

造血器腫瘍性疾患に対する MCNU (一般名・ラノムスチン)
の臨床第二相試験

正 岡 徹・柴 田 弘 俊

大阪府立成人病センター内科

永 井 清 保・金 丸 昭 久

兵庫医科大学第二内科

木 谷 照 夫・谷 口 信 博

大阪大学微生物病研究所内科

米 澤 毅

大阪大学医学部第二内科

川 越 裕 也・平 田 充 彦

国立大阪病院内科

堀 内 篤・椿 和 央

近畿大学医学部第三内科

大久保 晃*・安永幸二郎・岡本綾子・藤竹英樹

関西医科大学第一内科

笹 田 昌 孝

京都大学医学部第一内科

中 村 徹

福井医科大学第一内科

(* 現関西医科大学洛西ニュータウン病院)

(昭和 59 年 9 月 5 日受付)

MCNU の造血器腫瘍性疾患に対する Phase II study を施行した。MCNU 50~160 mg/m² を静脈内に投与し、投与間隔は白血球数、血小板数の増減に応じて調節したが、慢性骨髄性白血病では 1~3 か月の症例が多かった。慢性骨髄性白血病 51 例に完全寛解率 82%、コントロール期間 448 日以上、真性多血症 16 例に有効率 88%、コントロール期間 404 日以上、血小板増多症 15 例に有効率 93%、コントロール期間 360 日以上を得た。慢性骨髄性白血病の急性転化例にも 5 例中 1 例の完全寛解が得られた。また慢性骨髄性白血病ではブスルフェン前治療例にも 8 例中 5 例の完全寛解が得られた。

副作用は一過性の悪心・嘔吐が 21% にみられ、肝障害、腎障害は 108 例中各々 2 例に認められた。また造血器障害は、悪性リンパ腫、骨髄腫に対してのみ評価したが、白血球数、血小板数減少が 31% に認められた。

本剤は、上記の骨髄増殖性疾患に対し、確実な効果と長いコントロール期間が得られる。しかも数か月に 1 回という投与回数であるため、注射剤ではあるがその治療の便利さという点では経口剤に匹敵するものと思われる。

Methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside (一般名・ラノムスチン、

以下 MCNU) は日本で開発された水溶性のニトロソウレア剤 (NU 剤) である。本剤の全国的な Phase II

study は 1980 年に開始されこれまでに造血器疾患では慢性骨髄性白血病, 真性多血症, 血小板増多症に対して, かなり高い有効率が報告されている^{1,2)}。我々は MCNU の造血器腫瘍性疾患に対する Phase II study を阪神地区の研究グループで施行したので, 一部上記報告に含まれたものであるがこれらの症例のその後の経過も含めて報告する。

I. 投与症例および投与方法

投与症例の内訳は慢性骨髄性白血病 (CML) 51 例, 慢性骨髄性白血病急性転化 (CML-BC) 11 例, 急性骨髄性白血病 (AML) 3 例, 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 1 例, 真性多血症 18 例, 血小板増多症 15 例, 悪性リンパ腫 5 例, 骨髄腫 9 例, 形質細胞腫 1 例の計 114 例で除外・脱落を除き薬剤の効果判定症例 100 例, 副作用判定症例 108 例である (Table 1)。除外・脱落の内訳は Table 2 に示すとおりである。効果判定

症例の背景因子は年齢は 31 歳から 70 歳までが多く, PS は 0 または 1 が多かった。原則として単独投与としたが, 他剤が長期間投与され, その上に MCNU が上の併用され, 効果判定可能とされたものが 6 例含まれている (Table 3)。MCNU は 50~160 mg/m² をブドウ糖注射液や生理食塩液などの塩類溶液 20~200 ml に希釈して push 静注または点滴静注を行なった。

効果判定は CML, CML-BC, AML および悪性リンパ腫は木村の基準³⁾により, 真性多血症および血小板増多症は本グループで作成した基準 (Table 4)により, また骨髄腫は今村の基準⁴⁾により行なった。副作用は, 固形がん化学療法効果増強の判定基準の副作用の記載様式⁵⁾により grade 別に検討した。

II. 成績

各疾患別の効果をみると CML, 真性多血症, 血小板増多症では 80% 以上の有効率が得られ, 多発性骨髄腫

Table 1 Patients studied

Diseases	Entered	Exclusion	Drop-out	Evaluated for clinical effects	Evaluated for side effects
CML	51			51	51
CML-BC	11		6	5	8
AML	3	1	1	1	2
CMML	1			1	1
Polycythemia vera	18	1	1	16	18
Thrombocythemia	15			15	15
Malignant lymphoma	5	1	1	3	4
Myeloma	9		1	8	9
Plasmacytoma	1		1	0	0
Total	114	3	11	100	108

