

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

久留米大学医学部産婦人科

杉山 徹 西田 敬 片岡 明生
今石 清久 駒井 幹 牛嶋 公生
蓮尾 泰之 大蔵 尚文 薬師寺道明

Combination of Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) and Cisplatin as a New Regimen for Patients with Advanced Ovarian Cancer

Toru SUGIYAMA, Takashi NISHIDA, Akio KATAOKA, Kiyohisa IMAISHI,
Kan KOMAI, Kimio USHIJIMA, Yasuyuki HASUO,
Naofumi OOKURA and Michiaki YAKUSHIJI

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

概要 塩酸イリノテカン (CPT-11) は、生体内のカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 SN-38 として、I 型トポイソメラーゼを阻害することで抗腫瘍効果を発揮し、再発卵巣癌に奏効することが報告されている。そこで、前化学療法を有する再発癌15例と初回化学療法例として明細胞癌の術後補助化学療法の4例、転移性卵巣癌の3例を対象として CPT-11 とシスプラチン (CDDP) の併用療法を施行し、その抗腫瘍効果と副作用に関して検討した。投与方法としては、CDDP を day 1 に、CPT-11 を day 1, 8, 15 に3回投与した。投与量は CDDP, CPT-11 ともに 50mg/m² ないし、60mg/m² とした。全例で副作用を、また、測定可能病変を有する再発癌12例で抗腫瘍効果を検討した。(1) dose limiting factor (DLF) は好中球数減少で、投与後18~19日目に nadir となり、Grade 3 以上が60%以上に出現したが、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) の短期使用にて回復した。再発癌では、CDDP, CPT-11 の投与量60mg/m² が50mg/m² より Grade 3 以上の頻度、および CPT-11 投与のスキップ率が高かった。(2) 血小板数減少は軽微であった。(3) Grade 3 以上の下痢は再発癌で3.2%、転移性癌で7.7%のコースに観察された。(4) 抗腫瘍効果は再発癌12例で評価でき、CR 2例、PR 3例、NC 6例、PD 1例で、奏効率は41.7%であった。(5) 効果は1~2コースで出現し、組織型では、漿液性が2例、粘液性、明細胞性、類内膜性に1例ずつみられた。以上、CPT-11 と CDDP の併用療法は、CPT-11 : 50~60mg/m² (day 1, 8, 15) + CDDP : 50~60mg/m² (day 1) で副作用は G-CSF の短期投与で救済できる範囲であり、卵巣癌治療に有効であることが示唆された。

Synopsis It has been reported that the antitumor effect of CPT-11 is manifested through the inhibition of topoisomerase I by SN-38 which is an active metabolite of CPT-11 produced by intracellular carboxylesterase, and that CPT-11 is effective against recurrent ovarian carcinoma. We investigated the antitumor effect and adverse reactions in the combined therapy with CPT-11 and CDDP in 15 patients with prior chemotherapy for recurrent carcinoma, and in 7 patients without prior chemotherapy, consisting of 4 patients with postoperative adjuvant chemotherapy for clear cell carcinoma and 3 patients with metastatic ovarian carcinoma. CDDP was administered on day 1 and CPT-11 was administered three times on days 1, 8 and 15. The dose of both CDDP and CPT-11 was 50mg/m² or 60mg/m². Adverse reactions were investigated in all patients and the antitumor effect was assessed in 12 patients with recurrent carcinoma who had measurable lesions. (1) The DLF was neutropenia. The neutrophil count nadir occurred on day 18 or 19. Grade 3 or 4 adverse reactions were observed in 60% or more of the patients, but they disappeared following short term

administration of G-CSF. In patients with recurrent carcinoma given CDDP and CPT-11 at 60mg/m², the incidence of grade 3 or 4 adverse reactions and number of occasions on which CPT-11 administration had to be postponed were higher than those in patients given 50mg/m². (2) Mild platelet reduction was observed. (3) Grade 3 or 4 diarrhea was observed in 3.2% of patients with recurrent carcinoma and in 7.7% of patients with metastatic ovarian carcinoma. (4) The antitumor effect was evaluated in 12 patients with recurrent carcinoma: CR in 2 patients, PR in 3, NC in 6, and PD in one. The response rate was 41.7%. (5) An antitumor effect was observed in 2 patients with serous carcinoma and in one patient each with mucous carcinoma, clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma. In conclusion, adverse reactions caused by the combination therapy with CPT-11 and CDDP (CPT-11: 50–60mg/m² on days 1, 8 and 15, CDDP: 50–60mg/m² on day 1) can be relieved by short term administration of G-CSF and it is suggested that the combination therapy may be effective in treating ovarian carcinoma.

