CPT-11 Ph IIa

皮膚悪性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

石原 和之^{*1, #2} 池田 重雄^{*2, #1, #2} 大浦 武彦^{*3}
森 俊一^{*4} 松中 成浩^{*5} 荒尾 龍喜^{*6} 田口 鐵男^{*7, #3}

Summary

An early phase II study of CPT-11 involving patients with several malignant skin tumors was conducted at 6 institutions in Japan.

The following four administration schedules were used: a weekly dose of 100mg/m² (Arm A), a biweekly dose of 150mg/m² (Arm B), 200mg/m² every 3~4 weeks (Arm C) and 50mg/m² once or twice a week (Arm D).

An antitumor effect was observed against squamous cell carcinoma (SCC), malignant melanoma (MM), Paget's disease (PD) and Bowen's disease (BD), with the response rates being 36.4%(4/11), 11.1%(1/9), 20.0%(1/5) and 100%(1/1), respectively. The response rate was 25.0%(3/12) in Arm A, 0%(0/1) in Arm B, 14.3%(2/14) in Arm C, and 50.0%(2/4) in Arm D.

Major adverse reactions consisted of leukopenia, anemia, nausea/vomiting, and diarrhea, with the incidence being 52.9%, 41.2%, 61.8%, and 29.4%, respectively, all reactions were tolerable. Nausea/vomiting and diarrhea were common just after starting the Arm C regimen and the incidence of diarrhea was high in Arm D.

In conclusion, CPT-11 was effective against malignant skin tumors such as SCC, MM, DC, and PD. MM and SCC show a high level of malignancy and no satisfactory chemotherapy has yet been established for them. Therefore, a late phase II study seems to be justifiable for SCC and MM at a dose of 100mg/m² weekly.

はじめに

*¹ Kazuyuki ISHIHARA: 国立がんセンター皮膚科

*² Shigeo IKEDA: 埼玉医科大学皮膚科学教室

*³ Takehiko OHURA: 北海道大学形成外科学教室

*⁴ Shun-ichi MORI: 岐阜大学皮膚科学教室

*⁵ Masahiro MATSUNAKA: 和歌山県立医科大学
皮膚科学教室

*⁶ Tatsuki ARAO: 熊本大学皮膚科学教室 (現 熊本
労災病院)

*⁷ Tetsuo TAGUCHI: 大阪大学附属微生物研究所
外科 (現 大阪大学名誉教授)

#1: 皮膚科領域世話人, #2: 判定委員, #3: 代表世話人

塩酸イリノテカン (CPT-11) は中国原産の「喜樹」(*Camptotheca acuminata*)などに含有されるアルカロイド, カンプトテシンの水溶性誘導体である。CPT-11は, 各種実験腫瘍に対し広い抗腫瘍スペクトルを示し¹⁾²⁾, 他剤との交差耐性も少なく³⁾, またDNAトポイソメラーゼI阻害による核酸合成を阻害する⁴⁾などユニークな特長を有する新規の癌化学療法剤である。

単回投与による第Ⅰ相臨床試験⁵⁾では、Dose Limiting Factor (DLF) は白血球減少であり、Maximum Tolerated Dose (MTD) は250mg/m²以上であった。また、引続き実施された各種悪性腫瘍に対する第Ⅱ相臨床試験では肺癌⁶⁾、子宮頸癌⁷⁾、卵巣癌⁷⁾、造血器腫瘍⁸⁾などに対し本剤の有効性が認められている。

本報では、全国6施設による皮膚悪性腫瘍に対する前期第Ⅱ相臨床試験の成績を報告する。

I 対象ならびに試験方法

1. 対象症例

対象症例の選択条件は原則として以下のとおりとした。

- (1) 組織学的に皮膚悪性腫瘍であることが確認された症例
- (2) 測定可能または評価可能病変を有する症例
- (3) 標準的治療に無効または適切な治療法がない症例
- (4) 前治療を有する場合、その影響が持ち越されていない症例（原則として4週間以上の無治療期間を有する）
- (5) 少なくとも2ヵ月以上の生存が見込まれる症例
- (6) Performance Status (P. S.) が0～3である症例
- (7) 主要臓器に高度の障害がない（原則として白血球 $\geq 4,000/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $\geq 11.0\text{g/dl}$ 、GOT・GPT $\leq$ 施設の正常上限値の2倍、血清総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dl}$ 、血清クレアチニン $\leq 1.4\text{mg/dl}$) 症例
- (8) 重篤な合併症がない症例
- (9) 15歳以上75歳以下の症例
- (10) プリック試験が陰性である症例
- (11) 本人または家族の同意が得られた症例

