

Topoisomerase I 阻害剤, irinotecan 臨床研究の現況

—肺癌領域—

新海 哲

国立がんセンター中央病院*

(平成9年11月11日受付・平成10年2月9日受理)

Irinotecan hydrochloride, topotecan hydrochloride は camptothecin の誘導体で I 型 DNA topoisomerase を標的とした新規抗癌剤である。Irinotecan hydrochloride は、抗腫瘍スペクトラムが広く、既存の抗悪性腫瘍薬と交叉耐性を示さないことより新しい化学療法レジメンの開発に有用な薬剤である。他剤との併用療法において、cisplatin と相乗効果が示されている。本稿では、日本における肺癌に対する irinotecan hydrochloride の研究の現況を概説する。第 I 相試験はいくつかのスケジュールで検討され、固形癌では週 1 回 100 mg/m² 90 分点滴静注が採用された。前化学療法のない進行非小細胞肺癌を対象とした第 II 相試験では、奏効率 32%、cisplatin との併用では奏効率 49~54%であった。irinotecan hydrochloride は小細胞肺癌にも有効な薬剤であり、再発あるいは初回治療無効例を対象とした試験で奏効率 47%、cisplatin との併用では前治療のない症例を対象に奏効率 86%であった。現在、わが国において irinotecan hydrochloride と cisplatin の併用化学療法が標準的あるいは汎用されている化学療法レジメンより優れているかどうかの第 III 相試験が進行非小細胞肺癌または進展型小細胞肺癌を対象に進行している。DNA topoisomerase I と topoisomerase II を標的とした併用化学療法は興味あるレジメンである。3 日間同時あるいは交代で分割投与する irinotecan hydrochloride と topoisomerase II 阻害剤の etoposide 併用療法の試験が行われていたが、G-CSF の支持療法を必要とし奏効率は現在広く施行されている cisplatin を含む併用化学療法を上回るものではなかった。前臨床試験において、irinotecan hydrochloride は時間依存性、用量依存性があることが示されている。フランスの研究グループは、通常量の irinotecan hydrochloride で効かない結腸・直腸癌で高量 irinotecan hydrochloride (3~4 週ごと、1 回 500 mg/m²) で有効例があり、用量依存性があることを報告している。彼らは、irinotecan hydrochloride の用量制限毒性である下痢に対し大量の loperamide を使用しているが白血球減少に対し G-CSF あるいは GM-CSF を使用していない。今後、肺癌化学療法の発展のため、他剤との併用における irinotecan hydrochloride の最適の用法・用量をさらに研究する必要がある。

Key words: 肺癌, topoisomerase I 阻害剤, irinotecan hydrochloride

Camptothecin 誘導体である irinotecan hydrochloride と topotecan hydrochloride は、基礎的には新規な構造、I 型 DNA topoisomerase 阻害という新しい作用機序、既存の抗悪性腫瘍薬と交叉耐性を示さないこと、多剤耐性機構に関与する因子の 1 つである P 糖蛋白 (multidrug resistance gene 1) によって影響されない、抗腫瘍スペクトラムが広いこと、肝臓で calboxylesterase により加水分解を受け本体より活性の高い代謝物 (SN-38) となる特徴がある¹⁾。これらの特徴により新しい併用癌化学療法の開発の発展に寄与することが期待されている。本稿では、日本で開発され肺癌に有効な irinotecan hydrochloride について解説する。

I. 第 I 相臨床試験

Table 1 に irinotecan hydrochloride の第 I 相試験の

成績を示す。主に、日本とフランスで行われた試験である。薬剤の投与方法は、3~4 週ごとに単回点滴静脈内投与^{2,3)}、3~4 週ごと 5 日間の持続点滴静注内投与⁴⁾、週 1 回点滴静脈内投与^{5,6)}、週 2 回点滴静脈内投与¹⁾、3~4 週ごとに 3 日間の持続点滴静脈内投与⁷⁾である。いずれの投与方法における用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) は、白血球減少と下痢であった。

3~4 週ごとの単回投与の最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) は、日本の試験²⁾では 250 mg/m²、フランスの試験³⁾では 600 mg/m²であった。フランスの MTD は日本の約 2 倍強であり、下痢に対しフランスのグループは高量の loperamide を止痢剤として投与したが、白血球減少に対しては顆粒球増殖因子 (gran-

Table 1. Phase I studies of irinotecan hydrochloride

| Schedule | Japan | France | dose limiting toxicity |
|---|---|----------------------------------|------------------------|
| | maximum tolerated dose (mg/m ²) | | |
| Single dose q 3-4 weeks | ≥250 | 600 | Neutropenia, Diarrhea |
| 5 day continuous infusion q 3-4 weeks | 175 (35 mg/m ² per day) | | Diarrhea |
| Single dose weekly | 100-125 | 145 | Neutropenia, Diarrhea |
| Two doses weekly | 75 × 2 | | Neutropenia, Diarrhea |
| Daily for three consecutive days q 3-4 weeks | | 345 (115 mg/m ² /day) | Neutropenia, Diarrhea |

