Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

ミニレビュー *Minireviews*

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ミニレビュー **33**(12) 987—997 (2007)

先進的がん化学療法における薬剤師の役割 —再発悪性グリオーマ治療への貢献—

石川和宏*[1]，前田美希代[1]，後藤裕美子[2]，Amar Gajjar[3]，鍋島俊隆[1,4]
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]
愛知医科大学病院薬剤部[2]
St. Jude Children's Research Hospital[3]
名城大学大学院薬学研究科・薬品作用学研究室[4]

Role of Pharmacists in Innovative Chemotherapy : Contribution to Treatment of Recurrent Malignant Glioma

Kazuhiro Ishikawa*[1], Mikiyo Maeda[1], Yumiko Goto[2],
Amar Gajjar[3] and Toshitaka Nabeshima[1,4]
Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine[1]
Department of Hospital Pharmacy, Aichi Medical University[2]
Department of Oncology, Neuro-Oncology Division, St. Jude Children's Research Hospital[3]
Department of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Meijo University[4]

Received July 27, 2007
Accepted September 25, 2007

Malignant gliomas are common, aggressive brain tumors in adults and despite modern treatments with surgery, radiotherapy and chemotherapy, their prognosis remains dismal, with a poor median survival. The blood-brain barrier (BBB) restricts the delivery of many drugs to the central nervous system, contributing to the failure of treatment. Also, the effectiveness of traditional chemotherapy agents is limited by their adverse effects and their inability to cross the BBB in sufficient concentrations.

Recently developed agents, such as the oral alkylating agent temozolomide (TMZ), and irinotecan, a potent topoisomerase I inhibitor, have demonstrated efficacy against malignant gliomas and there are now new treatments that target molecules in the growth and survival pathways, whose goals are increasing specific efficacy and minimizing toxicity. Monoclonal antibodies and low molecular-weight kinase inhibitors are the most common types of agent in such targeted cancer treatment. Many molecular targeted agents, such as selective protein kinase inhibitors, are now in preclinical and clinical development for patients with malignant glioma. Oncology pharmacists have to contribute to the treatment of patients with malignant gliomas by taking part in such research and applying its results. They must also become highly skilled specialists in optimizing drug therapy for cancer patients through the design, recommendation, implementation, monitoring, and modification of individualized pharmacotherapeutic plans in collaboration with other members of healthcare teams.

Key words —— chemotherapy, drug resistance, oncology pharmacist, recurrent malignant glioma, temozolomide (TMZ), unapproved drug

緒　　言

がん細胞は，遺伝子の異常よって正常な制御を逸脱して増殖し，周囲の組織に浸潤，転移する[1,2]．がんの分子生物学的解析は，1980年代のがん遺伝子の発見に始まり，その後がん抑制遺伝子の発見に至った[3-8]．これらのがん関連遺伝子は，正常細胞の増殖・分化・細胞死に重要な役割を果たす遺伝子群であることが最近までの研究により明らかになってきた[9,10]．このようながん細胞

* 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

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

の特性である分化，増殖，浸潤ならびに転移を規定するメカニズムの解明は，これらの特定分子を標的として，その機能を制御する薬剤に対する研究へと発展してきている．そして，このことは「分子標的治療薬」という新たな領域の抗がん剤開発の流れに大きな変革をもたらしつつある[11]．従来の抗がん剤は，抗がん作用と副作用の出現する用量は近接し，治療域は狭く，最大耐用量が至適投与量であった．一方，分子標的治療薬は，がん細胞の増殖に関与するがん遺伝子や細胞周期関連蛋白，細胞内シグナル伝達物質などの標的分子に対して特異的に作用する薬剤であり，抗がん作用の向上と副作用の軽減が期待されている[11]．現在までに，国内承認された分子標的治療薬は gefitinib をはじめとした計 6 種類にのぼり，今後がん化学療法の主軸となって行くことが予想される．

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[12, 13]．このうち，約 1/4 は星状細胞腫 (astrocytoma) や膠芽腫 (glioblastoma)，稀突起膠腫 (oligodendroglioma) ならびに上皮腫 (ependymoma) を総称した神経膠腫 (グリオーマ) と呼ばれる腫瘍であり，5 年生存率は 40% 程度と予後は不良である．中でも，膠芽腫 (glioblastoma) と呼ばれる最も悪性度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[12]．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とりわけ重要と考えられてきた．事実，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[14]．以来，現在に至るまで脳腫瘍のキードラッグはニトロソウレアとなっている[15]．現在，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 interferon β (IFN-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，化学療法の成績には停滞の感が強い．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へ薬剤を十分輸送できない問題，さらには新しい脳腫瘍治療薬の開発の遅れ等が隘路となっているためと考えられている[15]．

以上のような現状を踏まえ，再発悪性グリオーマの治療向上を目的とした新規治療法を導入するに当たり，情報収集からレジメンの提案・設定，実施後の評価に至るまでの過程における薬剤師が担うべき専門的な役割について概説する．

1. 標準的補助療法における薬剤耐性機序

悪性グリオーマに対する術後の標準的補助療法では，nimustine (ACNU) および ranimustine (MCNU) などのニトロソウレア系抗癌剤や vincristine (VCR) などのビンカアルカロイド系抗癌剤 (最近では cisplatin：CDDP などの白金製剤) が主に使用されている[16, 17]．また，抗癌剤に対する薬剤耐性には，以下の機構が考えられている[18]．

