

## テーマ：肺腫瘍

### 総説

## 分子標的治療

国立がんセンター中央病院肺内科

小林 一彦 西條 長宏 関根 郁夫

**要旨** 近年、腫瘍の発生に関与した分子異常や、腫瘍特異的に発現している表面抗原を標的とした分子標的薬剤が開発されるようになった。受容体型チロシンキナーゼは、増殖シグナルを核へ伝える担い手として、肺癌の発生・進展に重要な役割を果たしている。ZD1839 と OSI-774 はいずれも EGFR チロシンキナーゼ阻害剤で、化学療法抵抗性の非小細胞肺癌に対して 10%～28% の奏効率を示し、現在最も注目を集めている薬剤である。分子標的治療薬の至適投与量決定法と効果判定のサロゲートマーカーを確立することは、今後の重要な課題のひとつである。

**キーワード**：分子標的治療薬，増殖因子，チロシンキナーゼ  
molecular targeting therapy, growth factor, tyrosinekinase

### はじめに

近年の分子生物学の発展により、抗悪性腫瘍剤は従来の cytotoxic drug のように正常細胞にも共通の細胞分裂のメカニズムを標的とした薬剤ではなく、腫瘍の発生に関わる分子異常や、腫瘍特異的に発現している表面抗原を標的とした分子標的薬剤が開発されるようになった。

このような薬剤の標的分子には、癌遺伝子産物、シグナル伝達因子、増殖因子などがあげられるが(表1)、これらの標的分子は互いに密接に関係しており、その機能を一元的に特定できない場合がある。実際にある分子の阻害物質として開発された薬剤が、他の複数の分子にも作用することが判明するなど、その作用機序にまだ理解が及ばない、といった事例も少なくない。

しかし、疾患特異的な分子異常を見出すことが出来れば、より有効で安全性の高い治療法の開発につながる。また、低分子化合物を用いた薬物療法にとどまらず、ヒト化抗体やアンチセンスを利用するなど(表2)、様々なアプローチが可能である。最近数年の間に慢性骨髄性白血病(CML)に対する STI571 (グリベック®) や非小細胞肺癌に対する ZD1839 (イレッサ®) が臨床で治療効果を示したことは、分子標的療法という新しいパラダイムでの創薬の現実化を実証したものと見える。現在も多くのシグナル伝達阻害剤が臨床試験中である(表3)。

臨床試験をデザインするにあたっては、特に投与量と反応の関係について従来の概念が適応できず、至適投与量の決定など臨床的側面からの新しい戦略が特に重要になる。毒性プロファイリングの評価方法や効果のサロゲート・マーカーの開発が急務である。

本稿では、細胞増殖のシグナル伝達阻害剤に焦点をあ

表1 癌治療における標的分子

癌遺伝子産物
シグナル伝達因子
増殖因子
増殖因子受容体
転写因子
DNA 修復
テロメアーゼ
細胞周期因子
細胞骨格
血管新生因子
転移浸潤因子
サイトカイン
分化抗原
耐性因子
アポトーシス

表2 分子標的治療の手法

低分子化合物治療
抗体療法
遺伝子治療
アンチセンス
サイトカイン療法

て、現在の肺癌治療の中で最も開発の進んでいる分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害剤を中心に概説したい。

### 細胞増殖因子のシグナル伝達異常と発癌

1980年代にがん遺伝子と細胞増殖因子の研究が進み、両者の間に密接な関係があることが明らかとなった。が

表3 シグナル伝達阻害剤の開発動向

標的分子		薬剤	臨床
チロシンキナーゼ	Bcr-Abl	グリベック	承認
	EGFR	イレッサ	承認
	Her2/neu	ハーセプチン	承認
	VEGFR	ZD6467	P II
	VEGFR	SU5416	P III
	VEGFR	SU6668	P I
	FLT3	PKC417	P I
セリン / スレオニンキナーゼ	Raf	BAY 43 9006	P II
	MEK	PD 184352	P I
	PKC	UNC 01	P I
	PKC	LY 333531	P II
	mTOR	CCI 779	P I
	CDK	Flavopiridol	P II
GTP 結合蛋白質	Ras	R115777	P II
	Ras	SCH66336	P I
プロテアソーム		PS 341	P I / II