Table 2. Pharmacokinetic parameters of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and SN-38 at the recommended dose

| Schedule and dose | AUC | | C _{max} | |
|--|--------------|-------------|------------------|-------------|
| | CPT-11 | SN-38 | CPT-11 | SN-38 |
| | μg/ml × h | ng/ml × h | μg/ml | ng/ml |
| Single dose: 250 mg/m ² (Taguchi) | 27.86 ± 4.46 | 876 ± 301 | 7.58 ± 3.0 | 72 ± 18 |
| 500 mg/m ² (Abigerges) | 42.9 ± 2.4 | 1,159 ± 134 | 11.7 ± 1.3 | 226 ± 36 |
| Weekly: 100 mg/m ² (Negoro) | 6.37 ± 1.57 | 119 ± 36 | 1.42 ± 0.28 | 18.0 ± 2.5 |
| 115 mg/m ² (de Forni) | 7.12 ± 1.04 | 175 ± 35 | 2.58 ± 0.55 | 44 ± 8 |
| 5-day continuous infusion: | | | | |
| 150 mg/m ² (30 mg/m ² × 5) (Ohe) | 20.5 ± 6.2 | 960 ± 580 | 0.15 ± 0.04 | 10.5 ± 10.8 |
| Daily for 3 consecutive days: | | | | |
| 100 mg/m ² × 3 (Catimel) | 28.12 ± 8.40 | 963 ± 464 | 2.84 ± 1.23 | 42.9 ± 9.6 |

CPT-11: irinotecan hydrochloride

ulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) あるいは顆粒球マクロファージ増殖因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF) は使用していない。

一方、週 1 回点滴静脈内投与の MTD は、日本⁵⁾ では 100~125 mg/m² でフランス⁶⁾ の 145 mg/m² とほぼ同量であった。

しかし、3~4 週ごとの単回投与の 2 倍量以上の両国における MTD の違いは MTD あるいは DLT の規準の違いはあるものの人種差も関与しているであろうか。

II. 臨床薬理

Table 2 に各投与方法における推奨投与量時の薬物動態学的パラメーターの AUC (area under the plasma concentration versus time curve) と C_{max} を示す。これらのデータによると推奨投与量における irinotecan hydrochloride と SN-38 の AUC は患者間の個人差は大きいものの、投与量に依存しており、投与スケジュールとは関連していないことが示唆される。日本とフランスのデータに大きな相違はなく人種差はないと考えられる。

III. 進行非小細胞癌に対する irinotecan hydrochloride の第 II 相臨床試験

Table 3 に進行非小細胞癌に対する irinotecan hydrochloride の第 II 相臨床試験の成績を示す。

前期第 II 相臨床試験は、1 回 200 mg/m² を 3~4 週

ごとに点滴静注する用法・用量で行われた⁸⁾。前化学療法の既往のない症例 13 例中 4 例の partial response (PR) が認められたが、休薬期間中に腫瘍が再増殖する可能性があること、ならびに毒性の程度が強く遷延する場合もみられたことより、別の用法・用量が検討された。また、ビーグル犬を用いた前臨床試験では、血液毒性および非血液毒性は週 1 回投与方法がもっとも低く⁹⁾、また、本薬には時間依存性の特性があることより、週 1 回および週 2 回分割投与による第 I 相臨床試験が行われた。その結果、副作用のスペクトラムに差は認められなかったが、週 1 回投与方法が週 2 回投与方法より副作用の程度および回復の面から適当な投与方法であると思われた。第 I 相臨床試験の成績より⁵⁾、後期第 II 相試験は、1 日 1 回 100 mg/m² を 90 分かけて 1 週ごとに 3 回以上点滴静脈内投与する用法・用量で行われた。その結果、初回化学療法症例 73 例のうち 23 例に PR が得られた (奏効率 32%, 95% 信頼区間: 20~44%, 生存期間中央値: 42 週)。主な毒性は、白血球減少、下痢、悪心、嘔吐であり、grade 3, 4 の毒性は 20~30% に認められた¹⁰⁾。

IV. irinotecan hydrochloride と他の抗がん剤との併用の前臨床試験

Table 4 に irinotecan hydrochloride と他の抗がん剤との併用の前臨床試験の一部を示す¹¹⁻¹³⁾。いずれの試験においても、irinotecan hydrochloride と cisplatin の併