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の亢進

これらの中で標準的補助療法薬における主たる耐性機構は，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[18]．すなわち，ニトロソウレア系抗癌剤は，DNA のアルキル化により生成される O^6-methylguanine が，DNA 鎖間に架橋 (crosslink) を形成し，細胞を死に至らしめるが，がん細胞はこれを選択的に修復する O^6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) を発現することによってニトロソウレア系抗癌剤に対して耐性を獲得する．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) の発現を増し，VCR, etoposide (VP-16), や CDDP に対して耐性となることが報告されている[19]．よって標準的補助療法薬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．

2. 米国における標準治療法

米国におけるグリオーマの標準治療法に関してわが国のものと併せて **Table 1** に示した．

世界のスタンダードと考えられている米国国立がん研究所 (U.S. National Cancer Institute：NCI) における標準療法 (2004 年) では，術後の補助療法として carmustine (BCNU) を注入したポリマーの脳内への植え込み手術や内服カプセル剤である temozolomide (TMZ) が使用され，わが国では IFN-β や VP-16 と carboplatin (CBDCA) あるいは CDDP が併用されるという相違が認められ，術後の補助療法では米国に比べわが国の方がより積極的に化学療法を取り入れていると思われる[16, 17, *a]．また，米国のもう一つの特徴として標準治療に抵抗性を示した場合には，その後に続く治療法として，進行中の多くの臨床試験にエントリーでき，随時更新がなされている点である[*a]．わが国に比べ米国が積極的に標準療法として化学療法を取り入れていない理由がこの点にあるかもしれない．いずれにしても治療選択肢の多さが米国の高い治療水準を維持している理由の一つとなっていることは

*a U.S. National Cancer Institute : Adult Brain tumor Treatment in the U.S. NCI：〈http : //www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/〉, U.S. NCI web, accessed 19 November, 2004.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 1. Comparison of Standard Treatments for Glioma in U.S. and Japan.

Glioma	U.S. NCI	Japan
Low-grade astrocytoma	SG ± RT	SG ± RT
Anaplastic astrocytoma	SG + RT ± ChT ChT: BCNU, PCV, TMZ	SG + RT/ChT ChT: IFN + MCNU or ACNU, CBDCA + VP-16
Glioblastoma	SG + RT ± ChT ChT: BCNU, BCNU-impregnated polymer, TMZ	
Oligodendroglioma	SG + RT ± ChT ChT: PCV, TMZ	SG + RT + ChT ChT: PMV
Ependymoma	SG + RT	SG + RT ± ChT ChT: CDDP + VP-16, ICE

ACNU: nimustine, BCNU: carmustine, CBDCA: carboplatin, CCNU: lomustine, CDDP: cisplatin, ChT: chemotherapy, IFM: ifosfamide, IFN: interferon β, MCNU: ranimustine, PCZ: procarbazine, RT: radiotherapy, SG: surgery, TMZ: temozolomide, U.S. NCI: National Cancer Institute of America, VCR: vincristine, VP-16: etoposide,
ICE: IFM + CBDCA + VP-16, PCV: PCZ + CCNU + VCR, PMV: PCZ + MCNU + VCR

間違いない．わが国においては，そのような選択肢もほとんど用意されていないのが現状である．このような状況が日本での臨床現場における問題克服の大きな障害となっていることは否めない事実である．この格差を少しでも埋めることが，現在の再発悪性グリオーマ治療には求められている．

3. 再発悪性グリオーマに対する先進的薬物療法

1) Drug information (DI) 活動とレジメンの提案・設定

わが国の標準的補助療法薬に対して再発悪性グリオーマは耐性が生じていることから，治療効果が期待できる薬剤の特性としては，同一機序でもより作用の強いもの，あるいは作用機序や作用部位が重ならないことと可能なかぎり大きく異なることが重要である．よって，耐性克服を目的とした薬剤の選択には以下の3点が重要な指標になると思われる．

①標準的補助療法薬と同じ核内作用点を持つが，効果がより優れたもの

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

③核外分子を標的としたもの

なお，新規抗がん剤の使用については，日本人を対象とした臨床試験の実施が理想的であり，海外での臨床試験については，その結果が十分日本人にも適用できると判断されるものでなければならない．これらの指標に基づいて，再発悪性グリオーマ患者に対する新規薬物治療を設定するには，最初に有効性ありという情報収集から始まり，整理，解析後，評価を経て，医師への提案となる．情報収集において，具体的には，関連論文や American Society of Clinical Oncology (ASCO) をはじめとする国内外の学会報告，製薬メーカー各社から提供された情報，各国がん治療専門施設の治療に関するホームページ上の公開情報や脳腫瘍治療に関連したホームページ*b)，がん化学療法に関するホームページ*c)等をはじめ，米国においてがん化学療法に関する臨床試験からガイドライン作成の拠点となっている専門施設への問い合わせ等が，有用な情報の入手先あるいは方法と思われる．また，われわれは別に，特に臨床試験の経験が豊富な米国 St. Jude Children's Research Hospital の Amar Gajjar 博士*d)から，有用な情報を入手することができた．次に，選択された薬物療法 (レジメン) を医師に提案し，十分な協議を経て，理解を得た後，実施となる．実施に当たり，未承認薬あるいは適応外である場合，施設の臨床受託研究審査委員会 (Institutional Review Board：IRB) による許可が必要となり，遺伝子解析については施設に設けられた倫理委員会の許可が必要となる．また，未承認薬については，病院長の許可を経て，厚生労働大臣の輸入許可を得た後，主治医により海外製薬メーカーからの個人輸入という流れで薬剤を入手しなければならない[20]．臨床薬剤師はこれらの事前審査における必要書類の作成

*b Brain Tumor Medical Database : http : //www.brainlife.org/, accessed 22 June, 2007, Clinical Trials and Noteworthy Treatments for Brain Tumors : http : //www.virtualtrial.com/index.cfm, accessed 22 June, 2007.

