

卵巣癌に対する EP 療法の基礎的検討 —低濃度 Etoposide 持続投与時における CDDP 至適投与時期について—

久留米大学医学部産科婦人科学教室

*東大阪市立中央病院産婦人科

**兵庫県立西宮病院産婦人科

***奈良県立三室病院産婦人科

村上 文洋 清塚 康彦 西村 治夫 今村 和夫
薬師寺道明 野田 恒夫* 安達 進* 伊藤 公彦**
田守 陳哉** 新谷 雅史***

Etoposide/Cis-platinum (CDDP) Combined Chemotherapy for Ovarian Cancer: Evaluation of Optimum Schedule for CDDP Administration in Chronic Continuous Exposure of Ovarian Cancer Cells to Low-Dose Etoposide *in vitro*

Fumihiko MURAKAMI, Yasuhiko KIYOZUKA, Haruo NISHIMURA,
Kazuo IMAMURA, Michiaki YAKUSHIJI, Tsuneo NODA*,
Susumu ADACHI*, Kimihiko ITO**, Nobuya TAMORI**
and Masafumi SHINTANI***

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume

**Department of Obstetrics and Gynecology, Higashi Osaka Central Hospital, Osaka*

***Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Hyogo*

****Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Prefectural Mimuro Hospital, Nara*

概要 化学療法後の再発卵巣癌症例に対する Etoposide 及び Cis-platinum (CDDP) 併用 (EP) 療法、とくに低濃度 Etoposide 持続投与時の CDDP 至適投与時期を検討する目的で、臨床での薬理動態をもとに、卵巣癌株細胞 (SHIN-3)¹⁾を用い *in vitro* での抗腫瘍効果達成効率を検討した。

1) Etoposide の経口投与時の血中濃度の変化を HPLC 法で測定した結果、25mg×2/day の投与条件で、ほぼ1 μ g/ml の血中濃度を維持し得た。

2) Etoposide 及び CDDP それぞれ単剤での SHIN-3細胞に対する time/dose response の検討では、72時間持続暴露条件下で、CDDP の IC₅₀は8.0 μ g/ml、Etoposide は114時間後、3.0 μ g/ml であつた。

3) Etoposide (1 μ g/ml) の持続暴露条件下における細胞周期解析では、100時間後に、最大の G₂/M 期 arrest 効果が観察された。

4) SHIN-3細胞に対し、CDDP の一定時間暴露後の殺細胞効果発現までに要する時間を検討したところ、24時間以降では時間依存性に殺細胞数が増加することを確認した。

5) Etoposide (1 μ g/ml) の6日間持続暴露下での CDDP の投与時期の違いによる抗腫瘍効果を CDDP 単独同一時期投与群に対する抑制率で評価したところ、Etoposide を先行投与した群において、最大の抑制効果を示した。

以上より、卵巣癌に対し、低濃度 Etoposide 持続投与下による EP 療法を施行する場合、Etoposide を先行投与した後、CDDP を投与することにより、最も効果的に抗腫瘍効果が発現される可能性があることを *in vitro* で証明した。

Synopsis Combined chemotherapy with etoposide and cis-platinum (CDDP) is considered a second line regimen for refractory cases of ovarian cancer. In addition to the time-dependent cytotoxic kinetics of etoposide, much attention has been paid to low-dose continuous administration of etoposide. In this study, ovarian cancer cells (SHIN-3) were continuously exposed to low-dose etoposide *in vitro* to determine the optimum schedule for CDDP administration.

Etoposide concentrations of 1~3 μ g/ml were used; per os administration of etoposide at 25mg \times 2/day has been shown to produce a continuous plasma concentration of etoposide of around 1 μ g/ml. The results were as follows: 1) The IC₅₀ of CDDP after 72 hours of exposure was 8.0 μ g/ml and that of etoposide after 114 hours was 3.0 μ g/ml. 2) After 100 hours of exposure to 1 μ g/ml of etoposide, cell cyclic phase analysis showed cells predominantly in G₂/M phase arrest. 3) After 24-hour administration of CDDP, it was more than 24 hours before a cytotoxic effect was observed. 4) During continuous exposure of SHIN-3 to etoposide (1 μ g/ml) for 6 days, CDDP was added on the 1st, 3rd, and 5th days. The largest ratio of growth inhibition with combined treatment to that with CDDP alone was attained on the 5th day.

We conclude that, in combination regimens using low-dose continuous etoposide, CDDP should be added after etoposide administration is begun.

