

## 【総説】

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

— 卵巣癌・子宮頸癌領域 —

藤原 恵一

川崎医科大学産婦人科\*

(平成9年11月11日受付 平成10年6月18日受理)

Topoisomerase I 阻害剤という新しい作用標的, 作用機序を有する抗癌剤, 塩酸イリノテカン (以下 CPT-11) と塩酸トポテカン (以下 TPT) に関し, 卵巣癌と子宮頸癌を中心に, 両薬剤の臨床開発の経緯と臨床研究の現況について述べる。CPT-11 は, 中国原産の喜樹に含まれる抗腫瘍性アルカロイドのカンプトテシンの半合成誘導体である。CPT-11 の代謝産物である SN-38 が強力な細胞増殖阻害効果を示すことから, CPT-11 は一種のプロドラッグであると考えられている。一方, TPT は, 水溶性のカンプトテシン誘導体であり, CPT-11 とは異なり未変化体が活性を示すとされている。CPT-11 および TPT の作用機序は, ともに I 型 DNA topoisomerase の作用を選択的に阻害し, 細胞増殖抑制による抗腫瘍効果を示すとされている。両薬剤とも広範な抗腫瘍スペクトラムを有し, 卵巣癌および子宮頸癌に対する強力な抗腫瘍効果が, *in vitro* および *in vivo* での実験にて確認されている。CPT-11 の Dose Limiting Factor (DLF) は下痢または白血球減少, TPT は白血球減少, 特に好中球減少である。CPT-11 の卵巣癌および子宮頸癌に対する至適投与方法としては, A 法: 100 mg/m<sup>2</sup>/day/week 毎週投与および B 法: 150 mg/m<sup>2</sup>/day 2 週ごと繰り返す投与方法が推奨されている。TPT については, 第一相臨床試験にて, さまざまな投与方法が検討され, 海外では 1.5 mg/m<sup>2</sup>, 国内では 1.2 mg/m<sup>2</sup> 5 日間連日投与が推奨投与方法とされている。この投与方法における CPT-11 および TPT の単剤による臨床試験成績および他の抗癌剤との併用療法の効果についてまとめた。さらに, 最近発表された TPT と paclitaxel (PLT) の大規模な無作為比較による臨床試験の成績を述べた。

**Key words:** Topoisomerase I inhibitor, Irinotecan, Topotecan, Ovarian cancer, Cervical cancer

わが国における卵巣癌患者は, 肺癌, 乳癌, 大腸癌などと同様に年々増加傾向を示している。1947 年の人口 10 万対年齢訂正死亡率<sup>1)</sup>が 0.6 であるのに対し, 1995 年では 4.6 と急激に増加し, しかも, その増加速度は欧米諸国よりも速いと報告されている。一方, 子宮癌については, 逆に減少傾向にあり, 死亡実数は 1950 年 (昭和 25 年) 8,356 人から 1995 年 (平成 7 年) 4,865 人へと減少したが, いまだに女性性器癌の中心となる位置を占めている<sup>2)</sup>。

本総説では, この卵巣癌と子宮頸癌に焦点を絞り, 新規の作用機序を有し, 臨床的な効果が立証されつつある topoisomerase I 阻害剤である塩酸イリノテカン (以下 CPT-11) と塩酸トポテカン (以下 TPT) について, それぞれの薬剤特性と臨床試験成績を中心に述べたい。

### I. 塩酸イリノテカン (CPT-11) について

CPT-11 は, 中国原産の喜樹に含まれる抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンの半合成誘導体である。CPT-11 の活性代謝産物である SN-38 は, L 1210, P 388, Walker 256 などのさまざまな動物腫瘍細胞株に対して, 強力な細胞増殖阻害効果を示し,

CPT-11 の 100 倍から 1,000 倍の抗腫瘍効果であると報告されている<sup>3)</sup>。したがって, CPT-11 は, 一種のプロドラッグで主要代謝物 SN-38 に変換されて抗腫瘍効果を示すと考えられている<sup>4)</sup>。