Table 3. Phase II clinical trials of irinotecan hydrochloride in patients with non-small cell lung cancer

| |
|--|
| Single dose every 3-4 weeks: Nakai et al., <i>Jpn J Cancer Chemother</i> 1991 ⁹⁾ <ul style="list-style-type: none"> · 200 mg/m² · 13 chemotherapy-naive patients · Response rate 31 % (4 PR) · grade 3 or 4 toxicity: neutropenia 18%, diarrhea 13%, nausea/vomiting 13% |
| Preclinical study <i>in vivo</i> : Inage et al., <i>Kiso to Rinsho</i> 1990 ¹⁰⁾ <ul style="list-style-type: none"> Toxicity study in beagles intravenously treated with CPT-11 injection · Hematologic toxicity: Daily for 5 consecutive days > Single dose > Single dose weekly · Nonhematologic toxicity: gastrointestinal toxicity Daily for 5 consecutive days > Single dose > Single dose weekly |
| Single dose weekly: Fukuoka et al. <i>J Clin Oncol</i> 1992 ¹⁰⁾ <ul style="list-style-type: none"> 100 mg/m² by IV 90-minute infusion once a week 72 patients without prior therapy · Response rate: 31.9% (95% CI, 20.2-43.6%) (23 PR) · Grade 3 or 4 toxicity: leukopenia 25%, diarrhea 21%, nausea/vomiting 22%, pneumonitis 3% (TRD: 1 patient) · Median survival time: 42 weeks |

PR: partial response; CPT-11: irinotecan hydrochloride, 95% CI: 95% confidence interval, TRD: treatment related death

Table 4. Preclinical studies of irinotecan hydrochloride combined with other anticancer agents *in vitro* and *in vivo*

| |
|--|
| Furuta and Yokokura, <i>Jpn J Cancer Chemother</i> 1991 ¹¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> · L1210, CDF1 mice · Synergy: Cisplatin, ADM, CTX, ACNU, TESPA, ACT-D Synergistic effect for some schedules: Etoposide, Fluorouracil, MMC, VCR, 6-MPR Non synergy: Ara-C, MTX, BLM |
| Kano et al., <i>Int J Cancer</i> 1992 ¹²⁾ <ul style="list-style-type: none"> · MOLT-3 · Synergy: Cisplatin, Ara-C, MMC Additive: Etoposide, AMSA, BLM, ADM, Fluorouracil, MIT, VCR Antagonist: MTX |
| Kudoh et al., <i>Jpn J Cancer Res</i> 1993 ¹³⁾ <ul style="list-style-type: none"> · 3 human lung tumor xenografts · Synergy: Cisplatin |

· Topoisomerase I inhibitors are not affected by the classic P-gpMDR1 mechanism of resistance.

ADM: doxorubicin hydrochloride, CTX: cyclophosphamide, ACNU: nimustine hydrochloride, TESPA: thiotepa, ACT-D: actinomycin D, MMC: mitomycin C, VCR: vincristine, 6-MPR: 6-mercaptopurineriboside, Ara-C: cytarabine, MTX: methotrexate, BLM: bleomycin, AMSA: amsacrine, MIT: mitoxantrone

用において相乗効果が認められた。

V. 非小細胞肺癌に対する irinotecan hydrochloride と cisplatin 併用の臨床試験

Table 5 に非小細胞肺癌に対する irinotecan hydrochloride と cisplatin 併用の第 I 相, 第 II 相臨床試験の成績を示す。

Cisplatin は 1 回 80 mg/m² を 4 週ごと投与に固定し, irinotecan hydrochloride を第 1, 8, 15 日に 3 回投与する試験では, irinotecan hydrochloride の MTD は 1 回 80 mg/m² であり, DLT は白血球減少と下痢であ

った。前治療を有しない進行非小細胞肺癌 26 例中 14 例に PR が認められた (奏効率: 54%)¹⁴⁾。Cisplatin 1 回 60 mg/m² を 4 週ごとに固定した試験では, irinotecan hydrochloride の MTD は 1 回 90 mg/m² であった¹⁵⁾。

Irinotecan hydrochloride (第 1, 8 日点滴静注), cisplatin (第 1 日点滴静注), vindesine sulfate (3 mg/m², 第 1, 8 日静注) の 3 剤併用の第 I 相試験では, 高量 cisplatin (100 mg/m²) を用いた場合の irinotecan hydrochloride の MTD は 37.5 mg/m², 低量 cis-

Table 5. Irinotecan hydrochloride in combination with cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Phase I

- Irinotecan 90-min IV infusion on days 1, 8, 15
 - Cisplatin 80 (60) mg/m² on day 1, q4 week
 - MTD: Irinotecan 70 (90) mg/m²
 - DLT: leukopenia, diarrhea
 - Response: 54% (14 PR/26 previously untreated NSCLC patients)
- Masuda et al., *J Clin Oncol* 1992¹⁴⁾ (Masuda et al., *Br J Cancer* 1993¹⁵⁾)

Phase II

- Irinotecan 60 mg/m² on days 1, 8, 15
- Cisplatin 80 mg/m² on day 1, q4 weeks
- 70 previously untreated NSCLC patients
- Response: 48% (95% CI: 36-60%)
- Grade 3 or 4 toxicity: leukopenia 46%, diarrhea 20%, nausea/vomiting 35%, anemia 35%
- Median survival time: 40 weeks

Nakagawa et al., *ASCO* 1993¹⁷⁾

Phase III: ongoing

- Irinotecan + Cisplatin vs Vindesine + Cisplatin vs Irinotecan alone
- Irinotecan + Cisplatin vs Vindesine + Cisplatin