Key words: Etoposide • Chemotherapy • Combination of etoposide/cis-platinum (CDDP) • Ovarian cancer

緒 言

卵巣癌に対する寛解導入化学療法としての Cis-platinum (CDDP)・Adriamycin・Cyclophosphamide (CAP)療法は、約10年に及ぶ検討から、他の併用療法に比して臨床成績は高い評価を得ている。しかし現在の最大の問題点はCAP療法に抵抗を示す卵巣癌症例やCAP療法後に再発した症例に対する有効な second line chemotherapy が確立されていないことである。

Topoisomerase II inhibitorとしての作用を持つ Etoposide は、CDDP との同時投与下での相乗効果を有することが基礎的に確認され、両者の併用療法 (EP療法) は肺癌症例での有効性が証明されている。一方、Etoposide の投与方法として、daily chronic administration (1 μ g/ml) の概念²⁾³⁾のもとに低濃度持続投与方法が注目を集め、その副作用の軽減と時間依存性を考慮した抗腫瘍効果発現の作用が検討されている。とくに、外来管理における Etoposide 経口持続投与は、単なる維持化学療法以上の成績を示している例が散見される^{4)~7)}ことから、CDDP との併用での寛解導入療法としての効果が期待されはじめている。しかしながら、Etoposide 低濃度持続投与下での CDDP 併用を考慮した場合、CDDP の至適投与時期については意見の分かれるところである。

今回、我々は、CDDP に対して自然耐性能を有する卵巣腺癌株細胞を用い、臨床における Etoposide 投与時の薬理動態をもとに *in vitro* で

の抗腫瘍効果に関する再構成実験を行った。とくに、Etoposide 低濃度持続暴露環境下での CDDP 至適投与時期を検討し、若干の成績を得たので報告する。

実験材料及び方法

1. Etoposide 血中濃度の測定

Etoposide の経口投与 (25mg/day \cdot 50mg/day \cdot 25mg \times 2/day) を行った婦人科悪性腫瘍症例、各々10例につき、投与前、1、2、4、8、12、24時間後の血清中 Etoposide 濃度を HPLC 法にて測定した。

2. SHIN-3細胞への Etoposide 及び CDDP 単独投与による抗腫瘍効果の検討

実験には、CDDP 自然耐性能を有する卵巣漿液性嚢胞腺癌株 (SHIN-3) を使用した (図1)。細胞は10%Fetal calf serum (FCS) 加 Dalbeco's

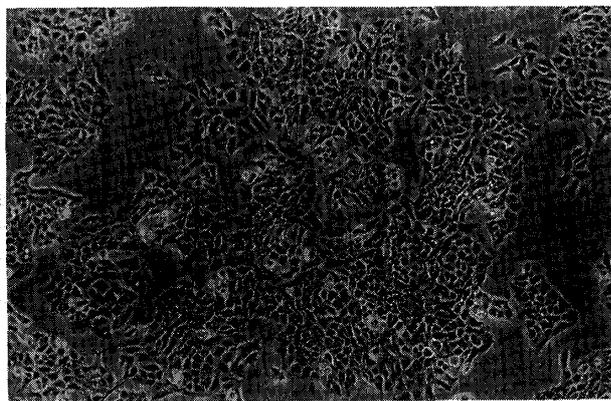


図1 SHIN-3細胞の位相差顕微鏡写真 (×200)

minimum essential medium (DMEM, ニッスイ) を用い、37°C, 5%CO₂ incubator 内で維持継代された対数増殖期細胞を使用した。薬剤添加後の生細胞数は MTT assay で判定した。すなわち、96穴 microplate に細胞を分散後 ($5 \times 10^3 \sim 10^4$ 個/well), 目的とする薬剤濃度・暴露時間での添加実験を行い、実験終了4時間前に MTT 試薬 (5mg/ml, PBS: Sigma 社) を $13 \mu\text{l}/\text{well}$ ずつ加えた。培養上清を吸引除去後、dimethyl sulfoxide (DMSO) を $150 \mu\text{l}/\text{well}$ ずつ添加し、plate mixer で2分間混和した。形成された formazan 溶液の吸光度 (577nm) を microplate reader で測定した。測定値は8個の well の平均値として求め、抗腫瘍効果の判定は薬剤無添加 control 群に対する %inhibition として評価した。

まず、96穴 microplate に 5×10^3 個/well の細胞を分散し、Etoposide を $0.1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$, CDDP を $0.1 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで段階希釈し添加した。培養開始後、約24時間おきに MTT assay による生細胞数判定を行い、両薬剤の dose/time response curve を作製した。

3. Etoposide ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 持続添加時の cell cyclic phase fraction の変動の検討

25cm² culture flask に分散された SHIN-3 細胞 (7×10^3 個/bottle) に Etoposide ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 含有10%FCS 加 DMEM を添加し培養した。培養開始120時間後まで、24時間おきに、0.125% Trypsin-0.012% EDTA (PBS) 溶液で細胞分散し、回収した剝離細胞を propidium iodide で染色、flow cytometer で細胞周期解析を行った。