CPT-11 および SN-38 の主たる作用機序は, I 型 DNA topoisomerase (Topo I) の作用を選択的に阻害することで, DNA および RNA 合成を阻害し, 細胞増殖抑制による抗腫瘍効果を発揮すると考えられている<sup>5-7)</sup>。

CPT-11 および SN-38 の *in vitro* での卵巣癌 HOC-21 細胞株に対する IC<sub>50</sub> (the concentration of the inhibitor required for 50% inhibition) は, CPT-11 が 35 μM, SN-38 が 92.9 nM であり, 比較対照とした adriamycin (ADM) の 59.3 nM に比し, SN-38 は同等の細胞増殖抑制効果を示している<sup>8)</sup>。

また, 上らは, CPT-11 の前臨床段階における抗腫瘍効果の評価を subrenal capsule assay にて行っている。その結果, 39 例の種々のヒト悪性腫瘍に対する感受性は 44%, 腫瘍縮小率の平均は 44%であった。また,

\*岡山県倉敷市松島 577

このうち 18 例の卵巣癌では感受性が 56%、腫瘍縮小率の平均は 46%で、既存の ADM や cyclophosphamide (CPM)、5-FU などの薬剤と同等の抗腫瘍効果が認められたと報告している<sup>8)</sup>。

スードマウス可移植ヒト腫瘍に対する CPT-11 の抗腫瘍効果を他の抗癌剤と比較検討した結果、CPT-11 は静脈内投与で ADM、CDDP および mitomycin (MMC) と同等の高い抗腫瘍効果が得られ、1 回投与よりも分割投与でより高い抗腫瘍効果が認められている<sup>9)</sup>。また、古田らは、マウス L 1210 細胞に対する投与スケジュールによる抗腫瘍効果を検討し、総投与量が同じ場合は、1 回投与よりも分割投与が、また連日投与より間欠投与がより高い抗腫瘍効果が得られたと報告している<sup>10)</sup>。

これらの前臨床試験成績をもとに 3 つの投与スケジュールによる第一相臨床試験が実施された。田口ら<sup>11)</sup> は、単回投与法にて初回投与量を 50 mg/m<sup>2</sup> とし、350 mg/m<sup>2</sup> まで増量した。その結果、Dose limiting factor (DLF) は白血球減少で、maximum tolerated dose (MTD) は 250 mg/m<sup>2</sup> 以上であり、第二相臨床試験での推奨投与法は、200 mg/m<sup>2</sup> の 3/4 週ごとの投与であ

ると報告している。また、根来ら<sup>12)</sup> は、毎週投与法を初回投与量 50 mg/m<sup>2</sup> として検討した結果、DLF は白血球減少と下痢、MTD は 100 mg/m<sup>2</sup> であり、毎週投与の第二相臨床試験での推奨方法は、100 mg/m<sup>2</sup> であると報告している。さらに、大江ら<sup>13)</sup> は、初回投与量を 5 mg/m<sup>2</sup> として 5 日間持続点滴投与として、40 mg/m<sup>2</sup> まで 5 mg/m<sup>2</sup> ずつ増量して検討したところ、DLF は他の研究同様に白血球減少と下痢で、第二相臨床試験での推奨投与法は、30 mg/m<sup>2</sup> の 5 日間持続点滴投与で、投与間隔は 3~4 週ごとであると報告している。

わが国における CPT-11 の子宮頸癌および卵巣癌に対する前期第二相臨床試験<sup>14)</sup> では、A 法: 100 mg/m<sup>2</sup>/day/week 毎週投与、B 法: 150 mg/m<sup>2</sup>/day 2 週ごとと繰り返す、D 法: 200 mg/m<sup>2</sup>/day 3~4 週ごとに繰り返すの 3 種類の投与法が検討された。その結果を Table 1 に示す。奏効率は、子宮頸癌では 42.9% (3/7 例)、卵巣癌では 21.4% (3/14 例) であり、投与方法別の奏効率は、A 法: 33.3% (2/6 例)、B 法: 28.6% (2/7 例)、D 法: 13.3% (2/15 例) となったため、後期第二相臨床試験の投与法は、A 法と B 法が採用された。