Table 2 Reason for exclusion and drop-out

Terms		CML-BC	AML	Poly-cythemia vera	Malignant lymphoma	Myeloma	Plasmacytoma	Total
Exclusion	Influence of previous therapy		1					1
	Administration to patient in remission			1	1			2
Drop-out	Influence of combination therapy	2		1	1	1	1	6
	Early death (earlier than 4 weeks)	2	1					3
	Short administration period (earlier than 3 weeks)	2						2

Table 3 Backgrounds of patients evaluated for clinical effects

Diseases		CML	CML-BC	AML	CMMoL	Poly-cythemia vera	Thrombo-cythemia	Malignant lymphoma	Myeloma	Total	
Sex	Male	33	2	1	1	8	7	2	3	57	
	Female	18	3			8	8	1	5	43	
Age	~30	9				0				9	
	31~50	25	3	1		3	5	2	2	41	
	51~70	16	2			9	5	1	5	38	
	71~	1			1	4	5		1	12	
P.S.	0	26				7	5			38	
	1	20			1	7	8		2	38	
	2	4				1	1	2	4	12	
	3	1	4	1		1	1		2	10	
	4		1					1		2	
Previous therapy	No	37			1	11	13		6	68	
	Yes	Nitrosourea	5	2			3				10
		Others	9	3	1		2	2	3	2	22
Combination therapy	No	49	3		1	16	14	3	8	94	
	Yes	2	2	1			1			6	
Single dose (mg/m ²)	~50	5					1			6	
	70	14	4	1		8	7		4	38	
	90	27	1		1	8	3	1	4	45	
	120	4					2	2		8	
	160	1					2			3	

P.S.: grade 0—fully active, able to carry on all pre-disease performance without restrictions;

grade 1—restricted in strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light and sedentary nature, eg. light house work or office work;

grade 2—ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activity, up and about more than 50 % of waking hours;

grade 3—capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50 % of waking hours;

grade 4—completely disabled, cannot carry on any self-care, and totally confined to bed or chair.

では 8 例中 5 例に有効例が得られた (Table 5)。その効果を前治療の有無別にみると、CML での完全寛解率は前治療の無いもので 89%、前治療の有るものでは 14 例中 9 例 64% であった (Table 6)。この前治療例中塩酸ニムスチン (以下 ACNU) 前治療症例 4 例では、完全寛解 2 例、不完全寛解 2 例が得られ、またブスルファン前治療症例 8 例 (4 例は ACNU の前治療もあり) では、完全寛解 5 例、不完全寛解 2 例が得られた。1 回投与量別の効果をみると各投与量ではほぼ同じ程度の有効率が得られているが、これは血液像の変化の強さに応じて投与量が調節されたためと思われる (Table 7)。また、CML における Ph₁ 染色体の有無についても効果に差異

はなかった (Table 8)。これらの効果の発現およびその持続期間をみると完全寛解例または著効例では寛解到達までの期間は短く、投与量も少ない。そのコントロール期間はほぼ 1 年以上となっておりかなり長く、コントロール期間中の投与間隔も平均 2~5 か月とかなり長い間効果が持続する (Table 9)。

III. 副作用

血液毒性は悪性リンパ腫と骨髄腫のみについて判定し、他の副作用については全 108 例について判定した。その主なものは悪心・嘔吐、白血球数・血小板数の減少であって発生率は 34% に達したが多くは grade 2 以下の軽いものが多かった (Table 10)。2 例に腎障害を来

Table 4 Criteria for the Evaluation of Response to Therapy of Polycythemia Vera and Thrombocytopenia

Diseases		Polycythemia vera				Thrombocytopenia			
Findings	Evaluation terms	Laboratory test values or improvement scale	Score	Laboratory test values or improvement scale	Score	Laboratory test values or improvement scale	Score	Laboratory test values or improvement scale	Score
Hematological findings	1 Hematocrit	≤47%	30	≤55%	15	/	/	/	/
	2 WBC	≤8,000	20	≤12,000	10				
	3 Platelet	≤30×10 ⁴	10	≤60×10 ⁴	5				
Marrow findings	4 Nucleated cells	≤15×10 ⁴	10	≤30×10 ⁴	5	≤15×10 ⁴	10	≤30×10 ⁴	5
	5 Megakaryocyte	≤150	10	≤300	5	≤150	10	≤300	5
Physical findings	Splenomegaly	Significant reduction (1/3 or more)	10	Minor reduction (less than 1/3)	5	Significant reduction (1/3 or more)	10	Minor reduction (less than 1/3)	5
	6 Hepatomegaly	Significant reduction		Minor reduction		Significant reduction		Minor reduction	
Subjective symptoms	7 Main symptoms	No symptoms or definite improvement	10	Moderate improvement	5	No symptoms or definite improvement	10	Moderate improvement	5

Score and evaluation : Score each term of each findings and evaluate response in total score.