4. 低濃度 Etoposide 持続暴露時の CDDP 至適投与時期の決定

(1) CDDP 投与時期の違いによる抗腫瘍効果の薬剤無添加 control 群に対する比較

96穴 microplate に細胞分散後、それぞれ以下の群を設定し、薬剤添加実験終了後 MTT assay を行った。control 群との %inhibition による抗腫瘍効果を算定した。

- ① 薬剤無添加 control 群
- ② Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間添加群
- ③ Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間+培養開始

1日目のみ CDDP 添加群

④ Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間+培養開始
3日目のみ CDDP 添加群

⑤ Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間+培養開始
5日目のみ CDDP 添加群

CDDP 添加時濃度は、4, 10, 20, $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ の4種類を設定し、実験を行った。

(2) CDDP 添加後の抗腫瘍効果発現に要する時間の検討

CDDP 4, 10, $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ の各々の濃度に対し、以下の群を設定し、同様に MTT assay による生細胞数判定を行った。control 群に対する %inhibition より、CDDP 添加後の抗腫瘍効果発現に要する時間的因子を検討した。

- ① 薬剤無添加 control 群
- ② 培養開始後1日目のみ CDDP 添加群
- ③ 培養開始後3日目のみ CDDP 添加群
- ④ 培養開始後5日目のみ CDDP 添加群
- (3) CDDP 単独投与群に対する EP 併用群の抑制率の評価

96穴 microplate に細胞分散後、それぞれ I-I', II-II', III-III' 群を設定し、以下に示す判定式から最も効率的な抑制を表現する群を測定した。

- ① 薬剤無添加 control 群
- ② Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間添加群
- ③ I 群: Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間+培養開始1日目のみ CDDP 添加群
- ④ I' 群: 培養開始1日目のみ CDDP 添加群
- ⑤ II 群: Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間+培養開始3日目のみ CDDP 添加群
- ⑥ II' 群: 培養開始3日目のみ CDDP 添加群
- ⑦ III 群: Etoposide 単独 ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) 6日間+培養開始5日目のみ CDDP 添加群
- ⑧ III' 群: 培養開始5日目のみ CDDP 添加群

抑制率 (%) = $\{(\text{control 群に対する CDDP 単独投与群の抗腫瘍効果} - \text{control 群に対する EP 併用投与群の抗腫瘍効果}) / \text{control 群に対する CDDP 単独投与群の抗腫瘍効果}\} \times 100$

CDDP 添加濃度は4, 10, $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ の3種類を設定し暴露実験を行った。

結 果

1. Etoposide 血中濃度の測定

Etoposide 内服後、約2時間で最高血中濃度は達成され、25mg/day から50mg/day と濃度依存性に上昇する傾向を示した。50mg/day 投与条件下では、25mg×2/day 投与条件のほうが、1 μ g/ml 以上の血中濃度を長時間維持し、日内変動幅は1 μ g/ml 前後であった(図2)。

2. SHIN-3細胞への Etoposide 及び CDDP 単独投与による抗腫瘍効果の検討

SHIN-3細胞に対する CDDP の増殖抑制曲線の評価では、peak plasma concentration (PPC) 以下の濃度において、濃度及び時間依存性の増殖抑制が観察された。72時間持続暴露条件下での50%抑制率(IC₅₀: inhibition concentration)は

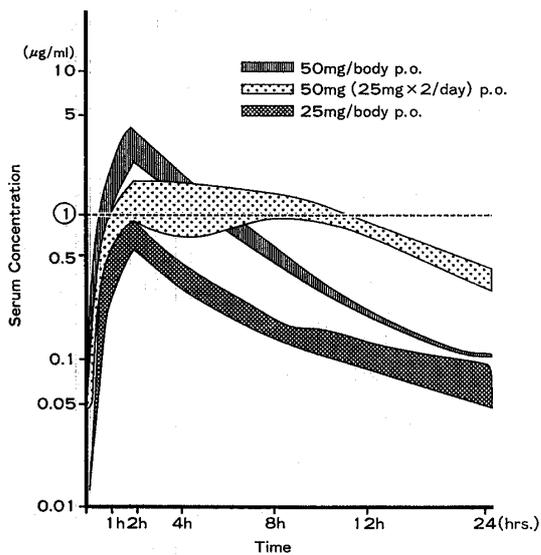


図2 Etoposide 経口投与時の血漿濃度の変化

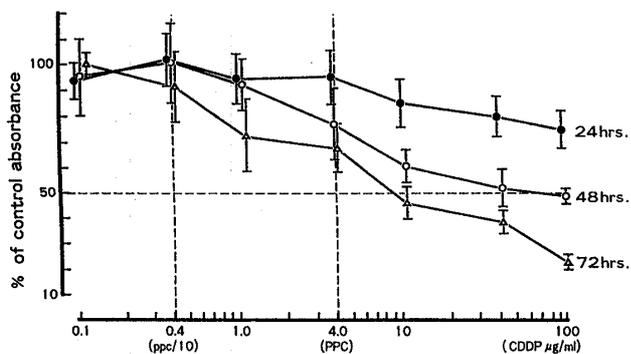


図3 SHIN-3細胞に対する CDDP の濃度及び時間依存性の増殖抑制曲線

8.0 μ g/ml であつた(図3)。Etoposide における同様の検討では、PPC(30 μ g/ml)以下で、17~87時間までの抗腫瘍効果は著明ではなかつたが、114時間以上の持続暴露条件では0.01PPC という低濃度でも IC₅₀を達成可能であつた(図4)。

