

## 07.04.02

新しい化学療法剤：テモゾロミド

筑波大学臨床医学系脳神経外科 准教授

高野晋吾

**Key words:** anaplastic astrocytoma, glioma, glioblastoma, MGMT, temozolomide

### はじめに

脳実質内腫瘍の中で最も頻度の高い悪性グリオーマ（膠芽腫，退形成性星細胞腫）に対する化学療法は、1970年代に米国で行われた大規模臨床試験から始まった。米国では手術後に放射線単独と放射線照射に化学療法（BCNU）を併用する方法が<sup>35)</sup>、日本では化学療法としてACNUを併用する方法が<sup>34)</sup>検証された。有意な生存期間延長効果は認められなかったが、腫瘍縮小率が放射線照射単独群に比べて優れていたことから、膠芽腫・退形成性星細胞腫の術後治療には放射線照射とBCNUあるいはACNUを併用する方法がスタンダードとして行われてきた。

さらに、膠芽腫・退形成性星細胞腫の術後放射線照射に化学療法を併用する治療法が、12のランダム化比較試験、3004例の症例を集めて解析された結果、化学療法併用による有意な生存期間延長効果（1年生存率で6%の増加、平均生存期間で2ヶ月の延長）が示された<sup>12)</sup>。しかし残念ながら、これらの第3相試験も個々では、統計学的に有意な生存期間延長効果を示したものはなかった。

Stuppら<sup>33)</sup>が発表した初発の膠芽腫に対するテモゾロミドの併用効果は統計学的に有意に生存期間を延長すると認められた初めての臨床試験として、脳腫瘍医に大きな衝撃を与えた。欧州ではこのデータにより初発の膠芽腫に対するテモゾロミドと放射線治療の併用療法とその後の最長6クールのテモゾロミドの単独療法が承認された<sup>33)</sup>。さらに米国でも同様のプロトコール治療が承認された<sup>9)</sup>。このたび、本邦でも2006年9月にテモゾロミドが悪性グリオーマの適応で承認されたことにより、悪性グリオーマの化学療法は新しい時代に向かっている。今回はわが国における新しい化学療法剤であるテモゾロミドについて概説する。

### テモゾロミドの作用機序

従来グリオーマに対する化学療法の中心的薬剤であったニトロソウレア製剤（ACNU, MCNU, BCNU, CCNU）はDNA中のグアニンのO<sup>6</sup>位にクロロエチル基を付加し、DNA障害を惹起するとされている。一方テモゾロミドもDNA

中のグアニンを標的とするが O<sup>6</sup>位にメチル基を付加することが大きな差異である。テモゾロミドはアルキル化剤に分類される新規の経口抗腫瘍剤で、経口投与された後、速やかにかつほぼ完全に吸収され、生理的 pH で 5-[(1Z)-3-methyltriazene-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC) に加水分解される。この MITC が分解される過程において生成される活性本体であるメチルジアゾニウムイオンが、DNA のグアニン内 6 位の酸素原子をメチル化することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。テモゾロミドの作用機序については廣瀬らの論文<sup>19)</sup>に詳述されている。テモゾロミドのグリオーマ細胞に対する主要な作用はアポトーシスの誘導ではなく G2 期細胞周期停止であることが判明した<sup>17)</sup>。さらにテモゾロミドの作用を受けた細胞は、エネルギー枯渇時に自己の細胞内小器官を貪食する像で特徴づけられる autophagy という現象を起こすことも報告されている<sup>20)</sup>。