Table 1. Antitumor effect of ovarian/cervical cancer

Cancer type/ Ad. method	CR	PR	MR	NC	PD	Response rate (%)	
						CR+PR/ complete case	CR+PR/ qualified case
Cervical	2	1		2	2	3/7 (42.9)	3/8 (37.5)
Ovarian	1	2	2	5	4	3/14 (21.4)	3/15 (20.0)
Other*				5	2	0/7	0/7
Method A		2	1	1	2	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)
Method B	1	1	1	4		2/7 (28.6)	2/7 (28.6)
Method D	2			7	6	2/15 (13.3)	2/17 (11.8)
Total	3	3	2	12	8	6/28 (21.4)	6/30 (20.0)

\*Uterine corpuscancer: 6, Uterine sarcoma: 1

Table 2. Response rate of cervical and ovarian cancer

	CR	PR	MR	NC	PD	Response rate (%)	
						CR+PR/complete case	CR+PR/qualified case
Cervical							
Group A	2	6	4	7	8	8/27 (29.6, 12.4~46.8)	8/34 (23.5, 9.2~37.8)
Group B	3	2	3	8	12	5/28 (17.9, 3.7~32.1)	5/32 (15.8, 3.0~28.2)
Method A	2	3	5	4	10	5/24 (20.8, 4.6~37.0)	5/33 (15.2, 3.0~27.4)
Method B	3	5	2	11	10	8/31 (25.8, 10.4~41.2)	8/33 (24.2, 9.6~38.8)
Total	5	8	7	15	20	13/55 (23.6, 12.4~34.8)	13/66 (19.7, 10.1~29.3)
Ovarian							
Group A		7	2	6	13	7/28 (25.0, 9.0~41.0)	7/31 (22.6, 7.9~37.3)
Group B		6	2	12	7	6/27 (22.2, 6.5~37.9)	6/37 (16.2, 4.3~28.1)
Method A		8	2	9	9	8/28 (28.6, 11.9~45.3)	8/33 (24.2, 9.6~38.8)
Method B		5	2	9	11	5/27 (18.5, 3.9~33.1)	5/35 (14.3, 2.7~25.9)
Total		13	4	18	20	13/55 (23.6, 12.4~34.8)	13/68 (19.1, 9.8~28.4)

( ): Response rate and 95% CI

CPT-11 の子宮頸癌および卵巣癌に対する後期第二相臨床試験<sup>15)</sup>の結果を Table 2 に示す。子宮頸癌適格例では 23.6% (13/55 例), 卵巣癌適格例では 23.6% (13/55 例) の奏効率が得られ, 投与方法別の奏効率は, 子宮頸癌 A 法: 20.8% (5/24 例), B 法: 25.8% (8/31 例), 卵巣癌 A 法: 28.6% (8/28 例), B 法: 18.5% (5/27 例) であり, 投与方法の違いによる奏効率は, 子宮頸癌と卵巣癌では対照的な結果となっている。そのため, 投与方法による奏効率の差は, 今後慎重に検討されるべき課題であると考えられる。

一方, 海外での CPT-11 の子宮頸癌に対する臨床試験では, Kavanagh ら<sup>16)</sup>の M. D. Anderson Cancer Center および Chevallier ら<sup>17)</sup>の EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) にて検討された報告がある。Kavanagh らは, 子宮頸癌 40 例に対して, CPT-11 125 mg/m<sup>2</sup>/day/week 4 週ごとの投与にて 17.5% (7/40 例) の奏効率 (1 例: CR, 6 例: PR), Chevallier らは, 子宮頸癌 21 例に対して, 24% (5/21 例) の奏効率であったとそれぞれ報告している。

