., Usuda, J., Narita, N. and Saijo, N. Ectopic p16INK expression enhances CPT-11-induced apoptosis through the increased delay in S phase progression in human non-small cell lung cancer cells. *Int. J. Cancer*, (in press).
16. Usuda, J., Saijo, N., Fukuoka, K., Fukumoto, H., Hyo-Jeng, Kuh, Nakamura, T., Koh, Y., Suzuki, T., Koizumi, F., Tamura, T., Kato, H. and Nishio, K. Molecular determinants of UCN-01 induced growth inhibition in human lung cancer cells. *Int. J. Cancer*, (in press).
17. Fukumoto, H., Tamura, T., Kamiya, Y., Usuda, J., Suzuki, T., Kanzawa, F., H-J, Kuh., Ohe, Y., Saijo, N. and Nishio, K. Activation-induced apoptosis of peripheral lymphocytes treated with 7-hydroxystaurosporine, UCN-01. *Invest. new drugs (DRUG)*, (in press).
18. Naruse, I., Nishio, K. and Saijo, N. Antitumour activity of the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) iressa (ZD1839) in non-p-glycoprotein-mediated multidrug resistant cells *in vitro* and *in vivo*. *Clinical Cancer Res.*, (in press).
19. Suzuki, T., Sasaki, H., Hyo-Jeng, Kuh, Agui, M., Tatsumi, Y., Tanabe, S., Terada, M., Saijo, N. and Nishio, K. Detailed structural analysis on both human MRP5 and mouse *mrp5* transcripts. *GENE*, (in press).

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

科学的・倫理的に有効な併用療法の理論を確立するためには、分子レベル・細胞レベル・個体レベルで新規併用療法の臨床効果を予測しうるような一貫した非臨床試験が極めて重要と思われる。現在併用効果を予測しうる方法はなく、将来その方法論を確立する必要がある。実際の判断に際しては、併用することによって単剤の効果を上回ること、および投与制限毒性を増強しないことを示す必要がある。

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

新薬を含んだ新規併用療法では、新薬の投与量を適正に設定する必要がある。この新規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

新薬を含んだ新規併用療法では、新薬の投与量を適正に設定する必要がある。この新規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) 新規併用療法の第I/II相試験の基礎研究に関するガイドラインの作成を行う。

D. 研究結果

科学的・倫理的に有効な併用療法の理論を確立するためには、分子レベル・細胞レベル・個体レベルで新規併用療法の臨床効果を予測しうるような一貫した非臨床試験が極めて重要と思われる。すなわち治験段階での併用 rationale となるデータ選択のための基準が切望されている。しかし、抗悪性腫瘍薬併用の非臨床試験のデータは少なく、あっても細胞レベルの試験がほとんどで、動物を用いた *in vivo* 試験は極めてわずかという現状である。基礎データに基づき臨床試験が行われるべきと思えるが、現実的には臨床試験の裏付けを基礎実験でえている場合が多い。細胞レベルでの相乗効果の判定には、median effect 法、アイソプログラムなどがよく使われている。最近では、3次元法を用いた検討も行われている。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薬剤への連続あるいは同時暴露実験から示唆する例もみられる。有望な結果の出た場合動物実験による確認も行われる。しかし現在併用効果予測しうる方法はなく、将来その方法論を確立する必要がある。実際の判断に際しては、併用することによって単剤の効果を上回ること、および投与制限毒性を増強しな

いことを示す必要がある。また単剤の pharmacokinetics(PK), pharmacodynamics(PD) データに基づき併用時の安全性の確保並びに発現しうる毒性について十分な考慮を行うことも重要である。

