

難治性悪性神経膠腫の治療戦略

石川和宏*, 鍋島俊隆

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

Medication Strategy for Malignant Glioma

Kazuhiro Ishikawa*, Toshitaka Nabeshima

Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy,
Nagoya University Graduate School of Medicine〔Received March 14, 2006
Accepted September 11, 2006〕

Malignant gliomas are the most common primary central nervous system tumors. Standard therapy is surgical resection, where possible, and radiotherapy. Since adjuvant chemotherapy only provides a modest survival benefit, new therapies are necessary. Recently developed agents, such as temozolomide (TMZ), irinotecan, and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), have demonstrated efficacy against malignant gliomas. A novel oral alkylating agent, TMZ shows good penetration in the central nervous system, and it has largely replaced nitrosoureas in the treatment of gliomas. Recently, a randomized trial in which newly diagnosed glioma patients were treated with TMZ and radiation achieved enhanced survival rates. In particular, better survival rates were observed in patients with a methylated promotor of the O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene which encodes an alkyltransferase. Another clinical study revealed that polymorphisms found in genes encoding topoisomerase I inhibitor irinotecan-metabolizing enzymes (UGT1A1) were associated with the occurrence of severe irinotecan-induced toxicity. Overexpression of EGFR appears to be correlated with the grade of glioma and it has been reported that specific mutations in the EGFR gene are correlated with clinical responsiveness to the EGFR-TKI gefitinib. In order to achieve innovative treatment strategies in the future, it is therefore important for clinical pharmacists to have a good understanding of glioma at the molecular level since this will help in identifying patients most likely to benefit from a specific therapy. We hope that personalized medication for glioma based on genetics will increase drug efficacy and prevent or reduce adverse reactions, which in turn will improve clinical outcomes and decrease the overall costs of therapy.

Key words —— malignant glioma, personalized medicine, tailor-made medicine, molecular targeting therapy

はじめに

原発性脳腫瘍は、人口10万人当たり年間約10～12人発生している。このうち、約1/4は星状細胞腫や膠芽腫等を総称した神経膠腫(グリオーマ)と呼ばれる腫瘍であり、以下、髄膜腫、下垂体腺腫、および神経鞘腫の順となっている。髄膜腫、下垂体腺腫および神経鞘腫などの良性腫瘍は、顕微鏡手術の進歩に伴い治療成績が急速に向上し、10年生存率は90%を超えている^{1,2)}。一方、グリオーマと呼ばれている脳腫瘍は脳実質から発生し浸潤性に発育するので、その予後は不良であり、5年生存率は40%程度である。中でも、膠芽腫と呼ばれる最も悪性の高いグリオーマについては、現代医療のいかなる治

療によっても完治が難しく、5年生存率は10%以下である^{1,2)}。このような悪性グリオーマの治療では、術後あるいは手術に代わる化学放射線治療が重要と考えられてきた。1978年に行われた臨床試験では悪性グリオーマに対して、化学療法群、放射線療法群および化学放射線療法群のいずれの術後補助療法群も手術単独群に比べて生存期間が有意に延長することが明らかにされた³⁾。また、この試験をはじめとする脳腫瘍の術後補助療法の臨床試験には主に血液脳関門を通過するアルキル化剤のニトロソウレアが用いられていた。その後、現在に至るまでこのニトロソウレアが脳腫瘍のキードラッグとなっている⁴⁾。わが国で承認されているものは、nimustine(ACNU)と ranimustine(MCNU)である。しかし、治療成績は、ここ20年ほとんど改善がみられていない¹⁾。現在、膠芽腫

* 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

を含む悪性グリオーマに対しては、手術、放射線治療、化学療法、およびインターフェロン β を中心とした免疫療法などを組み合わせた集学的治療が行われているが、化学療法の成績は改善されていない。これは、化学療法一般にみられる薬剤耐性の問題や脳組織には薬剤が到達しにくいこと、さらには新しい脳腫瘍治療薬の開発の遅れ等が障壁となっているためである³⁾。