なお、プリック試験陽性の症例、妊婦・授乳婦および妊娠している可能性のある症例、その他主治医が本試験の対象に不適当と判断した症

例は除外した。

2. 投与方法

CPT-11は生理食塩液または電解質維持液250ml以上に溶解し、60分以上かけて点滴静脈内投与した。用法・用量は1回100mg/m²を1週間間隔で投与する方法(A法)、1回150mg/m²を2週間間隔で投与する方法(B法)、1回200mg/m²を3～4週間間隔で投与する方法(C法)および1回50mg/m²を週1～2回投与する方法(D法)を用いた。

なお、CPT-11は単独投与とし、他の癌化学療法、放射線療法および免疫療法などと併用しないこととした。

3. 観察項目

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）は原則として投与前と投与開始後は少なくとも週1回ごとに、プリック試験は各投与後および投与終了時に、心電図および胸部X線写真は投与前と試験終了時に実施することとした。腫瘍病変の観察は肉眼的計測の他、各病変に適した評価方法により定期的に行った。

4. 抗腫瘍効果および副作用の判定

効果判定は日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」⁹⁾および皮膚科学会「皮膚悪性腫瘍における固形癌薬物療法効果判定基準」¹⁰⁾に従った。副作用の判定は日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」¹¹⁾の「副作用記載様式」に準じた。

なお症例の取扱いならびに抗腫瘍効果および副作用の判定は判定委員会により行った。

II 成 績

1. 症例の取扱い

昭和63年12月から平成2年1月までに有棘細胞癌12例、悪性黒色腫10例、パージェット病5例、汗器官癌5例、ボーエン病1例および腋窩乳癌1例の計34例が登録された。登録例34例のうち全例が適格例と判定された。不完全例は副

作用による中止例，早期死亡による脱落例および観測不備例が各1例ずつの計3例であり，完全例は31例であった。副作用の解析は適格例34例で行い，抗腫瘍効果の解析は完全例31例で行った。

2. 患者背景

適格例34例の内訳は男20例，女14例で，年齢の中央値は60歳，P.S.は0～1が30例であり，20例は初回治療例であった。投与方法別には，A法13例，B法1例，C法15例およびD法5例であった（Table 1）。

3. 抗腫瘍効果

癌腫別の奏効率は，有棘細胞癌36.4% (4/11)，悪性黒色腫11.1% (1/9)，パージェット病20.0% (1/5)であり，ボーエン病でもPR 1例がみられた（Table 2）。

投与方法別では完全例でA法25.0% (3/12)，B法0% (0/1)，C法14.3% (2/14) およびD法50.0% (2/4) の奏効率であった（Table 3）。

部位別の抗腫瘍効果は，有棘細胞癌で，原発巣に44.9% (4/9) の奏効率が認められ，悪性黒色腫の奏効例では腹腔内リンパ節および上咽頭転移巣に対し著明な効果が認められた。

4. 副作用

臨床検査値異常を Table 4 に示した。主に白血球減少 (52.9%)，好中球減少 (46.9%)，貧

血 (41.2%) などが認められ，他に血清総蛋白減少，アルブミン減少，肝機能および腎機能検査値異常などが認められたが，いずれも耐えられる程度のものであった。自・他覚症状としては主に悪心・嘔吐 (61.8%)，食欲不振 (52.9%)，脱毛 (41.2%)，下痢 (29.4%) などが認められた（Table 5）。下痢は1例に Grade 4が観察さ

Table 1. 背景因子

項 目	計
症例数	34
性 別	
男	20
女	14
年 齢	
中央値	60
(範囲)	(33～92)
Stage I～II	8
III	11
IV	15
P.S. 0～1	30
2～3	4
前治療	
なし	20
あり	14
手術	13
放射線	3
化学療法	9
癌 腫	
有棘細胞癌	12
悪性黒色腫	10
パージェット病	5
汗器官癌	5
ボーエン病	1
腋下乳癌	1
投与方法	
A法	13
B法	1
C法	15
D法	5