Evaluation	≥80 points : excellent effect
	≥60 points : moderate effect
	≥40 points : minor effect
	<40 points : no effect

Note 1 : Score each findings on the hematological and marrow findings only at the time of clinical evaluation, regardless of the pre-treatment values.

Note 2 : If the physical findings and the subjective symptoms are absent both at pre-treatment and at the time of clinical evaluation, exclude these terms.

Note 3 : If there is excluded term, apply for scoring. Criteria for the Evaluation of Remission to Therapy of Chronic Myeloid Leukemia by KIMURA.

Note 4 : If one of peripheral findings No. 1, 2, and 3 is excluded, judge it unevaluable.

Table 5 Clinical effects

() : %

Terms	Evaluated	Complete remission (Excellent effect)	Partial remission (Moderate effect)	No effect (No change)	(Progressive disease)
CML	51	42 (82)	3 (6)	6 (12)	/
CML-BC	5	1 (20)	0	4 (80)	
AML	1	0	0	1	
CMMoL	1	0	1	0	
Malignant lymphoma	3	1 (33)	0	2 (67)	
Polycythemia vera	16	6 (38)	8 (50)	2 (13)	
Thrombocytopenia	15	13 (87)	1 (7)	1 (7)	
Myeloma	8	0	5 (63)	2 (25)	

した例があるが、1例は GANU 計 1,140 mg の前投与があった症例に MCNU が 8 回計 960 mg 投与された例で BUN 64 mg/dl, クレアチニン 7.2 mg/dl まで上昇し、投与を中止した。もう 1 例は BUN 29 mg/dl, クレアチニン 2.7 mg/dl と軽度の腎障害であった。1 回投与量別にみると副作用は投与量 120 mg/m² 以上では 90 mg/m² 以下のものに比べてやや発現率が高い傾向がみ

られた (Table 11)。

IV. 考 按

以上 MCNU の造血器腫瘍性疾患に対する Phase II study の成績について述べた。CML, 真性多血症, 血小板増多症についてはこれまでの報告とほぼ等しい確実な効果が認められた。今回は更にこれまでの報告のその後の経過も加味し MCNU による疾患のコントロール期間

Table 6 Clinical effects classified by previous therapy

(): %

Terms	Previous therapy	Evaluated	Complete remission (Excellent effect)	Partial remission (Moderate effect)	No effect	
Diseases	No	37	33 (89)	1 (3)	3 (8)	
	Yes	Nitrosourea	5	3 (60)	2 (40)	0
		Others	9	6 (67)	0	3 (33)
CML	No	11	5 (46)	5 (46)	1 (9)	
	Yes	Nitrosourea	3	1 (33)	2 (67)	0
		Others	2	0	1 (50)	1 (50)
Polycythemia vera	No	13	11 (85)	1 (8)	1 (8)	
	Yes	Nitrosourea	0			
		Others	2	2 (100)	0	0
Thrombocythemia	No	11	5 (46)	5 (46)	1 (9)	
	Yes	Nitrosourea	3	1 (33)	2 (67)	0
		Others	2	0	1 (50)	1 (50)

Table 7 Clinical effects classified by single dose

(): %

Term	Single dose (mg/m ²)	Evaluated	Complete remission (Excellent effect)	Partial remission (Moderate effect)	No effect
Diseases	~50	5	5 (100)	0	0
	70	14	13 (93)	0	1 (7)
	90	27	21 (78)	2 (7)	4 (15)
	120	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)
	160	1	1 (100)	0	0
CML	70	8	3 (38)	4 (50)	1 (13)
	90	8	3 (38)	4 (50)	1 (13)
Polycythemia vera	~50	1	1 (100)	0	0
	70	7	5 (71)	1 (14)	1 (14)
	90	3	3 (100)	0	0
	120	2	2 (100)	0	0
	160	2	2 (100)	0	0
Thrombocythemia	70	8	3 (38)	4 (50)	1 (13)
	90	8	3 (38)	4 (50)	1 (13)
	~50	1	1 (100)	0	0
	70	7	5 (71)	1 (14)	1 (14)
	90	3	3 (100)	0	0