以上のような現状を踏まえ、難治性悪性グリオーマに対する治療戦略について紹介する。

標準的補助療法無効例に対する治療戦略

抗がん剤に対する薬剤耐性には、以下の機構が考えられている⁵⁾。

- ①DNA 修復機構の亢進
- ②薬剤の膜輸送機構の変化
- ③標的酵素や蛋白質の量的変化
- ④薬剤の活性化機構(酵素)の低下
- ⑤薬剤の不活性化機構(酵素)の亢進すなわち解毒作用

これらのうち、悪性グリオーマに対する標準的補助療法では、ACNU および MCNU などのニトロソウレア系抗がん剤や vincristine (VCR) などのビンカアルカロイド系抗がん剤(最近では cisplatin : CDDP などの白金製剤)が主に使用されている (Table 1)^{3,6)}。また、各薬剤の特徴は、Table 2 に示した通りであり、その主たる耐性機

構は、DNA 修復機構の亢進と薬剤の膜輸送機構の変化であると考えられている⁵⁾。すなわち、ニトロソウレア系抗がん剤は、DNA のアルキル化により生成される O⁶-methylguanine が、DNA 鎖間の架橋(crosslink)形成を惹起させて細胞を死に至らしめるが、これを選択的に修復する O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の発現によってニトロソウレア系抗がん剤に対する耐性が生じる。また、薬剤の輸送に関与している膜蛋白質の multidrug resistance protein (MDR 1) や multidrug resistance-associated protein (MRP) の高発現が VCR, etoposide (VP-16)、や CDDP の耐性発現に関与していることが報告されている⁷⁾。よって標準的補助療法に対して耐性を示した症例に対する治療戦略としては、上記因子が関与しない薬剤の選択が推奨される。このような症例において効果が期待できる最近報告されたオプシオン補助療法薬の特徴を Table 3 に示した。

Temozolomide (TMZ, Fig. 1) は、悪性グリオーマに対する治療薬として最も注目されている薬剤の一つであり、悪性グリオーマの標準治療薬の候補となりつつある^{9,10)}。本剤の最大の特徴は経口アルキル化剤である点である。従来のニトロソウレア系抗がん剤と同様な効果を持ちながら、悪心・嘔吐や骨髄抑制などの副作用が軽微で、外来での治療が可能なことから利便性に優れている^{10,11)}。また、TMZ はニトロソウレア系抗がん剤の薬剤耐性との関連が指摘されている MGMT の阻害作用を有することからも、その効果に期待が寄せられている¹²⁾。また、EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group による膠芽腫に対する放射線単独治療と放射線+TMZ との第Ⅲ相試験において、生存期間中央値は前者が12.1カ月だったのに対して、後者は14.6カ月と有意に延長したことが最近報告された¹³⁾。

Irinotecan は、トポイソメラーゼⅠを阻害することによってDNA合成を阻害する新規抗がん剤である (Fig. 1)。肝臓等で加水分解を受けて活性代謝産物 SN-38 となり、抗腫瘍効果を発揮する¹⁴⁾。進行・再発性グリ

Table 1. グリオーマに対する標準的補助療法

グリオーマ	一次選択	二次選択
星状細胞腫	IMR / IAR	CBDCA + E, PE
悪性星状細胞腫	IMR / IAR	CBDCA + E
膠芽腫	IMR / IAR	CBDCA + E
乏突起膠腫	R + PMV	PMV
上皮腫	R + PE	ICE

IMR / IAR: Interferon β + MCNU (ranimustine) or ACNU (nimustine) + radiation, R: radiation, PMV: PCZ (procarbazine) + MCNU + VCR (vincristine), PE: radiation + CDDP (cisplatin) + VP-16 (etoposide), CBDCA + E: CBDCA (carboplatin) + VP-16, ICE: IFM (ifosfamide) + CBDCA + VP-16

Table 2. 標準的補助療法に用いられる薬剤の特徴

薬 剤	作用機序	作用部位
Interferon β	直接的および間接的抗腫瘍効果	細胞外
MCNU, ACNU PCZ, IFM	DNAのアルキル化	核 内
VCR	微小管阻害	細胞内微小管
CDDP, CBDCA	DNA合成および細胞分裂阻害	核 内
VP-16	トポイソメラーゼⅡ阻害薬	核 内