Table 2. 癌腫別抗腫瘍効果

癌 腫	CR	PR	MR	NC	PD	奏効例/完全例 (%)	奏効例/適格例 (%)
有棘細胞癌	0	4	1	5	1	4/11 (36.4)	4/12 (33.3)
悪性黒色腫	0	1	2	4	2	1/9 (11.1)	1/10 (10.0)
パージェット病	0	1	0	2	2	1/5 (20.0)	1/5 (20.0)
汗器官癌	0	0	1	2	1	0/4 (0)	0/5 (0)
ボーエン病	0	1	0	0	0	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
腋下乳癌	0	0	0	1	0	0/1 (0)	0/1 (0)
計	0	7	4	14	6	7/31 (22.6)	7/34 (20.6)

Table 3. 投与方法別抗腫瘍効果

投 与 法	CR	PR	MR	NC	PD	奏効例/完全例 (%)	奏効例/適格例 (%)
A 法	0	3	3	6	0	3/12 (25.0)	3/13 (23.1)
B 法	0	0	0	1	0	0/1 (0)	0/1 (0)
C 法	0	2	1	6	5	2/14 (14.3)	2/15 (13.3)
D 法	0	2	0	1	1	2/4 (50.0)	2/5 (40.0)

Table 4. 臨床検査値異常

臨床検査 値異常	症例数	Grade				発現数(%)	≥Grade 2 発現数(%)
		1	2	3	4		
WBC ↓	34	11	6	1	0	18(52.9)	7(20.6)
Neu ↓	32	5	4	4	2	15(46.9)	10(31.3)
Eos(%) ↑	32	—	—	—	—	10(31.3)	—
Hb ↓	34	7	7	0	0	14(41.2)	7(20.6)
T-P ↓	33	—	—	—	—	10(30.3)	—
Alb ↓	32	—	—	—	—	8(25.0)	—
GOT ↑	34	7	0	0	0	7(20.6)	0
GPT ↑	34	6	1	0	0	7(20.6)	1(2.9)
Al-P ↑	34	1	0	0	0	1(2.9)	0
LDH ↑	34	—	—	—	—	2(5.9)	—
BUN ↑	34	0	1	0	0	1(2.9)	1(2.9)
Cr ↑	32	1	0	0	0	1(3.1)	0

Table 5. 自他覚的副作用

自他覚的 副作用	症例数	Grade				発現数(%)	≥Grade 2 発現数(%)
		1	2	3	4		
悪心・嘔吐	34	9	8	4	—	21(61.8)	12(35.3)
食欲不振	34	5	9	4	—	18(52.9)	13(38.2)
脱毛	34	6	5	3	—	14(41.2)	8(23.5)
下痢	34	2	6	1	1	10(29.4)	8(23.5)
腹痛	34	2	1	0	0	3(8.8)	1(2.9)
発熱	34	1	1	0	—	2(5.9)	1(2.9)

その他：胃部不快感 (2), 頭重感 (2), 頻脈 (2), 疼痛 (1), 悪寒 (2), 動悸 (1),
両足しびれ感 (1), 血尿 (1) 各 1 例ずつあり。()内は grade.

Table 6. 投与方法別主な副作用発現頻度

副作用	投与方法	症例数	Grade				発現数(%)	≥Grade2 発現数(%)
			1	2	3	4		
WBC ↓	A法	13	4	3	0	0	7(53.8)	3(23.1)
	C法	15	7	2	0	0	9(60.0)	2(13.3)
	D法	5	0	1	1	0	2(40.0)	2(40.0)
Neu ↓	A法	13	2	1	3	0	6(46.2)	4(30.8)
	C法	13	3	2	1	1	7(53.8)	4(30.8)
	D法	5	0	1	0	1	2(40.0)	2(40.0)
悪心・嘔吐	A法	13	2	4	1	—	7(53.6)	5(38.5)
	C法	15	7	1	3	—	11(73.3)	4(26.7)
	D法	5	0	3	0	—	3(60.0)	3(60.0)
下痢	A法	13	0	3	0	1	4(30.8)	4(30.8)
	C法	15	2	0	1	0	3(20.0)	1(6.7)
	D法	5	0	3	0	0	3(60.0)	3(60.0)

れたが、止瀉剤の投与で回復した。

主な副作用の投与方法別発現頻度を Tabel 6 に示した。下痢などの消化器症状においては、その発現率は A 法および C 法に比べ D 法でやや高い傾向が示された。さらに Grade 2 以上の発現率においては消化器症状に加え白血球減少に

おいても、D 法は A 法および C 法に比べ発現率の高い傾向が認められた。また、C 法および D 法では Grade 4 の高度な好中球減少がそれぞれ 1 例ずつみられた。