*c Today in Oncology : Peer View Institute : http : //www.peerview-institute.org/ntk/ntk.nsf/html/index.html?opendocument&id＝48DDE4A73E09A969852568880078C249, accessed 27 June, 2007.

*d A. Gajjar：〈http : //www.stjude.org/faculty/0,2512,407_2030_4843,00.html〉, SJCRH Web, accessed 12 June, 2007.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

にも積極的に関与し，医師を支援することが重要である．このような取り組みの中から，臨床薬剤師は，医師との間で緊密な協力関係を築くとともに，適正なチーム医療を提供できる体制を整えることにも努力し，協力体制の強化を図らなければならない．その他の役割としては，医師，看護師ならびに薬剤師からなるチーム医療において安全で効果的な治療が実施できるように，レジメンの適正化を図るとともに提案した治療の実施期間中における副作用モニタリングや治療効果の評価をはじめ，医療従事者間の緊密な情報交換による有用情報の共有化，患者や患者家族あるいは医師，看護師へのがん化学療法や関連有害事象に関する教育等が挙げられる[21]．

2) TMZ 内服療法

選択指標の①として，TMZ 内服療法が挙げられる．TMZ は，1999 年 8 月内服脳腫瘍化学療法剤として，20 年ぶりに Food and Drug Administration (FDA) にて承認されたアルキル化剤である (**Fig. 1**)[22,23]．従来のニトロソウレア系抗癌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，内服カプセル剤であることからも利便性に優れ，患者の QOL (quality of life) 維持にも十分貢献できると考えられている[24-26]．現在のところ，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[27-29]，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 2006 年 7 月までは未承認となっていた．また，TMZ はニトロソウレア系抗癌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[30]．Yung らは，初回再発悪性グリオーマ患者 162 例に対して TMZ による化学療法の phase II 試験を行い，6 カ月の無再発生存期間 (progression

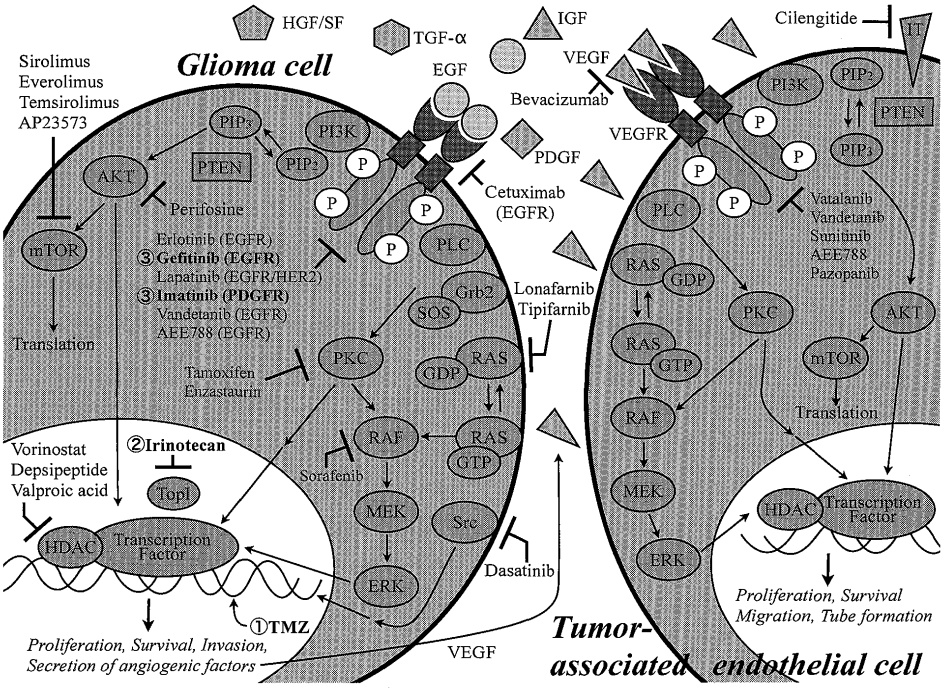

Fig. 1. Temozolomide (TMZ), Irinotecan and Molecular Targeted Therapy for Malignant Glioma.
A simplified representation of signal transduction pathways and relevant therapeutic targets in glioma tumor cells (*left*) and tumor-associated endothelial cells (*right*) is illustrated. Several points in these cascades are targets of therapies on malignant gliomas, some of which are shown. EGF : epidermal growth factor, ERK : extracellular regulated kinase, GDP : guanine diphosphate, GTP : guanine triphosphate, HDAC : histone deacetylase, HGF/SF : hepatocyte growth factor/scatter factor, IGF : insulin-like growth factor, IT : integrin, MEK : mitogen-activated protein extracellular regulated kinase, mTOR : mammalian target of rapamycin, PDGF : platelet-derived growth factor, PIP_2 : phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP_3 : phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate, PI 3 K : phosphatidylinositide-3-kinase, PKC : protein kinase C, PLC : phospholipase C, PTEN : phosphatase and tensin homolog, TGF-α : transforming growth factor α, TMZ : temozolomide, TopI : topoisomerase I. Modified from ref [23].