Table 8 Clinical effects in CML classified by Ph₁ chromosome

(): %

Ph ₁ chromosome	Evaluated	Complete remission	Partial remission	No effect
+	30	25 (83)	2 (7)	3 (10)
-	3	3 (100)		
Unknown	18	14 (78)	1 (6)	3 (17)

についても検討したが、1年以上にわたる長期のコントロール期間が得られ、本剤の大きい特徴を示していると考えられた。また、CML においては、ブスルファン、ACNU の前治療例にも有効例が得られた。ACNU の前治療例 4 例では、それぞれ 2 年 9 か月、2 年 4 か月、5 か月、2 か月の投与を受けていた症例で、少なくとも 70

mg/m² の投与量ではコントロール不能となっていた症例である。この 4 例のすべてに MCNU が有効であったことは、同じニトロソウレア剤でも、その耐性の機相が異なる可能性のあることを示している。多発性骨髄腫に対してもかなり高い有効率が得られたが、そのコントロール期間や治療の便利さについては今後の検討が必要と

Table 9 Time and dosage inducing remission and controlled time

(): range

Disease	Effects	Induction to remission		Controlled time (days)	Mean administration interval during controlled time (days)
		Time(days)	Doses(mg)		
CML	Complete remission (n=42)	58 (6~244)	371 (60~1,210)	>448 (0~1,156)	>78 (0~347)
	Partial remission (n=3)	131 (14~245)	500 (100~900)	>166 (28~378)	>65 (28~92)
Polycythemia vera	Excellent effect (n=6)	69 (21~155)	188 (90~270)	>419 (0~1,096)	>114 (0~178)
	Moderate effect (n=8)	98 (22~327)	248 (100~500)	>392 (65~958)	>143 (65~287)
Thrombocytopenia	Excellent effect (n=13)	38 (21~106)	208 (100~400)	>325 (42~1,287)	>152 (42~449)
	Moderate effect (n=1)	117	450	>817	>163

Table 10 Side effects

Terms	No. of patients (%)	Grade*		
		1	2	3
Hematological	Erythropenia (anemia)	4 (4)		
	Leukopenia**	4 (31)	1	2
	Thrombocytopenia**	4 (31)	1	
Gastrointestinal	GOT ↑	1 (1)		1
	GPT ↑	2 (2)	1	
	Nausea and vomiting	23 (21)	15	7
	Diarrhea	1 (1)	1	
	Anorexia	5 (5)		
Urinary	BUN ↑	2 (2)	1	
	Creatinine ↑	2 (2)	1	
	Hematuria	2 (2)	2	
Others	Tinnitus aurium	1 (1)		
	General fatigue	1 (1)		
	Fever	1 (1)		1
Incidence rate 37/108 (34)				Patients evaluated for side effects : 108

* By the formula of side effects in Criteria for the Evaluation of Response Reinforcement by Chemotherapy in Solid Tumor Patients by Koyama and Saito.

** Analyzed 13 patients with malignant lymphoma and myeloma.

Table 11 Side effects classified by single dose

(): %

Side effects		No. of patients classified by single dose					Total No. of patients
		~50mg/m ²	70mg/m ²	90mg/m ²	120mg/m ²	160mg/m ²	
Hematological	Erythropenia (anemia)		2 (5)	2 (4)			4 (4)
	Leukopenia*		2 (40)	1 (17)	1 (50)		4 (31)
	Thrombocytopenia*		1 (20)	1 (17)	2 (100)		4 (31)
Gastrointestinal	GOT ↑		1 (3)				1 (1)
	GPT ↑		1 (3)	1 (2)			2 (2)
	Nausea and vomiting	1 (17)	9 (23)	9 (20)	2 (20)	2 (33)	23 (21)
	Diarrhea			1 (2)			1 (1)
	Anorexia			4 (9)	1 (10)		5 (5)
Urinary	BUN ↑		1 (3)	1 (2)			2 (2)
	Creatinine		1 (3)	1 (2)			2 (2)
	Hematuria				2 (20)		2 (2)
Others	Tinnitus aurium	1 (17)					1 (1)
	General fatigue		1 (3)				1 (1)
	Fever				1 (10)		1 (1)
Incidence rate		2/6 (33)	14/40 (35)	13/46 (28)	6/10 (60)	2/ 6 (33)	37/108 (34)

*Analyzed 13 patients with malignant lymphoma and myeloma.