投与方法別の主な副作用の発現および回復状況を Table 7 に示した。いずれの投与方法において

Table 7. 投与法別主な副作用発現および回復

副作用	投与法	最悪時までの		回復までの 日数
		日数	投与量 (mg/m ²)	
WBC ↓	A法	32 (25~138)	400 (300~1910)	7 (6~7)
	C法	29 (7~51)	300 (172~428)	7 (3~41)
	D法	23, 26	220, 316	1, 3
Neu ↓	A法	25 (12~48)	350 (122~467)	7 (6~10)
	C法	29 (7~48)	300 (172~400)	8 (7~41)
	D法	21, 23	220, 316	6, 18
悪心・嘔吐	A法	8 (0~24)	160 (66~440)	3 (1~10)
	C法	0 (0~35)	200 (171~615)	3 (1~14)
	D法	3 (0~24)	100 (50~300)	3 (2~7)
下痢	A法	20 (2~24)	310 (100~400)	5 (1~8)
	C法	0	190 (172~200)	3 (2~7)
	D法	24 (9~24)	300 (150~316)	4 (2~7)

median (range)

も最悪時までの日数は約1ヵ月程度であり、1週間程度で回復していたが、C法では回復に1ヵ月以上要した症例も認められた。また、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状の最悪時までの日数はC法で早く、投与直後から発現する傾向がみられた。

III 考 察

皮膚悪性腫瘍は、悪性黒色腫、有棘細胞癌および基底細胞癌の3疾患の発生頻度が最も高く、それらの罹患率は年々増加傾向にある¹²⁾。これら3疾患のうち、最も予後不良であるのが悪性黒色腫、次いで有棘細胞癌であり、基底細胞癌は比較的予後良好である。

皮膚悪性腫瘍の治療として手術療法、放射線療法、化学療法などが単独あるいは集学的に施行されており、特に進行あるいは再発例に対しては全身化学療法に期待するところが大きい。

現在、化学療法としては、主に有棘細胞癌に

対してPM療法 (PEP+MMC)¹³⁾、悪性黒色腫に対してDAV療法 (DTIC+ACNU+VCS)¹³⁾やCVD療法 (CDDP+VDS+DTIC)¹⁴⁾などが施行されているものの満足する成績は得られておらず、より新しい併用療法の確立あるいは新しい抗癌剤の開発が望まれている。

CPT-11は本邦で開発された抗癌剤で、既存の薬剤と異なる化学構造と作用機序 (DNAトポイソメラーゼI阻害作用⁴⁾)を有する。臨床試験においては肺癌⁶⁾、子宮頸癌⁷⁾、卵巣癌⁷⁾および造血管腫瘍⁸⁾で高い抗腫瘍効果が認められており、現在注目されている薬剤である。

本臨床試験では有棘細胞癌の他、悪性黒色腫、パージェット病およびボーエン病に対しても抗腫瘍効果が認められた。有棘細胞癌で、原発巣がターゲットとなった症例では投与開始後比較的早く効果が現れ、腫瘍が縮小したために手術が容易になった症例が多くみられた。また、悪性黒色腫に奏効した症例は眼瞼の結節型黒色腫で上咽頭および腹腔内に転移を認めたStage

IIIの予後不良と考えられた再発症例であったが、CPT-11の投与によりほとんど腫瘍が消失し、社会復帰が可能となった。

副作用においては、白血球減少、貧血および脱毛のほか、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状が認められ、他領域での成績とほぼ同様なものであったが、いずれも耐容可能であった。また、ブレオマイシンあるいはペプロマイシンなどで問題となる肺障害、シスプラチンなどで問題となる腎障害などの特異的臓器毒性はみられなかった。

本剤は有棘細胞癌に36.4%の奏効率を示し、また、予後不良で適当な薬物療法が少ない悪性黒色腫に対しても転移巣を有する再発症例に対しPR 1例が認められた他にMR 2例が認められるなど感受性を示した。これらのことから有棘細胞癌と悪性黒色腫を対象に、さらに臨床研究を進めていく必要があると考えられた。一方、パージェット病およびボーエン病については有効例が得られたが、癌前駆状態で表皮内癌であるため今後の臨床研究の対象から除くこととした。

用法・用量別の奏効率はA法25.0% (3/12)、C法14.3% (2/14) およびD法50.0% (2/4) であり、特にA法において化学療法が効きにくいとされている悪性黒色腫に対して奏効例が認められたことは意義深いことと考えられた。