MCNU: ranimustine, ACNU: nimustine, PCZ: procarbazine, IFM: ifosfamide, VCR: vincristine, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, VP-16: etoposide

Table 3. オプシオン補助療法に用いられる薬剤の特徴

薬 剤	作用機序	作用部位
Temozolomide	DNAのアルキル化	核 内
Irinotecan	トポイソメラーゼ I 阻害作用	核 内
Thalidomide	血管新生抑制作用	VEGFR
Gefitinib	チロシンキナーゼ阻害作用	EGFR
Imatinib	チロシンキナーゼ阻害作用	PDGFR

VEGFR: 血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor)

EGFR: 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor)

PDGFR: 血小板由来増殖因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor)

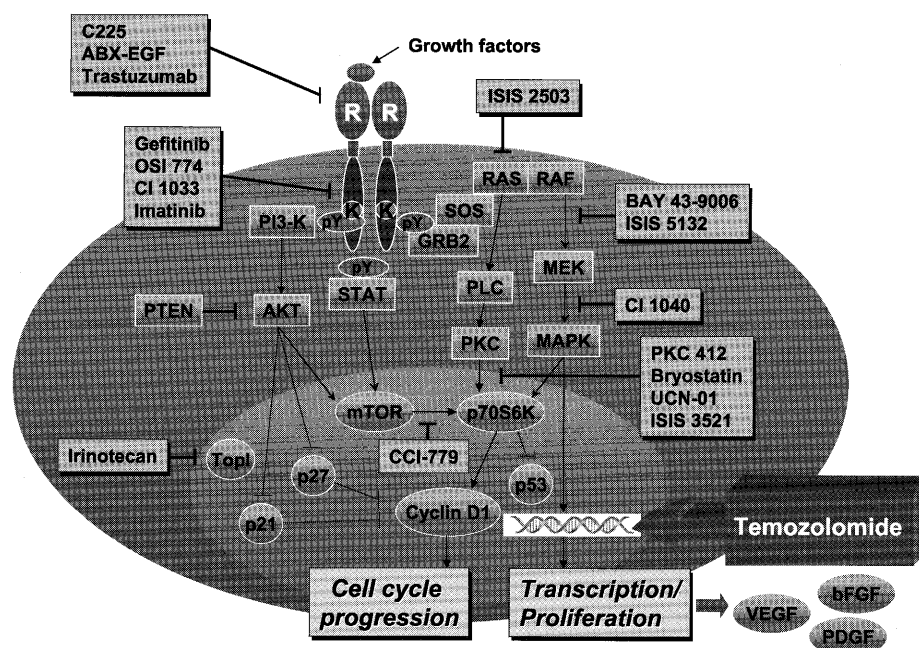


Fig. 1. 細胞増殖抑制活性を有する薬剤の標的分子

Thalidomide は、血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR) を阻害する作用を有する。Growth factors: 上皮成長因子 (epidermal growth factor EGF) や血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor; PDGF) 等。腫瘍細胞は、growth factor を産生することで、自己増殖を可能とし、また、血管新生因子 (血管内皮増殖因子: vascular endothelial growth factor, VEGF; 塩基性繊維芽細胞増殖因子: basic fibroblast growth factor, bFGF) 等を産生して、増殖に必要な栄養源を血液から補う。Dy と Adjei⁸⁾ の図を改変して用いた (American Society of Clinical Oncology, ASCO より掲載の許可を得た)。K: チロシンキナーゼドメイン, pY: リン酸化チロシン残基, R: 受容体, Top I: トポイソメラーゼ I