文献1)より

ん遺伝子産物は増殖因子や増殖因子レセプターであったり、また、増殖シグナルを核へ伝える担い手や遺伝子発現の制御タンパク質であることが証明されて、がんは細胞増殖シグナル伝達系の調節機構の破綻によりおきると考えられるようになった。細胞増殖シグナルの最上流は、増殖因子と受容体型の会合である。増殖因子と会合した受容体は自身のチロシン残基をリン酸化するとともに、Src など非受容体型チロシンキナーゼやホスホリパーゼ C- $\gamma$  など複数の標的分子のチロシン残基をリン酸化する。さらに、リン酸化されたレセプターの細胞内ドメインには Shc, Grb2 などのアダプター蛋白が会合し、Ras-MAP キナーゼ経路を活性化することで細胞増殖を導く。PI3 キナーゼを介する経路は生存シグナルや細胞遊走シグナルを伝達する。がんの分子標的治療を考えた場合に、この細胞増殖シグナル伝達経路の上流から下流に至るまで種々の酵素や介在因子が標的となりうるといえよう(図1)。

#### チロシンキナーゼ阻害剤

チロシンキナーゼとは、蛋白質のチロシン残基のみを選択的にリン酸化する酵素のことである。チロシンキナーゼはその構造の特徴から、大きく2種類の型に分類されている。第1グループは受容体型と呼ばれ、細胞膜を貫通する糖蛋白質であり、その細胞質領域にチロシンキナーゼ活性を持つ。もう1つのグループは非受容体型と呼ばれ、N末端にミスチン酸が結合し、細胞膜の裏打ち蛋白質として存在する。

種々のがんでは活性化されているがん原遺伝子の多くは、点突然変異・遺伝子増幅・染色体転座に伴うキメラ遺伝子の形成などによりチロシンキナーゼ活性を持つ蛋

白質をコードしている。このことから、がんの発症・進展にチロシンキナーゼが深く関与していることが明らかとなった。臨床のがんにおいても特異的に活性化されているチロシンキナーゼを探索することや、その特異的阻害剤を開発することが精力的に行われてきた。現在、分子標的療法の標的として最も注目を集めているのは、受容体型チロシンキナーゼである ErbB ファミリー蛋白質であろう。ErbB 蛋白質は4種類(Her1~Her4)からなるが、EGF 受容体である c-erbB1(HER1)および c-erbB2(HER2)は扁平上皮癌・非小細胞肺癌・乳癌・頭頸部癌・前立腺癌・卵巣癌などの多くの固形腫瘍に過剰発現が報告されており、また、この分子の発現量と臨床的予後との相関が確認され<sup>2,3)</sup>、阻害剤開発の発想となった。近年、ErbB ファミリー蛋白質を分子標的とした2つの治療薬が登場し大きな注目を集めている。

#### 1) ZD1839 (イレッサ<sup>®</sup>)

ZD1839 は AstraZeneca 社により開発された経口投与可能な小分子化合物で、2002年に世界に先駆けてわが国で医薬品として承認された。EGFR チロシンキナーゼの ATP 結合部位において ATP の結合を競合的に阻害し、チロシンキナーゼの自己リン酸化を抑制することによりチロシンキナーゼ活性を抑制する<sup>4)</sup>。その結果、EGF レセプターの持つ増殖・浸潤・分化・転移に関するシグナル伝達経路を遮断することで抗癌作用を発現すると考えられる。本薬剤は新細胞障害性の化学療法薬剤に比較して忍容性が高く、経口の抗癌剤であることから、外来での比較的長期投与の可能性が期待された。現在最も注目されている細胞内シグナル伝達阻害剤である。

