

未承認薬 temozolomide の再発性脳腫瘍に 対する治療効果について

後藤裕美子^{*1,2}, 石川和宏¹, 前田美希代¹, 梶田泰一³,
若林俊彦^{3,4}, 吉田 純^{3,4}, 鍋島俊隆¹

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部¹
名古屋大学医学部附属病院同臨床治験管理センター², 同脳神経外科³
名古屋大学医学部附属病院同遺伝子再生医療センター⁴

Efficacy of Unapproved Drug Temozolomide in Patients with Recurrent Malignant Glioma

Yumiko Goto^{*1,2}, Kazuhiro Ishikawa¹, Mikiyo Maeda¹, Yasukazu Kajita³,
Toshihiko Wakabayashi^{3,4}, Jun Yoshida^{3,4} and Toshitaka Nabeshima¹

*Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy,
Nagoya University Graduate School of Medicine¹
Center for Clinical Trial and Clinical Research, Nagoya University Hospital²
Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine³
and Center for Genetic and Regenerative Medicine,
Nagoya University Hospital¹*

{ Received January 4, 2005 }
{ Accepted April 29, 2005 }

Despite intensive treatment with standard methods, recurrent malignant gliomas (specifically, anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme) have a poor prognosis. Thus, new treatment strategies that address the issues of symptom control, curtailing progression and overall survival are urgently needed.

In this regard, Temozolomide (TEMODER, TMZ) is a novel, oral alkylating agent which has been approved for the treatment of patients with recurrent malignant glioma in many countries, though not in Japan. The effects of TMZ were investigated in patients (n=10) with glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma, or anaplastic oligodendroglioma. TMZ achieved high rates for partial response (20%) and disease stabilization (50%). Also, there was a positive correlation between the clinical response to TMZ and Karnofsky performance status (KPS) before treatment with TMZ, but not with the number of other treatments given before treatment with TMZ. The major adverse events were anorexia (40%), diarrhea (30%), and somnolence (40%).

In view of its dependable safety profile, clinical efficacy, and convenient dosing, TMZ could be an effective therapy that provides important quality-of-life benefits for Japanese patients with recurrent malignant glioma.

Key words — Temozolomide (TMZ), unapproved drug, recurrent glioma, chemotherapy, oral alkylating agent, clinical effects

緒 言

悪性新生物に対する治療は、昨今めざましい進歩を遂げ、奏効率および5年生存率とも年々向上している。しかしながら、脳腫瘍領域、特に脳実質内神経膠腫細胞の

予後は不良であり、新規治療法および新規薬物療法の開発が望まれている^{1,2)}。

脳に原発する腫瘍の発症頻度は、人口1万人に対し年間1人程度である。その内の約25%が神経膠腫(グリオーマ)と呼ばれる脳腫瘍で、その約半数が悪性と考えられている。悪性グリオーマは治療抵抗性がきわめて高く、

¹⁻⁴ 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65:65, Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 466-8560 Japan

顕微鏡手術を駆使した外科的治療、放射線治療、ならびに化学療法などの集学的治療にもかかわらず、予後はきわめて不良である^{3,4)}。わが国における脳腫瘍の年間の患者数は約13,000人で、そのうち神経膠腫は28%であると報告されている⁵⁾。

神経膠腫は、星細胞腫(astrocytoma)、悪性星細胞腫(malignant astrocytoma)、および膠芽腫(glioblastoma)など、分化・成熟度に応じて分類される⁵⁾。初発時の神経膠腫の第一治療は手術による腫瘍部分の切除とされているが、頭蓋内に発生することから、腫瘍部分の切除は困難なことが多い。その理由として、腫瘍そのものの悪性度が高いことに加えて、脳の臓器としての特殊性の関与が大きい。たとえば、原発性脳腫瘍の約1/3を占める悪性神経膠腫については、原発巣の周囲にしみ込むように拡がっていく性質(浸潤性)を有し、正常脳との境界が不鮮明であり、手術により脳の機能を保ちつつ全摘出することは困難となっている^{1,3,6-8)}。したがって、残存腫瘍に対して手術後の放射線療法や化学療法が必要である。しかし、手術不能例の第一選択もしくは手術中および手術後の補助療法として頻りに活用されている放射線療法は、ガンマナイフおよび定位多軌道照射などの技術的な進歩がみられるものの、大量の放射線照射は遅発性の脳機能障害を引き起こす可能性があるため、総放射線量などで制限を受ける^{1,3,6)}。一方、脳には血液脳関門が存在し、血中から脳への治療薬の輸送の妨げとなっている³⁾。また、単独で腫瘍縮小効果が期待できる薬剤がないことから化学療法は第三選択とされ、おもにニトロソウレア系の薬剤が手術と放射線療法の補助療法として使用されている^{4,8-13)}。