近年分子標的薬剤の開発動向が国際的にも明らかになりつつある¹⁾。分子標的として耐性²⁾、DNA系^{3, 4)}、増殖シグナル系、転移系等々に含まれる多くの蛋白群が考えられている。細胞毒性をもつ抗悪性腫瘍薬と、これら新たに開発されつつある細胞毒性をもたない分子標的治療薬との併用の機会も今後は増加するものと思われる。細胞毒性をもたない分子標的治療薬は臨床での第I相試験後、何らかの抗腫瘍効果を示唆する成績がえられた場合、第II相試験が行われる場合もある。また臨床で併用試験の有効性を論理的に推論させるに十分な非臨床での抗腫瘍効果の増強、延命効果が証明されている場合、第I相試験後単独使用による第II相試験なしで標準的治療に当該薬剤を加えた併用第I/II相試験を行いその結果をもとに第III相試験に入る事もありうる。非臨床の段階では対象とする腫瘍に分子標的が存在すること、分子標的を治療により修飾しうることを証明する必要がある。また分子標的の修飾が抗腫瘍効果に結びつく事の証明が望まれる。分子標的治療の臨床試験において薬剤の分子標的に対する作用が抗腫瘍効果に結びつく推論あるいは証拠をうることが望まれる。治験として行う場合はプロトコールの内容につき規制当局と十分相談する事が重要である。

E. 考察

細胞毒性をもつ抗悪性腫瘍薬と細胞毒性をもたない分子標的治療薬との併用の機会も今後は増加するものと思われる。非臨床の段階では対象とする腫瘍に分子標的が存在すること、分子標的を治療により修飾しうることを証明する必要がある。また分子標的の修飾が抗腫瘍効果に結びつくことの証明が必須である。これらの研究の方法をいかに確立していくかが今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 鶴尾隆 分子標的治療の展開 *Pharma Medica*, 17: 49-53 (1999).
2. Tomida, A. and Tsuruo, T. Drug resistance mediated by cellular stress response to the microenvironment of solid tumors. *Anti-Cancer Drug Design*, 14: 169-177 (1999).
3. Naasani, I., Seimiya, H., Yamori, T. and Tsuruo, T. FJ5002: A potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis. *Cancer Res.*, 59: 4004-4011 (1999).
4. Yamori, T., Matsunaga, A., Sato, S., Yamazaki, K., Komi, A., Ishizu, K., Mita, I., Edatsugi, H., Matsuba, Y., Takezawa, K., Nakanishi, O., Kohno, H., Nakajima, Y., Komatsu, H., Andoh, T. and Tsuruo, T. Potent antitumor activity of MS-247, a novel DNA minor groove binder, evaluated by an in vitro and in vivo human cancer cell line panel. *Cancer Res.*, 59: 4042-4049 (1999).

厚生科学研究費補助金(平成 11 年度医薬安全総合研究事業)

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 大橋 靖雄 東京大学医学系研究科教授

研究協力者 石塚 直樹 国立がんセンター研究所

研究主旨 新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法第 I / II 相試験のデザインに関し、ベイズ流のアプローチを用いた Continual Reassessment Method(CRM)も含め、統計的観点の検討を行う。

A. 研究目的

新規抗悪性腫瘍薬を含む新規の多剤併用療法の第 I / II 相試験は、単剤での第 I 相試験の目的である推奨用量(最大耐用量)の設定と、第 II 相試験の目的である推奨用量における奏効率の評価を併せ持つ。既に単剤での毒性および有効性について事前情報がある下で行われる試験の増量ルール、必要症例数などの統計的側面の検討を行う。

B. 研究計画

最初に、文献検索等により第 I / II 相試験のデザインを統計学的に論じた既存の研究を調査する。次いで第 I 相試験のデザインで用いられるベイズ流のアダプティブなデザイン Continual Reassessment Method(CRM)を、推奨用量の設定を主目的にして行う第 I / II 相試験プロトコールに適用できるか否かを検討する。さらに実施されたスタディーから第 I / II 相試験への適用上の問題点を考える。

C. 研究方法

第 I 相試験のデザインで用いられるベイズ

流のアダプティブなデザイン Continual Reassessment Method(CRM)に関する文献のレビューを行い、推奨用量の設定を主目的にして行う第 I / II 相試験プロトコールに適用できるか否か、統計的観点から考察する。CRM では、試験を進めていくに従い毒性に関する用量反応関係を逐次更新していくことで推奨用量に到達する。かつ、試験終了前には特に推奨用量レベル付近で連続して投与される。この特性を、増量・減量の判断に有効性を加味するオプションを通じ第 I / II 相試験に生かすことも可能であるが、第一段階として、用量制限毒性(DLT)の発現についての観察結果のみに基づいて増量ルールを決めることを検討する。また、CRM の過程に事前情報をより効果的に反映させるため、どのように毒性に関する用量反応モデルを設定するべきか検討を行う。