MTD: maximum tolerated dose, DLT: dose limiting toxicity, PR: partial response, 95% CI: 95% confidence interval

Table 6. Irinotecan hydrochloride in patients with small cell lung cancer (SCLC)

· Phase II trial of Irinotecan on refractory or relapsed SCLC

- 100 mg/m² as a 90 minutes IV infusion every week
- 7 PR/16 patients (response rate: 47%, 95% CI: 21.4-71.9%)
- Major toxicity: leukopenia, diarrhea, pulmonary toxicity

Masuda et al., *J Clin Oncol* 1992¹⁸⁾

· Phase II study of Irinotecan and Cisplatin in patients with SCLC

- Irinotecan: 60 mg/m² as a 90 minutes iv infusion on days 1, 8, 15
- Cisplatin: 60 mg/m² on day 1 q4 weeks × 4-6
- 75 previously untreated patients
- Extensive disease, Response rate: 86% (CR rate 29%), MST 13.2 mos
- Grade 3 or 4 toxicity: leukopenia 41%, diarrhea 24%, thrombocytopenia 15%, nausea/vomiting 41%

Kudoh et al., *J Clin Oncol* 1998¹⁹⁾

· Phase III study in patients with extensive SCLC: ongoing

- Irinotecan + Cisplatin vs Etoposide + Cisplatin

SCLC: small cell lung cancer, PR: partial response, 95% CI: 95% confidence interval, CR: complete response, MST: median survival time

platin (60 mg/m²) を用いた場合の irinotecan hydrochloride の MTD は 80 mg/m² であった。DLT は顆粒球減少と下痢であり、進行非小細胞肺癌 22 例中 10 例に PR を認めた¹⁶⁾。

進行非小細胞肺癌を対象とした第 II 相臨床試験では、cisplatin 1 回 80 mg/m² 第 1 日、irinotecan hydrochloride 1 回 60 mg/m² 第 1, 8, 15 日 90 分点滴静注の用法・用量で行われた。前治療歴のない進行非小細胞肺癌 70 例中 34 例に PR がみられ奏効率は 48% (95% 信頼区間: 36~60%) であり、許容範囲の毒性で進行非小細胞肺癌に有効なレジメンであることが確認された¹⁷⁾。

現在、2 つの臨床試験グループで vindesine sulfate と cisplatin の併用療法との第 III 相試験が進行している。

VI. 小細胞肺癌に対する irinotecan hydrochloride の臨床試験

小細胞肺癌に対する irinotecan hydrochloride の単剤あるいは cisplatin との併用療法の成績を Table 6 に示す。初回治療無効例あるいは再発症例に対する irinotecan hydrochloride 1 回 100 mg/m² 週 1 回投与による第 II 相試験では、16 例中 7 例に PR (奏効率 47%, 95% 信頼区間: 21~72%) が認められ、irinotecan hydrochloride は小細胞肺癌にも有効な薬剤であることが示

された¹⁸⁾。

前治療のない進展型小細胞肺癌 72 症例に対する irinotecan hydrochloride 1回 60 mg/m² 第 1, 8, 15 日 90 分点滴静注と cisplatin 1 回 60 mg/m² 第 1 日 4 週ごと 4~6 サイクル投与の併用第 II 相臨床試験では、奏効率 86% (complete response rate: 29%), 生存期間中央値 13.2 か月であった¹⁹⁾。grade 3, 4 の白血球減少 41%, 下痢 24%, 血小板減少 15%, 悪心・嘔吐 41% を認めた。

現在, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では, 進展型小細胞肺癌を対象に irinotecan hydrochloride と cisplatin 併用療法と etoposide と cisplatin の併用療法との第 III 相試験を行っている。

VII. topoisomerase I と topoisomerase II をターゲットとした化学療法

前臨床試験において topoisomerase I 阻害剤と topoisomerase II 阻害剤の併用は, あるスケジュールにおいて相乗効果を示すことが報告されている^{12,20)}。さらに, irinotecan hydrochloride 耐性細胞は topoisomerase II 阻害剤の etoposide と交叉耐性を示さないことも報告されている²¹⁾。topoisomerase I と topoisomerase II をターゲットとした化学療法は興味ある治療方法と考えられる。

Table 7 に topoisomerase I 阻害剤の irinotecan hydrochloride と topoisomerase II 阻害剤の etoposide の併用療法の臨床試験の成績を示す^{22~24)}。irinotecan

hydrochloride 第 1, 2, 3 日点滴静注と etoposide 第 1, 2, 3 日の点滴静注の第 I 相試験での推奨投与量は, irinotecan hydrochloride 1 回 60 mg/m², etoposide 1 回 60 mg/m² であり, 白血球減少が強いため G-CSF を第 4~17 日連日皮下注の支持療法を必要とした²²⁾。前治療のない進行非小細胞肺癌 7 例中 5 例に PR を認めた。この併用療法における第 II 相臨床試験では, 前治療のない IV 期の非小細胞肺癌 71 症例を対象とした。しかし, 生存期間中央値は 43 週と悪くはなかったが奏効率は 21% (95% 信頼区間: 13~32%) であり²³⁾、現在もっとも多く施行されている cisplatin を基本とした併用化学療法に比べ奏効率は低かった。