Key words: Ovarian cancer • CPT-11 • Cisplatin

緒 言

卵巣癌に対してシスプラチン(CDDP)を含む多剤併用療法は60～80%に奏効することが知られている¹⁾²⁾。しかし、残念ながらこの奏効期間は多くの場合、一時的なものにとどまり、腫瘍組織の薬剤耐性の獲得が大きな問題として浮上してきている。したがって、進行卵巣癌症例の救命率は依然として、30%にも満たないのが現状である³⁾。薬剤耐性に克服のために、dose intensityの強化やdrug delivery system (DDS)の改良など、さまざまな工夫がなされているが、それにも増して、新しい有効な抗癌剤の出現も切望されている。

塩酸イリノテカン(CPT-11)は、中国原産の植物“喜樹”などに含有される植物性アルカロイドの一種であるカンプトテシンの半合成誘導体である⁴⁾。CPT-11は、生体内のカルボキシルエステラーゼにより加水分解され、活性代謝物SN-38としてDNAの複製、転写に必要なI型トポイソメラーゼを阻害することで抗腫瘍活性を発揮する⁵⁾。卵巣癌⁶⁾、子宮頸癌⁶⁾以外に肺小細胞癌⁷⁾、肺非小細胞癌⁸⁾、大腸癌⁹⁾、悪性リンパ腫¹⁰⁾などで奏効することが報告されている。

本研究では、CPT-11とCDDPの併用療法の有用性と安全性を、前化学療法を有する再発癌と初回化学療法である原発性癌、転移性癌を対象として検討した。

対象と方法

対象

1994年5月より1995年4月の期間に再発および

second-look operation (SLO) 陽性にて治療開始された前化学療法を有する15例と初回化学療法例として明細胞癌の術後補助化学療法の4例、転移性卵巣癌の3例を対象とした。新しいregimenであるため、以下の条件を設定し対象を選択した。

1) Performance status (PS) (the Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) が0～2の症例、2) 適切な骨髄機能が保たれている症例(白血球数>4,000/mm³、血小板数>100,000/mm³、ヘモグロビン>9g/dl)、3) 適切な肝腎機能を有している症例 (GOT, GPT<2× upper limit of normal value, 血清ビリルビン<1.5mg/dl, 血清クレアチニン<1.5mg/dl, クレアチニンクリアランス>60ml/分)、4) その他、主要臓器に合併症を有さない症例、5) informed consentが得られた症例。

方法

CDDPは第1日目に静脈内投与を原則としたが、SLOにてmicroscopic positiveの2例およびpseudomyxomaの1例では腹腔内投与を施行した。CPT-11は第1, 8, 15日目に静脈内投与を行い、これを1コースとして2週間の休薬後2コース以上反復した。初回投与量は、CDDP: 50～60mg/m²、CPT-11: 50～60mg/m²とした。CPT-11は500mlの生理食塩水あるいは5%ブドウ糖に混和後約90分で点滴静注し、次いでCDDPも同様に投与した。血液学的検査は白血球数(好中球数)、血小板数、ヘモグロビンは、随時行った。ただし、第8, 15日目あるいはその前日には必ず行い、白

白血球数 $<2,000/\text{mm}^3$, 好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$, 血小板数 $<70,000/\text{mm}^3$, Grade 2以上の下痢(WHO)のいずれかを認める場合はCPT-11の投与をスキップした。2コース目以降は白血球数 $>3,000/\text{mm}^3$, 好中球数 $>1,500/\text{mm}^3$, 血小板数 $>70,000/\text{mm}^3$ を確認後施行した。また, Grade 3~4の白血球数(好中球数)減少では granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤を使用した。制吐剤として5-HT₃製剤を予防的および治療的に投与した。抗腫瘍効果は測定可能病変を有する再発癌の12例を対象に日本癌治療学会の婦人科がん化学療法直接効果判定基準に従って検討した。副作用の評価は日本癌治療学会の固形がん化学療法効果増強の判定基準によったが, 下痢はECOGのcommon toxicity criteriaに従った。