CPT-11 の併用療法として, 古田ら<sup>18)</sup>は, L 1210 マウス白血病に対する CPT-11 と各種抗癌剤との併用による抗腫瘍効果を検討した。その結果, CPT-11 は CDDP, CPM, ADM, nimustine hydrochloride (ACNU), thio-TEPA (TESPA), actinomycin D (ACT-D) との併用で有意な相乗効果を示したと報告している。また, 阿久津ら<sup>19)</sup>は, パーキットリンパ腫株化細胞の Daudi 細胞を用いて, CPT-11 と各種抗癌剤との併用による抗腫瘍効果を検討したところ, carboplatin (CBDCA), CDDP, cytosine arabinoside (Ara-C), mitomycin C (MMC) との相乗作用, bleomycin (BLM), etoposide (VP-16), 5-FU, mitoxantrone (MIT) との間に相加作用を認めている。

婦人科癌領域での CPT-11 併用臨床試験は, 清水ら<sup>20)</sup>がプラチナ製剤に抵抗性を卵巣明細胞癌に対する CPT-11 と MMC の併用療法を行い, 全体の奏効率として 50% (6/10 例) が得られ, CPT-11 単独で無効であった 2 症例が MMC との併用で効果が得られたと報告している。

その他, 杉山ら<sup>21)</sup>の卵巣癌に対する CPT-11 と CDDP の併用療法の検討の他, 肺癌を中心として各種癌種に対する CPT-11 併用療法の臨床研究が現在研究されている。

## II. 塩酸トポテカン (TPT) について

TPT は, 水溶性のカンプトテシン誘導体で, CPT-11 と同様に I 型 DNA topoisomerase (topo I) の作用を選択的に阻害することにより, 抗腫瘍効果を発揮すると考えられている<sup>22,23)</sup>。また, CPT-11 は活性代謝産物 SN-38 に転換されて活性を示すプロドラッグ

であるが, TPT は未変化体が活性を示すとされている。

TPT は, CPT-11 同様に各種腫瘍に対して, 強力な抗腫瘍効果を示すことが *in vitro* および *in vivo* の試験にて認められており<sup>24,25)</sup>, その抗腫瘍効果は, schedule-dependent であると報告されている<sup>26)</sup>。

Rowinsky<sup>27)</sup>らは, TPT の第一相臨床試験を, 進行固形癌症例 29 例を対象として施行した。TPT を 30 分間点滴静脈内投与により 5 日間連日投与し, これを 3 週間隔で繰り返す方法を初回投与量 0.5 mg/m<sup>2</sup> から開始し, 2.5 mg/m<sup>2</sup> まで増量した。その結果, DLF は好中球減少で, MTD は 2.0 mg/m<sup>2</sup> であった。非血液学的毒性は少なく, 軽度から中等度の下痢, 悪心, 脱毛, 軽度末梢神経障害, 発熱, 粘膜炎が認められた。抗腫瘍効果は, CR 1 例, PR 3 例, MR 1 例であり, 卵巣癌でも 1 例に PR が認められた。この結果から, 第二相臨床試験の推奨投与法は, TPT 1.5 mg/m<sup>2</sup> の 5 日間連日投与であると報告している。

この他, 24 時間, 72 時間, 120 時間持続点滴をそれぞれ 3 週間間隔で投与する方法<sup>28-30)</sup> や 21 日間持続点滴を 28 日間隔で実施する方法<sup>31)</sup> などさまざまな投与方法が第一相臨床試験として実施されている。それらの結果, MTD は, 24 時間持続点滴<sup>28)</sup>: 8.4 mg/m<sup>2</sup>, 72 時間持続点滴<sup>29)</sup>: 1.6 mg/m<sup>2</sup>/day, 120 時間持続点滴<sup>29,30)</sup>: 0.68 mg/m<sup>2</sup>/day および 2.1 mg/m<sup>2</sup>/day, 21 日間持続点滴<sup>31)</sup>: 0.6~0.8 mg/m<sup>2</sup>/day と報告されている。また, DLF は, いずれの試験でも白血球減少, 特に好中球減少であり, 血小板減少や貧血は軽度であったと報告されている。