思われる。悪性リンパ腫については更に症例の追加が望まれる。本剤の血液毒性はかなり確実で高度であるため、これが効果に結びつかない悪性リンパ腫や骨髄腫では血液毒性を避けるための投与量や投与間隔の工夫が必要であると思われる。

副作用では血液毒性のほか、消化器系の副作用がかなりみられたが、多くは軽度で一過性であった。腎障害を来した2例のうち1例はニトロソウレア剤であるGANUの6回計1,140mgの前投与があった症例である。ニトロソウレア剤の副作用として腎障害はかなり報告があり、本剤でも総投与量が高くなると腎障害の危険があることを示しているが、その率はかなり低いことも明らかと思われる。

以上MCNUは造血器腫瘍に対してかなり確実な細胞減少効果を示し、その効果の持続期間も長い。投与回数も年に数回と少ないので従来の経口剤と比べ便利さの点でも充分匹敵し得るものと考えられる。CMLに対する本剤の有用性は、最終的にはブスルファンとの比較試験で決定されるべきものと考えられるが、ブスルファンとは効果にも副作用にも交叉性がみられないので本剤の存

在意義は明らかと思われる。

文 献

- 1) 田窪孝行, 波内俊三, 植田高彰, 柴田弘俊, 中村博行, 正岡 徹, 吉武淳介: Methyl-6-[[[(2-chloroethyl) nitrosoamino] carbonyl] amino]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside (MCNU) の造血器腫瘍性疾患 23 例への投与成績。癌と化学療法 8 (5): 743~748, 1981
- 2) 正岡 徹, 他 (20施設): Methyl-6-[[[(2-chloroethyl) nitrosoamino] carbonyl] amino]-6-deoxy- α -D-glucopyranoside (MCNU) の造血器疾患に対する Phase II study。癌と化学療法 10 (6): 1518~1523, 1983
- 3) 木村禮代二: 造血器腫瘍における化学療法の効果判定に関して、「癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発」(斎藤達雄編), 54~66, サイエンスフォーラム, 1981
- 4) 今村幸雄: 多発性骨髄腫に対する化学療法の効果判定基準。臨床血液 20 (6): 677~680, 1979
- 5) 斎藤達雄: 固形がん化学療法効果増強の判定基準, 「癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発」(斎藤達雄編), 40~47, サイエンスフォーラム, 1981

CLINICAL PHASE II STUDY OF MCNU (RANOMUSTINE) IN HEMATOLOGICAL MALIGNANT DISEASES

TOHRU MASAOKA and HIROTOSHI SHIBATA

Dept. of Internal Medicine, The Center for Adult Diseases, Osaka

KIYOYASU NAGAI and ARIHISA KANAMARU

2nd Dept. of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

TERUO KITANI and NOBUHIRO TANIGUCHI

Division of Internal Medicine, Dept. of Clinical Research, Research
Institute for Microbial Diseases, Osaka University

TSUYOSHI YONEZAWA

2nd Dept. of Internal Medicine, Osaka University Medical School

HIROYA KAWAGOE and MITSUHIKO HIRATA

Dept. of Internal Medicine, Osaka National Hospital

ATSUSHI HORIUCHI and KAZUO TSUBAKI

3rd Dept. of Internal Medicine, Kinki University, School of Medicine

HIROSHI OHKUBO*, KOHJIROH YASUNAGA, YURUKO OKAMOTO
and HIDEKI FUJITAKE

1st Dept. of Internal Medicine, Kansai Medical University

MASATAKA SASADA

1st Dept. of Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

TOHRU NAKAMURA

1st Dept. of Medicine, Fukui Medical School

* Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

We performed a phase II study of MCNU in hematological malignant diseases. MCNU was given i. v. at a dose of 50~160 mg/m² with intervals arranged in consideration of the counts of both white blood cell and platelet, and the interval applied for chronic myeloid leukemia was mostly 1~3 months. In 51 patients with chronic myeloid leukemia, the complete remission rate and controlled time were 82% and greater than 448 days. In 16 patients with polycythemia vera, the effective rate and controlled time were 88% and greater than 404 days. In 15 patients with thrombocythemia, these were 93% and greater than 360 days. One case of complete remission was obtained out of 5 patients with blastic crisis of chronic myeloid leukemia. And 5 cases of complete remission were obtained out of 8 patients with chronic myeloid leukemia who were previously treated with busulfan.

Side effects of MCNU were reversible nausea and vomiting (21%), liver toxicity (2/108), and renal toxicity (2/108). Hematological toxicity was leukopenia and thrombocytopenia (31%) in patients with malignant lymphoma and myeloma. Reliable effects and long controlled time were obtained by MCNU administration against previous myeloproliferative disorders. MCNU, though given by injection, may be as convenient as oral drugs in view of the long interval of administration like once in several months.