結 果

1. 症例背景

1) 再発例: 年齢は33~68歳, 平均53.6歳, PSは15例中10例(66.7%)が0とほとんどは良好で, 残り5例中4例が1で, 1例が2であった。臨床進行期はIc期の4例, IIIb期の1例, IIIc期の9例とIV期の1例で, 組織型では漿液性が9例, 明細胞性3例, 粘液性2例, 類内膜性が1例であった。再発部位は12例で画像的に測定可能で, そのうち5例は骨盤内, 3例は腹腔内で, 単径リンパ節2例, 肺と鎖骨下リンパ節がそれぞれ1例ずつ認められた。測定可能病変を有する12例中11例は2 regimen および6コース以上の前治療を有していた。測定可能病変がない3例は1 regimen であるが, 6コースの前治療を有した(表1)。投与コース数は最低2コース以上としたが, 平均3.5 (range: 2~6)であった。

2) 化学療法初回例: 明細胞癌の術後補助化学療法の4例の年齢は, 33, 34, 47, 47歳で, 臨床

表1 症例背景

症例	年齢	臨床進行期	組織型	PS (ECOG)	前治療 regimen (コース数)	前治療からの期間(月)	測定可能病変部位
1	53	IIIc	Serous	0	CAP(4), JP(2), EP(2)	< 1 M	Inguinal node
2	50	IV	Mucinous	0	CAP(10), CBDCA ip(2)	< 1 M	Lung
3	57	Ic	Endometrioid	2	CDDP, MTX, 5-FU	> 6 M	Abdominal cavity
4	45	IIIc	Serous	0	CAP(5), CBDCA ip(2)	> 6 M	Pelvic cavity
5	64	IIIc	Serous	0	EP(6), JP(2)	3 M	Pelvic cavity
6	51	Ic	Clear cell	1	CAP(5), EP(4)	3 M	Subclavicular node
7	43	IIIc	Serous	0	CAP(5), CBDCA(3) EP(2), Taxotere(2)	< 1 M	Pelvic cavity
8	55	IIIc	Serous	0	CAP(5), EP(3)	> 6 M	Pelvic cavity
9	68	IIIc	Mucinous (pseudomyxoma)	0	CAP(2), EP(4)	2 M	Abdominal cavity
10	43	IIIc	Serous	1	CDDP ip(2), EP(3), Radiation(40 Gy), Taxol(4)	< 1 M	Pelvic cavity
11	56	IIIb	Clear cell	1	CEP(5), CBDCA ip(4)	< 1 M	Inguinal node
12	49	IIIc	Serous	1	CEP(6), CAP(5), CBDCA(4), NK611(2)	< 1 M	Abdominal cavity
13	58	IIIc	Serous	0	CEP(6)	< 2 M	—
14	53	Ic	Clear cell	0	CEP(6)	< 2 M	—
15	59	Ic	Serous	0	CEP(6)	< 2 M	—
16	34	Ic	Clear cell	1	—	—	—
17	33	Ic	Clear cell	1	—	—	—
18	47	IIc	Clear cell	1	—	—	—
19	47	Ic	Clear cell	1	—	—	—
20	40	—	Metastatic (colon)	1	—	—	—
21	47	—	Metastatic (gastric body)	2	—	—	—
22	56	—	Metastatic (colon)	2	—	—	—

CAP: cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin; JP: carboplatin, cisplatin; EP: etoposide, cisplatin; CBDCA: carboplatin; MTX: methotrexate; 5-FU: 5-fluorouracil; CEP: cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin

進行期 Ic 期 2 例, IIc 期 1 例, IV 期 1 例, PS は, IV 期の 1 例が 2 で, 他の 3 例は 1 であった. 転移性癌の 3 例の年齢は, 40, 47, 56 歳で, 原発は大腸 2 例, 胃 1 例であった. PS は 1 が 1 例, 2 が 2 例みられた (表 1).

2. 抗腫瘍効果

15 例中 12 例で CT あるいは MRI での直接的抗腫瘍効果の評価を施行し, complete response (CR) 2 例, partial response (PR) 3 例で奏効率 41.7% であった. 残り 7 例中 6 例が no change (NC) で, progressive disease (PD) を 1 例認めた. 奏効例の組織型は漿液性が 2 例, 粘液性, 明細胞性, 類内膜性がそれぞれ 1 例ずつにみられ, 再発部位別には骨盤内, 腹腔内, 肺とリンパ節への再発巣で奏効が認められた. 効果は 1~2 コースで観察され, 明細胞癌の 1 例以外は 9 カ月間以上の奏効期間が得られた. 抗腫瘍効果は投与量に

かかわらず認められた. 症例 1 は病理学的にも CR (pCR) が確認され, 症例 3 では CT 上 PR であるが, aspiration cytology negative であった (表 2). この 5 症例の CA 125 値も症例 1~3 は直接効果と相関して陰性化した. 粘液性の症例 4 では治療前より陰性であるが, 治療により低下した. しかし, 新病変の出現した明細胞癌では PR 中も変動を認めなかった.