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

free survival：PFS) が46% (95% CI 38－54%)，腫瘍縮小効果 (CR：complete response＋PR：partial response) は35%，腫瘍増殖抑制効果 (CR＋PR＋SD，SD：stable disease) は61% であるという結果を得た．QOL の改善も伴い，毒性も軽度で血液毒性の発生も10% 未満に限られるという良好な成績を発表し，同年 (1999年) に FDA により許可された[31]．その後，同グループは，TMZ 療法 (112例) と Procarbazine (PCZ) 療法 (113例) を比較する第Ⅱ相試験も施行し，TMZ 療法が PCZ 療法よりも有効であることを示し，悪性グリオーマに対する標準的治療法としての位置づけがなされた[32]．われわれも医師と協力のもと，再発悪性グリオーマの10症例に対して，TMZ 内服療法を試みた[*e,20]．その結果，腫瘍縮小効果 (CR＋PR) は20% であり，腫瘍増殖抑制効果 (CR＋PR＋SD) は70%に達し，有害事象も軽度なもので，Yung らの結果と同様に好成績であった．さらに，TMZ は，速やかに外来治療に移行できるので，入院期間の短縮も可能となり，入院期間に依存したわが国独自の新しい医療制度である包括支払い制度 (Diagnosis Procedure Combination, DPC) の下では非常に有益である[33,34]．

これらの再発悪性グリオーマに対する治療成績から，わが国におけるグリオーマ治療薬に TMZ は必須であるという一致した見解が担当医らから生まれた．そして，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 (Clinical Research Coordinator：CRC) の協力のもと，後期第Ⅱ相臨床試験が実施されることとなった．その後，2005年9月に厚生労働省より優先審査品目に指定され，2006年7月にわが国での悪性グリオーマへの新規治療薬として約20年ぶりの承認がなされた．今回，医師と協力したわれわれの取り組みが功を奏し，待ち望まれていた TMZ 国内使用への道を開くことに大きく貢献できた．

3) Irinotecan 点滴療法

選択指標の②として，irinotecan 点滴療法が挙げられる．Irinotecan は，核内に存在するトポイソメラーゼ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[35]．進行・再発悪性グリオーマに対する irinotecan の第Ⅱ相試験では，15% の奏功率が得られている[36]．また，再発悪性グリオーマに対して irinotecan と BCNU との併用では腫瘍縮小効果 (CR＋PR) は21%，TMZ との併用では腫瘍縮小効果 (CR＋PR) は14% であったことが報告されている[37,38]．さらに，分子標的薬である bevacizumab 等との併用療法も現在検討されている[23,28]．TMZ の内服が困難な症例に対して，われわれも医師と協力して irinotecan 点滴療法を試みた[39]．驚いたことに人工呼吸から自発呼吸への改善が認められ，その他の運動機能をはじめとする一般諸症状の顕著な改善効果も認められ，抗腫瘍効果は CR で，有効性が示された．しかし，副作用として，白血球減少 (grade 3) および下痢症状 (grade 3) が認められ，改善の必要性が考えられた．一方，Ando らは，グルクロン酸抱合に関わる UGT 1 A 1 の遺伝子多型を検討し，UGT 1 A 1*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ている[40]．さらに，他にも5種類の遺伝子多型が同様に酵素活性を低下させることが報告されている[35]．そこで，われわれの症例においても6種類の多型について解析を行ったところ，検討した6種類の遺伝子型はすべて野生型であった．この結果は，今回検討した6種類の UGT 1 A 1 の遺伝子多型だけが irinotecan の副作用を規定しているものではないことを示すものであり，UGT 1 A 1 の他の多型 (UGT 1 A 7 等) や irinotecan の代謝 (CYP 3 A 4 や CYP 3 A 5 等) あるいは輸送 (ABCB 1/MDR 1 および ABCC 2/cMOAT/MRP 2 等) に影響を与えるような遺伝子多型も考慮する必要性が示唆される[35]．よって，より正確な予測のためには，副作用にかかわる複数の遺伝子多型を同時に解析することが重要である[41]．また，一方で，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 (CYP 3 A 4 や CYP 3 A 5) が irinotecan 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[35]．

4) 分子標的治療法

選択指標の③としては，細胞表面上に存在する増殖に必須な受容体を標的とした分子標的治療薬が候補となる．具体的には，上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor；EGFR) の tyrosine kinase 活性を阻害する (EGFR-TKI) ことにより抗腫瘍効果を示す gefitinib (Fig. 1) や血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor receptor；PDGFR) の tyrosine kinase 活性を阻害する (PDGFR-TKI) ことにより抗腫瘍効果を示す imatinib (Fig. 1) 等である．Rich らは，再発性膠芽腫に対する gefitinib の臨床効果として 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と報告している[42]．また，imatinib と hydroxyurea との併用による再発性グリオーマに対する第Ⅱ相試験では，27% の患者において PFS が6カ月であり，全患者の PFS の中央値は，14.4週であったことが報告されている[43]．TMZ 耐性症

*e 前田美希代，石川和宏，梶田泰一，若林俊彦，吉田 純，鍋島俊隆，“再発性脳腫瘍の新規薬物治療に対する薬剤師の役割－国内未承認薬の使用について－”，第12回日本医療薬学会年会要旨集，255 (2002).