しかしながら、悪性神経膠腫の多くは上記のような治療にもかかわらず初期治療から数カ月あるいは数年で再発し、その際はさらに治療が困難になっているのが現状である¹⁴⁾。すなわち、初発時と同様に治療の選択が検討されるものの、再発部位が中枢系の実質組織にみられるなどの理由から腫瘍部位の摘出は困難をきわめ、手術を断念するか、施行した場合でも部分切除のみとなる。また、放射線療法に関しては、これまでの治療において許容限度の照射をすでに実施していることが多く、選択は不可能とされている。このため、再発した神経膠腫治療法としては効果が不十分であるにもかかわらず、化学療法を選択を余儀なくされている。現在、国内において神経膠腫に適応を有する薬剤は、アルキル化薬であるニトロソウレア系の薬剤(ランニムスチン; MCNU, ニムスチン; ACNU)およびインターフェロン β (IFN β)の3剤である^{9,10,15-18)}。IFN- β は、生体の免疫系に作用して樹状細胞やリンパ球などの免疫担当細胞を活性化し、腫瘍細

胞を攻撃する細胞障害性T細胞の誘導や、腫瘍局所への免疫担当細胞の遊走を促進するケモカインの分泌を刺激するなどして、抗腫瘍免疫作用を強化する効果があると考えられている^{2,19,20)}。初期寛解導入として放射線とACNUを含む化学療法を施行した後、維持療法として6週間毎にACNUを投与したり、1から2週間毎にIFNを投与するという維持療法¹¹⁾施行後に、再発した場合は、IFN β や脳腫瘍の適応を有していない抗悪性腫瘍剤の硫酸ビンクリスチン(VCR)やシスプラチン(CDDP)が使用されている⁵⁾。

Temozolomide (8-carbamoyl-3-methylimidazo [5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, MW: 194.15) (TMZ)は1999年8月11日に内服脳腫瘍化学療法剤として、20年ぶりにFDA (Food and Drug Administration)にて承認された。現在、欧州を中心に約50カ国で承認されているが、わが国においては未承認薬となっている。対象は、標準療法後に再発または病態悪化をみた多形膠芽腫(Glioblastoma Multiforme: GBM)、退形成性星細胞腫(Anaplastic astrocytoma: AA)などの悪性グリオーマ患者である。主な副作用は、血小板減少と好中球減少であるが、1,000症例を超える安全性試験から、血液関連以外の副作用については、比較的軽度で管理しやすいものとなっている²¹⁾。また、剤形がカプセル剤であるため、患者が取り扱う上での便もはかられている。

今回、標準治療が無効で、さらに、他に有効な治療法がない再発または病態悪化が認められた神経膠腫に対し、薬剤師側から医師へ新規治療法として最新情報をふまえた上で、いくつかの提案を行い、その提案について医師と十分に協議した。その結果、未承認薬TMZによる内服薬物療法が採用され、医師・薬剤師連携のもとに実施されるに至ったので、その経緯と治療成績について報告する。

方 法

1. Temozolomide(商品名 TEMODAR[®], TMZ)

TMZを当院にて使用するに当たり、当院の臨床受託研究審査委員会(Institutional Review Board: IRB)において、倫理的ならびに科学的側面から使用に際し、十分な審議がなされた後、実施許可を得た。薬剤師は、この許可を得るに当たり、必要な情報収集ならびに書類作成等に積極的に関与した。その後、病院長の許可を経て、厚生労働大臣の輸入の許可を得た後、主治医により米国シェリング・プラウ株式会社からの個人輸入という流れで薬剤を入手した。薬剤はカプセル剤として遮光瓶にて供給されたことから、内服のしやすさを考慮して、1回

注1) 谷浦晴二郎, 田中聡, 長島正, 松本聡, 紙谷秀規, 堀智勝, 悪性グリオーマの維持療法: ACNUとIFN- β との比較, 日本脳神経外科学会56回総会抄録集, p. 182 (1997).