3. 副作用

CPT-11: 50mg/m²+CDDP: 50mg/m²と CPT-11: 60mg/m²+CDDP: 60mg/m²に分けて骨髄機能, 下痢について検討した. Dose limiting factor (DLF) は白血球数減少, 特に好中球数減少であった.

1) 再発例: Grade 3 以上の骨髄機能抑制の頻度は 50mg/m²投与と 60mg/m²投与は, ほぼ同一であった (表 3). 白血球数, 好中球数の平均最低値

表 2 奏効例の背景 (再発卵巣癌)

症例	組織型 (分化癌)	再発部位	治療前 コース数	前治療から の期間(月)	奏効期間 (月)	奏効を認め たコース	初回投与量 CPT-11/CDDP (mg/m ²)
1 (IIIc)	Serous (G2)	Inguinal node	CAP(4), JP(2), EP(2)	<1M	PR(15)	2	60/60
2 (IV)	Mucinous (G2)	Lung	CAP(10), CBDCA ip(2)	<1M	PR(12+)	2	50/50
3 (Ic)	Endometrioid (G1)	Abdominal cavity	CDDP, MTX, 5FU	>6M	CR(14)	1	60/60
4 (IIIc)	Serous (G2)	Pelvic cavity	CAP(5), CBDCA ip(2)	>6M	*CR(9)	1	50/50
6 (Ic)	Clear cell	Subclavicular node	CAP(5), EP(4)	3M	PR(1.5)	1	50/50

*Pathological CR

表 3 Salvage regimen としての副作用 (1)

	投与量 CPT-11/CDDP (mg/m ²)	コース数	Grade				≥Grade 3 (%)	≥Grade 4 (%)
			1	2	3	4		
白血球数減少	50/50	24	3	12	8	0	33.3	0
	60/60	31	0	15	14	0	45.2	0
好中球数減少	50/50	23	1	3	14	4	78.3	17.4
	60/60	28	1	6	15	6	75.0	21.4
血小板数減少	50/50	24	1	4	2	0	8.3	0
	60/60	31	3	3	1	0	3.2	0
ヘモグロビン減少	50/50	24	9	10	3	0	12.5	0
	60/60	31	13	7	5	0	16.1	0
下痢	50/50	24	7	2	0	0	0	0
	60/60	31	6	5	1	0	3.2	0

は、60mg/m²投与がやや低く、G-CSFの使用頻度、さらに、CPT-11のスキップ率が高くなった。最低値までの日数は18~19日であったが、コースを重ねるに従い、早期に出現した(表4)。一方、血小板への影響は少なく、Grade 3以上の副作用は投与量50mg/m²で、2コース(8.3%)、60mg/m²投与で1コース(3.2%)に認められたにとどまった。また、下痢も50mg/m²投与で37.5%、60mg/m²投与で39%に認められたが、Grade 3以上は60mg/m²投与の1コースのみであった。無治療あるいは

Loperamide等の通常の止瀉薬で改善した(表3)。

2) 初回投与例：術後補助化学療法4例では、11コースが施行され、Grade 3以上の白血球数減少は、9.1%であったが、好中球数減少は、72.7%にみられた。最低値までの日数は19日目であった。一方、転移性癌4例では、13コースが施行され、Grade 3以上の白血球数減少は、53.8%、好中球数減少は、61.5%にみられた。最低値までの日数は、それぞれ14、18日目であった。下痢は、Grade 3を1コース含み、9コース(69.2%)に出現した(表5)。

表4 Salvage regimenとしての副作用(2)