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

例に対して，われわれも医師と協力して，gefitinib 内服療法を試みた[44]．Gefitinib の使用に当たり，腫瘍内での EGFR の存在が重要である．手術にて採取された腫瘍片中に EGFR を確認した後，gefitinib 内服療法を実施した．加療 2 カ月後の抗腫瘍効果は，SD であり，痙攣および麻痺の改善をはじめ運動機能の諸症状にも改善が認められ，本治療の有効性が示され，副作用も軽度なものであった．また，本症例における次期治療戦略として，imatinib 内服療法を Amar Gajjar 博士より提案されていたが，病状の急変により実施には至らなかった．

近年 EGFR 分子に関して，gefitinib 奏効例 (女性，非喫煙およびアジア人) の腫瘍組織の遺伝子変異を検討したところ，EGFR 遺伝子の kinase domain における遺伝子変異が gefitinib 奏効例にのみ認められたという，治療を大きく左右する衝撃的な報告がなされた[45,46]．このことは，標的分子の存在だけでなく，その分子を構成しているアミノ酸配列までもが薬剤の効果に影響を与える可能性があることを示しており，注意を要する．

4. 分子標的治療アップデート

悪性グリオーマに対する先進的薬物療法として，細胞増殖に関わるシグナル伝達系の分子を標的とした分子標的治療が活発に考案されている．単剤使用に加えて，有効性既知の既存薬との併用あるいは分子標的治療薬同士の併用が試みられている．2007 年時点での臨床試験の種類は **Table 2**[23,42,43,47−54,*f]に，標的分子の存在部位を薬剤とともに Fig. 1 に示した．われわれ臨床薬剤師は，このような臨床試験の動向を常に把握しながら，現状の治療内容を少しでも向上させることを目的に，有用なものについてはその導入に向けた積極的な取組みを展開していくとともに，薬剤師に課せられた DI 活動の重要性を十分に認識しなければならない．また，このような分子標的薬の台頭において，個々の患者の腫瘍が持つ治療上着目すべき分子について正確に理解することも重要である．患者集団を見るのではなく，個々の患者が持つ個性を構成する 2 つの要素すなわち先天的および後天的要素の重要性を理解しなくてはならない．先天的要素 (congenital factor) は遺伝子多型として理解される．一方，後天的要素 (acquired factor) は，疾患の個性であり，疾患の発症に関連した遺伝子変異として理解される．分子標的治療薬の使用においては，第一に疾患の個性として表現される薬効に影響を及ぼす標的分子の遺伝子変異等に関する理解が非常に重要となる．このような患者の個性に基づいて処方設計することが，薬物療法の最適化をもたらし，いわゆる個別化薬物療法 (personalized drug therapy) の実施を可能にすると思われる．

展　望

日本人の死因で最も多いがんの対策のために，国策として「がん対策基本法」が 2006 年 6 月 16 日に国会において可決成立し，2007 年 4 月 1 日より施行されている．基本的施策として，

①がんの予防および早期発見の推進

②がん医療の均てん化の促進等

③研究の推進等

が掲げられている．特に，②には，専門的な知識および技能を有する医師その他の医療従事者の育成が盛り込まれている．薬剤師の専門性に関しては，がん医療技術の高度化と集学的治療が進展する中で，がん薬物療法における多種多様な抗がん剤の治療効果，ならびに支持療法による有害事象の回避に関する高度な知識と豊富な臨床経験が強く求められることとなる．また，米国においては，1998 年よりがん専門薬剤師 (board-certified oncology pharmacists：BCOP) の認定制度がスタートし，**Table 3** に示した 4 領域に関する専門性の獲得が認定条件に盛り込まれている[21]．このような専門性を有したがん専門薬剤師ががん化学療法に携わることで，米国で現在みられるような安全性ならびに治療効果の高い医療が国民に提供できていることは言うまでもない．よって，わが国においても，がん化学療法に携わる薬剤師に対するこのような専門性の獲得は急務の課題とされていたが，平成 17 年度 (2005 年) から日本病院薬剤師会によるがん専門薬剤師認定制度がスタートして，米国同様な専門性の向上が図られることとなった．

がん化学療法は，日進月歩の途上にあり，分子標的タイプの新薬が続々と登場する中，多くの治験や臨床研究もさかんに行われ，EBM に基づいた標準的治療法の確立も進められてはいるが，米国に比較してまだまだ遅れており，しばしば改変も余儀なくされている．よって，このような日米間の格差を是正するために，がん専門薬剤師が果たす役割として，米国にて標準とされている薬剤の導入を促進することを目的とした臨床試験の提案や実施あるいは協力への積極的な関与が挙げられる．このように，個別化薬物療法等の最新のがん化学療法に精通した上で，常に情報収集とその評価に努めることは，治療の質の向上には必要不可欠である．

本稿で紹介したわれわれの取り組んだ先進的がん化学療法においてすべてに有効性が確認できたばかりでなく，未承認薬の承認をも得ることに貢献 (良質医療の社会提供に貢献) できたことは，適切なチーム医療のもとでがん専門薬剤師 (著者：石川および前田) としての専門性を十二分に発揮できたことが最大の理由であり，発

*f がん関係の臨床試験 (脳・神経・眼) NK 408 第 I/II 相臨床：〈http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/clinical_trial/ct0010.html〉, accessed 1 September, 2007.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 2. Summary of Current Clinical Trials of Molecular Targeted Therapy in Malignant Glioma.