前臨床試験において, topoisomerase I 阻害剤の irinotecan hydrochloride と topoisomerase II 阻害剤の doxorubicin hydrochloride の投与スケジュールを検討した結果, irinotecan hydrochloride 投与 24 時間後に doxorubicin hydrochloride を投与すると doxorubicin hydrochloride の抗腫瘍効果が増強され, 同時投与では効果増強が得られなかったと報告されている²⁰⁾。また, irinotecan hydrochloride の活性代謝産物である SN-38 と他の抗腫瘍剤のスケジュールを検討した試験でも, SN-38 投与後 48 時間後に etoposide を投与すると etoposide の抗腫瘍効果が増強されることが報告されている²⁵⁾ (Table 8)。そこで, IV 期非小細胞肺癌患者を対象として, irinotecan hydrochloride と etoposide の投与スケジュールの検討を行った。A 法は G-CSF の支持

Table 7. Topoisomerase I and topoisomerase II targeting chemotherapy in patients with lung cancer: irinotecan hydrochloride and etoposide

Phase I

- Recommended dose: Irinotecan/Etoposide:
60/60 mg/m²/day on day 1-3 with G-CSF on days 4-17
- Response: 5 PR/7 untreated NSCLC patients
- DLT: granulocytopenia, diarrhea

Karato et al., *J Clin Oncol* 1993²²⁾

Phase II

- 71 stage IV NSCLC without prior therapy
- Response rate: 21% (95% CI: 13-32%)
- Grade 3 or 4 toxicity: neutropenia 39%, diarrhea 16%, liver toxicity 5%
- Interstitial pneumonitis: 3 patients
- Median survival time: 43 weeks

Oshita et al., *J Clin Oncol* 1997²³⁾

Phase I

- Etoposide 80 mg/m² IV on days 1-3 and weekly Irinotecan with G-CSF on days 4-21
- MTD: Irinotecan 90mg/m²
- DLT: leukopenia, diarrhea
- Response: 2 PR/9 NSCLC patients

Masuda et al., *J Clin Oncol* 1994²⁴⁾

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, PR: partial response, DLT: dose limiting toxicity, 95% CI: 95% confidence interval, MTD: maximum tolerated dose

Table 8. Topoisomerase I and topoisomerase II targeting chemotherapy

Kim et al., *Int J Cancer* 1992²⁵⁾

- Topo-I and topo-II-targeting chemotherapy using Irinotecan and ADM (topo II inhibitor)
- 6 human tumor xenografts, BALB/c nu/nu mice
- Sequential treatment: ADM IV 24 hr after CPT-11
- ADM cytotoxicity was potentiated significantly in 5 tumor lines
- No antagonist effect was observed
- Co-treatment: abolished the sensitivity to Irinotecan and ADM in all 6 tumor lines

Masumoto et al., *Anticancer Res* 1995²⁶⁾Effect of SN-38 on the cytotoxicity of anticancer drugs administered in various sequences
HST-1 squamous cell carcinoma

| Treatment schedule | IC50 of anticancer drug (X) | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| | Cisplatin ($\mu\text{g/ml}$) | VP-16 ($\mu\text{g/ml}$) | ADM (ng/ml) | Fluorouracil ($\mu\text{g/ml}$) | MMC ($\mu\text{g/ml}$) |
| X only | 3.26 | 4.21 | 64 | 1.11 | 0.60 |
| X→SN-38 (24 h) | 2.22 | 3.00 | 76 | 0.94 | 0.85 |
| X→SN-38 (0 h) | 1.81 | 3.85 | 136 | 0.44 | 0.78 |
| SN-38 + X (co-treatment) | 1.52 | 4.91 | 72 | ND | 0.70 |
| SN-38→X (0 h) | 3.06 | 6.49 | 94 | 1.11 | 0.85 |
| SN-38→X (24 h) | 2.57 | 3.68 | 85 | 0.83 | 0.35 |
| SN-38→X (48 h) | 2.57 | 1.22 | 102 | 1.00 | 0.48 |

Phase I: Sequential administered Irinotecan and Etoposide for metastatic NSCLC

- Arm A: Irinotecan on days 1-3 then Etoposide on days 4-6 with G-CSF on days 4-17
- Arm B: Etoposide on days 1-3 then Irinotecan on days 4-6 with G-CSF
- MTD were 60 mg/m^2 Irinotecan and 60 mg/m^2 Etoposide in both arms
- DLT: granulocytopenia, diarrhea, transient elevation of transaminases and bilirubin
- Degree of the toxicities did not differ between the two arms
- Mean AUCs of Irinotecan and SN-38 were higher in Arm B than Arm A
- Response: Arm A 2 PR/6 patients, Arm B 1 PR/7 patients