の用量ごとに薬剤を分包し、さらに、1クール(5包分)ごとに遮光袋に入れ、患者へ提供した。患者への提供の際には、服用量が適切であることを患者の体表面積より確認するとともに、服用の方法を説明し、さらには、海外にて報告されている頻度の高い副作用や服用に際し注意すべき点等の情報提供を行った。

2. TMZ 内服療法

TMZ内服療法のスケジュールを示す。28日を1クール(28日周期投与)とし、TMZを内服する30分前に制吐剤を服用した後、TMZは朝食前に服用した。TMZの服用については、食事により吸収が低下することから、空腹時の服用とした。また、制吐剤は、内服が困難となる副作用の嘔気ならびに嘔吐を抑制するために用いた。制吐剤は、5HT₃ブロッカーである塩酸ラモセトロン(ナゼアOD[®]錠)(山之内製薬(株))を使用した²²⁾。個々の患者における適正用量の設定はFig. 1に示した方法に従って行った。開始用量としては150mg/m²を1日1回5日間連続服用とした。その後28日目までは休薬とした。第22日目と第29日目の好中球と血小板の実数値から適正用量を判断した。最大使用用量は、250mg/m²/dayとした²¹⁾。

3. 治療対象

標準治療後に再発または、病態悪化が認められた多形膠芽腫または退形成性星細胞腫などの悪性グリオーマを対象とした。説明文書を用いた治療内容の十分な説明を行い、同意を得た後、実施した。

4. 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果の判定はWHO腫瘍縮小効果判定基準(WHO: World Health Organization)に基づき、縮小率によって、効果を4群に分類した。

著効(complete response: CR): 測定可能病変または評価可能病変が消失し、かつその状態が4週間以上継続したもの。

有効(partial response: PR): 2方向測定可能病変の積の総和が全体として50%以上縮小するとともに、腫瘍による二次病変の増悪もなく、かつその状態が4週間以上持続したもの。評価可能病変が明らかに50%以上縮小するとともに、腫瘍による二次病変の増悪もなく、かつその状態が4週間以上持続したもの。

不変(stable disease: SD): 著効、有効および悪化以外の状況すべて。

悪化(progressive disease: PD): 測定可能病変の積の総和が25%以上増大したもの。評価可能病変が明らかに増大したもの。新病変が出現したもの。

5. Karnofsky Performance Status(KPS)

KPSは、身体機能を100分率で示したものであり、下記の基準に基づいて判定を行った。

100%: 正常。自他覚症状がない。; 90%: 通常の活動ができる。軽度の自他覚症状がある。; 80%: 通常の活動に努力がいる。中等度の自他覚症状がある。; 70%: 自分の身の回りのことはできる。通常の活動や活動的な作業はできない。; 60%: 時に介助が必要だが、自分でやりたいことの大部分はできる。; 50%: かなりの介助と頻回の医療ケアが必要。; 40%: 活動にかなりの障害



Fig. 1. 適正用量の決定

があり、特別なケアや介助が必要。；30%：高度に活動が障害され、入院が必要。死が迫った状態ではない。；20%：非常に重篤で入院が必要。死が迫った状態ではない。；10%：死が迫っており、死に至る経過が急速に進行している。；0%：死亡。

6. 統計処理

TMZ投与前のKPS値と抗腫瘍効果の関係については、ピアソンの相関関係の検定を行い、危険率5%以下を有意水準とした。

結 果

1. 患者背景

2001年11月から2003年4月までにTMZ内服療法を実施した10例の悪性グリオーマ患者の背景をFig. 2に示した。性別は、男性2例、女性8例であった。年齢は、20歳未満20%、20および30代10%、40および50代50%、60歳以上20%であった。疾患は、多形膠芽腫(GBM: Glioblastoma Multiforme)が40%、退形成性星細胞腫(AA: Anaplastic astrocytoma)が40%、退形成性乏突起膠細胞腫(AOG: Anaplastic oligodendrogloma)が20%であった。すべての症例が手術を施行しており、実施済の化学療法の中で最も多かったのは、IFN- β +ニムスチンまたはラニムスチン+Radiationの併用療法であるIMR療法であった。