オーマに対する irinotecan の第Ⅱ相試験では、15%の奏効率が得られている¹⁵⁾。Irinotecan は注射剤であるため、TMZ 内服困難な症例に対しては irinotecan がオプシオン補助療法として有効であるかもしれない¹⁶⁾。一方、carbamazepine, valproate あるいは phenytoin などの抗痙攣薬を併用している場合、これらの薬剤によって誘導される肝 cytochrome P-450 酵素 (CYP3A4 や CYP3A5) が、iri-

notecan の代謝を促進し、血中濃度を減少させるため、十分な治療効果が得られない可能性があり、注意を要する⁴⁾。

Thalidomide は、悪性グリオーマの増殖に必須である血管新生に対して、血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR) に作用し、血管新生を抑制することで、細胞増殖抑制効果を示すこと

が報告されている¹⁷⁾。しかし、単剤では再発性の悪性グリオーマに対する治療効果が不十分であるので、car-mustine(BCNU)やTMZとの併用による有用性が現在検討されている¹⁷⁾。

Gefitinib(Iressa[®], アストラゼネカ(株))は、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)に作用してチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、細胞増殖抑制作用を発揮する(Fig. 1)¹⁸⁾。Gefitinibの臨床試験は、再発性膠芽腫に対してevent-free survival(EFS)が8.1週、overall survivalが39.4週で、副作用はgrade 1または2の皮膚反応あるいは下痢であった¹⁹⁾。

Imatinib(Glivec[®], ノバルティス・ファーマ(株))は、Bcr-Abl蛋白および血小板由来増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor; PDGFR)のチロシンキナーゼ活性を阻害して、増殖抑制作用を有する薬剤である(Fig. 1)¹⁸⁾。再発性グリオーマに対して、imatinibとhydroxyureaとの併用による第Ⅱ相試験では、27%の患者においてprogression-free survival(PFS)が6カ月で、overall survivalは、14.4週であったと報告されている²⁰⁾。Thalidomide, gefitinib, およびimatinibは、TMZやirinotecan耐性症例に対して選択されるオプション補助療法であると思われる^{10, 18, 21)}。

標準的補助療法無効例に対してオプション補助療法の特徴をまとめると以下ようになる。

- ①標準的補助療法薬と同じ作用点であるが、効果がより優れたもの(TMZ)。
- ②標準的補助療法薬とは異なった核内分子を標的としたもの(Irinotecan)。
- ③標準的補助療法薬が主に核内の分子を標的にしているのに対して、核外分子を標的としたもの(Thalidomide, gefitinib, およびimatinib)。

これらの特徴を十分に踏まえた上で、今後より適切なオプション補助療法を選択していくことが重要であるとされる。

未承認薬であるTMZの使用に当たり、当院の臨床受託研究審査委員会(Institutional Review Board, IRB)において十分な審議がなされた後、実施許可を得た。その後、病院長の許可を経て、厚生労働大臣の輸入許可を得た後、主治医により米国製薬会社からの個人輸入という流れで薬剤を入手し、使用に至った¹¹⁾。また、1回に輸入できる量とともに申し込んでから手元に届くまでの期間が数カ月かかるということもあり、限られた患者しか使用できないという問題点もあった。

さらに、わが国においても第Ⅱ相試験が進行中であり、近々、悪性グリオーマの治療薬として厚生労働省の許可を受けるものと思われる^{11, 22)}。

個別化薬物療法

個別化薬物療法(personalized medicine)というのは、個々の患者の“個性”に合わせて調節した治療法をさす。個性には、患者の個性と疾患そのものの個性の2つがあり、どちらも治療法の選択には重要な鍵となる。そして、この個性をどう解析し、どう利用するかが、これまでの医療では困難であった。しかし、遺伝子解析技術の進歩により遺伝子情報が蓄積され、それを可能にしつつある²³⁾。グリオーマについても、ポスト・ゲノムの時代が到来し、“個性”を遺伝子レベルで測定することが可能となり、より一層治療を適切化できるのではないかという期待が高まっている。治療の個別化において重要な2つの個性を踏まえ、グリオーマに対する個別化薬物療法について以下に述べる。