Ando et al., *Br J Cancer* 1997²⁶⁾

ADM: doxorubicin hydrochloride, CPT-11: irinotecan hydrochloride, VP-16: etoposide, MMC: mitomycin C, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, MTD: maximum tolerated dose, DLT: dose limiting toxicity, PR: partial response

療法のもとに irinotecan hydrochloride を 1 回 60 mg/m^2 第 1, 2, 3 日, etoposide 1 回 60 mg/m^2 第 4, 5, 6 日に点滴静注し, B 法は逆に etoposide を第 1, 2, 3 日, irinotecan hydrochloride を第 4, 5, 6 日に投与するものである。irinotecan hydrochloride と SN-38 の AUC は A 法より B 法の方が高く, PR はいずれの投与方法においても認められたが, 顆粒球減少, 下痢, 肝臓酵素の上昇などの副作用は両法で変わりがなかった²⁶⁾。

Topoisomerase I と topoisomerase II を標的とした治療法が有効かどうかはさらに検討が必要である。

VIII. 造血器腫瘍特に悪性リンパ腫に対する irinotecan hydrochloride の第 II 相臨床試験

造血器腫瘍特に再発あるいは治療抵抗性の悪性リンパ腫を対象として, irinotecan hydrochloride の 4 種の投与方法が検討された。前期第 II 相臨床試験の症例数は少ないが, 1 回 40 $\text{mg/m}^2/\text{day}$ 連日 3 日間毎週投与あるいは 1 回 40 $\text{mg/m}^2/\text{day}$ 連日 5 日間 3~4 週ごと点滴静注において約 30%の奏効率が認められたが, 1 回 200 mg/m^2 3~4 週ごと点滴静注では奏効例は認められな

かった²⁷⁾。固形癌では, 週 1 回投与の用法が多く用いられているが血液悪性腫瘍では連日 3 日間毎週投与が採用された。後期第 II 相臨床試験は, 1 回 40 $\text{mg/m}^2/\text{day}$ 連日 3 日間毎週投与方法で再発あるいは治療抵抗性の悪性リンパ腫 79 例を対象に行われ, 奏効率は 35%で悪性リンパ腫に有効な薬剤であることが証明された²⁸⁾。Grade 3, 4 の主な毒性は, 白血球減少 74%, 下痢 42%, 血小板減少 27%であった。

Irinotecan hydrochloride および carboplatin は単剤で再発あるいは治療抵抗性の悪性リンパ腫に有効な薬剤であるが, irinotecan hydrochloride と carboplatin の併用療法の臨床試験では, 単剤治療に比べ併用療法の抗腫瘍効果増強は見られず, irinotecan hydrochloride 20 $\text{mg/m}^2/\text{day}$ (第 1~3 日, 8~10 日), carboplatin 300 mg/m^2 (第 1 日) 3~4 週ごと投与は悪性リンパ腫に推奨できないレジメンであることが示された²⁹⁾。両薬剤は, 肺小細胞癌にも有効な薬剤であり, Table 9 に示すように両薬剤の併用療法が肺癌でも検討されているが参考にするべき研究と考えられる。

IX. 肺癌に対する irinotecan hydrochloride と他の抗癌剤との併用化学療法の第 I/II 相臨床試験

Table 9 に肺癌に対し、最近わが国で行われている irinotecan hydrochloride と他の抗癌剤との併用化学療法の第 I/II 相臨床試験を示す。主に、irinotecan hydrochloride と platinum 化合物との併用化学療法であるが、効果増強をめざし irinotecan hydrochloride と他の抗癌剤を週 1 回同時投与することも試みられている。

X. おわりに

Topoisomerase I 阻害剤は肺癌に対し有効な薬剤の 1 つである。前臨床試験および臨床試験において、topoisomerase I 阻害剤は、用量依存性、時間依存性があると報告されている。数多くの臨床試験が行われてきたが、より少ない毒性で topoisomerase I 阻害剤の抗腫瘍効果増強を得るための最適の用量・用法はまだ明らかとなつたとはいえない。Table 10 に検討課題をあげてある。1) 最適の用法は、2) 投与時間は、3) もっとも

Table 9. Phase I/II clinical trials of irinotecan hydrochloride combined with other anticancer agents for lung cancer