用法・用量別の副作用では、A法に比べC法およびD法で高度な好中球減少が認められた。さらに、C法では投与当日から悪心・嘔吐および下痢などの消化器症状が強く出現する傾向もみられ、消化器症状のために1回で投与を中止した例もみられた。またD法では下痢の発現頻度が他の投与法に比べ高い傾向を示した。さらに福岡ら¹⁵⁾は原発性肺癌に対する第I相臨床試験において、週2回法は週1回法に比べ副作用の回復が遅延し低用量(1日投与量50mg/m²)から下痢が出現したことから、1回100mg/m²を1週ごとに投与する方法を推奨している。これらのことから、用法・用量としてはA法が適当

であると考えられた。

以上の結果からCPT-11は有棘細胞癌、悪性黒色腫などの皮膚悪性腫瘍に有効であることが示唆された。今後、本剤の有効性、安全性を確認するために有棘細胞癌および悪性黒色腫を対象とし、用法用量として1回100mg/m²を1週ごとに投与する方法で後期第II相臨床試験を行うことが妥当であると考えられた。

結 語

1) CPT-11の皮膚悪性腫瘍に対する前期第II相臨床試験を全国6施設の共同研究として行った。

2) 抗腫瘍効果が有棘細胞癌、悪性黒色腫、パージェット病、ボーエン病に認められた。

3) 主な副作用として白血球減少、悪心・嘔吐、下痢などが認められたが、いずれも耐えられる程度のものであり、その他の重篤な臓器毒性は認められなかった。

4) 有棘細胞癌および悪性黒色腫を対象に100mg/m²の週1回法で後期第II相臨床試験を行い、有効性、安全性をさらに検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Kawato, Y., Furuta, T., Aonuma, M., et al.: Antitumor activity of camptothecin derivative, CPT-11, against human tumor xenografts in nude mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 28: 393-402, 1991.
- 2) 小出勉, 他: ヌードマウス可移植性悪性黒色腫(SK-14株)に対するCamptothecin誘導体CPT-11の抗腫瘍効果, *Skin Cancer*, 5: 239-248, 1990.
- 3) Tsuruo, T., Matsuzaki, T., Yokokura, T., et al.: Antitumor effect of CPT-11, a new derivative of camptothecin, against pleiotropic drug-resistant tumors *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 21: 71-74, 1988.
- 4) Kawato, Y., Aonuma, M., Sato, K., 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.
- 5) 田口鐵男, 涌井昭, 仁井谷久暢, 他: CPT-11の第I相臨床試験. 癌と化学療法, 17: 115-120, 1990.
- 6) 根来俊一, 福岡正博, 田口鐵男, 他: カンプトテンシン誘導体 CPT-11の原発性肺癌に対する後期第II相臨床試験. 癌と化学療法, 18: 1013-1019, 1991.
- 7) 竹内正七, 野田起一郎, 薬師寺道明, 他: 子宮頸癌および卵巣癌に対する CPT-11の後期第II相臨床試験. 癌と化学療法, 18: 1681-1689, 1991.
- 8) Ohno, R., Ohta, K., et al.: An early phase II study of CPT-11: a new derivative of camptothecin, for the treatment of leukemia and lymphoma. J. Clin. Oncol., 8: 1907-1912, 1990.
- 9) 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 21(5): 929-942, 1986.
- 10) 石原和之, 池田重雄, 他: 皮膚悪性腫瘍における固形癌薬物療法効果判定基準. Oncologia., 20(4): 44-53, 1987.
- 11) 古江尚, 原義雄, 他: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準. J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 21(5): 943-953, 1986.
- 12) 池田重雄, 清原祥夫: 皮膚の癌. 20. 山村雄一, 杉村隆, 第一刷. メジカルレビュー社, 東京, 1988. 39-43.
- 13) 石原和之: 癌治療学(下)Cancer Therapy Manual, 47巻, 遠藤武男, 1989年増刊号, 日本臨牀社, 大阪, 1989, 304-309.
- 14) Stein Gundersen: Dacarbazine, Vindesine, and Cisplatin Combination in Advanced Malignant Melanoma: A Phase II Study. Cancer Treatment Report, 71 (11): 997-999, 1987.
- 15) 福岡正博, 根来俊一, 仁井谷久暢, 他: 原発性肺癌に対する CPT-11週1回投与の臨床第I相試験. 癌と化学療法, 17: 993-997, 1990.