ZD1839 の主たる毒性は、肺毒性を除けば皮疹、下痢

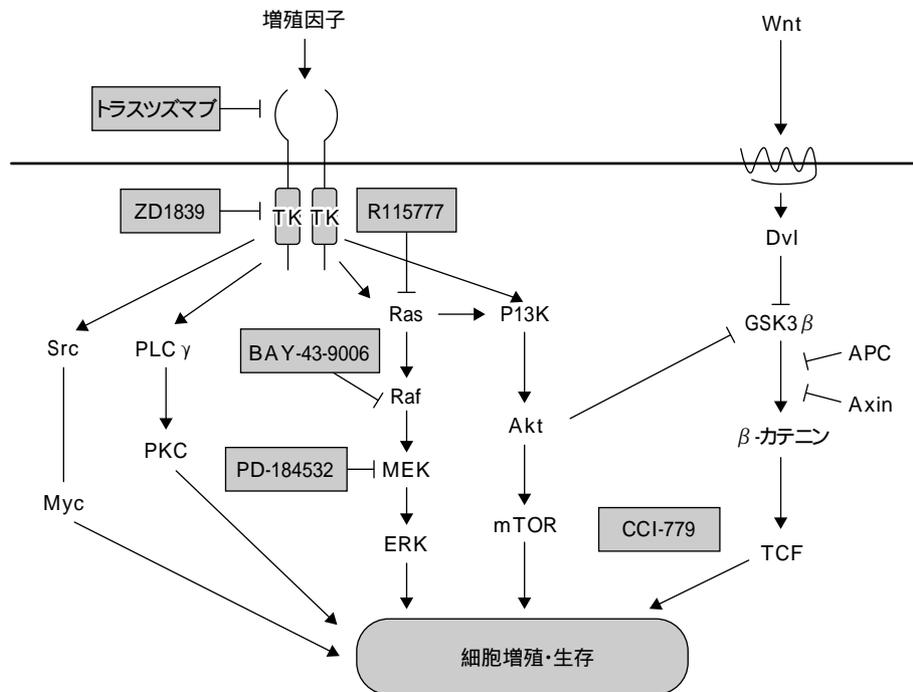


図1 シグナル伝達障害有りの作用と阻害点

と肝障害である。国内で各種固形癌患者を対象に行われた第Ⅰ相試験では、登録された31例中5例にPR（非小細胞肺癌）が認められ、7例にNC（非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌）が認められた<sup>5)</sup>。

第Ⅰ相試験では、分子標的治療薬の毒性プロファイリングが明らかとなり、この種の薬剤の至適投与量決定ストラテジーに一考を与えた<sup>6)</sup>。それは、生物学的に飽和血中濃度を十分に維持できる用量を第Ⅰ相試験において薬物動体学的に検討し、第Ⅱ相試験では、いくつかの投与量を設定してランダム化し、毒性プロファイリングと効果を群間比較するという手法である<sup>7)</sup>。第Ⅰ相試験の、投与スケジュールは1日1回28日間又は1日1回14日間投与14日間休薬を1コースの治療としたが、ほとんどの用量制限毒性（dose limiting toxicity; DLT）は800 mg/day以上の用量で認められた。これを受けて行われた、2つの国際共同第Ⅱ相試験（Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer -1 & -2; IDEAL -1 & -2）では、250 mg/dayと500 mg/dayの2つの投与群を設定し、化学療法抵抗性の非小細胞肺癌を対象として行われた。IDEAL-1において、奏効率は250 mg群18%、500 mg群19%、IDEAL-2においては、それぞれ12%、8%であった。2つの投与群間で毒性にも大きな差はなく、250 mg/dayが至適投与量と判断された<sup>7)~9)</sup>。

IDEAL-1にて、日本人における奏効率は27.5%（14/51）、外国人（欧州、北アフリカ、オーストラリア）における奏効率は9.6%（5/52）であった。治療期間は日

本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。また、米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-2）の結果、2001年8月までの集計において本剤250 mg/日群の奏効率は11.8%（12/102）であった。治療期間は平均72.6日であった。我が国での日本人における奏効率と海外での臨床試験における奏効率に大きな差が認められたがその原因は不明である。

分子標的治療薬は、その新規の作用機序から、従来の化学療法との併用療法による効果も十分に期待されて開発が進められてきた。この観点から、未治療の進行期非小細胞肺癌に対してゲムシタビン・シスプラチンの標準量とゲフィチニブ（2つの投与量）との併用群と化学療法単独投与群の3群間での無作為化第Ⅲ相試験（INTACT-1）と、未治療の進行期非小細胞肺癌に対するパクリタキセル・カルボプラチンの標準量とゲフィチニブ（2つの投与量）と化学療法単独投与群の3群間での無作為化第Ⅲ相試験（INTACT-2）という大規模な国際共同臨床試験が実施され、欧州癌治療学会（ESMO 2002 meeting）で公表された。前臨床試験でのゲフィチニブと化学療法剤との併用による相加・相乗効果の結果からの予想に反し、2つの臨床試験ともに、化学療法単独群に比較しゲフィチニブの併用効果は認められなかった（図2、3）。