これらを実際に行われたスタディーに適用することにより、第 I / II 相試験への適用上の問題点を考える。

D. 研究結果

進行非小細胞肺癌に対する塩酸イリノテカン、エトポシド、シスプラチン併用化学療

法の検討を行った第 I / II 相試験 (JCOG9512) においては、計画時から前向きに CRM を導入することが検討され、実際に CRM による意思決定支援が実行された。すなわち、デザイン自体は従来の 3 例コホートを基本としたものの、解釈と意思決定 (とくに症例の同一レベルでの追加) には CRM の計算結果が用いられた。その結果、事前に設定された 5 段階の用量レベルのうち、レベル 1 で 3 例、レベル 2 で 4 例、レベル 3 で 3 例、レベル 4 で 10 例に投与が行われた。DLT が発現したのはレベル 2 の 1 例、レベル 4 の 2 例の計 3 例であった。計 20 例の結果から DLT 出現確率の期待値が 0.3381、50% を越える確率が 0.0468 となったレベル 4 が推奨用量と判断された。DLT 発現確率の確率密度関数が 3 レベルあるいは 5 レベルのそれぞれからクリアに分かれたこと、これ以上症例数を増やしても増量、あるいは減量の可能性が低いことから、最終的に試験の終了が判断された。

奏効は 4 レベルで 10 例中 5 例観察され、閾値奏効率の 20% をほぼ確実に上回ることが確認された。

E. 結論

事前情報を活用する CRM を用いることで従来のデザインに比べて増量が加速されることが確認され、さらに推奨用量レベルで集中して投与が行われた。デザインで積極的に考慮しなかった有効性については、単調な用量反応関係を想定し最尤法による解析、あるいは推奨用量における奏効率を事後に頻度論的立場から解析することは可能である。デザインに有効性も考慮する方法

D. 考察

が文献上提案されているが、毒性と有効性の応答が同じタイミングで観察されるとは限らず、2 つ以上のパラメータに同時分布を規定することなど実施上の問題点は多い。一方、用量レベルが上がるにしたがい奏効率も上がるという仮定が正しければ、従来の第 I 相試験と同様の、毒性に関し許容できる推奨用量設定を目標としたデザインを第 I / II 相試験に取り入れても、大きな破綻はなく有意義と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Furuse K, Kawahara M, Nishiwaki Y, Ohashi Y: Phase I / II Study of vinorelbine, mitomycin, and cisplatin for stage III B or IV non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology 1999;17-10:3195-3200.

Fujiwara K, Kohno I, Tanaka K, Ohashi Y et al: Phase II dose escalation: A novel approach to balancing efficacy and toxicity of anticancer agents. Anticancer Research 1999;19:639-644.

Okada S, Sakata Y, Matsuno S, Ohashi Y et al: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. British Journal of Cancer. 1999;80-3/4:438-443.

新規抗悪性腫瘍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 江口 研二 国立病院四国がんセンター副院長

研究要旨 新規抗がん剤の臨床導入には、1)臨床では併用が前提となること、2)薬物相互作用を前臨床の結果から予測することは困難であることなどから、多剤併用の第I/II相試験が重要となる。ホルモン依存性腫瘍では、cytostatic drugs併用の多剤併用I/II相試験のデザインの標準化が課題となる。第I/II相試験から直接第III相試験に移行すること、海外とのbridging studyを行う場合は、本邦での第I/II相試験が必須であるかなどの見解を明示すべきであると考

A.研究目的

新規薬剤を含む多剤併用療法の安全性と効果を短期間で効率的に行う方法論の確立を目的とし、新規薬剤の増量計画、必要症例数の算定などのstudy designを検討する。phase Iのガイドラインとの整合性も考慮しながら、科学的・倫理的な面を保証しうるガイドラインを作成する。