#### 膠芽腫に対する放射線治療へのテモゾロミド併用療法は初期標準治療となりうるか？

Stupp らの論文<sup>33)</sup>はヨーロッパ(European Organization for Research and Treatment of Cancer: EORTC)とカナダ(National Cancer Institute of Canada: NCIC)の多施設協同研究である。85 施設から 573 例の初発、組織学的にも確認された膠芽腫が無作為に割り付けられた。放射線単独療法 (2 Gy/日、5 日/週、6 週間、計 60 Gy) の局所照射、もしくは放射線照射とテモゾロミド (75 mg/m<sup>2</sup>/日、放射線療法開始から終了まで 7 日間 / 週で連日投与) との併用、およびその後のテモゾロミド単独アジュバント (28 日を 1 クールとし、150~200mg/m<sup>2</sup>を 5 日/クール) を 6 クール実施した。診断から治療開始までは中央値で 5 週間、一次的エンドポイントは生存であり、二次的エンドポイントは無増悪生存期間、安全性、生存の質であった。生存期間中央値は、照射単独群で 12.1 ヶ月、テモゾロミド併用群で 14.6 ヶ月と 2.5 ヶ月の有意な延長がみられた (図 1)。2 年生存率もそれぞれ 10.4%と 26.5%、無増悪生存期間はそれぞれ 5 ヶ月と 6.9 ヶ月と有意な延長がみられた(図 2、表 1)。層別化したどの群でもテモゾロミド併用群では予後がよかったが、performance status の悪い群、生検群ではその差はわずかであった。この論文によって欧州における膠芽腫の標準的治療は、60 Gy の放射線照射と照射中および照射後のテモゾロミド併用治療とみなされるようになった。ただし、対象アークは放射線照射単独であるので、これまで標準的治療として放射線照射とニトロソウレア併用治療を行ってきた米国と日本では、ニトロソウレアとテモゾロミドとの比較を行なうべきかの問題が残っている。

### テモゾロミドの副作用

テモゾロミドの副作用としては血液成分の減少、悪心・嘔吐・食欲不振、便秘、倦怠感、脱毛、頭痛といった一般的なものがあげられるが、その中でも骨髄抑制が最も重要である。初発悪性グリオーマの 52 例に 75 mg/m<sup>2</sup>/day, 28 日サイクルで用いた結果、10 人 (19%) に grade 3-4 の thrombocytopenia が平均 32 日間出現し、5 人 (10%) に血小板輸血が必要であった<sup>11)</sup>。Grade3-4 の好中球減少は 10%、貧血は 8%であったことを考えると、特に遷延する血小板減少に気おつけなければならない。もうひとつ、テモゾロミドは経口剤であることから外来での投与が可能である反面、長期間での安全性に関する検討はまだ少ない。Hau ら<sup>15)</sup>は悪性グリオーマに対して 12 サイクルあるいは 12 ヶ月以上テモゾロミドを使用した患者を評価した。平均 13 サイクルが投与され、平均無増悪生存期間は 15.5 ヶ月であり、grade 3-4 の細胞毒性はわずかであったことより、テモゾロミドの長期間使用は安全であると結論している。

### テモゾロミドが有効な症例は？=MGMT 発現がない膠芽腫

上で述べた Stupp らの試験では同時に登録された症例の腫瘍の分子生物学的性質と臨床経過の対比を調べている<sup>16)</sup>。DNA 修復酵素である O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)はテモゾロミドにより形成された O<sup>6</sup>メチルグアニンからメチル基を除去することで DNA を修復してしまうため、この酵素が高発現している腫瘍に対してはテモゾロミドの治療効果は期待できない。そこで、MGMT の活性の状態が膠芽腫の予後因子となりうるかが検討された。MGMT の活性を評価する方法として腫瘍組織の DNA から PCR 法で、MGMT 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無を判定する方法が用いられた。メチル化 (=MGMT が不活化) している症例の生存期間中央値は 18.2 ヶ月で、していない症例の 12.2 ヶ月と有意な差がみられた (図 3)。さらに、照射単独群とテモゾロミド併用群で差があり、メチル化している例での生存期間中央値は照射単独群の 15.3 ヶ月に比べて、テモゾロミド併用群では 21.7 ヶ月と著明な延長が見られた (表 2)。悪性グリオーマの分子生物学的解析結果から治療への反応性を想定できることを示した重要な論文である。MGMT の活性を簡便に評価する方法としてパラフィン切片での免疫組織化学 (図 4) の有効性が示されている<sup>25)</sup>。