	投与量 CPT-11/CDDP(mg/m ²)	
	50/50	60/60
症例数	10	11
総コース数	24	31
白血球数(/mm ³)		
平均最低値(分布)	2,363 (1,400~4,100)	2,068 (1,000~3,400)
好中球数(/mm ³)		
平均最低値(分布)	819 (56~1,890)	767 (150~1,612)
平均最低値(FI)(分布)	19 (8~27)	18 (12~23)
G-CSF		
使用コース数(%)	7(29)	16(52)
投与日数(分布)	6.9(3~12)	6.6(2~14)
スキップコース数(%)	4(17)	9(29)

考 察

進行卵巣癌は cytoreductive surgery および CAP, CP 療法を主とした初回治療に奏効するが、多くの症例で再発する^{1)~3)}。再発に対しての second-line chemotherapy は、初回同様、ほとんど CDDP や CBDCA を含む多剤併用療法が施行されている。しかしながら、初回の CDDP への奏効の有無や前治療からの期間などに影響されるが、多くの場合失敗に終わり、本邦での全国22施設での retrospective study でも second-line chemotherapy の有効性はほとんど認められなかった¹⁾。

表5 First-line chemotherapyとしての副作用

I. Optimal surgery 後の Adjuvant chemotherapy として			
骨髄毒性 Grade 3 以上	コース数(%)	最低値(分布)	最低値を示した日(分布)
白血球	1(9.1)	1,300	19
好中球	8(72.7)	732(546~936)	19(15~25)
血小板	0	—	—
下痢	1コース(9%)(Grade 1)		
スキップ	1コース(9%)：15日目		
*対象：clear cell carcinoma 4例, total 11コース			
II. 転移卵巣癌として			
骨髄毒性 Grade 3 以上	コース数(%)	最低値(分布)	最低値を示した日(分布)
白血球	7(53.8)	1,743(1,500~1,900)	14(3~25)
好中球	8(61.5)	536(340~760)	18(9~25)
血小板	0	—	—
下痢	9コース(69.2%)(Grade 1:4, Grade 2:4, Grade 3:1)		
スキップ	2コース(15.4%)：8日目, 15日目		

*対象：大腸癌2例, 胃癌1例

CPT-11単剤の第 I 相臨床試験ではDLFは白血球数減少と下痢とされ、前期第 II 相臨床試験では、子宮頸癌では42.9%、卵巣癌では21.4%の奏効率が報告された¹²⁾。後期第 II 相臨床試験は、この両癌腫に対して、100mg/m²の週1回投与および150mg/m²の2週に1回投与の用法、用量にて施行され、卵巣癌では55例中13例のPR(奏効率: 23.6%)が認められ、単剤としては高い奏効率が認められた。この55例中52例ではCDDPを主とした白金化合物を含む前治療が施行されており、漿液性腺癌に限れば、奏効率は32%で、さらにCDDPに低感受性のムチン性腺癌および明細胞腺癌にも奏効例を認めた。DLFは白血球数減少であり、下痢も先行して行われた肺癌の臨床試験に比し、低頻度であったが、Grade 3~4が19.2%に認められた⁶⁾。このようにCPT-11は卵巣癌に対し、単剤でも有効性が期待されるが臨床的に現時点でのkey drugであるCDDPとの併用療法の検討が必要と考えられた。1991年より当教室を含む全国7施設でCPT-11とCDDPの併用療法としての第 I 相臨床試験が行われ、前治療が3コース以内の症例でのmaximun acceptable dose (MAD)はCPT-11: 60mg/m² (day1, 8, 15), CDDP: 70mg/m² (day1)であり、recommended doseはCPT-11: 60mg/m² (day1, 8, 15), CDDP: 60mg/m² (day1)であった。一方、5コース以上のheavyな前治療を有する症例でのMADはinitial doseであったCPT-11: 50mg/m² (day1, 8, 15)+CDDP: 50mg/m² (day1)であった¹³⁾。

我々は、この結果を参考に、CPT-11とCDDPの併用療法を再発症例を主として、明細胞癌の術後補助化学療法例、さらに、大腸癌、胃癌での第 II 相臨床試験⁹⁾の結果、それぞれ、奏効率が、32.1%、23.3%であったことより、転移性卵巣癌も対象として、検討を進めてきた。併用第 I 相臨床試験結果からは、今回の再発15例中14例では前治療歴よりCPT-11: 50mg/m² (day1, 8, 15), CDDP: 50mg/m² (day1)がMADとなる。しかし、再発癌治療を計画するに際し、これ以上のdose downは適切でないと判断された。そこで併用第 I 相臨床