B.研究計画

抗がん剤による薬物療法は、通常単剤よりも多剤併用療法として実施される。従って、新規抗がん剤の臨床導入にあたっては新規の多剤併用の第I/II相試験が重要なステップとなる。乳癌・前立腺癌などのcytostatic drugs併用の場合も含めて、過去のこのような試験報告のdatabaseのreviewを中心に問題点を検討整理して、この多剤併用I/II相試験の科学的・倫理的な精度を保証しつつ、開発研究を進めるために必要な事項を検討する。

C.研究方法

1) 固形癌に関してcytostatic agentsを含む化学療法におけるPhase IおよびPhase I/IIの論文をMedlineなどのデータベースより検索し、増量計画でのデザイン・患者背景と毒性、さらにphase IIの部分での臨床効果などを単剤のDose Intensityと比較しながら解析する。2) 実際の抗悪性腫瘍薬を組み込んだ第I/II相試験を実施しつつ、ホルモン依存性悪性腫瘍などにおける第I/II相試験のデザイン上の課題などについて考察する。3) 倫理面での検討として、がんの臨床試験に対する一般人の認識と説明事項に盛り込むべき内容などについての一般人の認識を調査し、必要事項をより具体的に抽出する。その解析結果より、Phase I/II studyにおける説明と同意の記載事項とその在り方さらに使用する文書の原型を作成する。

D.研究結果

1) Medlineなどのデータベースによる検索では、乳癌などのホルモン依存性腫瘍の抗がん剤とホルモン製剤とを併用した第I/II相試験は非常に少ない。(例 進行乳癌に対するall-trans retinoic acid + tamoxifenの第I/II相試験など) 投与量の設定や投与量増量の基準には、cytotoxic agentsのような標準的な方式がなく、健常人で行った第I相試験の結果を参考として投与量の設定をおこなない、増量に関してもcytotoxic agentsに比較して毒性検討のための量基準のステップ数は少なめに設定されてい

る傾向にある。2) 局所進展型非小細胞癌症例に対するcisplatin + docetaxelと同時胸部放射線照射の第I/II相試験および進行・再発乳癌に対するKW2307 + ADM + CPAの第I/II相試験、cytostatic agentsの併用レジメンとして進行・再発乳癌に対するpilot studyである、Fadrosol + tamoxifenの併用試験を行っている。3) に関しては、本年度は調査計画の準備をおこなっている段階である。

E.考察

新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法のphase I/II試験は、薬物相互作用および相加・相乗効果などの多角的観点から論じなければならない。しかし、薬物相互作用を前臨床の段階で検討することは困難で、ヒトを対象としたphase studyで検討せざるをえない。特にホルモン依存性腫瘍での多剤併用療法における第I/II相試験のデザインの作成が課題となっている。さらに、cytostatic drugsを含む併用レジメンの場合には、第I/II相試験からすぐに第III相試験に移行することも考えられ、また、そのような併用レジメンに関して海外とのbridging studyを行う場合は、本邦での第I/II相試験が必須であるか否かについても現状での見解を明らかにすべきであると考えられる。

F.研究発表

Segawa Y., Ueoka H., Kiura K., Kamei H., Tanabe M., Sakae K., Hiraki Y., Kawahara S., Eguchi K., Hiraki S D., Harada M. A phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent hyperfractionated thoracic radiation for locally advanced non-small-cell lung cancer: a preliminary report from the Okayama Lung Cancer Study Group

Br. J Cancer, 82(1):104-111 (2000)

Ueoka H., Eguchi K., et al. Fractional Administration of Cisplatin and Irinotecan in Patients with Stage III B and IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Study.