1. 分子標的治療

がんにかかわる分子の発現や機能をあらかじめ知ることが出来れば、分子標的治療薬の臨床効果を予測することが可能であり、効果を期待できる患者のみに投与が可能となる。腫瘍縮小の治療効果があり、安全で長期間の投与が可能となれば、腫瘍の安定化(stable diseaseあるいはtumor dormancy)も重要なエンドポイントとなり、進行したがんとの共存も夢ではなくなってくる。分子標的治療は、個別化薬物療法を可能とする点で最も期待されている²⁴⁾。この治療法で重要なことは標的となる分子を腫瘍細胞が保持していることを確認することである。多くの情報から、標的分子の存在が示唆されても、より確実な治療効果を望むのであれば治療すべき腫瘍細胞を含む組織片を使い、免疫組織染色法等により標的分子の存在を確認しなければならない。グリオーマに対する分子標的の候補としては、EGF以外にPDGFやVEGF等が報告されている^{10, 18)}。さらに、LynchらやPaezらは、gefitinib奏効例における腫瘍組織中のEGFR遺伝子変異を検討し、キナーゼドメインにおける遺伝子変異を認めた^{25, 26)}。このことは、標的分子の存在だけでなく、さらにその分子を構成しているアミノ酸配列が薬剤の効果にも大きく影響を与える可能性があることを示している。また、gefitinibの治療効果と関連がある遺伝子群をcDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析にて同定し、gefitinib感受性と関連のある51遺伝子のうちの上位12遺伝子の解析により感受性群ならびに耐性群を判定できることが報告された²⁷⁾。したがって、個別化薬物療法を行う上で、個別のより詳しい分子レベルでの病態に関する情報を得ることが重要であり、そのことは、分子標的治療薬のより正確な選択と使用法を可能にすると考えられる。このことを十分熟知した上でわれわれは、分子標的治療薬を個別化薬物療法に用いなければならない。

2. 遺伝子多型

近年の遺伝子解析技術の進歩により、抗がん剤の有効性や副作用の発現頻度の個人差には、個人個人の遺伝情報の違い(遺伝子多型)が密接に関係していることが明らかとなってきている。遺伝子多型間で、抗がん剤である5-FUの代謝酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)では、10倍、mercaptopurine (6-MP)の代謝酵素であるthiopurine methyltransferaseでは、30倍、irinotecanの代謝酵素であるuridine diphosphate glucuronosyltransferase1A1 (UGT1A1)では、50倍の活性の違いがあることから個別化の重要性を伺い知ることができる²⁸⁾。また、Andoらは、グルクロン酸抱合に関わるUGT1A1の遺伝子多型を検討し、UGT1A1*28をホモ接合で有する症例では抱合能が低下しており、irinotecanの活性代謝物であるSN-38の薬物動態と関連して有意に下痢・白血球減少などの有害事象を発現することを報告した²⁹⁾。また、他のUGT1A1の多型(UGT1A7等)もirinotecanの副作用を規定している可能性のあることが報告されている^{14,16)}。その他に、irinotecanの代謝(CYP3A4やCYP3A5等)や輸送(ABCB1/MDR1およびABCC2/cMOAT/MRP2等)に影響を与えるような遺伝子多型¹⁴⁾も同定されてきている。このように、個人の遺伝子多型に関する情報を活用して、個別に最適な抗がん剤とその投与方法を提供する個別化薬物療法は、副作用の発生を抑え、高い抗腫瘍効果が期待できるので、患者のQOLを高めるばかりでなく、医療費の削減にも大きく寄与できるものと思われる。

3. MGMT 遺伝子のメチル化

MGMTは、DNA中のguanine残基のO⁶位に付加されたアルキル基を特異的に除去するDNA修復酵素である。逆に、抗がん剤のアルキル化剤は、DNA塩基のguanineのO⁶位をアルキル化し、ミスペアを形成させて、ミスマッチ修復機構(mismatch repair system, MMR)により、アポトーシスを惹起させて抗腫瘍効果を発揮する³⁰⁾。アルキル化剤の阻害作用となるMGMT活性は、MGMT遺伝子のメチル化陽性腫瘍では低く、メチル化陰性腫瘍では高いことが判明している³¹⁾。ACNUなどのニトロソウレア系薬剤による化学療法で治療されたグリオーマ患者を対象とした臨床試験では、MGMT遺伝子の高メチル化は化学療法感受性および生命予後と有意に相関することが示されている³²⁾。したがって、MGMT遺伝子のメチル化陽性腫瘍に対してはACNUと他のアルキル化剤を併用した強力な化学療法を選択し、メチル化陰性腫瘍に対してはMGMTの関与のない白金製剤を選択すべきであると考えられる^{33,34)}。さらに、MGMTメチル化陰性腫瘍の再発性グリオーマに対して、アルキル化剤であるが、MGMTの阻害効果を有するTMZ¹²⁾と白金