このnegativeな2つの比較試験の結果は研究者に大きな衝撃を与え、原因の解明が求められている。一因と

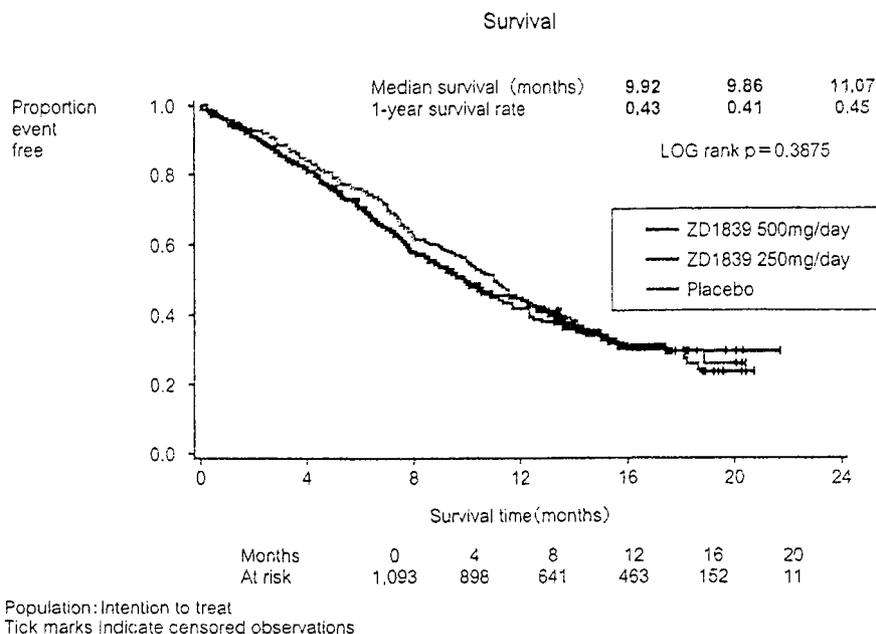


図2 未治療の進行期非小細胞肺癌に対してゲムシタピン・シスプラチンの標準量とデフィチニブ(2つの投与量)との併用群と化学療法単独投与群との3群間での無作為化臨床第III相比較試験(INTACT-1)での無イベント生存曲線

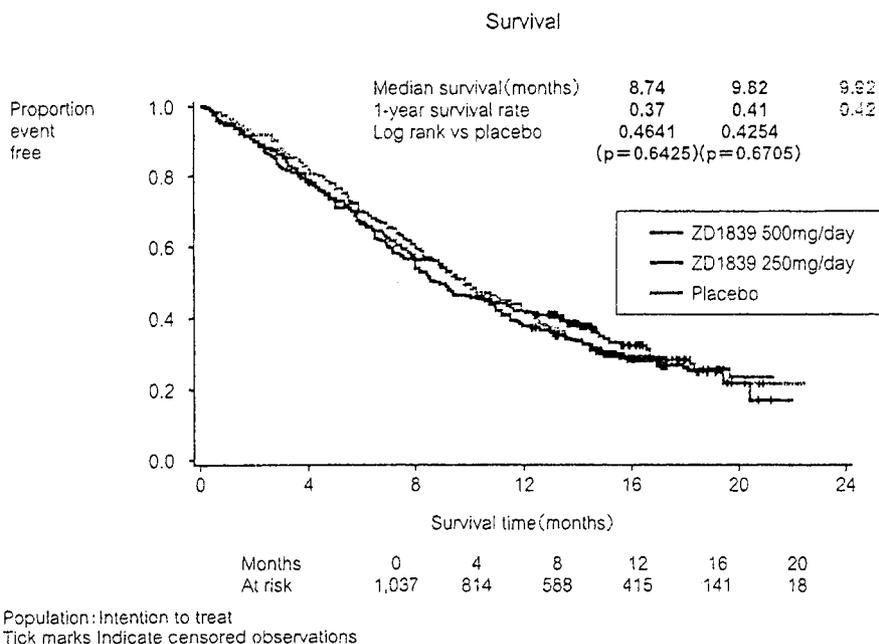


図3 未治療の進行期非小細胞肺癌に対してパクリタキセル・カルボプラチンの標準量とゲフィチニブ(2つの投与量)との併用群と化学療法単独投与群との3群間での無作為化臨床第III相比較試験(INTACT-2)での無イベント生存曲線