### テモゾロミドの作用増強の方法の取り組み

#### 1. MGMT の阻害

MGMT が高発現している腫瘍細胞に対して MGMT を阻害することによりテモゾロミドの効果を増強する試みがなされている。ベンジル基を付加したグアニ

ン (O<sup>6</sup>-benzyl-guanine) で腫瘍細胞を処理すると、MGMT はこのベンジル基を取り込みながら分解されていくので、O<sup>6</sup>-benzyl-guanine は細胞内の MGMT を枯渇させることで MGMT 阻害剤として研究されている<sup>18)</sup>。米国では O<sup>6</sup>-benzyl-guanine を開頭術前に投与し、切除腫瘍組織中の MGMT 活性を測定して、後のテモゾロミドの効果を比較する phase I 研究を行っているが、現時点では好結果はでていない<sup>31)</sup>。最近では interferon- $\beta$  がグリオーマ細胞の MGMT の mRNA および蛋白発現を抑制し、テモゾロミドと interferon- $\beta$  の併用によりテモゾロミド耐性のグリオーマ細胞への増殖抑制効果が報告され臨床応用が期待される<sup>27)</sup>。

## 2. G2 期細胞周期停止の短縮

テモゾロミドの主な作用機序は G2 期細胞周期停止である。G2 期細胞周期停止が短いと DNA 修復のための十分な時間が稼げず、修復の十分でない細胞が細胞分裂期に入ると、著しい DNA の破壊が観察される (=mitotic catastrophe : 細胞分裂によって起きる破壊)。従って、グリオーマ細胞において G2 チェックポイント機構を抑制して細胞周期停止を短縮させることができればテモゾロミドの効果を増強できるのではないかと考えられている。G2 チェックポイント機構の抑制に放射線照射、DNA トポイソメラーゼ阻害剤 (エトポシド、イリノテカン)、ヒドロキシウレア剤があげられる<sup>19)</sup>。実際に、テモゾロミドとエトポシドの併用効果が小児悪性脳腫瘍で報告されている<sup>24)</sup>。Chamberlain ら<sup>8)</sup>は放射線照射によるテモゾロミドの増感効果を挙げている。51 例の初発膠芽腫をテモゾロミドと放射線照射で治療したところ、治療終了後 6 ヶ月以内の早期に臨床的・画像的に再発と考えられた症例が 26 例 (51%) あり、そのうちの 15 例 (29%) を再手術したところ、7 例 (13.7%) では切除標本内に腫瘍細胞がみられず、壊死像のみがみられたことから、テモゾロミドの効果のひとつに放射線照射の増感効果の可能性を報告している。その増感効果の機序は、G2 期細胞周期停止の短縮に加えて、MGMT 陰性例では放射線誘発 2 重鎖 DNA 損傷を増加させるためであることが *vitro* の実験で証明されている<sup>7)</sup>。

## 3. Metronomic (低容量間歇的持続)投与方法

テモゾロミドの投与方法の効果が pharmacokinetic and pharmacodynamic な面から動物実験で評価されている<sup>36)</sup>。腫瘍を持つ athymic ラットに 18 mg/kg/日を 5 日間投与する conventional dosed 化学療法と 3.23 mg/kg/日を 28 日間連続で投与する metronomic dosed 化学療法で抗腫瘍効果を比べると、腫瘍増殖抑制の程度に違いはみられなかった。しかしながら、metronomic dose では血管新生に関与する VEGF と HIF-1 $\alpha$  の mRNA、蛋白発現の低下がみられたことより、低用量のテモゾロミドを連続して投与する方法の検討も興味深い。臨床例でもその効果が示されている。再発 GBM 33 例に 75mg/m<sup>2</sup>/day を 3 週間、1