製剤であるCDDPの併用が有効である^{35,36)}。これは、上述の個別化化学療法の有用性を示唆させるものである。

4. 染色体1p, 19q 欠失

悪性グリオーマの中でも退形成性乏突起膠腫は、化学療法に反応する疾患とされていたが、その中でも染色体1番の短腕(1p)および19番長腕(19q)の欠失を認める症例においてprocarbazine(PCZ), lomustine(CCNU), およびVCRによる化学療法(PCV療法)が極めて有効であることが示された³⁷⁾。手術時に採取された腫瘍片より腫瘍細胞内の1pおよび19qの欠失の有無を調べ、欠失が確認された症例については積極的にPCV療法を行っていくべきである。国内においては、CCNUの代わりに、同じニトロソウレア系抗がん剤のACNUあるいはMCNUが用いられ、PAVあるいはPMV療法として実施されている。しかし、1pおよび19q欠失が認められなかった場合にそれに代わる治療法がないというのが現状である²²⁾。

おわりに

医療を取り巻く環境は、日々大きく変化してきており、その中でわれわれ臨床薬剤師は、個々の患者に対して最も合った薬物療法とは何かを常に模索していかなければならない。そのような取り組みは、今後の薬物治療の質を高める上で非常に重要であり、臨床薬剤師が最も努力して専門性を発揮しなければならない分野の一つであると思われる。このような個別化薬物療法においてわれわれ臨床薬剤師は、薬剤に関する専門性ととも分子に基づいた病態診断能力をも兼ね備えることが非常に重要であり、そのことを十分に認識して取り組んでいかなければならない。今回、われわれが中心となって行った取り組みが幸運にも承認審査開始のきっかけとなったことや薬剤の特性を生かした個別化薬物療法で良好な成績を残せたことは、薬物療法において臨床薬剤師の専門家としての役割が求められている一つの証であると思われる。このようなチーム医療に基づいた臨床現場での期待に十分に答えられる薬物治療の専門家としての地位が確立できるよう、今後われわれ臨床薬剤師は、更なる専門能力の向上に努めていかなければならない。

引用文献

- 1) 水野正明, “脳神経外科学大系, 脳腫瘍I” 山浦晶, 吉田純編, 中山書店, 東京, 2004, pp. 252-263.
- 2) 田渕和雄, “標準脳神経外科 第10版” 山浦晶編, 医学書院, 東京, 2005, pp. 156-201.
- 3) 長島正, “脳神経外科学大系, 脳腫瘍I” 山浦晶, 吉田純編, 中山書店, 東京, 2004, pp. 224-234.