Targets	Agents	Trials
Growth Factor ligands		
VEGF	Bevacizumab + irinotecan	Phase II [47]
Growth factor receptors		
EGFR	Gefitinib	Phase II [42]
	Erlotinib (± TMZ)	Phase I/II [48]
	Erlotinib	Phase I/II [23]
	Erlotinib + RT	Phase I [49]
	Cetuximab	Phase II [23]
VEGFR	Vatalanib (±TMZ or lomustine)	Phase I/II [23]
PDGFR	Imatinib	Phase II [50]
	Imatinib + hydroxyurea	Phase II [43]
Intracellular effectors		
RAS	Tipifarnib	Phase I/II [51]
	Lonafarnib (+ TMZ)	Phase I [23]
RAF (+VEGFR-2)	Sorafenib (+ erlotinib, tipifarnib or temsirolimus)	Phase I/II [23]
AKT	Perifosine	Phase II [23]
mTOR	Sirolimus (+ gefitinib)	Phase I [52]
	Temsirolimus	Phase I/II [53,54]
	Temsirolimus (+ erlotinib)	Phase I/II [23]
	Everolimus (+ AEE788)	Phase I [23]
PKC-β	Enzastaurin	Phase II [23]
	Enzastaurin vs lomustine	Phase III [23]
Multitargeted kinase inhibitors		
EGFR, VEGFR	AEE788	Phase I [23]
	Vandetanib	Phase I/II [23]
EGFR, Her2/neu	Lapatinib	Phase II [23]
	Lapatinib (+ pazopanib; VEGF inhibitor)	Phase I/II [23]
PDGFR, VEGFR	Sunitinib	Phase I/II [23]
FLT-3, PDGFR, c-KIT	Tandutinib	Phase I/II [23]
Miscellaneous		
Proteasome	Bortezomib	Phase I/II [23]
Integrins	Cilengitide	Phase I [23]
Src	Dasatinib	Phase II [23]
HDAC	Vorinostat + TMZ	Phase I [23]
	Vorinostat	Phase II [23]
	Depsipeptide	Phase I/II [23]
	Valproic acid (+ RT/TMZ)	Phase II [23]
IL 13	IL 13-PE38QQR	Phase I/II [*f]

EGFR: epidermal growth factor receptor, FLT-3: FMS-like tyrosine kinase-3, HDAC, histone deacetylase, HER2: human epidermal growth factor receptor-2, mTOR: mammalian target of rapamycin, PDGFR: platelet-derived growth factor receptor, PKC: protein kinase C, RT: radiation therapy, TMZ: temozolomide, VEGF: vascular endothelial growth factor.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Table 3. Areas of Expertise that Must be Mastered to Earn a BCOP Credential in U.S.

1	Optimize drug therapy for patients with cancer through the design, recommendation, implementation, monitoring, and modification of individualized pharmacotherapeutic plans in collaboration with the healthcare team.
2	Contribute to the care of patients with cancer through research, the application of research results, and education
3	Ensure the safe, effective, and appropriate use of medications in patients with cancer through the implementation of guidelines and the development and modification of pharmacy policies and systems
4	Raise awareness among the public and healthcare providers regarding cancer-related issues (risk factor, prevention, screening, and treatment)

BCOP: Board-certified oncology pharmacists

揮された専門性には，BCOPに必須である4領域すべてが含まれていたことから，その重要性が実証されたと思われる．すなわち，領域1の技能においては，より適切な薬物療法を患者に提供することができ，領域2の技能では，チームのスタッフあるいは患者に対して新規薬物療法に関する理解を深めることに貢献できた．また，領域3の技能では，未承認薬あるいは適応外使用薬剤の使用に関する種々の手続きに積極的に協力し，より円滑に進めることに貢献できた．領域4の技能では，新規薬物療法を実施する中で，保険適用の範囲を正確に把握し，生じるコストにも十分な注意を払うことができた．また，2007年6月14日厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」(座長・高久史麿自治医大学長)は，国内未承認の医薬品の使用を，代替治療法のない重い病気に限り認める制度の創設を求めることで一致し，厚生労働省はこれを受け，来年度導入に向け検討に入ることとなった[*g]．このことは，医師が個人輸入していた海外の薬などの安定供給につながる期待がある一方，副作用への対応など抱える課題も多い．このような山積する課題を克服してこの制度の有用な運用を図る上で，特にがん化学療法においては，がん専門薬剤師の介入が必須であり，専門医等が不足している昨今からもその専門性に対する期待感は今後一層高まることが予想される．よって，がん専門薬剤師は，その求められる専門性の高さを痛感するとともに，最新の専門知識とより高度な技術に裏打ちされた専門職能の確立を常に心がけて，良質な国民の健康と医療のためにより一層貢献できるよう努めなければならない．