卵巣癌に対する TPT 初期第二相臨床試験は, CDDP または CBDCA などの白金製剤を含む化学療法を前治療として 1 ないし 2 レジメン受けている卵巣癌症例を対象として, TPT 1.5 mg/m<sup>2</sup> を 3 週ごとに 5 日間連日 30 分間点滴静注にて施行された。その結果, 奏効率は 14%, 奏効期間は 8.9 か月であった<sup>32)</sup>。

また, 欧州において卵巣癌に対する TPT の多施設大規模第二相臨床試験が行われた<sup>33)</sup>。白金錯体抗癌剤を含む前治療が無効であった卵巣癌症例 111 例を対象として, TPT 1.5 mg/m<sup>2</sup> を 3 週ごとに 5 日間連日 30 分間点滴静注した。評価可能例は 92 例で, 合計 552 コースが実施された。予防的に G-CSF が 20.5% に投与された。その結果, 奏効率は 16.3% (15/92) で, CR 1 例, PR 14 例であった。また, シスプラチン無効症例に対する奏効率は 5.9%, シスプラチン耐性症例に対する奏効率は 17.8%, シスプラチン感受性症例では 26.7%, 奏効期間の中央値は 21.7 週 (4.6~41.9 週) であった。

TPT の第三相臨床試験として, バクリタキセル (PCT) との無作為比較試験が多施設大規模臨床試験として実施されている<sup>34)</sup>。難治性卵巣癌 226 例を対象に TPT 1.5 mg/m<sup>2</sup> を 3 週ごとに 5 日間連日 30 分間点滴静注または PCT 175 mg/m<sup>2</sup>/day 3 週ごとに 3 時間点滴

静注した。その結果、TPT および PCT の奏効率は、それぞれ 20.5% (23/112), 13.2% (15/114) (Table 3), 奏効期間の中央値は、それぞれ 32 週, 20 週でいずれも有意差はなかった。一方、Time to Progression は、それぞれ 23 週, 14 週で有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められているが、生存期間の中央値は、それぞれ 61 週, 43 週で有意差はなかった (Table 4)。副作用については、好中球減少が TPT で 79%, PCT で 23% に認められ、TPT が有意に高かったが、他の副作用については、両薬剤ともグレード 1, 2 と軽度であった (Table 5)。以上の結果 TPT は、奏効率および再発までの期間がより長いことから、PCT と同等以上であることが報告されている。

本邦における TPT の卵巣癌症例を対象にした臨床試験報告はなく、子宮頸癌を対象とした前期第二相臨床

試験が実施され、ASCO にて発表されている<sup>35)</sup>。子宮頸癌 26 例 (未治療: 6 例, 既治療: 20 例) に対し、TPT 1.2 mg/m<sup>2</sup> を 3 週ごとに 5 日間連日 30 分間点滴静注したところ、評価可能症例 21 例で、奏効率は未治療例: 25% (1/4), 既治療例: 17% (3/17) が得られている。

### III. まとめ

Topoisomerase I 阻害剤である塩酸イリノテカンと塩酸トポテカンは、前臨床試験成績および国内外の臨床

Table 3. Response rate

Response to treatment	Topotecan (n = 112)		Paclitaxel (n = 114)		P
	no.	%	no.	%	
Responder					
CR	5	4.5	3	2.6	
PR	18	16.1	12	10.5	
Total	23	20.5	15	13.2	0.138
95% CI		13-28.3		7.0-19.4	
Nonresponders					
Stable disease	33	29.5	38	33.3	
Progressive disease	39	34.8	56	49.1	
Not assessable	17	15.2	5	4.4	
Total	89	79.5	99	86.8	