試験における毒性を詳細に再検討してみると、CPT-11: 50mg/m², CDDP: 50mg/m²の投与量で、白血球数減少はGrade 3以上が6例中4例(66.7%)認められたのに対し、下痢は6例中3例で認められたものの、Grade 3以上は1例(16.7%)であり、また血小板数減少も6例中2例がGrade 1で、Grade 4は1例(16.7%)と少ないことより、G-CSF使用を前提とすることで初回投与量を原則的にCPT-11: 50mg/m², CDDP: 50mg/m²とした。さらに前回化学療法からのwash out期間が2カ月以上あり、骨髓機能が良好と判断された症例ではCPT-11: 60mg/m², CDDP: 60mg/m²とした。一方、化学療法初回例は、recommended dose通りCPT-11: 60mg/m², CDDP: 60mg/m²を投与した。実際に得られた結果は、併用第 I 相臨床試験と同様に白血球数減少特に好中球数減少がDLFで、好中球数減少は60%以上にGrade 3以上がみられ、nadirを呈するのは投与後18~19日目であった。G-CSFの使用頻度は、60mg/m²の方が高いが、ともに短期使用にて救済できた。また、60mg/m²投与では、CPT-11の第8日目あるいは第15日目での投与のスキップ率が高く、結果的にdose-intensityは50mg/m²投与より低下した症例も観察された。一方、血小板数減少は予想通り軽度で、多くは、コース数を重ねるに従って出現した。下痢はGrade 1~2が、50mg/m², 60mg/m²投与とも38%に出現したが、Grade 3は、再発癌と転移性癌にそれぞれ1例ずつ認めたのみであり、CPT-11後期第 II 相臨床試験(単剤)より軽微であった。ただし、PS不良例や腸管系に病巣を有する転移性癌では高頻度に出現することには留意が必要と考えられた。抗腫瘍効果はCR 2例、PR 3例を認め、奏効率41.7%であった。過去、再発例に対し多くのregimenが検討されており、CDDPを含む初回治療の寛解後再発例では60~72%の奏効率の報告もあるが¹⁴⁾¹⁵⁾、一般的にはCDDP抵抗例が含まれ、奏効率は10~43%である¹⁶⁾¹⁷⁾。また、現在注目されている新規抗癌剤のPaclitaxelも17~27%と報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、本試験結果は現時点で良好な結果と考えられた。本regimenは、1~2コースで感受性が判定できる

と思われ、組織型別では、漿液性、類内膜性に加え、粘液性、明細胞性でも奏効することが示された。最近、竹島らも CPT-11 単剤で明細胞癌の奏効例を報告している²⁰⁾。以上、本 regimen は CDDP, CPT-11 とともに 50~60mg/m² の投与量で毒性は支持療法下で救済される範囲内であり、CDDP 治療後の再発卵巣癌治療に有効であることが示唆された。また、現在進行中の first-line としての第 III 相臨床試験に登録された当科の漿液性腺癌 IIIc 期の 2 症例は、施設内判定であるが、CR, PR の結果を得ている。一方、基礎的にも in vitro, in vivo で CDDP との併用にて相加、相乗効果が報告され、初回治療で CDDP とともに併用されることが多い adriamycin とともに交差耐性を有さない^{21)~23)}。以上、first-line chemotherapy としての価値の検討とともに、second-line chemotherapy としてさらに症例を増やし、無病期間、長期生存率などを含めた更なる検討を施行するのに値する regimen と考えられた。