して、他の分子標的薬と異なり、ゲフィチニブでは標的とするEGFRの発現を確認せずに非小細胞肺癌という対照群で臨床試験が行われ、かつ効果・効能が承認されていることが挙げられる。分子標的薬の標的特異性を確

認せずに分子標的薬を投与することが、この大規模な2つの比較試験のnegativeな結果を説明できるか否かは不明であるが、考慮すべき大きな課題と思われる。

2) OSI-774

ZD1839と同様に、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬として期待されている分子標的薬に、OSI-774がある。これはZD1839と同じキナゾリン誘導体に属し、第II相試験で奏効率16%と、ZD1839と同様の有効性がみられた<sup>10)</sup>。OSI-774の第II相試験では、EGFR発現率と予後との関係を調査しており、その結果EGFR発現量と効果との間に関連はないとされている。現在、プラチナ耐性の非小細胞肺癌を対象にした、OSI-774単剤プラセボ対象ランダム化第III相試験(TALENT, TRIBUTE)が実施されており、ZD1839との比較で興味深い。

### 3) IMC-C225

IMC-C225はEGFRに対するヒト/マウス・キメラ抗体である。第I相試験では最大耐用量に到達せず、薬物動態学的検討から体内飽和量を推定し至適投与量が決定された。この薬剤は第I相試験において頭頸部癌に対する有効性が期待され、第II相、第III相においても引き続き頭頸部癌、大腸癌を対象にした検証が行われている。非小細胞肺癌に関しては、第II相試験でドセタキセルとの併用して17%のPR症例が得られている<sup>11)</sup>。

### 4) トラスツズマブ(ハーセプチン®)

トラスツズマブは、Genentech社より開発されたc-erbB2遺伝子産物に対するモノクローナル抗体で、我が国では2001年に医薬品として承認された。ErbB2蛋白質は正常組織では発現が弱く、脳神経系の特定の細胞に局限しているが、上皮細胞での異所性の発現が癌の発症・進展に関与していると考えられている<sup>12)13)</sup>。乳癌をはじめ、卵巣癌・肺癌・胃癌などの腺癌においてc-erbB2遺伝子の増幅及び過剰発現が認められ<sup>12)</sup>、特に乳癌においては症例の20~30%に過剰発現が認められている。トラスツズマブの作用は、過剰発現によってリガンド非依存的に2量体化したErbB2蛋白質のシグナル伝達を阻害することが考えられている。また、in vivoでは抗体依存性細胞障害活性(ADCC)も抗腫瘍効果に寄与していると思われる。

当初トラスツズマブは乳癌の分子標的薬剤として開発されたが、ECOGにおいて非小細胞性肺癌における化学療法にトラスツズマブを併用した治療レジメンの有効性が検討された<sup>14)15)</sup>。しかしながら、トラスツズマブの効果は期待した程ではなく、欧州における化学療法±トラスツズマブの比較試験ではnegative dataが報告された<sup>16)</sup>。

### 5) STI571(グリベック®)

STI571は、慢性骨髄性白血病の原因遺伝子であるbcr/ablの産生するキメラ蛋白Bcr/Ablのチロシンキナーゼを阻害する薬剤である。この治療薬は、慢性骨髄性白血病の治療ストラテジーを大きく変えた。その後の臨床的検討によって、STI571はBcr/Ablチロシンキナーゼ