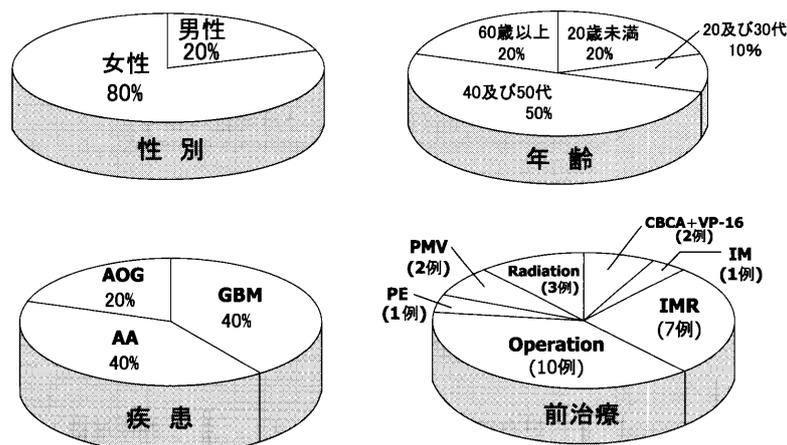


Fig. 2. 患者背景(10例)

GBM: Glioblastoma Multiforme(多形膠芽腫), AA: Anaplastic astrocytoma(退形成性星細胞腫), AOG: Anaplastic oligodendrogloma(退形成性乏突起膠細胞腫)

IM: IFN- β +ラニムスチン, IMR: IFN- β +ニムスチン/ラニムスチン+Radiation, PE: シスプラチン+エトポシド, PMV: プロカルバジン+ニムスチン+ビンクリスチン, CBCA: カルボプラチン, VP-16: エトポシド

2. 血液検査結果

各患者の第29日目の血液データの結果をFig. 3に示した。第22日目と第29日目のデータについては、ともに、用量または治療法の変更が必要となるような異常値が認められなかったため、第29日目のデータのみ記載とした。今回、すべての症例において、好中球、ならびに血小板値とともに、Fig. 1に示した好中球数 $<1,500/\mu\text{L}$ 、血小板数 $<100,000/\mu\text{L}$ という服薬用量の減量または治療延期が必要となる基準域(Fig. 3網掛け部分)を示すものは認められなかった。この結果をもとにして、同用量での継続治療かあるいは増量治療が行われた。初回投与は、 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を基準とし、症状に応じて決定した。その結果、 $150\text{mg}/\text{day}$ が1例、 $200\text{mg}/\text{day}$ が1例、 $250\text{mg}/\text{day}$ が8例であった。用量の変更については、2例では $250\text{mg}/\text{day}$ への増量、他の7例では同用量で維持された。

3. 抗腫瘍効果

3クール終了後の腫瘍判定をFig. 4に示した。著効例(CR)は認められなかったが、有効例(PR)が2例(20%)、不変例(SD)が5例(50%)であり、悪化(PD)は3例(30%)であった。奏効率(CR+PR+SD)は70%を占めた。また、2症例につき、最も顕著な効果が認められた時期のMRI画像をFig. 5に示した。腫瘍病変の明らかな縮小が認められた。

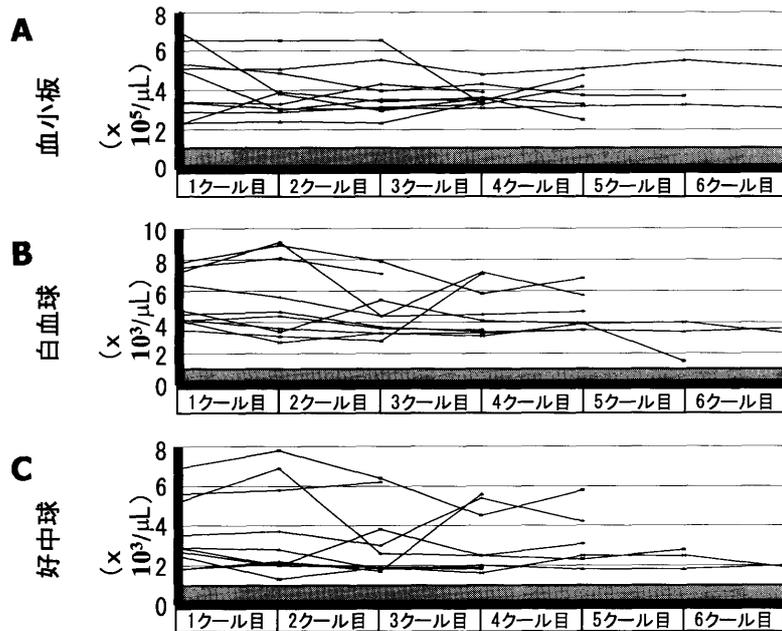
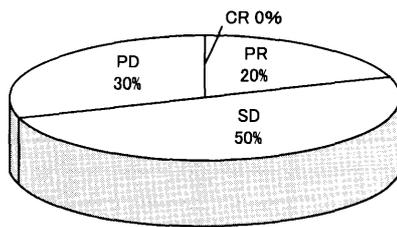