引用文献

1) A.G. Knudson, Chasing the cancer demon, *Annu. Rev. Genet.*, **34**, 1–19 (2000).
2) D.X. Nguyen, J. Massague, Genetic determinants of cancer metastasis, *Nat. Rev. Genet.*, **8**, 341–352 (2007).
3) E.H. Change, M.E. Furth, E.M. Scolnick, D.R. Lowy, Tumorigenic transformation of mammalian cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus, *Nature*, **297**, 479–483 (1982).
4) S. Bagchi, R. Weinmann, P. Raychaudhuri, The retinoblastoma protein copurifies with E2F-I, an E1A-regulated inhibitor of the transcription factor E2F, *Cell*, **65**, 1063–1072 (1991).
5) K. Ishikawa, N. Kurata, H. Aoki, T. Kato, T. Marunouchi, Production and characterization of a monoclonal antibody to the *v*-mos oncogene protein, *Hybridoma*, **10**, 357–368 (1991).
6) Y. Koyama, K. Ishikawa, T. Marunouchi, Specific distribution of an epididymal 50 KDa protein revealed by an anti-Mos protein monoclonal antibody, *Mol. Reprod. Dev.*, **32**, 62–66 (1992).
7) N. Kurata, H. Akiyama, H. Hosoya, H. Aoki, K. Ishikawa, T. Marunouchi, Mutations in the *v-mos* gene abolish its ability to induce differentiation but not transformation, *Eur. J. Cell Biol.*, **68**, 55–61 (1995).
8) H. Hosoya, K. Ishikawa, N. Dohi, T. Marunouchi, Transcriptional and post-transcriptional regulation of *pr 22* (Op 18) with proliferation control, *Cell Struct. Funct.*, **21**, 237–243 (1996).
9) T. Hunter, J. Pines, Cyclins and cancer. II : Cyclin D and CDK inhibitors come of age, *Cell*, **79**, 573–582 (1994).
10) A. Balmain, J. Gray, B. Ponder, The genetics and

*g 厚生労働省医薬食品局審査管理課提供　第9回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会　議事次第報告書案：〈http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/s 0727-11.html〉, accessed 1 September, 2007.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

genomics of cancer, *Nature Genet.*, **33**, 238–244 (2003).

11) J.E. Dancey, H.X. Chen, Strategies for optimizing combinations of molecularly targeted anticancer agents, *Nature Rev. Drug Discov.*, **5**, 649–659 (2006).

12) 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.

13) 若林俊彦, 夏目敦至, 吉田純, 神経膠腫, 日本臨床, **64**, 1327–1332 (2006).

14) M.D. Walker, E. Alexander Jr, W.E. Hunt, C.S. MacCarty, M.S. Mahaley Jr, J. Mealey Jr, H.A. Norrell, G. Owens, J. Ransohoff, C.B. Wilson, E.A. Gehan, T.A. Strike, Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas : A cooperative clinical trial, *J. Neurosurg.*, **49**, 333–343 (1978).

15) 永根基雄, 悪性神経膠腫の化学療法, *No Shinkei Geka*, **35**, 433–450 (2007).

16) 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.

17) 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.

18) 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.

19) L.G. Feun, N. Savaraj, H.J. Landy, Drug resistance in brain tumors, *J. Neurooncol.*, **20**, 165–176 (1994).

20) 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).

21) D.M. Stull, A. Iannucci, R.J. Bertin, Board-certified oncology pharmacists : partners in the multidisciplinary care of cancer patients, *Commun. Oncol.*, **3**, 284–286 (2006).

22) E.S. Newlands, M.F. Stevevs, S.R. Wedge, R.T. Wheelhouse, C. Brock, Temozolomide : a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials, *Cancer Treat. Rev.*, **23**, 35–61 (1997).

23) S. Sathornsumetee, D.A. Reardon, A. Desjardins, J.A. Quinn, J.J. Vredenburgh, J.N. Rich, Molecular targeted therapy for malignant glioma, *Cancer*, **110**, 13–24 (2007).

24) M.J. Payne, S.E. Pratap, M.R. Middleton, Temozolomide in the treatment of solid tumours : current results and rationale for dosing/scheduling, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **53**, 241–252 (2005).

25) A.A. Brandes, A. Tosoni, G. Cavallo, M. Reni, E. Franceschi, L. Bonaldi, R. Bertorelle, M. Gardiman, C. Ghimenton, P. Iuzzolino, A. Pession, V. Blatt, M. Ermani, Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1 p and 19 q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma : a prospective GICNO study, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 4746–4753 (2006).

26) 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).

27) 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).

28) C. Nieder, M. Adam, M. Molls, A.L. Grosu, Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients : Recent advances, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **60**, 181–193 (2006).

29) N.A. Butowski, P.K. Sneed, S.M. Chang, Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 1273–1280 (2006).

30) S.M. Lee, N. Thatcher, D. Crowther, G.P. Margison, Inactivation of O^6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in human peripheral blood mononuclear cells by temozolomide, *Brit. J. Cancer*, **69**, 452–456 (1994).

31) W.K. Yung, M.D. Prados, R. Yaya-Tur, 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).

32) W.K. Yung, R.E. Albright, J. Olson, R. Fredericks, K. Fink, M.D. Prados, M. Brada, A. Spence, R.J. Hohl, W. Shapiro, M. Glantz, H. Greenberg, R.G. Selker, N.A. Vick, R. Rampling, H. Friedman, P. Phillips, J. Bruner, N. Yue, D. Osoba, S. Zaknoen, V.A. Levin, A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse, *Br. J. Cancer*, **83**, 588–593 (2000).

33) K. Ishikawa, M. Yamamoto, D.T. Kishi, T. Nabeshima, New prospective payment system in Japan, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **62**, 1617–1619 (2005).

34) 石川和宏, 鍋島俊隆, 包括医療制度 (DPC) における薬剤部門の役割：米国と比較して, 医薬ジャーナル **41**, 1631–1636 (2005).

35) N.F. Smith, W.D. Figg, A. Sparreboom, Pharmacogenetics of irinotecan metabolism and transport : An update, Toxicol. *In Vitro*, **20**, 163–175 (2006).

