

E. 考察及び結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. X III]、津谷喜一郎、清水直容、編、臨床評価刊行会、p119-128, 1999.

2. 学会発表

- Shimada Y, Shimoyama M and members of Gastrointestinal Oncology Study Group (GIOSG) of UFT+MMC versus 5-FU +CDDP versus 5-FU alone in patients with advanced gastric cancer: JCOG study 9205. ASCO 35th Annual Meeting, Atlanta, Georgia, May 15-18, 1999
- Yamada Y, Shimoyama M and members of the JCOG-Lymphoma Study Group(LSG) (1994-1996): Improved results by a G-CSF-supported chemotherapy in adult T-cell leukemia(ATL): Japan Clinical Oncology Group(JCOG) Study #9303. ASCO 35 th Annual Meeting, Atlanta, Georgia, May 15-18, 1999.
- 下山正徳：第I相試験ガイドラインとその背景。第11回日本臨床腫瘍研究会、浜松、1999.
- JCOG/GIOSG(島田安博、下山正徳、ほか)：切除不能進行再発胃癌に対する第III相試験JCOG9205：5FUci/5FU+CDDP/UFT+MMC。第11回日本臨床腫瘍研究会、浜松、1999.
- 小林 透、下山正徳、ほか(JCOGリンパ腫研究グループ)：ALL-LBLに対する非交叉耐性化学療法JCOG8702(LSG5)の遠隔治療成績。第61回日本血液学会総会、東京、1999.
- 花田修一、下山正徳、ほか(JCOG-LSG)：ATLに対するG-CSF併用化学療法(JCOG9303)。第61回日本血液学会総会、東京、1999.
- 竹中武昭、下山正徳、ほか(JCOGリンパ腫研究グループ)：進行期ホジキン病に対するC-MOPP/ABVD療法多施設共同第II相試験(JCOG8905)。第61回日本血液学会総会、東京、1999.
- 下山正徳：GCP(Good Clinical Practice)に基づく臨床試験。第3回基盤的癌免疫研究会総会、大阪、1999.

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

食道がんを対象としたネダプラチン+5-FU の第 I/II 相試験において治療関連死亡例を得た。本試験では 5-FU の用量を固定、ネダプラチンを 3 段階増量とし、レベル 4 は承認用量以上のため設定しなかった。レベル 3 では 6 例中 2 例に用量規制毒性を認めたとしたが、最大耐用量の基準には達しなかったため、本レベルを推奨用量として計 16 例を有効性と安全性の評価に供した。しかし、用量規制毒性を示した 2 例中 1 例が治療関連死亡例（敗血症）であったため、最終的にはレベル 2 を第 2 相試験への推奨用量と判断した。治療関連死亡を得た場合の推奨用量の設定基準についてもガイドラインに反映すべきと思われる。

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 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。

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

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

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^{1,2)}。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 相試験を行った。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した。投与量は 5-FU は 800mg/m² に固定、254-S を 80mg/m²

(level 1)、90mg/m² (level 2)、100mg/m² (level 3)の3段階増量とし、level 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Levelに進行することとした。

D. 研究結果

1) 推奨用量の決定

症例登録や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。増量試験においてはlevel 1、level 2ともにDLTを全く認めず、それぞれ3例のみでクリアした。level 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level 4を設定していなかったため増量せず、本level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。

2) 抗腫瘍効果

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。

3) 安全性

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level 3を推奨用量とし得るが、Level 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level 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。

E. 考案

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はなく、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、level 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。

F. 結論

治療関連死亡を得た場合の推奨用量の設定基準もガイドラインに反映すべきと思われる。

G. 研究発表

1. 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)
2. Muto M, Yoshida S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma patients with malignant fistulae. *Cancer* 86: 1406-141 (1999)

平成11年度医薬安全総合研究事業

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

研究課題

切除不能肺癌に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)とパクリタキセル(TXL)併用化学療法の第I/II相試験

分担研究者 福岡正博 近畿大学医学部第四内科

A. 研究目的

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。

B. 研究計画

切除不能肺癌患者に本試験の説明を行い文書による同意を得た後、本治療法を開始する。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。

C. 研究方法

C-1) 対象: 切除不能III/IV期の非小細胞肺癌またはEDの小細胞肺癌

C-2) 治療方法: CPT-11はday1, 8に90分で点滴静注、TXLはday8にCPT-11投与終了後90分後に3時間で点滴静注

C-3) 抗がん剤の増量方法: 下記の表に従って増量する。

| 投与レベル | CPT-11 mg/m ² /day | TXL mg/m ² /day |
|-------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 40 | 135 |
| 2 | 50 | 135 |
| 3 | 60 | 135 |
| 4 | 60 | 150 |

各投与レベルにまず3例の患者を登録。下記のDose limiting toxicity (DLT)の出現頻度によって次レベルへの増量の可否およびMTDを決定する。DLT 0例の場合→次レベルへ増量, DLT 1, 2例の場合→3例追加: 6例中DLTが2例以下の場合→次レベルへ増量, 6例中DLTが3例以上の場合→MTD, DLT 3例の場合→MTD

C-4) DLTの定義: 毒性の基準はNCI-CTCを用いる 1) grade4の白血球減少または血小板減少 2) 5日間以上持続するgrade4の好中球減少 3) grade3以上の好中球減少を伴う 38.5℃以上の発熱 4) 悪心・嘔吐を除くgrade3以上の非血液毒性

C-5) CPT-11, TXLの薬物動態の検討

Day1 に 10 ポイント、day8 に 14 ポイントの採血を行い、血中の CPT- 11, SN- 38, SN-38G, TXL の濃度を測定する。測定された血中濃度をコンピューターソフト WINNONLIN で解析し、それぞれの薬物の AUC などを計算する。

D. 研究結果

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。毒性は下表の通りである。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。

| 毒性 | レベル 1 | レベル 2 |
|-------------------|-------|-------|
| 好中球減少: G3/G4 | 1/1 | 1/3 |
| GOT/GPT 上昇: G2/G3 | 0/0 | 0/1 |
| 下痢: G2/G3 | 0/0 | 1/0 |

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(下表参照)。

| | Day1 (mean) | Day8 (mean) | p-value |
|------------|----------------|----------------|---------|
| CPT-11 AUC | 140 | 201 | 0.003 |
| SN-38 AUC | 4.34 | 7.02 | 0.052 |
| SN-38G AUC | 35.0 | 57.9 | 0.009 |

AUC の単位はいずれも $\mu\text{g min/ml}$

E. 考察

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現在検討中である。

F. 研究発表

- 1) 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)
- 2) 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
- 3) 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)
- 4) 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)

5) Furuse, K., Kawahara, M., Nishiwaki, Y., Fukuoka, M., Takada, M., Miyashita, M., and Chashi, 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)

6) 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)

7) 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

8) 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.