3. Etoposide (1 μ g/ml) 持続添加時の cell cyclic phase fraction の変動の検討

約100時間以上の持続暴露において、G₀/G₁期及びS期 fraction の減少、また G₂/M 期 fraction の増加を確認した(図5)。

4. 低濃度 Etoposide 持続暴露時の CDDP 至適投与時期の決定

(1) CDDP 投与時期の違いによる抗腫瘍効果の薬剤無添加 control 群に対する比較

CDDP4及び40 μ g/ml では、CDDP 投与時期の違いによる各群間に有意差はなく、CDDP10及び20 μ g/ml 投与条件では CDDP を培養開始1日目に投与した I 群での抗腫瘍効果が最大となつた(図6)。

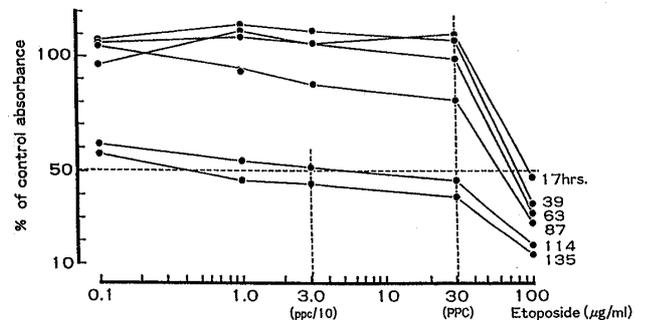


図4 SHIN-3細胞に対する Etoposide の濃度及び時間依存性の増殖抑制曲線

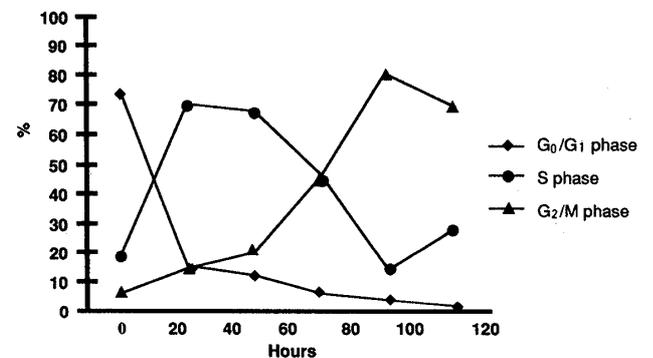


図5 Etoposide (1 μ g/ml) 持続添加時の細胞周期の変化

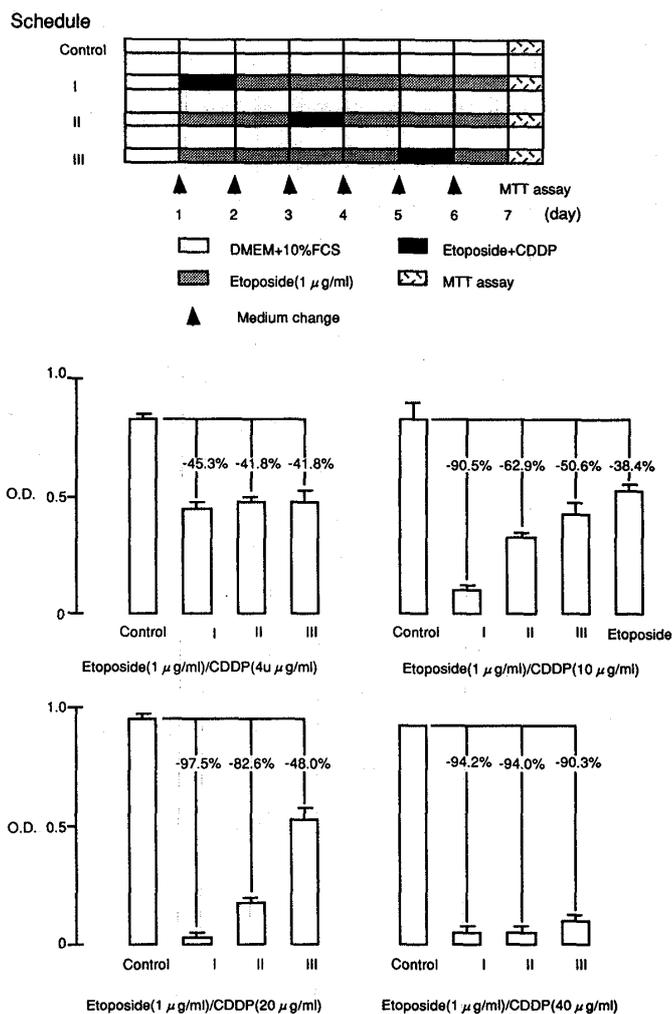


図6 低濃度 Etoposide 持続暴露時の濃度別 CDDP 投与時期の違いによる抗腫瘍効果の比較

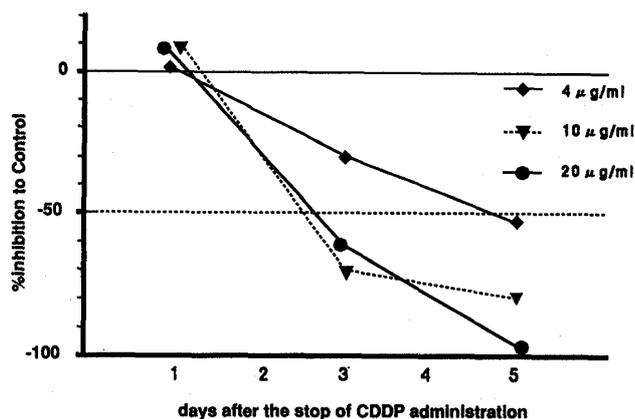


図7 CDDP 添加後の抗腫瘍効果発現までに要する時間の検討

(2) CDDP 添加後の抗腫瘍効果発現に要する時間の検討

CDDP による殺細胞効果は、添加した CDDP の濃度にかかわらず、CDDP 添加後24時間以上で時間依存性に発現される傾向を示した (図7)。

(3) CDDP 単独投与群に対する EP 併用群の抑制率の評価

薬剤無添加 control 群に対する増殖抑制の絶対値は CDDP 添加各濃度で、I-I'群が最大となる (図8)。しかし、方法で述べたその抑制効率の面から考案した抑制率の評価では、CDDP 添加各濃度に対し、III群における抑制率が最大となつた。また、CDDP の濃度別評価では CDDP 4µg/ml 添加時に各群間の差が最も大となつた (図9)。