36) 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.*

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Oncol., **17**, 1516–1525 (1999).

37) A.A. Brandes, A. Tosoni, U. Basso, M. Reni, F. Valduga, S. Monfardini, P. Amista, L. Nicolardi, G. Sotti, M. Ermani, Second-line chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after first-line temozolomide chemotherapy : a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO), *J. Clin. Oncol*., **22**, 4779–4786 (2004).

38) D.A. Reardon, J.A. Quinn, J.N. Rich, A. Desjardins, J. Vredenburgh, S. Gururangan, S. Sathornsumetee, M. Badruddoja, R. McLendon, J. Provenzale, J.E. Herndon, J.M. Dowell, J.L. Burkart, H.B. Newton, A.H. Friedman, H.S. Friedman, Phase I trial of irinotecan plus temozolomide in adults with recurrent malignant glioma, *Cancer*, **104**, 1478–1486 (2005).

39) 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 UGT 1 A 1 activity : case report, *J. Neuro-Oncol*., **74**, 283–286 (2005).

40) 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).

41) G.R. Wilkinson, Drug metabolism and variability among patients in drug response, *N. Engl. J. Med*., **352**, 2211–2221 (2005).

42) 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).

43) D.A. Reardon, M.J. Egorin, J.A. Quinn, J.N. Rich, 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. Kicielinski, 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).

44) 前田美希代，石川和宏，Amar Gajjar，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たした一例，医療薬学，**30**，330–334 (2004).

45) T.J. Lynch, D.W. Bell, R. Sordella, S. Gurubhagavatula, 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).

46) 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).

47) J.J. Vredenburgh, A. Desjardins, J.E. Herndon, J.M. Dowell, D.A. Reardon, J.V. Ouinn, J.N. Rich, S. Sathornsumetee, S. Gururangan, M. Wagner, D.D. Bigner, A.H. Friedmann, H.S. Friedmann, Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, *Clin, Cancer Res*., **13**, 1253–1259 (2007).

48) M.D. Prados, K.R. Lamborn, S. Chang, E. Burton, N. Butowski, M. Malec, A. Kapadia, J. Rabbitt, M.S. Page, A. Fedoroff, D. Xie, S.K. Kelley, Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma, *Neuro-Oncol*., **8**, 67–78 (2006).

49) S. Krishnan, P.D. Brown, K.V. Ballman, J.B. Fiveash, J.H. Uhm, C. Giannini, K.A. Jaeckle, F.J. Geoffroy, L.B. Nabors, J.C. Buckner, Phase I trial of erlotinib with radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme : results of North Central Cancer Treatment Group protocol N 0177, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*., **65**, 1192–1199 (2006).

50) P.Y. Wen, W.K. Yung, K.R. Lamborn, P.L. Dahia, Y. Wang, B. Peng, L.E. Abrey, J. Raizer, T.F. Cloughesy, K. Fink, M. Gilbert, S. Chang, L. Junck, D. Schiff, F. Lieberman, H.A. Fine, M. Mehta, H.I. Robins, L.M. DeAngelis, M.D. Groves, V.K. Puduvalli, V. Levin, C. Conrad, E.A. Maher, K. Aldape, M. Hayes, L. Letvak, M.J. Egorin, R. Capdeville, R. Kaplan, A.J. Murgo, C. Stiles, M.D. Prados, Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas : North American Brain Tumor Consortium Study 99–08, *Clin. Cancer Res*., **12**, 4899–4907 (2006).

51) T.F. Cloughesy, P.Y. Wen, H.I. Robins, S.M. Chang, M/D. Groves, K.L. Fink, L. Junk, D. Schiff, L. Abrey, M.R. Gilbert, F. Lieberman, J. Kuhn, L.M. DeAngelis, M. Mehta, J.J. Raizer, W.K. Yung, K. Aldape, J. Wright, K.R. Lamborn, M.D. Prados, Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs : a North American Brain Tumor Consortium Study, *J. Clin. Oncol*., **24**, 3651–3656 (2006).

52) D.A. Reardon, J.A. Ouinn, J.J. Vredenburgh, S. Gururangan, A.H. Friedman, A. Desjardins, S. Sathornsumetee, J.E. Herndon, J.M. Dowell, R.E. McLendon, J.M. Provenzale, J.H. Sampson, R.P. Smith, A.J. Swaisland, J.S. Ochs, P. Lyons, S. Tourt-Uhlig, D.D. Bigner, H.S. Friedman, J.N. Rich, Phase 1 trial of gefitinib plus sirolimus in adults with recurrent malignant glioma, *Clin. Cancer Res*., **12**, 860–868 (2006).

53) E. Galanis, J.C. Buckner, M.J. Maurer, J.I. Kreisberg, K. Ballman, J. Boni, J.M. Peralba, R.B. Jenkins, S.R. Dakhil, R.F. Morton, K.A. Jaeckle, B.W. Scheithauer,

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

J. Dancey, M. Hidalgo, D.J. Walsh, Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme : a North Central Cancer Treatment Group Study, *J. Clin. Oncol*., **23**, 5294–5304 (2005).

54) S.M. Chang, P. Wen, T. Cloughesy, H. Greenberg, D. Schiff, C. Conrad, K. Fink, H.I. Robins, L. De Angelis, J. Raizer, K. Hess, K. Aldape, K.R. Lamborn, J. Kuhn, J. Dancey, M.D. Prados, Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme, *Invest. New Drugs*, **23**, 357–361 (2005).

NII-Electronic Library Service