Table 4. Time to event variables

Response variable (weeks)	Topotecan	Paclitaxel
Response duration	n = 23	n = 15
Median	32.1	19.7
Range	5.4-53.1	6.3-24.3
Risk ratio	0.416	
P	0.2218	
Time to progression	n = 112	n = 114
Median	23.1	14.0
Range	0.7-62.1	0.1-30.9
Risk ratio	0.578	
P	0.0021	
Time to response	n = 23	n = 15
Median	9.0	6.0
Range	3.1-19.0	2.4-12.3
Risk ratio	0.476	
P	0.409	
Survival	n = 112	n = 114
Median	61.3	42.6
Range	0.7-62.1	0.1-75.3
Risk ratio	1.210	
P	0.5153	

Table 5. Related or possibly related nonhematologic toxicities occurring in more than 10% of patients treated with topotecan or paclitaxel

Adverse experience	Topotecan (% patients)		Paclitaxel (% patients)	
	grade 1/2	grade 3/4	grade 1/2	grade 3/4
Alopecia	75.9	0.0	92.1	0.9
Nausea	67.9	9.8	43.0	1.8
Vomiting	53.6	9.9	28.1	2.7
Fatigue	33.1	8.0	25.4	6.1
Constipation	37.5	5.4	30.7	0.0
Diarrhea	33.9	6.3	37.8	0.9
Abdominal pain	21.5	5.4	36.0	3.5
Fever	27.7	0.9	17.7	0.0
Stomatitis	23.2	0.9	14.0	0.9
Dyspnea	17.8	6.3	13.2	5.3
Asthenia	17.0	5.4	9.6	3.5
Arthralgia	5.5	0.9	28.9	2.6
Myalgia	3.6	0.0	25.4	2.6
Neuropathy	0.9	0.0	15.8	0.0
Skeletal pain	4.5	0.0	11.4	5.3
Flushing	4.5	0.0	14.1	0.0
Paresthesia	0.9	0.0	29.0	0.0

Excludes febrile neutropenia.

試験成績から、卵巣癌や子宮頸癌などの婦人科癌に対して有用な薬剤であることが判明した。

現在、塩酸イリノテカンに関しては、シスプラチンやカルボプラチンなどとの併用療法の効果を確認するため多くの臨床試験が進行中である。臨床効果が最大限発揮されるために、併用すべき薬剤およびそれらの至適投与法の早期確立が期待される。

また、塩酸トポテカンに関しては、海外で確立された再発卵巣癌に対する用法・用量を本邦でも早急に確認し、国内における至適投与方法ならびに他剤との至適併用方法の確立が望まれる。