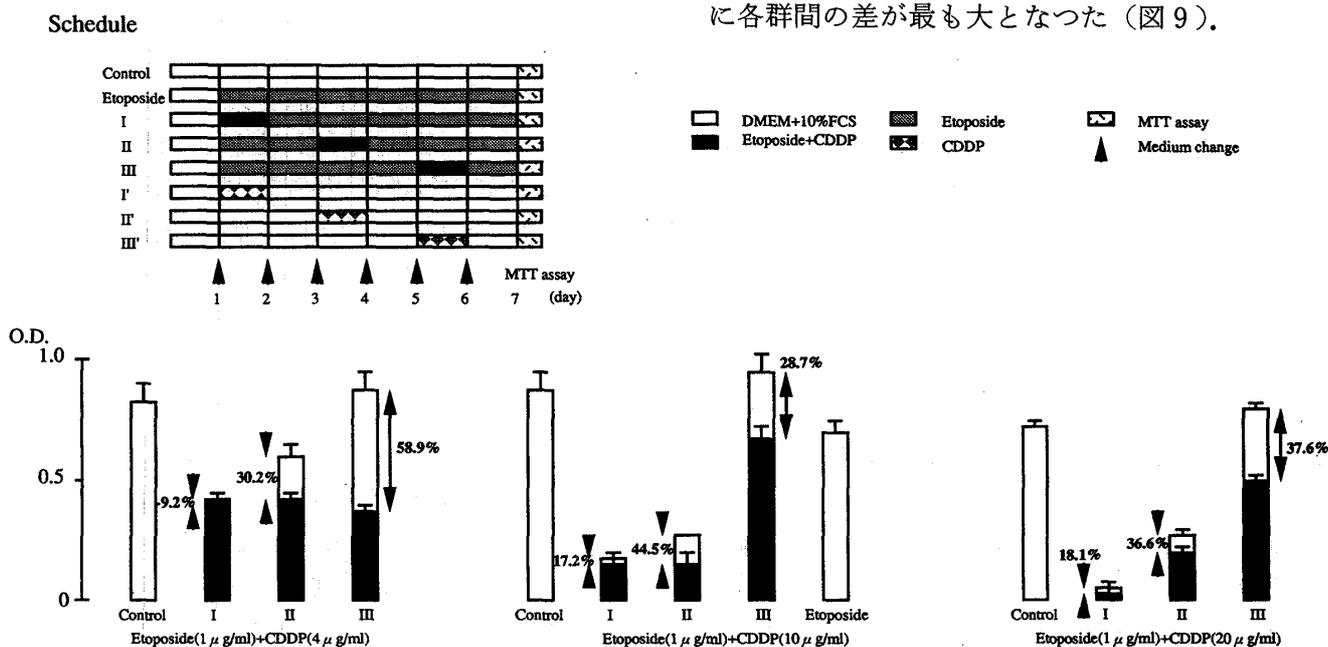


図8 CDDP 単独投与群と Etoposide/CDDP 併用群との抗腫瘍効果の比較

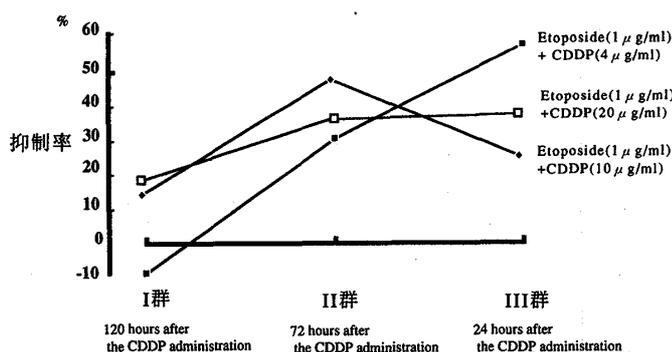


図9 CDDP単独投与群に対するEtoposide/CDDP併用投与群の抑制率

考 察

EtoposideはマウスP388白血病株⁸⁾¹⁰⁾, B16メラノーマ等⁹⁾の実験動物腫瘍で優れた抗腫瘍効果を示したのに端を発し, 主に肺癌領域での臨床成績^{11)~15)}が着目される。婦人科領域では卵巣癌におけるEtoposide単剤投与による臨床成績は期待されたほどではなく, CDDPとの併用で, 主として先行化学療法後のrefractory caseに対するsecond line combinationとしての効果が検討されている。

Etoposideは細胞内topoisomerase II inhibitorとして, DNA合成阻害・DNA鎖切断といった機序から抗腫瘍効果を発現する¹⁶⁾¹⁷⁾とされる。この結合は可逆的であるため, Etoposideが細胞から消失すると, その効果は低下することが知られている。したがって, 一時的にEtoposideの血中濃度を上昇させることを目標とした投与方法では効果的な抗腫瘍効果達成には不十分と考えられる。現在ではEtoposideの時間依存性の作用が注目され, 特に肺小細胞癌で提唱されたdaily chronic administration (1μg/ml)の概念²⁾³⁾のもとに臨床成績が集積されつつある。今回, Etoposideの経口持続投与を基本としたCDDP併用(EP)療法を, 卵巣癌の寛解強化療法として使用するscheduleの有効性を検討する目的でin vitroでの再構成実験をデザインした。

Etoposide経口投与における臨床での検討では, 25mg×2/dayの分割投与で概ね1μg/mlの濃度が投与期間中維持されることが確認された。血中濃度でのある程度の変動幅が観察されたのは,

吸収過程でのbioavailability¹⁸⁾¹⁹⁾が存在するためと考えられた。