Fig. 3. 血液検査結果

■：服薬用量の減量または、治療延期が必要となる基準域



CR+PR : 20%, CR+PR+SD : 70%

Fig. 4. 抗腫瘍効果

CR : complete response (著効), PR : partial response (有効)
SD : stable disease (不変), PD : progressive disease (悪化)

4. Karnofsky Performance Status (KPS) と抗腫瘍効果の関係

KPS は TMZ 投与前に調べた。この時点での KPS と抗腫瘍効果との関係を解析した結果を Fig. 6 A に示した。両者において有意な正の相関関係が認められた ($R^2 = 0.45$, $p < 0.05$)。

5. 実施治療回数と抗腫瘍効果の関係

TMZ 内服療法を開始する前に実施されていた手術、放射線、ならびに化学療法の実施回数と抗腫瘍効果について解析した (Fig. 6 B)。実施回数が 2 回の 3 症例に関しては、有効 (PR) が 1 例、不変 (SD) が 2 例、実施回数が 4 回の 1 症例では不変 (SD)、実施回数が 6 回の症例 3 例では有効 (PR) が 1 例、不変 (SD) が 1 例、悪化 (PD)

が 1 例であった。また、実施回数が 7 および 8 回では、3 例とも悪化 (PD) であった。その結果、両者間に、治療の回数が少ないほど良好な抗腫瘍効果が得られる傾向が認められたが、有意なものではなかった ($R^2 = 0.32$)。

6. 有害事象

海外臨床試験^{21, 23, 24}) と当院で発現した主な有害事象を Table 1 に示した。当院においては、悪心・嘔吐の発現率はそれぞれ 1 例、2 例と低いものであった。また、食欲不振、下痢、傾眠の発現頻度が高く、約半数近くの症例において認められた。傾眠については、投与クールを重ねることで出現する傾向が認められた。

考 察

脳腫瘍化学療法剤 temozolomide (TMZ) は、これまで有効な治療手段がなかった難治性脳腫瘍に対して有効で副作用も少ない内服カプセル剤として、20 年ぶりに、FDA の承認を得た。また、ヨーロッパでも承認、上市されている。

多形膠芽腫や退形成性星細胞腫の患者において、標準薬物療法では余命 6 カ月とされていたものが、TMZ による治療で平均 14.5 カ月と長くなった²⁴) と報告されている。

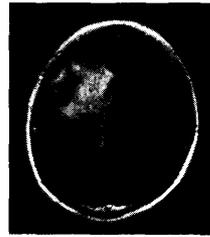
本剤は、経口投与が可能な抗癌剤 (アルキル化剤) であり、剤形がカプセルとなっているため、患者は用法・用量を守りやすいものとなっている。また、今日のがん治

症例1 :

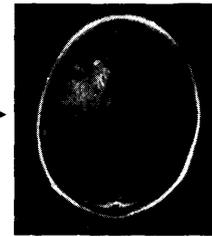
52歳 男性 Anaplastic astrocytoma

平成14年10月10日~
temozolomide 内服開始

Temozolomide 内服開始
2クール終了時



Temozolomide 内服開始
3クール終了時

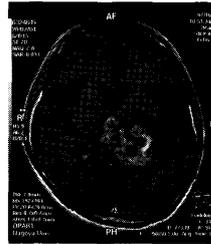


症例2 :