#### 文 献

- 1) 国民衛生の動向 1997 年 (財) 厚生統計協会, 国民衛生の動向・厚生指標, 臨時増刊, 44 (9), 434, 1997
- 2) 国民衛生の動向 1997 年 (財) 厚生統計協会, 国民衛生の動向・厚生指標, 臨時増刊, 44 (9), 53, 1997
- 3) 新医薬品認証審査概要 No. 1 (改訂版) 塩酸イリノテカン [カンプト注] [トポテシン]: 16. 薬理作用: 138~143, 厚生省薬務局審査課編財団法人日本公定書協会
- 4) Kaneda N, Nagata H, Furuta T, et al.: Metabolism and pharmacokinetics of the camptothecin analogue CPT-11 in the mouse. *Cancer Res.*, 50: 1715~1720, 1990
- 5) Kawata Y, Aonuma M, Hirota Y, et al.: Intracellular roles of SN-38 a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11 in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res.* 51: 4187~4191, 1991
- 6) Pommier Y: DNA topoisomerase I and II in cancer chemotherapy: update and perspectives. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 32: 103~108, 1993
- 7) 安藤俊夫, 岡田浩佑, 小黒昌夫: DNA トポイソメラーゼの生物機能とその癌化学療法における意義, 癌と化学療法 15: 1~14, 1998
- 8) 王 毅, 井上雅弘, 柴田はるみ, 他: Subrenal Capsule Assay による新カンプトテシン誘導体, CPT-11 の前臨床評価, 癌と化学療法 14: 1264~1267, 1987
- 9) Kawato Y, Furuta T, Aonuma N, et al.: Antitumor Activity of a camptothecin derivative, CPT-11, against human tumor xenografts in nude mice. *Cancer. Chemo. Pharm.* 28 (3): 192~198, 1991
- 10) 古田富雄, 横倉輝男: カンプトテシン誘導体 CPT-11 の L 1210 白血病および Meth A 線維肉腫に対する投与時期の違いによる抗腫瘍効果検討。癌と化学療法 17: 121~130, 1990
- 11) 山口鐵男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 他: CPT-11 の第一相臨床試験。癌と化学療法 17: 115~120, 1990
- 12) Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, et al.: Phase 1 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
- 13) Ohe Y, Sasaki Y, Shinkai T, et al.: Phase 1 study and pharmacokinetics of CPT-11 with 5-day continuous infusion. *J. Natl. Cancer Inst.* 84: 972~974, 1992
- 14) 竹内正七, 高見澤裕吉, 武田佳彦, 他: 産婦人科領域悪性腫瘍に対する CPT-11 の前期第二相臨床試験。癌と化学療法 18: 579~584, 1991
- 15) 竹内正七, 土橋一慶, 藤本征一郎, 他: 子宮頸癌および卵巣癌に対する CPT-11 の後期第二相臨床試験。癌と化学療法 18: 1681~1689, 1991
- 16) Kavanagh J J, Kudelka A P, Edwards C L, et al.: CPT-11 (irinotecan): Phase 2 study in refractory squamous cell carcinoma of cervix. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 35: A 1397, 1994
- 17) Chevallier B, Lhomme C, Dieras V, et al.: Phase 2 trial of CPT-11 in advanced cervical carcinoma. *Proc., Am. Soc. Clin. Oncol.* 14: 267, 1995
- 18) 古田富雄, 横倉輝男: カンプトテシン誘導体 CPT-11 と各種抗癌剤の併用による抗腫瘍効果の増強。癌化学療法 18: 393~402, 1991
- 19) 阿久津美百生, 鈴木兼一, 角田三郎: イリノテカン (CPT-11) と他の抗癌剤の併用効果について: B リンパ系腫瘍株化細胞における検討。癌と化学療法 21: 1607~1611, 1994
- 20) 清水敬生, 梅沢 聡, 荷見勝彦: 卵巣癌明細胞線癌に対する CPT-11 と Mitomycin C (MMC) の併用療法。癌と化学療法 23: 587~593, 1996
- 21) 杉山 徹, 西田 敬, 片岡明夫, 他: 卵巣癌における塩酸イリノテカン (CPT-11) とシスプラチン (CDDP) の併用療法の検討。日産婦誌 48: 827~834, 1996
- 22) Hsiao Y H, Liu L F: Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anti-cancer drug camptothecin. *Cancer Res.* 48: 1722~1726, 1988
- 23) Creemers G J, Lund B, Verweij J: Topoisomerase I inhibitor: topotecan and irinotecan. *Cancer Treat. Rev.* 20: 73~96, 1994
- 24) Johnson R K, McCabe F L, Faucette L F, et al.: SK & F 104864, a water soluble analog of camptothecin with a broad spectrum of activity in pre-clinical tumor models. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 30: 623, 1989
- 25) Burris H A, Hanauske A-R, Johnson R K, et al.: Activity of topotecan, a new topoisomerase I inhibitor, against human tumor colony-forming units in vitro. *J. Natl. Cancer Inst.* 84: 1816~1820, 1992
- 26) Cheng M F, Chatterjee S, Berger N A: Schedule-dependent cytotoxicity of topotecan alone and in combination chemotherapy regimens. *Oncol. Res.* 6: 269~279, 1994
- 27) Rowinsky E K, Grochow L B, Hendricks C B, et al.: Phase I and pharmacologic study of topotecan: a novel topoisomerase I inhibitor. *J. Clin. Oncol.* 10: 647~656, 1992
- 28) Van Warmerdam L J C, Ten Bokkel Huinink W W, Rodenhuis S, et al.: Phase I clinical and pharmacokinetic study of topotecan administered by a 24-hour continuous infusion. *J. Clin. Oncol.* 13: 1768~1776, 1995
- 29) Burris H A, Awada A, Kuhn J G, et al.: Phase I and pharmacokinetic studies of topotecan administered as a 72 or 120 hour continuous infusion.