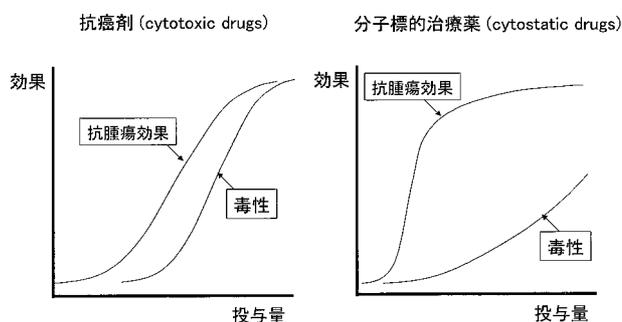


図4 抗腫瘍効果と毒性

阻害作用だけでなく、Kitチロシンキナーゼ活性も阻害することが分かった。KitはerbBレセプターファミリーのひとつであり、多くの血液腫瘍細胞ならびに、GIST(gastrointestinal stromal tumor)にも発現している。STI571の臨床応用後、同薬剤のGISTに対する有効性も確認され、米国では追加承認された。Kitは70%以上の小細胞肺癌においても、そのリガンドであるSCF(stem cell factor)とともに過剰発現していることが知られており、STI571の小細胞肺癌に対する有効性が期待されていた。しかし実際にKitを発現している小細胞肺癌の比率は少なく、第II相試験の結果は無効に終わっている<sup>17)</sup>。

### 6) VEGFRチロシンキナーゼ活性阻害剤(SU5416, SU6668)

VEGFの受容体活性を阻害する薬剤として、VEGF受容体抗体やVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤が開発されている。VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤として、SU5416やSU6668の臨床試験が行われている。SU5416はVEGFRのKDRチロシンキナーゼを選択的に阻害し、SU6668はVEGFRのみならずPDGFRやFGFRのチロシンキナーゼを阻害する。国内ではSU5416、SU6668の第I相臨床試験が開始されている。米国では未治療の非小細胞肺癌に対して、化学療法との併用効果を検証する第III相試験が行われている。SU5416、SU6668はいずれもKitチロシンキナーゼ阻害作用も有することが知られており、小細胞肺癌に対する有効性も期待される<sup>18)</sup>。しかし、大腸癌に対する化学療法±SU5416の比較試験では延命効果を認めることが出来ず開発中止となっている。

### 分子標的治療薬の評価

分子標的治療薬の臨床的評価において、2つの問題点がある。ひとつは、効果判定のサロゲートマーカー設定、もうひとつは、至適投与量決定の問題である。一連の分子標的薬剤臨床試験から膨大な経験と知見が蓄積され、試行錯誤の結果、これらの問題に関しては一定の共通見解が得られている。

まずは、効果判定の問題である。有効性を検証するための第II相試験においては、安全性が確認された薬剤の効果を第III相試験で検証する価値があるどうかを最終的に判断しなければならない。ここで判断を誤ると、多くの患者が効果のない薬剤の投与を漫然と受けることになる。分子標的薬剤の前臨床データでは、腫瘍の縮小効果よりも非増大効果が多く観察され、これまでの効果判定基準や効果判定の概念では、薬剤の正確な有効性が判断困難であった。そのため、効果の指標となるような生物学的マーカーの必要性が認識された。また、腫瘍径だけでなく腫瘍細胞の代謝活性を検出可能なPETなど、新しい画像技術の導入が必要であると考えられ、実際にこれらを利用した臨床試験も多い。臨床試験デザインでは、“randomized discontinuation” デザインや、“multinomial method” といった方法論が検討されている<sup>19,20)</sup>が実際には使われていない。

次に、至適投与量の問題である。これまでの抗癌剤の第I相試験では、至適投与量決定の方法論として、最大耐用量を採用してきたが、先に紹介したIMC-C225などは、第I相試験で設定した容量内で最大耐用量に到達せず、薬物動態パラメータを用いて生物学的な飽和血中濃度(biologically relevant dose)を維持できる投与量を推定した。それをもとにいくつかの投与レベルを設定した第II相試験を実施し、至適投与量が決定された。この方法におけるポリシーは、最小有効量を採用するということである。分子標的治療薬は、正常細胞に対する毒性は理論的にほとんどないため、従来の薬理学的な「投与量 作用曲線(dose response curve)」が適応できない(図4)。従来の抗癌剤(cytotoxic drug)では、投与量 作用曲線がほぼlinearであると考えられたため、許容できる最大の毒性を投与量決定の基準とし、できるだけ多くの薬剤を投与できるように投与量を設定した。一方で、分子標的治療薬(cytostatic drug)では、十分な効果を得ることが可能な投与量と、毒性が出現する投与量との間には大きな隔たりがあるために、十分な効果が得られる最小量を採用できると思われる。