19歳 男性 Glioblastoma

平成14年11月6日~
temozolomide 内服開始

Temozolomide 内服開始
2クール終了時



Temozolomide 内服開始
3クール終了時

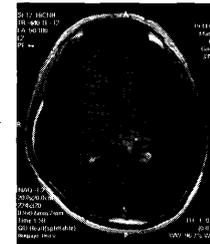


Fig. 5. MRI 画像所見

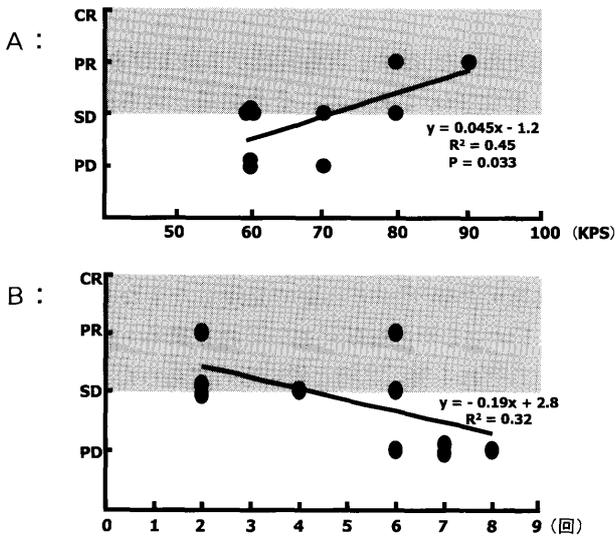


Fig. 6. KPS(A)ならびに実施治療回数(B)と抗腫瘍効果
KPS : Karnofsky Performance Scale

Table 1. 有害事象

有害事象名	海外臨床試験* (1017例)	当院	
	頻度 (%)	頻度 (%)	例数 (/10)
悪心	49	10	1
嘔吐	42	20	2
頭痛	37	10	1
疲労	30	—	—
便秘	28	—	—
疼痛	23	10	1
食欲不振	11	40	4
発熱	16	10	1
無力症	13	10	1
下痢	13	30	3
傾眠	13	40	4
痙攣	12	—	—
腹痛	12	10	1
呼吸困難	11	10	1

*文献21, 23, 24より

療では、早期診断法や新薬、手術療法や放射線療法等を組み合わせた集学的治療の目覚ましい進歩により、生命予後が改善されてきた。一方で、嘔吐や脱毛等の身体的苦痛を伴ったり、入院を繰り返す等、社会生活にも支障を与えることは少なくない。したがって、がん治療はこれまでのように生存率を高めることだけではなく、生存期間中の患者のQOL(Quality of life)を考慮することが重要な鍵となってきている^{4, 25, 26)}。実際、グリオーマの患者におけるエビデンスのある標準的治療法では、日常生

活活動能力(performance status)を落とさないように行っていくことが重視され、脳神経外科領域においては、身体機能をパーセントで示したKarnofsky Performance Status(KPS)が用いられている^{27, 28)}。

今回われわれは、標準治療法に治療抵抗性を示した再発性の悪性グリオーマに対する新規治療法の探索に着手した。薬剤師は、十分な最新情報の検索により、可能性ありと認められた薬物治療法の候補をいくつか選び出し、最適と思われる治療法の選定のために医師と協議を重ねた結果、TMZ内服療法を実施することを最終的に

決定した。

TMZは、未承認薬であることから、院内のIRBの承認を得た後、担当医の個人輸入という流れで入手し、治療を実施した。今回、このような新規治療法がスムーズに実施されることとなった理由としては、薬剤師が非常に有用な情報を提供でき、医師から十分な理解が得られたことと、種々の書類申請における、医師・薬剤師の密接な協力関係が効を奏したと思われる。さらに、本治療実施時における、コンプライアンス向上を目的とした、薬剤の分包や、入院ならびに外来加療患者への適切な情報提供ならびに副作用モニタリング等、薬剤師としての専門性を如何なく発揮して、医師や患者を支えることができたことが、本剤の有効性を明確に示す結果につながったものと思われる。従来までの報告では、再発性脳腫瘍に対する治療法において、奏効率50%で非常に有効であったと報告されている²⁹⁾。今回、われわれの治療成績においては、有効(PR)および不変(SD)を合わせた奏効率が70%であり、このことは、非常に良い治療成績であると思われる。その原因として、TMZは、従来のもものと比較し、アルキル化の作用が強く、さらに、アルキル化剤に対する薬剤耐性に係わるMGMT(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase)の阻害活性も併せ持つ薬剤である²¹⁾からと推察される。すなわち、MGMTはDNA修復タンパクと呼ばれており、アルキル化剤によって付加されたグアニンO⁶位のアルキル基を除去し、正常塩基に戻すことにより損傷したDNAを修復する。アルキル化作用を持つ抗腫瘍剤に対する腫瘍の感受性とMGMT活性の間には逆相関が認められることより、MGMTは腫瘍のアルキル化に対する耐性機構として重要である。また、TMZは、他の治療法による回数よりもKPS値に大きく影響を受けたことから、KPS値ができるだけ高い時期に使用することが、最大の効果が期待できるものと思われた。今回認められたTMZ内服療法における有害事象については、海外で行われた臨床試験と比較すると、悪心・嘔吐の発現頻度が低く、食欲不振、下痢、ならびに傾眠の発現頻度が高いものとなった。悪心・嘔吐が低く抑えられた理由としては、海外の臨床試験では、デキサメタゾンが標準的制吐剤として使用されているが、より効果の高い制吐剤、5-HT₃受容体拮抗薬を使用したためであると考えられる。また、食欲不振、下痢、および傾眠がわが国では高く認められた。このことについては、人種間の違いが関係しているかもしれないが、今後症例数を増やして明確にすることが重要である。