- 4) 高野利実, 西条長宏, “脳腫瘍の最新医療”, 嘉山孝正, 吉峰俊樹, 若林俊彦, 久保長生, 渡辺英寿, 藤巻高光編, 寺田国際事務所/先端医療技術研究所, 東京, 2003, pp. 143-151.
- 5) 竹村譲, “癌の薬剤耐性とその克服—基礎と臨床—” 大沼尚夫, 竹村譲編, 宇宙堂八木書店, 東京, 2001, pp. 41-51.
- 6) 悪性脳腫瘍補助療法治療指針(2001年度版), 名古屋大学医学部脳神経外科 吉田純監修, 同 若林俊彦編集.
- 7) L.G. Feun, N. Savaraj, H.J. Landy, Drug resistance in brain tumors, *J. Neurooncol.*, **20**, 165-176 (1994).
- 8) G.K. Dy, A.A. Adjei, Novel targets for lung cancer therapy, Part I, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2881-2894 (2002).
- 9) R. Stupp, M. Gander, S. Leyvraz, E. Newlands, Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumor, *Lancet Oncol.*, **2**, 552-560 (2001).
- 10) R. Stupp, M.E. Hegi, M. J. van den Bent, W.P. Mason, M. Weller, R.O. Mirimanoff, J.G. Cairncross, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Changing paradigms —An update on the multidisciplinary management of malignant glioma, *The Oncologist*, **11**, 165-180 (2006).
- 11) 後藤裕美子, 石川和宏, 前田美希代, 梶田泰一, 若林俊彦, 吉田純, 鍋島俊隆, 未承認薬 temozolomide の再発性脳腫瘍に対する治療効果について, *医療薬学* **31**, 511-518 (2005).
- 12) S.M. Lee, N. Thatcher, D. Crowther, G.P. Margison, Inactivation of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase in human peripheral blood mononuclear cells by temozolomide, *Brit. J. Cancer*, **69**, 452-456 (1994).
- 13) R. Stupp, W.P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J.B. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer, R.O. Mirimanoff, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N. Engl. J. Med.*, **352**, 987-996 (2005).
- 14) N.F. Smith, W.D. Figg, A. Sparreboom, Pharmacogenetics of irinotecan metabolism and transport, An update, *Toxicol. In Vitro*, **20**, 163-175 (2006).
- 15) H.S. Friedman, W.P. Petros, A.H. Friedman, L.J. Schaaf, T. Kerby, J. Lawyer, M. Parry, P.J. Houghton, S. Lovell, K. Rasheed, T. Cloughsey, E.S. Stewart, O. M. Colvin, J.M. Provenzale, R.E. McLendon, D.D. Bigner, I. Cokgor, M. Haglund, J. Rich, D. Ashley, J. Malczyn, G.L. Elfring, L.L. Miller, Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma, *J. Clin. Oncol.*, **17**, 1516-1525 (1999).
- 16) 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 polymorphism in UGT1A1 activity, case report, *J. Neuro-Oncol.*, **74**, 283-286 (2005).
- 17) H.A. Fine, P.Y. Wen, E.A. Maher, E. Viscosi, T. Batchelor, N. Lakhani, W.D. Figg, B.W. Purow, C.B. Borkowf, Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas, *J. Clin. Oncol.*, **21**, 2299-2304 (2003).
- 18) M.-E. Halatsch, U. Schmidt, J. Behnke-Mursch, A. Unterberg, C.R. Wirtz, Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumors, *Cancer Treat. Rev.*, in press, available online 20 February 2006.
- 19) J.N. Rich, D.A. Reardon, T. Peery, J.M. Dowell, J. A. Quinn, K.L. Penne, C.J. Wikstrand, L. B. van Duyn, J. E. Dancey, R.E. McLendon, J.C. Kao, T.T. Stenzel, B. K. Ahmed Rasheed, S.E. Tourt-Uhlig, J.E. Herndon, J. J. Vredenburgh, J.H. Sampson, A.H. Friedman, D.D. Binger, H.S. Friedman, Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 133-142 (2004).
- 20) D.A. Reardon, M.J. Egorin, J.A. Quinn, J.N. Rich, Sr, I. Gururangan, J.J. Vredenburgh, A. Desjardins, S. Sathornsumetee, J.M. Provenzale, J.E. Herndon II, J. M. Dowell, M.A. Badruddoja, R.E. McLendon, T.F. Lagattuta, K.P. Kicilinski, G. Dresemann, J.H. Sampson, A.H. Friedman, A.J. Salvado, H.S. Friedman, Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 9359-9368 (2005).
- 21) 前田美希代, 石川和宏, Gajjar 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**, 330-334 (2004).
- 22) 渋井壮一郎, 悪性グリオーマ, 脳神経, **57**, 1027-1033 (2005).
- 23) W. Sadee, Z. Dai, Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine, *Hum. Mol. Genet.*, **14**, 207-214 (2005).
- 24) 曾根三郎, がん分子標的薬—開発から臨床への最新動向, *医学のあゆみ*, **215**, 599-600 (2005).
- 25) T.J. Lynch, D.W. Bell, R. Sordella, S. Gurubhagavata, R.A. Okimoto, B.W. Brannigan, P.L. Harris, S.M. Haserlat, J.G. Supko, F.G. Haluska, D.N. Loius, D.C. Christiani, J. Settleman, D.A. Haber, Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib, *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2129-2139 (2004).
- 26) J.G. Paez, P.A. Janne, J.C. Lee, S. Tracy, H. Greulich, S. Gabriel, P. Herman, F.J. Kaye, N. Lindeman, T.J. Boggon, K. Naoki, H. Sasaki, Y. Fujii, M.J. Eck, W.R. Sellers, B.E. Johnson, M. Meyerson, EGFR mutations in lung cancer, correlation with clinical response to gefitinib therapy, *Science*, **304**, 1497-1500 (2004).