| |
|---|
| <p>■ JCOG 9512: Irinotecan, Etoposide and Cisplatin Irinotecan: 40, 50, 50, 60, 60 mg/m² on days 1, 8, 15 Etoposide: 40, 40, 50, 50, 60 mg/m² on days 1, 8, 15 Cisplatin: 60 mg/m² on day 1</p> |
| <p>■ JCOG 9507: Irinotecan, Etoposide and Cisplatin, weekly chemotherapy Irinotecan: 20, 40, 50, 60, 70, 80, 90 mg/m² on day 1, weeks 2, 4, 6, 8 Etoposide: 60 mg/m² day iv on days 1-3, weeks 1, 3, 5, 7, 9</p> |
| <p>■ Weekly Irinotecan and Cisplatin Irinotecan: 60 mg/m² on days 1, 8, 15 Cisplatin: 27, 33, 40 mg/m² on days 1, 8, 15</p> |
| <p>■ Weekly Irinotecan and Cisplatin Irinotecan: 40, 50, 60, 70 mg/m² on days 1, 8 Cisplatin: 60 mg/m² on days 1, 8</p> |
| <p>■ Irinotecan and Carboplatin Irinotecan: 40, 50, 60, 70 mg/m² on days 1, 8, 15 Carboplatin: AUC 6 mg/ml × min (Carvert) on day 1</p> |
| <p>■ Irinotecan and Carboplatin Irinotecan: 60 mg/m² on days 1, 8, 15 Carboplatin: AUC 3, 4, 5, 6 mg/ml × min (Carvert or Shatelut) on day 1</p> |
| <p>■ Irinotecan and Nedaplatin (254-s) Irinotecan: 60 mg/m² on days 1, 8 254-S: 50, 60, 70, 80, 90 mg/m² on day 1</p> |

Table 10. Focus for future topoisomerase I inhibitors studies

| |
|--|
| 1) Schedule |
| · single dose every 3-4 weeks: Irinotecan |
| · single dose weekly: Irinotecan |
| · daily for three consecutive days weekly: Irinotecan |
| · daily over three or five consecutive days every 3-4 weeks: Topotecan Irinotecan |
| · prolonged IV or oral administration: Topotecan |
| 2) IV infusion time |
| · 90-minute: Irinotecan (Japan) |
| · 30-minute: Irinotecan (France), Topotecan |
| 3) Combination strategies: Topoisomerase I inhibitor in combination with other anticancer agents |
| · sequence-dependent modulation |

重要かつ興味のある研究として、より少ない毒性でもっとも高い抗腫瘍効果を得るための topoisomerase I 阻害剤と他の抗腫瘍剤との併用療法における投与方法の工夫、などがある。近年、肺癌に有効な新規抗腫瘍剤が開発されてきており、既存の抗腫瘍剤のみならず新規抗腫瘍剤と topoisomerase I 阻害剤との併用あるいは放射線療法との合併療法の検討もさかんに行われている。これらの研究成果により肺癌治療成績の向上が期待される。

文 献

- 1) 塩酸イリノテカン, 厚生省薬務局審査課編: 新医薬品承認審査概要 (SBA) No. 1 (改訂版), p. 1~155, 財団法人日本公定書協会, 東京, 1995
- 2) 田口徹男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 他: CPT-11 の第 I 相臨床試験。癌と化学療法 17: 115~120, 1990
- 3) Abigeres D, Chabot G G, Armand J P, et al.: Phase I and Pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 13: 210~221, 1995
- 4) Ohe Y, Sasaki Y, Shinkai T, et al.: Phase I study and pharmacokinetics of CPT-11 with 5-day continuous infusion. *J. Natl. Cancer Inst.* 84: 972~974, 1992
- 5) Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, et al.: Phase I study of weekly intravenous infusion of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 1164~1168, 1991
- 6) Forni M, Bugat R, Chabot G G, et al.: Phase I and Pharmacokinetic study of the camptothecin derivative irinotecan, administered on a weekly schedule in cancer patients. *Cancer Res.* 54: 4347~4354, 1994
- 7) Catimel G, Chabot G G, Guastalla J P, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of irinotecan (CPT-11) administered daily for three consecutive days every three weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 6: 133~140, 1995
- 8) 中井佑之, 福岡正博, 古瀬清行, 他: 原発性肺癌に対する CPT-11 の前期第 II 相臨床試験。癌と化学療法 18: 607~612, 1991
- 9) 稲毛富士郎, 柿畑耕司, 源田百合, 他: CPT-11 のイスにおける各種分割投与方法による毒性発現の相違。基礎と臨床 24: 7367~7385, 1990
- 10) Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al.: A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 10: 16~20, 1992
- 11) 古田富雄, 横倉輝男: カンプトテシン誘導体 CPT-11 と各種抗腫瘍剤の併用による抗腫瘍効果の増強。癌と化学療法 18: 393~402, 1991
- 12) Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, et al.: Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agent in culture. *Int. J. Cancer* 50: 604~610, 1992
- 13) Kudoh S, Takada M, Masuda N, et al.: Enhanced antitumor efficacy of a combination of CPT-11, a new derivative of camptothecin, and cisplatin against human lung tumor xenografts. *Jpn. J. Cancer Res.* 84: 203~207, 1993
- 14) Masuda N, Fukuoka M, Takada M, et al.: CPT-11 in combination with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 10: 1775~1780, 1992
- 15) Masuda N, Fukuoka M, Kudoh S, et al.: Phase I and pharmacologic study of irinotecan in combination with cisplatin for advanced lung cancer. *Br. J. Cancer* 68: 777~782, 1993
- 16) Shinkai T, Arioka H, Kunikane H, et al.: Phase I clinical trial of irinotecan (CPT-11), 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin, and cisplatin in combination with fixed dose of vindesine in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 54: 2636~2642, 1994
- 17) Nakagawa K, Fukuoka M, Niitani H, et al.: Phase II study of irinotecan (CPT-11) and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Pro. Am. Soc. Clin. Oncol.* 12: 332, 1993
- 18) Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al.: CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 10: 1225~1229, 1992
- 19) Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al.: A phase II study of irinotecan combined with sisplatin in patients with previously untreated small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 16: 1068~1074, 1998
- 20) Kim R, Hirabayashi N, Nishiyama M, et al.: Experimental studies on biochemical modulation targeting topoisomerase I and II in human tumor xenografts in nude mice. *Int. J. Cancer* 50: 760~766, 1992
- 21) Kanzawa F, Sugimoto Y, Minato K, et al.: Establishment of a camptothecin analogue (CPT-11)-resistant cell line of human non-small cell lung cancer: Characterization and mechanism of resistance. *Cancer Res.* 50: 5919~5924, 1990
- 22) Karato A, Sasaki Y, Shinkai T, et al.: Phase I study of CPT-11 and etoposide in patients with refractory solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 11: 2030~2035, 1993
- 23) Oshita F, Noda K, Nishiwaki Y, et al.: Phase II study of irinotecan and etoposide in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 15: 304~309, 1997
- 24) Masuda M, Fukuoka M, Kudoh S, et al.: Phase I and pharmacologic study of irinotecan and etoposide with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support for advanced lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 12: 1833~1841, 1994
- 25) Masumoto N, Nakano S, Esaki T, et al.: Sequence-dependent modulation of anticancer drug activities by 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin in an HST-1 human squamous carcinoma cell line. *Anticancer Res.* 15: 405~410, 1995
- 26) Ando M, Eguchi K, Shinkai T, et al.: Phase I study of sequentially administered topoisomerase I inhibitor (irinotecan) and topoisomerase II inhibitor (etoposide) for metastatic non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 76: 1494~1499, 1997
- 27) 大野竜三, 吉田 豊, 小黒昌夫, 他: 造血管腫瘍に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の前期第 II 相臨床