週間の休薬のプロトコールで腫瘍縮小効果は 9%、6 ヶ月の無増悪生存率は 30.3%、**grade 3-4** のリンパ球減少がみられた。6 ヶ月の無増悪生存期間が高いことが特徴でさらなるトライアルが必要であろう<sup>4)</sup>。テモゾロミドに反応が乏しくなった再発膠芽腫 12 例を **metronomic** スケジュール (40mg/m<sup>2</sup> を持続で投与) に変更して治療した。治療開始後 3 ヶ月での腫瘍増殖抑制効果(CR+PR+SD) は 58%、治療開始からの生存期間は平均 11 ヶ月、無増悪生存期間は 6 ヶ月で、**Grade3** 以上の毒性は見られず、**metronomic** 投与方法の有効性が報告されている<sup>23)</sup>。

#### 4. 局所投与

ラットグリオーマモデルでテモゾロミドの経口投与とテモゾロミドを包埋した **biodegrade** ポリマーの腫瘍局所への投与の効果の比較が動物実験で確かめられた<sup>6)</sup>。ポリマーによる局所投与の方が 3 倍テモゾロミドの脳内の濃度は高く、グリオーマの脳内モデルで生存期間は、ポリマー投与 28 日、経口投与 22 日、コントロール 13 日であった。さらに、2 個のポリマーを入れたラットの平均生存期間は 92 日と著明に延長した。テモゾロミドの局所投与の治療効果が明らかにされており、今後の臨床応用が期待される。

#### 5. 他の薬剤との併用療法

再発膠芽腫 43 例に経口剤であるサリドマイドとテモゾロミドの併用を行った報告がある。しかしながら、腫瘍縮小効果は 7%、6 ヶ月での非再発生存率は 24% でテモゾロミド単独に上乗せ効果は見られなかった<sup>13)</sup>。膠芽腫の特徴である低酸素を誘導する **hypoxia inducible factor-1** の抑制剤との併用療法により腫瘍抑制の相乗効果が動物実験で見られている<sup>26)</sup>。膠芽腫の特徴である血管新生を調節する血管内皮増殖因子(VEGF)に対する中和抗体 (**bevacizumab**) との併用により臨床例での効果が報告されている<sup>21)</sup>。グリオーマの腫瘍血管の内皮細胞にも **MGMT** の発現が強くみられることから、テモゾロミド自体は腫瘍血管内皮細胞の増殖抑制は行わないと考えられる。従って、グリオーマ細胞を標的としたテモゾロミドと新生血管内皮細胞を標的とした血管新生抑制剤との併用効果は理論的にも興味深い。

### 膠芽腫以外の脳腫瘍への効果

#### 1. 退形成性星細胞腫(AA)

悪性グリオーマの中で膠芽腫について多く見られる AA に対する PCV 化学療法 (**procarbazine, CCNU, vincristine**) とテモゾロミド化学療法に対する効果を **Brandes** らが比較している<sup>3)</sup>。109 例の AA の **retrospective study** で、49 例に PCV 化学療法を、60 例にテモゾロミド(150 mg/m<sup>2</sup> /日、5 日間、28 日毎)化学療法を行った。無増悪生存期間・生存率に差はられなかった。しかしながら、

血液毒性、非血液毒性 (grade 3以上)、毒性による中止の比率が PCV 療法では 9%, 5%, 37%であったのに対して、テモゾロミド療法では 5%, 0%, 0%と毒性で大きな有利な違いがあるため、テモゾロミドの使用が勧められている。日本人に対する効果をみた論文が 2 編ある。32 人の再発 AA に対して、150mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間、23 日休薬のプロトコールで治療したところ、MRI 上での腫瘍縮小効果は 34% (3CR, 8PR)、6 ヶ月での非再発は 40.6%、副作用も grade 3-4 のリンパ球減少が 25%であり、TMZ は初回再発の AA に対して優れた奏効率と忍容性を示している<sup>29)</sup>。また、35 人の再発悪性神経膠腫に対する効果は PR が 12%と頻度は高くないものの、症例によっては再発腫瘍の増大を長期にわたって抑制する効果が見られている<sup>22)</sup>。