実験に使用した卵巣癌株細胞(SHIN-3)はCDDPに対する72時間持続暴露時のIC₅₀(8.0μg/ml)より考慮し, 十分な自然耐性能を有しており, 卵巣癌の耐性能症例を再現するモデルとして選択された。

このSHIN-3細胞に対するEtoposide単剤での抗腫瘍効果の検討では, PPCをはるかに越える高濃度領域での濃度依存性効果は観察されたが, PPC以下の低濃度領域では抗腫瘍効果の主体は時間依存性であることが明らかとなった。とくに114時間以上の持続暴露条件下での効果が著明であり, 臨床での投与方法を考慮した場合, 低濃度であつても最低5日間以上の維持を行えば十分な抗腫瘍効果を達成できる可能性が示された。また, 低濃度Etoposide持続暴露下での生物学的作用の有無を検討する目的でflow cytometerによる解析を行つたところ, 効果発現に必要な時間帯でのG₂/M期arrest作用の存在することが認められ, 細胞周期同調作用による抗腫瘍効果発現機序の存在が推測された。

低濃度Etoposide持続投与条件下でのCDDP併用による抗腫瘍効果を検討したが, 実験4の結果によれば, CDDP10及び20μg/mlの24時間暴露条件ではEtoposide投与と同時にCDDP投与を開始したI群から順に薬剤無添加control群に対する抗腫瘍効果の絶対値が大となつた。しかしながら, このデザインにおけるI, II, III群間ではCDDP暴露後の経過時間を同一に設定していないため, 抑制の絶対値は, 単純に抗腫瘍効果を表現しないと判定された。CDDPに一定時間暴露された後, 細胞が死細胞として測定されるためにある程度の時間を必要とする可能性を検討する目的で行つた実験では, CDDP4, 10, 20μg/mlの24時間暴露後, さらに24時間以上を経て抗腫瘍効果としての死細胞が観察され始め, 時間依存性に死細胞数が増加することが観察された。すなわち, 投与時期の異なる2薬剤のin vitroにおける抗腫瘍効果を検討する場合, 単に薬剤無添加control群に対する抑制率を評価するだけでは, 使用した