今回の治療成績から、わが国における脳腫瘍治療薬にTMZは必須であるという見解が脳腫瘍担当医から生まれ、その具体的な活動として、現在、本院を中心に、国内承認に向けて、薬剤師を含めた治験コーディネーター

の協力のもと、後期第Ⅱ相臨床試験が実施されている。さらに、最近、TMZのより有効な治療法として、多形膠芽種(GBM)への放射線療法との併用療法が示されている³⁰⁾。今後TMZの新たな治療法を模索していく上で、有用な情報と思われる。また、われわれの提案した新規治療法の候補の内、今回のTMZ療法以外に、標準治療法に対して効果が認められず、経口投与が困難な再発性悪性グリオーマ患者に対して抗腫瘍剤イリノテカン(トポテシン[®]) (第一製薬株)の適応外使用³¹⁾や、TMZに対して効果の減弱が認められた再発性悪性グリオーマ患者に対して抗腫瘍剤ゲフィチニブ(イレッサ[®]) (アストラゼネカ株)の適応外使用³²⁾が採用され、実施に至り、良好な結果を得ている。

今回、われわれ薬剤師は、医師との協調関係を築きながら、薬の専門家としての職能ならびにリーダーシップを最大限に発揮することで、予想もしなかった良好な治療成績をおさめることができ、さらに、TMZの国内承認へ向けた後期第Ⅱ相臨床試験のスタートのきっかけもつくることができた。このことは、薬剤師が持つ薬の専門家としての職能(skill)が臨床においていかに求められているものであるかを明確に示した事例である。今後もこの職能がさらに医療現場で求められていくように取り組んでいくことが医療チームの一員としての臨床薬剤師に課せられた重要な役割であると認識した。

引用文献

- 1) 中原紀元, 水野正明, 吉田純, 脳腫瘍に対する遺伝子治療, 神経研究の進歩, **45**, 120-129 (2001).
- 2) 中原紀元, 吉田純, 悪性脳腫瘍に対する遺伝子治療, *Medical Science Digest*, **29**, 113-116 (2003).
- 3) 中原紀元, 水野正明, 吉田純, 悪性腫瘍に対する遺伝子治療, 実験医学, **19**, 1568-1573 (2001).
- 4) 篠田淳, 矢野大仁, 坂井昇, 悪性グリオーマの治療成績: これまでのエビデンス, 脳神経外科ジャーナル, **13**, 3-19 (2004).
- 5) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993) 10th Edition, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 40 supplement (2000).
- 6) T. Wakabayashi, M. Mizuno, J. Yoshida, Gene therapy of central nervous system tumor, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **38**, 763-771 (1998).
- 7) 佐藤慎哉, 嘉山孝正, グリオーマの手術, 脳神経外科ジャーナル, **10**, 264 (2001).
- 8) 山浦晶, 田中隆一, “標準脳神経外科”, 児玉南海雄編, 医学書院, 東京, 2002, pp.170-195.
- 9) 河内正人, 生塩之敬, 悪性グリオーマの化学療法, 脳神経外科ジャーナル, **10**, 264 (2001).
- 10) 河内正人, 生塩之敬, 脳腫瘍の化学・放射線療法, 癌と化学療法, **29**, 669-676 (2002).