- 試験。癌と化学療法 21: 75~82, 1994
- 28) 大和田男, 大野竜三, 白川 茂, 他: 悪性リンパ腫急性白血病に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の後期第II相臨床試験。癌と化学療法 21: 1047~1055, 1994
- 29) Tobinai T, Hotta T, Saito H, et al.: Combination phase I/II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and carboplatin in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma, Jpn. J. Clin. Oncol. 26: 455~460, 1996

Irinotecan hydrochloride: a topoisomerase I inhibitor in the treatment of lung cancer

Tetsu Shinkai

National Cancer Center Hospital, Tukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Irinotecan hydrochloride and topotecan hydrochloride, analogues of camptothecin, are a new class of chemotherapeutic agents possessing a novel mechanism of action, targeting type I DNA topoisomerase. Irinotecan hydrochloride has significant *in vitro* activity against a variety of solid tumors, including those particularly resistant to other cytotoxic agents, and therefore, may allow the development of novel combinations of chemotherapeutic regimens. Also, a synergistic effect of irinotecan hydrochloride with cisplatin has been observed in preclinical studies. On the basis of phase I studies of irinotecan hydrochloride using various schedules, 100 mg/m² given as a 90-min iv infusion once per week appears to be an appropriate dosage schedule for subsequent clinical trials in patients with solid tumors. In chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer, a response rate of 32% to irinotecan hydrochloride monotherapy has been demonstrated, although this has been improved to within a range of 48%-54% using irinotecan hydrochloride in combination with cisplatin. Irinotecan hydrochloride as a single agent is also active against small cell lung cancer that has relapsed or proved refractory to first-line chemotherapy, with a response rate 47%. Irinotecan hydrochloride is more active when combined with cisplatin as a first-line chemotherapy for extensive small cell lung cancer, giving a response rate of 86%. Phase III studies of combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer and for extensive small cell lung cancer are currently being conducted in Japan. Topoisomerase I and topoisomerase II targeting chemotherapy is considered to have interesting therapeutic potential. The combination of irinotecan hydrochloride and etoposide was investigated with simultaneous or sequential administration of the two drugs daily for three consecutive days every 4 weeks. However, the response rate for this regimen using this schedule with prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was no better than that of cisplatin-based combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. Preclinical studies have suggested that the antitumor activity of irinotecan hydrochloride is time- and dose-dependent. French investigators have recommended a single dose of 500 mg/m²-double the dose used in Japan-with the support of high-dose loperamide for control of diarrhea and without G-CSF and GM-CSF, and have suggested a dose-dependent antitumor effect in colorectal cancer. Additional evaluation and comparison of the dose and schedule of topoisomerase I inhibitors producing maximal therapeutic synergy in combination with other anticancer agents are needed in order to develop effective chemotherapies for lung cancer.