薬剤の効果発現までに必要な時間の差を control することができないと考えられた。

以上を考慮し、前述の I, II, III群に対し、CDDP 暴露条件を同一に設定した CDDP 単独投与群 (I, II, III) を設定し追加実験を行った。さらに、抗腫瘍効果の検討では、薬剤無添加 control 群に対する絶対値によらず、CDDP 単独投与群と EP 併用群との差が、CDDP 単独投与群に対し、最大の減少率を示す群が最も効果的な投与条件を達成したと仮定し、実験方法に述べた式に従い判定した。結果、抑制率は I 群から III 群へと順次に大となり、とくに、CDDP 添加最小濃度である $4\mu\text{g}/\text{ml}$ の条件下でその差は最大 (58.9%) となった。

以上より、卵巣癌の CDDP 耐性能症例に対する低濃度 Etoposide 持続投与による化学療法を基本とする EP 療法においては、Etoposide 投与を先行した後、CDDP を投与することにより最も効率的な抗腫瘍効果を期待できることが推察された。一方、Etoposide をどの程度の濃度に設定されるべきかは、さらに検討を要するところである。仮に Etoposide を $1\mu\text{g}/\text{ml}$ に濃度設定した場合、SHIN-3細胞に対する単剤での時間依存性効果が114時間以上で大となること、また、細胞周期同調効果に関しては、100時間の継続培養により G_2/M 期 arrest 効果が最大となることも考慮すると Etoposide を先行投与する意義が存在すると考えられる。

臨床での使用を考慮した場合、Etoposide の長時間持続投与方法としては、今回試みた経口投与方法のほかに、持続静注法も考慮される。血中における的確な濃度 control という意味合では静注法が最も適することは明らかであるが、その持続時間の問題から患者の Quality of life を無視した投与方法であるとも考えられる。bioavailability による濃度設定の不確実性という問題があるものの、経口投与の最大の利点は入院管理による hospitality を要しないという点にある。また、維持化学療法を目的とした Etoposide 単剤による長期経口投与を実施した臨床成績では、投与期間が2週間であれば、grade 1以上の副作用は観察されないとの報告が多い。さらに、今回の検討では、肺癌

における Slevin et al.³⁾の成績をもとに、Etoposide 濃度を $1\mu\text{g}/\text{ml}$ に設定する再構成実験を試みたが、時間依存性を考慮した場合、Etoposide はさらに低濃度であつても SHIN-3細胞に対する抗腫瘍効果を達成できる可能性が示された。したがって、経口投与で維持できる血中濃度変化幅内であれば寛解強化療法の一助として十分評価可能であると考えられた。

Etoposide と CDDP の併用化学療法に関して、両薬剤の投与順の違いにより抗腫瘍効果は、マウス Lewis 肺癌を用いた内田ら²⁰⁾や、我々と同様に SHIN-3細胞を用いた清水²¹⁾によりすでに報告されている。内田らは両薬剤の投与順によらず同様の抗腫瘍効果を発現したとし、また、清水は Etoposide 先行投与後の CDDP 投与条件で効果増強を報告している。その機序についての検討では、Etoposide が methotrexate の細胞内取り込みを増強させたとする Yalowich et al.²²⁾の報告をもとに細胞内 CDDP 量を検討しているが、両剤の投与順による違いは確認されなかつたとしている。我々も、細胞内 CDDP 取り込み量を原子吸光法で測定した結果、CDDP 単独投与群に対し EP 併用群での CDDP 取り込み量上昇を確認したが、Etoposide 持続暴露条件下での CDDP の投与時期の違いによる取り込み量の差の有無については解決をみていない。

実験に用いた SHIN-3細胞が CDDP 耐性能を有することを考慮すると、CDDP の DNA 障害に対する repair 機構を十分保持していることが推測される。すなわち、DNA repair の発現される以前に Topoisomerase II を十分 block することで殺細胞効果が発現される可能性が示唆されるものの、詳細については今後の検討を要する。

また、実際の臨床での Etoposide 長期投与を基本とした schedule を考慮すると、治療開始時に CDDP を使用した場合、白血球減少症を主体とする副作用発現までの時間的制限から、Etoposide の長時間持続投与を中断せざるを得なくなる可能性があり、やはり、Etoposide を先行させることに優位性があると思われる。また、連日分割投与を主体にすれば、副作用発現が予測される時点での

Etoposide 投与を中断することも可能であり，副作用の control という意味合でも長期持続投与法に利点があると考えられる。

化学療法後の refractory case に対する抗癌剤の combination を考慮した場合，DNA targeting によらない薬剤を組み込むことでDNA repair 以降の細胞増殖抑制機構を障害できる可能性があると思われるが，今後の臨床成績の集積を待ちたい。