- 27) S. Kakiuchi, Y. Daigo, N. Ishikawa, C. Furukawa, T. Tsunoda, S. Yano, K. Nakagawa, T. Tsuruo, N. Kohno, M. Fukuoka, S. Sone, Y. Nakamura, Prediction of sensitivity of advanced non-small cell lung cancers to gefitinib (Iressa, ZD 1839), *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 3029–3043 (2004).
- 28) 三木義男, 抗癌剤のファーマコジェノミクス, 最新医学, **60**, 1863–1869 (2005).
- 29) Y. Ando, H. Saka, M. Ando, T. Sawa, K. Muro, H. Ueoka, A. Yokoyama, S. Saitoh, K. Shimokata, Y. Hasegawa, Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity, a pharmacogenetic analysis, *Cancer Res.*, **60**, 6921–6926 (2000).
- 30) S.L. Gerson, Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2388–2399 (2002).
- 31) M. Esteller, J. Garcia-Foncillas, E. Andion, S. Goodman, O.F. Hidalgo, V. Vanaclocha, S.B. Baylin, J.G. Herman, Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents, *N. Engl. J. Med.*, **343**, 1350–1354 (2000).
- 32) C. Balana, J.L. Rami, M. Taron, Y. Roussos, A. Ariza, R. Ballester, C. Sarries, P. Mendez, J.J. Sanchez, R. Rosell, O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolomide plus cisplatin in glioblastoma multiforme, *Clin. Cancer Res.*, **9**, 1461–1468 (2003).
- 33) J. Beith, J. Hartley, J. Darling, R. Souhami, DNA inter-strand cross-linking and cytotoxicity induced by chloroethylnitrosoureas and cisplatin in human glioma cell lines which vary in cellular concentration of O⁶-alkylguanine-DNA methyltransferase, *Br. J. Cancer*, **75**, 500–505 (1997).
- 34) T. Watanabe, Y. Katayama, C. Komine, A. Yoshino, A. Ogino, T. Ohta, T. Fukushima, O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP 53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course, *Int. J. Cancer*, **113**, 581–587 (2005).
- 35) S. D'Atri, G. Graziani, P.M. Lacal, V. Nistico, S. Gilberti, I. Faraoni, A.J. Watson, E. Bonmassar, G.P. Margison, Attenuation of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase activity and mRNA levels by cisplatin and temozolomide in jurkat cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **294**, 664–671 (2000).
- 36) A.A. Brandes, U. Basso, M. Reni, F. Vastola, A. Tosoni, G. Cavallo, L. Scopece, A.J. Ferreri, M.G. Panucci, S. Monfardini, M. Ermani, First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme, A phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia, *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1598–1604 (2004).
- 37) Y. Ino, R.B. Betensky, M.C. Zlatescu, H. Sasaki, D.R. Macdonald, A.O. Stemmer-Rachamimov, D.A. Ramsay, J.G. Cairncross, D.N. Louis, Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma, implications for patient management at diagnosis, *Clin. Cancer Res.*, **7**, 839–845 (2001).