- 11) M.D. Walker, S.B. Green, D.P. Byar, E. Jr. Alexander, U. Batzdorf, W.H. Brooks, W.E. Hunt, C.S. MacCarty, M.S. Jr. Mahaley, J. Jr. Mealey, G. Owens, J. 2nd Ransohoff, J.T. Robertson, E.R. Shapiro, K.R. Jr. Smith, C. B. Wilson, T.A. Strike, Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery, *N. Engl. J. Med.*, **303**, 1323-1329 (1980).
- 12) C.H. Chang, J. Horton, D. Schoenfeld, O. Salazer, R. Perez-Tamayo, S. Kramer, A. Weinstein, J.S. Nelson, Y. Tsukada, Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology group and Eastern Cooperative Oncology Group study, *Cancer*, **52**, 997-1007 (1983).
- 13) D.F. Nelson, M. Diener-West, J. Horton, C.H. Chang, D. Schoenfeld, J.S. Nelson, Combined modality approach to treatment of malignant gliomas-Re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: A joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group, *NCI Monogr.*, **6**, 279-284 (1988).
- 14) 原田廉, 脳腫瘍に対する MCNU の臨床治験, 癌と化学療法, **12**, 1423-1431 (1985).
- 15) ラニムスチン(注射用サイメリン®)添付文書, 三菱ウェルファーマ(株), 2004. 06. 01.
- 16) 塩酸ニムスチン(ニドラン®注射用)添付文書, 三共(株), 2004. 06. 16.
- 17) インターフェロン β (フェロン®)添付文書, 東レ(株), 2003. 10. 03.
- 18) 高倉公明, インターフェロン β (MR-21)の悪性脳腫瘍に対する臨床効果の検討, *Journal of Japan Society for Cancer Therapy*, **22**, 801-808 (1987).
- 19) T. Luft, K.C. Pang, E. Thomas, P. Hertzog, D.N. Hart, J. Trapani, J. Cebon, Type I IFNs enhance the terminal differentiation of dendritic cells, *J. Immunol.*, **161**, 1947-1953 (1998).
- 20) A. Natsume, M. Mizuno, Y. Ryuke, J. Yoshida, Antitumor effect and cellular immunity activation by murine interferon-beta gene transfer against intracerebral glioma in mouse, *Gene Ther.*, **6**, 1626-1633 (1999).
- 21) Temozolomide (TEMODAR®) Capsules product information, Schering Corporation, 2004. 02.
- 22) 塩酸ラモセトロン(ナゼア OD®錠0.1 mg)添付文書, 山之内製薬(株), 2003. 05. 26.
- 23) M. Brada, K. Hoang-Xuan, R. Rampling, P.Y. Dietrich, L.Y. Dirix, D. Macdonald, J.J. Heimans, B.A. Zonnenberg, J.M. Bravo-Marques, R. Henriksson, R. Stupp, N. Yue, J. Bruner, M. Dugan, S. Rao, S. Zaknoen, Multi-center phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse, *Ann. Oncol.*, **12**, 259-266 (2001).
- 24) W.K. Yung, M.D. Prados, R. Yaya-Tura, S.S. Rosenfeld, M. Brada, H.S. Friedman, R. Albright, J. Olson, S. M. Chang, A.M. O'Neill, A.H. Friedman, J. Bruner, N. Yue, M. Dugan, S. Zaknoen, V.A. Levin, Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 2762-2771 (1999).
- 25) J. Bampoe, N. Laperrere, M. Pintilie, J. Glen, J. Micallef, M. Bernstein, Quality of Life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment, *J. Neurosurg*, **93**, 917-926 (2000).
- 26) 樋之津淳子, 樋之津史郎, 赤座英之, がん治療における QOL 評価, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 549-553 (2003).
- 27) 市川度, 二瓶善郎, 杉原健一, がん化学療法における QOL の評価法, 臨床外科, **54**, 365-370 (1999).
- 28) 漆原一郎監修, QOL の調査と評価の手引き, 癌と化学療法社, 1995, pp.11-15.
- 29) K. Tsuboi, K. Saijo, E. Ishikawa, H. Tsurushima, S. Takano, Y. Morishita, T. Ohno, Effects of local injection of *ex vivo* expanded autologous tumor-specific T lymphocytes in cases with recurrent malignant gliomas, *Clinical Cancer Research*, **9**, 3294-3302 (2003).
- 30) F. Ataman, P. Poortmans, R. Stupp, B. Fisher, R.O. Mirimanoff, Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE 3 intergroup trial on radiotherapy with or without temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: the individual case review, *European Journal of Cancer*, **40**, 1724-1730 (2004).
- 31) K. Ishikawa, Y. Kajita, Y. Hasegawa, Y. Noda, J. Yoshida, T. Nabeshima, Irinotecan therapy in a 12-year-old girl with recurrent brain stem glioma and without functional polymorphisms in UGT1A1 activity: case report, *J. Neuro-Oncol.*, (2005) in press.
- 32) 前田美希代, 石川和宏, G. Amar, 藤井正純, 若林俊彦, 吉田純, 鍋島俊隆, ゲフィチニブにより皮膚病変を来した一例, 医療薬学, **30**, 303-334 (2004).