Etoposide 及び CDDP 製剤を御供与下された日本化薬(株)，ならび研究上での御教示をいただいた日本化薬総合研究所，西川清広博士に深謝いたします。

文 献

1. 清塚康彦. CA125, TPA 産生能を有するヒト卵巣癌培養株の樹立及び腫瘍マーカー産生機序の解析. 奈良医学雑誌 1987; 38: 459-479
2. Hainsworth JD, Johnson DH, Frazier SR, Greco FA. Chronic daily administration of oral etoposide. A phase I trial. J Clin Oncol 1989; 7: 396-401
3. Slevin ML, Clark PI, Joel SP, Malik S, Osborne RJ, Gregory WM, Lowe DG, Reznik RH, Wrigley PFM. A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of Etoposide in Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 1333-1340
4. 涌坂俊明, 曾 宗仁. Etoposide 内服が著効を示した再発卵巣癌の一症例. 癌と化療 1988; 15: 1795-1798
5. 竹田 省, 高田真一, 小島俊行, 木下勝之, 坂元正一. 進行卵巣癌に対する Etoposide 内服治療の効果について. 日癌治 1990; 25: 2562-2566
6. 上田 浩, 南野英隆, 生川伸二, 林 道治, 加藤敬也, 田内園彦. 婦人科悪性腫瘍に対する経口エトポシド維持療法について. 産婦治療 1991; 62: 227-231
7. 小原満雄, 遠藤 究, 南雲秀紀, 井上 浩. 婦人科進行癌患者に対する Etoposide 少量長期経口投与の臨床的検討. 日癌治 1992; 27: 1057-1061
8. 西川清広, 草間香里, 浴本久雄, 高橋克俊. Etoposide と他抗癌剤との併用効果の基礎的検討. 癌と化療 1989; 16: 3739-3745
9. Rose WC, Trader MW, Laster WR Jr, Schabel FM Jr. Chronochemotherapy of L1210 leukemic mice with cytosine arabinoside or cyclophosphamide. Cancer Treat Rep 1978; 63: 1337-1349
10. Mable JA, Little AD. Therapeutic synergism in murine tumors for combination of cis-diaminedichloroplatinum with VP 16-213 or BCNU. Proc Am Assoc Cancer Res and Am Assoc Clin Oncol 1979; 20: 230
11. 本田亮一, 西脇 裕, 日野光紀, 林辺 晃, 矢野平一, 北谷知己, 松山智治. 肺小細胞癌に対する Cisplatin, Etoposide 併用療法の経験. 癌と化療 1986; 13: 2965-2969
12. 藪田育男, 山崎雅祐, 澤井伸之, 土肥直文, 松村典彦, 上田一也, 北岡壮一, 紀川伊克, 大塚文明, 紀川弥衛. 肺小細胞癌の化学療法維持管理例. 基礎と臨床 1991; 25: 2336-2340
13. Cavalli F. VP16-213 (Etoposide). A critical review of its activity. Cancer Chemother Pharmacol 1982; 7: 81-85
14. Tucker RD, Ferguson A, Van Wyk C, Sealy R, Hewitson R, Levin W. Chemotherapy of small cell carcinoma of lung with VP-16-213. Cancer 1978; 41: 1710-1714
15. 木村禧代二, 仁井谷久暢. NK171 第二相試験. 癌と化療 1985; 12: 2011-2017
16. Grieder A, Maurer R, Stahelin H. Effect of epipodophyllotoxin derivative (VP 16-213) on macromolecular synthesis and mitosis in mammary carcinoma cells in vitro. Cancer Res 1974; 34: 1788-1793
17. Loike JD, Horwitz SB. Effect of VP 16-213 on the intracellular degradation of DNA in HeLa cells. Biochem 1976; 15: 5443-5448
18. Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Johnston A, Wrigley PFM. The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide. Cancer Chemother Pharmacol 1986; 16: 178-181
19. Clark PI, Joel SP, Slevin ML. A pharmacokinetic hypothesis for the clinical efficacy of etoposide in small cell lung cancer. Proceeding of ASCO, 1989, May, San Francisco
20. 内田智子, 岡本一也, 西川清広, 高橋克俊. マウス Lewis 肺癌に対する etoposide と cisplatin または cyclophosphamide との併用療法. 癌と化療 1986; 13: 75-79
21. 清水 廣. 卵巣癌における Cisplatin-Etoposide 併用療法の基礎的検討. Oncology and Chemotherapy 1991; 7: 135-138
22. Yalowich JC, Fry DW, Goldman ID. Teniposide (VM-26)- and Etoposide (VP-16-213)-induced augmentation of methotrexate transport and polyglutamylolation in Ehrlich Ascites. Cancer Res 1982; 42: 3648-3653
(No. 7306 平4・11・13受付)