## 2. 星細胞腫に対する効果

グリオーマの中でも比較的緩徐な発育を示す星細胞腫に対してもテモゾロミドの効果を示されている。25 例の星細胞腫に 75mg/m<sup>2</sup>, day1-21 の投与で副作用として易疲労感 (76%), リンパ球減少 (72%) 便秘 (56%)、嘔気 (52%) がみられた。腫瘍縮小効果は 52%にみられ、腫瘍コントロールは 84%にみられた<sup>30)</sup>。68 例の星細胞腫がテモゾロミドで治療された。そのうち MGMT の methylation がみられた 63 例 (92.6%) では、みられなかったものに比べて予後が有意によく、テモゾロミドに対する反応がよいと報告されている<sup>10)</sup>。

## 3. 小児脳腫瘍に対する効果

小児に好発する脳幹部グリオーマ 29 人に対してテモゾロミド 5 日間のプロトコールでの 1 年生存率は 48%であり、残念ながらこれまでに不良な予後を改善はしなかった<sup>5)</sup>。一方、視神経グリオーマに関しては平均 10 歳の 30 人の患者で、テモゾロミド 5 日間のプロトコールで 2 年間の無増悪生存率は 49%、生存率は 96%であり、骨髄抑制も軽度であり効果が期待されている<sup>14)</sup>。11 人の再発小児悪性グリオーマ患者にテモゾロミド(150-210 mg/m<sup>2</sup>/日、5 日間) とエトポシド(50 mg/m<sup>2</sup>/日、4-12 日)で併用療法を行った。1 人が CR、6 人が PR、4 人が PD であり、単独治療に比べて奏効率が高く今後の検討が期待されている<sup>24)</sup>。

## 4. グリオーマ以外の脳腫瘍への効果

- 1) 中枢神経原発リンパ腫の再発 36 例に用い、腫瘍縮小効果 31% (9 CR, 2 PR)、1 年生存率 31%であり、効果が特に初発時のメソトレキセート療法との併用で期待されている<sup>32)</sup>。グリオーマ治療におけるテモゾロミドの有効性が注目されるまでは、同剤の作用に関する細胞生物学的研究は主に白血病細胞やリンパ球といった血液系の細胞で、アポトーシスを誘導すると報告されていたことから、中枢神経系リンパ腫への効果が期待される。
- 2) ドパミン agonist に抵抗性である浸潤性プロラクチノーマ<sup>28)</sup>、転移性悪性メラノーマ<sup>2)</sup>への有効性が報告されている。また、転移性脳腫瘍に対して放射

線療法併用で 45%に有効であったとの報告がある<sup>1)</sup>。

### まとめ

テモゾロミドの悪性グリオーマへの導入は、経口剤であるための汎用性、副作用が少ないための忍容性に加えて、長期間の投与による実際に CR となる症例の経験から画期的な新規化学療法剤といえる。今後は悪性グリオーマに対しては MGMT を抑制する工夫、metronomic な投与方法、血管新生抑制剤との併用により更なる効果が期待される。また、グリオーマ以外の脳腫瘍に対する効果も今後症例を重ねて検討していく必要がある。

### 文献

1. Addeo R, Caraglia M, Faiola V et al.: Concomitant treatment of brain metastasis with whole brain radiotherapy and temozolomide is active and improves quality of life. *BMC Cancer* 7: 18, 2007.
2. Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O: Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer* 109: 306-312, 2007.
3. Brandes AA, Nicolardi L, Tosoni A et al.: Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neuro-Oncol* 8: 253-260, 2006.
4. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G et al.: Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperative di neuron-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 95: 1155-1160, 2006.
5. Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M et al.: Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98). *Cancer* 103: 133-139, 2005.
6. Brem S, Tyler B, Li K et al.: Local delivery of temozolomide by biodegradable polymers is superior to oral administration in a rodent glioma model. *Cancer Chemther Pharmacol* Jan 26; [Epub ahead of print] 2007.
7. Chakravarti A, Erkinenn MG, Nestler U et al.: Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res* 12: 4738-4746, 2006.
8. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L et al.: Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82: 81-83, 2007.
9. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R: Food and drug administration drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly

- diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 11: 6767-6771, 2005.
10. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E et al.: MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 60: 740-743, 2006.
  11. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M et al.: The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro-Oncol* 9: 47-52, 2007.
  12. Glioma Meta-analysis trialists (GMT) group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011-1018, 2002.
  13. Groves MD, Puduvalli VK, Chang SM et al.: A north American brain tumor consortium (NABTC 99-04) phase II trial of temozolomide plus thalidomide for recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 81: 271-277, 2007.
  14. Gururangan S, Fischer MJ, Allen JC et al.: Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro-oncol* 9: 161-168, 2007.
  15. Hau P, Koch D, Hunsberger T et al.: Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 68: 688-690, 2007.
  16. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003, 2005.
  17. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO: p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res* 61: 47-63, 2001.
  18. Hirose Y, Kreklau EL, Erickson LC et al.: Delayed repletion of O6-methylguanine-DNA methyltransferase resulting in failure to protect the human glioblastoma cell line SF767 from temozolomide-induced cytotoxicity. *J Neurosurg* 98: 591-598, 2003.
  19. 廣瀬雄一、佐野公俊 : DNA メチル化剤 temozolomide の分子薬理学. *No Shinkei Geka* 35: 117-129, 2007.
  20. Kanazawa T, Bedwell J, Kondo Y et al.: Inhibition of DNA repair for sensitizing resistant glioma cells to temozolomide. *J Neurosurg* 99: 1047-1052, 2003.
  21. Kirkpatrick J, Desjardins A, Vredenburgh JJ et al.: Combination of bevacizumab, a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor (VEGF), and temozolomide: study of cases. *J Clin Oncol* 24 (18S), 11522, 2006.
  22. 小林浩之、澤村 豊、石井伸明ら : 再発悪性神経膠腫に対する temozolomide 単独治療の経験. *No Shinkei Geka* 34: 1241-1247, 2006.
  23. Kong DS, Lee JI, Kim WS et al.: A pilot study of metronomic temozolomide

- treatment in patients with recurrent temozolomide-refractory glioblastoma. *Oncol Rep* 16: 1117-1121, 2006.
24. Korones DN, Smith A, Foreman N, Bouffet E: Temozolomide and oral VP-16 for children and young adults with recurrent or treatment-induced malignant gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 47: 37-41, 2006.
  25. Levin N, Lavon I, Zelikovitch B et al.: Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression. *Cancer* 106: 1759-1765, 2006.
  26. Li L, Lin X, Shoemaker AR et al.: Hypoxia-inducible factor-1 inhibition in combination with temozolomide treatment exhibits robust antitumor efficacy in vivo. *Clin Cancer Res* 12: 4747-4754, 2006.
  27. Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T et al.: IFN- $\beta$  down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res* 65: 7573-7579, 2005.
  28. Neff LM, Weil M, Cole A et al.: Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. *Pituitary* 7, 2007.
  29. 西川亮、渋井壮一郎、丸野元彦ら：初回再発の退形成性星細胞腫患者に対するテモゾロミド単剤投与の有効性および安全性の検討－多施設共同第 II 相試験－. *癌と化学療法* 33:1279-1285, 2006.
  30. Pouratian N, Gasco J, Sherman JH et al.: Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *J Neurooncol* 2006 Nov 3 [Epub ahead]
  31. Quinn JA, Desjardins A, Weingart J et al.: Phase I trial of temozolomide plus O6-benzylguanine for patients with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 23: 7178-7187, 2005.
  32. Reni M, Zaja F, Mason W et al.: Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007 Feb 27 [Epub ahead]
  33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
  34. Takakura K, Abe H, Tanaka R et al.: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
  35. Walker MD, Green SB, Byar DP et al.: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
  36. Zhou Q, Guo P, Wang X et al.: Preclinical pharmacokinetic and Pharmacodynamic

evaluation of metronomic and conventional temozolomide dosing regimens. *J Pharmacol Exp Ther* , 2007.