Proc. ASCO, 18: 525a (1999)

Eguchi K., Hyodo I., Saeki H. Current status of cancer patients' perception of alternative medicine in Japan: A preliminary cross-sectional survey

Support Care Cancer, 8: 28-32(2000)

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

臨床的に有効な分子標的治療薬の多くは、第I～II相試験の段階で明らかな抗腫瘍効果を示し、しかもその作用は特異性が高く著効する。従ってこれらは従来の抗悪性腫瘍薬の臨床評価法で評価できる。但し、特異性が高いものについては、第I相試験からdisease-orientedに対象疾患を指定して臨床試験を行うことが必要になる。一方、抗腫瘍効果がない分子標的治療薬で現在第III相試験中のものは、その結果をみてから、必要に応じ臨床評価法を考えればよい。有効性が示されないうちに、早まって新たな臨床評価ガイドラインを作ることは現段階では必要なく、むしろ研究的に行う段階と思われる。

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。また、最近注目されている分子標的治療薬の臨床評価に対し、新たに考慮すべき事項は何かを調査研究する。

B. 研究計画

今年度は悪性腫瘍を対象とした分子標的治療薬の臨床評価に関する論文をレビューし、新たに考慮すべき事項は何かを検討する。

C. 研究方法

分子生物学的に発癌、悪性化、転移等の機構が解明されつつある。その新しい学問の進歩に注目して、その作用機構を特異的に抑制又は阻害する医薬品が論理的に開発されてきた。この種の医薬品を分子標的治療薬と定義し、従来のランダムスクリーニング薬と区別する。この分子標的治療薬の臨床開発試験を行う上で、従来の臨床試験の方法論に、新しく考慮すべき事は何かを、すでに発表された論文をレビューして検討する。すでに論文発表されている代表的な分子標的治療薬として、各種の抗体、分化誘導薬、血管新生抑制剤、キメラ遺伝子産物の特異的阻害薬、遺伝子治療、antisense療法などがある。

D. 研究結果

1. 抗体

抗腫瘍性抗体として低悪性度Bリンパ腫に対するrituximab(CD20抗原を標的)は1997年米国FDAで承認された。次いで乳癌に対するtrastuzumab(HER-2抗原を標的)が1998年に米国FDAで承認された。両者とも著明な抗腫瘍効果を示している。再発Bリンパ腫に対するrituximabの奏効率は50%、50%奏効期間は13ヶ月、CHOP療法との併用で、毒性は増強せず有効率がより一層高まる。一方転移性乳がんに対するtrastuzumabの奏効率は14%、化

学療法と併用することにより、毒性の増強はなく、より有効率が上昇する。従って、通例の細胞毒性抗腫瘍剤の臨床評価法と同様に評価可能である。

2. 分化誘導剤

APLに対するall-trans retinoic acid(ATRA)は極めて有効で、単独使用でCR率は70-80%、化学療法との併用で90%以上に増強する。arsenic trioxideもATRA耐性のAPLに対し、CR率は70%以上にみられる。ともにAPLに特有なキメラ遺伝子産物であるPML/RAR α に作用し、APL細胞を好中球に分化させ、apoptosisを誘導し、著明な抗腫瘍効果が発揮されるので、これも細胞毒性抗腫瘍剤の臨床評価法で評価可能である。

3. 血管新生抑制薬

IM862(VEGF産生抑制)はAIDS-カポシ肉腫に対し奏効率36%を示しているように、直接の細胞毒性を示さなくても、in vivoで抗腫瘍効果があるものは通常臨床評価法で評価可能である。しかし、数多くの抗腫瘍効果を示さない血管新生抑制薬が第I～III相試験中である。第II相試験で抗腫瘍効果を示さないものが、単独使用の第III相試験で臨床的に有用な延命効果を示したものはまだない。抗悪性腫瘍薬との併用で抗腫瘍効果が増強する場合は、5FU+Leucovorinなどのように抗悪性腫瘍薬ではなくて、単なる効果増強剤として評価すればよい。

4. キメラ遺伝子及び変異遺伝子の活性抑制剤

これらのうち有効なものはCMLのbcr/ablキメラ遺伝子産物であるbcr/abl tyrosine kinaseの特異的な抑制物質であるSTI571がある。これはCML患者に対する第I相試験の段階で著効し、bcr/ablキメラ遺伝子が消失し、ほぼ全例に臨床的CRが得られている。このように、分子標的治療薬の有効なものは通常臨床評価法で評価できる。

5. その他：転移抑制薬、遺伝子治療など

明らかな抗腫瘍効果を示さずに、臨床的に明らかな延命効果を示す薬剤はまだ報告されていない。