文 献

1. Ozols RF, Young RC. Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18: 222-232
2. Gruppo Interregionale Cooperative Oncologico Ginecologia. Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamid/doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Lancet* 1987; 2: 353-359
3. Ozols RF. Ovarian cancer. Part II. Treatment. *Curr Probl Cancer* 1992; 16: 61-126
4. 新田和男, 横倉輝男, 沢田誠吾, 国元武彦, 田中富子, 上原宣昭, 馬場弘靖, 竹内美恵子, 宮坂 貞, 務台方彦. 新規カンプトテシン誘導体の抗腫瘍作用. *癌と化学療法* 1987; 14: 850-857
5. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11 in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991; 51: 4187-4191
6. 竹内正七, 土橋一慶, 藤本征一郎, 田中憲一, 鈴木通也, 寺島芳輝, 荷見勝彦, 秋谷清一, 根岸能之, 玉舎輝彦, 谷澤 修, 須川 信, 梅咲直彦, 関場 香, 青野敏博, 中野仁雄, 野田起一郎, 塩田 充, 薬師寺道明, 杉山 徹, 橋本正淑, 矢嶋聰, 高見澤裕吉, 園田隆彦, 武田佳彦, 友田 豊, 太田正博, 尾崎公巳, 平林光司, 日浦昌道, 波多江正紀, 西垣 克, 田口鐵男(CPT-11研究会婦人科癌分科会). 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* 1991; 18: 1681-1689
7. Negoro S, Fukuoka M, Niitani H, Taguchi T. Phase II study of CPT-11, new camptothecin derivative, in small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 241
8. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, Motomiya M, Hasegawa K, Nishiwaki Y, Kuriyama T, Ariyoshi Y, Negoro S, Masuda N, Nakajima S, Taguchi T (for CPT-11 Lung Cancer Study Group). A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 16-20
9. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, Nakano I, Futatsuki K, Sakata Y, Kambe M, Taguchi T, Ogawa N (the CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group). Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 909-913
10. 太田和雄, 大野竜三, 白川 茂, 正岡 徹, 岡田浩佑, 大橋靖雄, 田口鐵男(CPT-11研究会造血器腫瘍分科会). 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* 1994; 21: 1047-1055
11. 須川 信, 梅咲直彦, 矢嶋 聰, 佐藤信二, 寺島芳輝, 落合和徳, 友田 豊, 加納武夫, 野田起一郎, 薬師寺道明, 西村治夫. 卵巣癌の予後と化学療法の効果. *日産婦誌* 1992; 44: 1135-1141
12. 竹内正七, 高見澤裕吉, 武田佳彦, 大川智彦, 玉舎輝彦, 野田起一郎, 須川 信, 関場 香, 薬師寺道明, 田口鐵男(CPT-11研究会婦人科癌分科会). 婦人科領域悪性腫瘍に対するCPT-11の前期第II相臨床試験. *癌と化学療法* 1991; 18: 579-584
13. Sugiyama T, Yakushiji M, Noda K, Takeuchi S (The CPT-11 Study Group on the Gynecologic Malignancy in Japan). Phase I study of irinotecan (CPT-11) in combined with cisplatin in cervical and ovarian carcinoma. *Proc the fifth conference on DNA topoisomerases in therapy.* 1994; 47
14. Seltzer V, Vogl S, Kaplan B. Recurrent ovarian carcinoma. Retreatment utilizing combination chemotherapy including cisdiaminodichloroplatinum in patients previously responding to this agent. *Gynecol Oncol* 1985; 21: 167-176
15. Zanaboni F, Scarfone G, Presti M, Maggi R, Borello C, Bolis G. Salvage chemotherapy for ovarian cancer recurrence: Weekly cisplatin in combination with epirubicin or etoposide.

- Gynecol Oncol 1991 ; 43 : 24-28
16. *Reed E, Jacob J, Ozols RF, Young RC, Allegra C.* 5-Fluorouracil (5-FU) and leucovorin in platinum-refractory advanced stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 46 : 326-329
 17. *Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 389-393
 18. *Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, Runowicz CD, Goldberg GL.* Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1748-1753
 19. *Thigpen JT, Vance RB, Khansur T.* Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993 ; 71 : 559-564
 20. 竹島信宏, 平井康夫, 清水敬生, 梅沢 聡, 加藤友康, 山脇孝晴, 山内一弘, 荷見勝彦. CPT-11投与により著効を得た腹腔内再発卵巣 clear cell adenocarcinoma の1例. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1995 ; 30 : 705-711
 21. *Tsuruo T, Matsuzaki T, Saito H, Yokokura T.* Antitumor effect of CPT-11, a new derivative of camptothecin, against pleiotropic drug-resistant tumours in vitro and vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988 ; 21 : 71-74
 22. *Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, Suda K, Inoue Y, Yoshida M, Sakamoto S, Miura Y.* Effect of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. *Int J Cancer* 1992 ; 50 : 604-610
 23. *Kudoh S, Takada M, Masuda N, Nakagawa K, Itoh K, Kusunoki Y, Negoro S, Mitsui K, Takifuji N, Morino H, Fukuoka M.* Enhanced antitumor efficacy of a combination of CPT-11, a new derivative of camptothecin, and cisplatin against human lung tumor xeno-grafts. *Jpn J Cancer Res* 1993 ; 84 : 203-207

(No. 7766 平8・5・20受付)