- Anti-cancer Drugs 5: 394~402, 1994
- 30) Rowinsky E K, Adjei A, Donehower R C, et al.: Phase I and pharmacodynamic study of the topoisomerase I inhibitor topotecan in patients with refractory acute leukemia. *J. Clin. Oncol.* 12: 2193~2203, 1994
- 31) Hochster H, Liebes L, Zeleniuch Jacqotte A, et al.: Progressive cleavable complex (CC) formation with 21 day topotecan infusion: a Phase I and pharmacodynamic study. *Proc. ASCO.* 14: 1496, 1995
- 32) Kudelka A P, Tresukosol D, Edwards C L, et al.: Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 14: 1552~1557, 1996
- 33) Creemers G J, Bolis G, Gore M, et al.: Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European Phase II study. *J. Clin. Oncol.* 14: 3056~3061, 1996
- 34) Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al.: Topotecan versus Paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. 15: 2183~2193, 1997
- 35) Sasaki H, Noda K, Yamamoto K, et al.: Phase II trial of Topotecan for cervical cancer of the uterus. *Proc. ASCO #754, J. Clin. Oncol.* 15: 280, 1996

## The review of topoisomerase I inhibitors: irinotecan hydrochloride and topotecan hydrochloride for ovarian and cervical cancers

Keiichi Fujiwara

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima,  
Kurashiki City, Okayama 701-0192, Japan

Concerning anticancer drugs of new category: called topoisomerase I inhibitors, i. e., irinotecan hydrochloride (CPT-11) and topotecan hydrochloride (TPT), we report the pharmaceutical properties and the results of clinical studies that were focused on cancers of the ovary and uterine cervix, and describe the background and current status of development of these drugs. CPT-11 is a semisynthetic derivative of camptothecin, that is an antitumor alkaloid contained in *Camptotheca acuminata* (*Kiju*) of Chinese origin. Since a metabolite of CPT-11, SN-38, exhibits a strong effect in inhibiting cellular growth, CPT-11 is believed to be a pro-drug. TPT, on the other hand, is a derivative of water-soluble camptothecin, and unlike CPT-11, the unchanged TPT is considered to be active. The mechanism of action of both CPT-11 and TPT is suggested to be selective inhibition of the action of type-I DNA topoisomerase, and inhibition of cancer cell growth, leading to antitumor actions. Both drugs have a wide antitumor spectra, and strong both show antitumor effects against ovary and cervical cancers that have been confirmed in *in vitro* and *in vivo* experiments. The dose limiting factors (DLF) of CPT-11 are diarrhea and leukopenia, and that of TPT is leukopenia, especially neutropenia. The optimal dosage regimens of CPT-11 for ovary and cervical cancers are suggested as follows: Regimen A: 100 mg/m<sup>2</sup> administered once a week, and Regimen B: 150 mg/m<sup>2</sup> administered once in two weeks. Various administration methods have been investigated in phase I clinical studies of TPT, and 5-day repeated administration of 1.5 mg/m<sup>2</sup>/day and 1.2 mg/m<sup>2</sup>/day are recommended for overseas and in Japan, respectively. The results of clinical studies on administration of CPT-11 or TPT alone by this regimen, and the appropriateness and effects of combined use with other anticancer drugs are summarized here. Moreover, the recently-reported results of a large-scale randomized clinical comparative study of TPT and paclitaxel (PLT) are described.