#### まとめ

分子標的治療薬は、いくつもの臨床試験で、実際の臨床効果が確認できたものもあれば、理論的に期待されたほどの効果が臨床的には見込まれなかったものもある。最初に紹介したEGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、これら分子標的治療薬の臨床適応モデルケースであり、この分野のパイオニア薬剤である。また、ZD1839は最も臨床的検討が進んでいる分子標的治療薬である。今後の分子標的治療薬開発においては、前臨床の段階で作用機序と抗腫瘍活性の関係を明らかにすることが臨床応用のために重要である。更に有望な新規薬剤が開発される

ことに期待したい。

#### 文 献

- 1) 熊谷英敏, 北村俊夫: 分子標的としてのシグナル伝達系・分子細胞治療 2003; 2: 347.
- 2) Dazzi H, Thatcher N, Barnes DM, et al: Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in non-small cell lung cancer. Use of archival tissue and correlation of EGF-R with histology, tumour size, node status and survival. Br J Cancer 1989; 59: 746.
- 3) Pfeiffer P, Bentzen SM, Clausen PP, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay of epidermal growth factor receptor in lung cancer: comparisons with immunohistochemistry, clinicopathological features and prognosis. Br J Cancer 1998; 78: 96.
- 4) Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, et al: Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. Bioorg Med Chem Lett 2001 Jul 23; 11(14): 1911-1914.
- 5) Negoro S, Fukuoka M, Kudoh S, et al: Final Results of a Phase I Intermittent Dose-Escalation Trial of ZD1839 ('Iressa') in Japanese Patients With Various Solid Tumours. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; Abstract No: 1292.
- 6) Ranson M, Ferry D, Kris M, et al: ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2240.
- 7) Fukuoka M, Giaccone G, Tamura T, et al: Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1) Proc Am Soc Clin Oncol 2002; Abstract No: 1188.
- 8) Kris MG, Herbst RS, Lynch Jr. TJ, et al: A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) Proc Am Soc Clin Oncol 2002; Abstract No: 1166.
- 9) Herbst RS: Dose-comparative monotherapy trials of ZD1839 in previously treated non-small cell lung cancer patients. Semin Oncol 2003; 30(1 Suppl 1): 30.
- 10) Perez-Soler R, Huberman M, Karp D, et al: A Phase II Trial of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor OSI-774, Following Platinum-Based Chemotherapy, in Patients (pts) with Advanced, EGFR-Expressing, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Proc Am Soc Clin Oncol 2001; Abstract No: 1235.
- 11) Kim ES, Fossella FV, Jamison TA, et al: A phase II study of Erbitux (IMC-C225) an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Proc Am Soc Clin Oncol 2002; Abstract No: 1168.
- 12) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989 May 12; 244(4905): 707-712.
- 13) Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ: Expression of

- the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene* 1990 Jul ; 5 ( 7 ): 953 - 962.
- 14 ) Langer CJ, Thor A, Vangel M, et al : Phase II Eastern Cooperative Oncology Group ( ECOG ) Pilot Study of Paclitaxel ( P ), Carboplatin ( C ) and Trastuzumab ( T ) in HER-2/neu ( + ) Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ( NSCLC ): Early Analysis of E 2598. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 ; Abstract No : 1257.
- 15 ) Schiller J, Thor A, Johnson DH, et al : Trastuzumab in combination with paclitaxel/carboplatin advanced non-small cell lung cancer : Final report of ECOG 2598. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; Abstract No : 2606.
- 16 ) Gatzemeier U, Hirsh V, Butts CA, et al : Gemcitabine/cisplatin alone and with trastuzumab ( Herceptin ) in patients with non-small cell lung cancer overexpressing HER2 : results of a randomised phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; Abstract No : 1185.
- 17 ) Johnson BE, Fisher T, Dunlop D, et al : Phase II study of STI571( Gleevec )for patients with small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; Abstract No : 1171.
- 18 ) Krystal GW, Kiewlich D, Liang C, et al : Indolinone tyrosine kinase inhibitors block Kit activation and growth of small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 3660.
- 19 ) Dent S, Dancey J, Hanauske A, et al : Application of a new multinomial phase II stopping rule using response and early progression. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 785.
- 20 ) Zee B, Dancey J, Eisenhauer E : Multinomial phase II cancer trials incorporating response and early progression. *J Biopharm Stat* 1999 ; 9 : 351.
-