## Figure legend

図 1 放射線単独群とテモゾロミド併用群の生存率<sup>31)</sup>

図 2 放射線単独群とテモゾロミド併用群の無増悪生存期間<sup>31)</sup>

図 3 MGMT プロモーターメチル化群と非メチル化群の生存率<sup>15)</sup>

図 4 MGMT の免疫組織化学：陽性所見

表1 テモゾロミド併用による生存期間・無増悪生存期間の延長<sup>31)</sup>

	生存期間	無増悪生存期間
放射線 (n 286)	12.1 m	5.0 m
放射線 テモゾロミド (n 287)	14.6 m	6.9 m
p 値	< 0.001	< 0.001

表2 MGMTプロモーターメチル化と生存期間<sup>15)</sup>

	生存期間		無増悪生存期間	
	メチル化 (MGMT不活化)	非メチル化 (MGMT活性)	メチル化 (MGMT不活化)	非メチル化 (MGMT活性)
放射線 (n 100)	15.3 m	11.8 m	5.9 m	4.4 m
放射線 テモゾロミド (n 106)	21.7 m	12.7 m	10.3 m	5.3 m
p 値	0.007	0.06	0.001	0.02

☒ 1

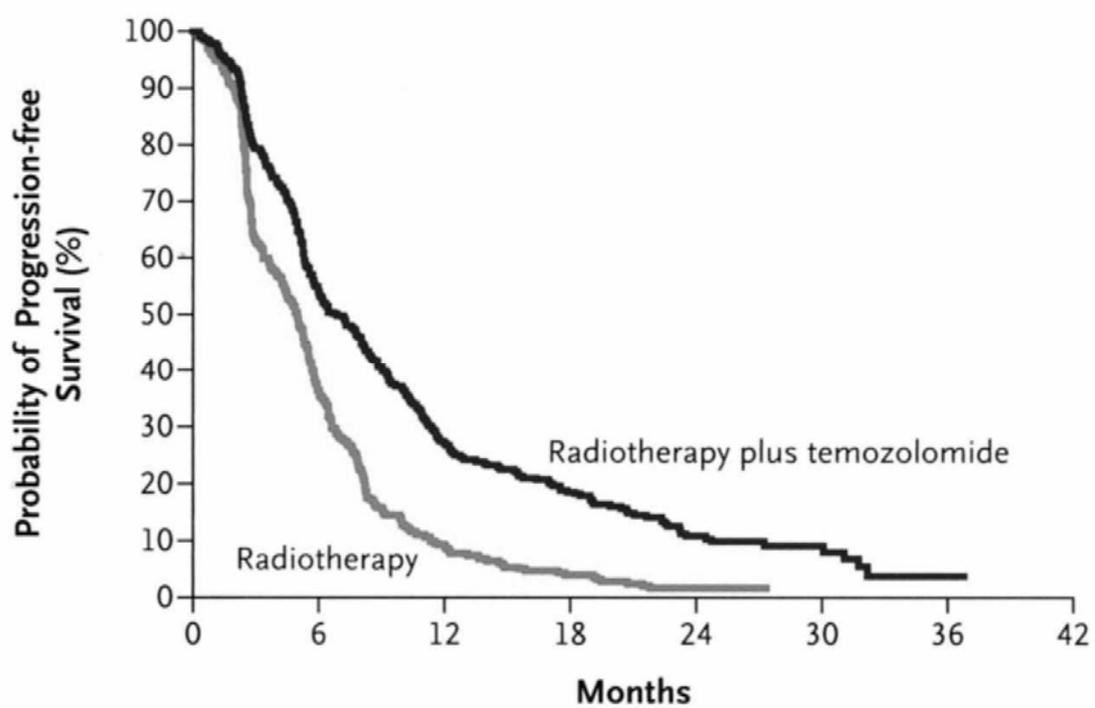
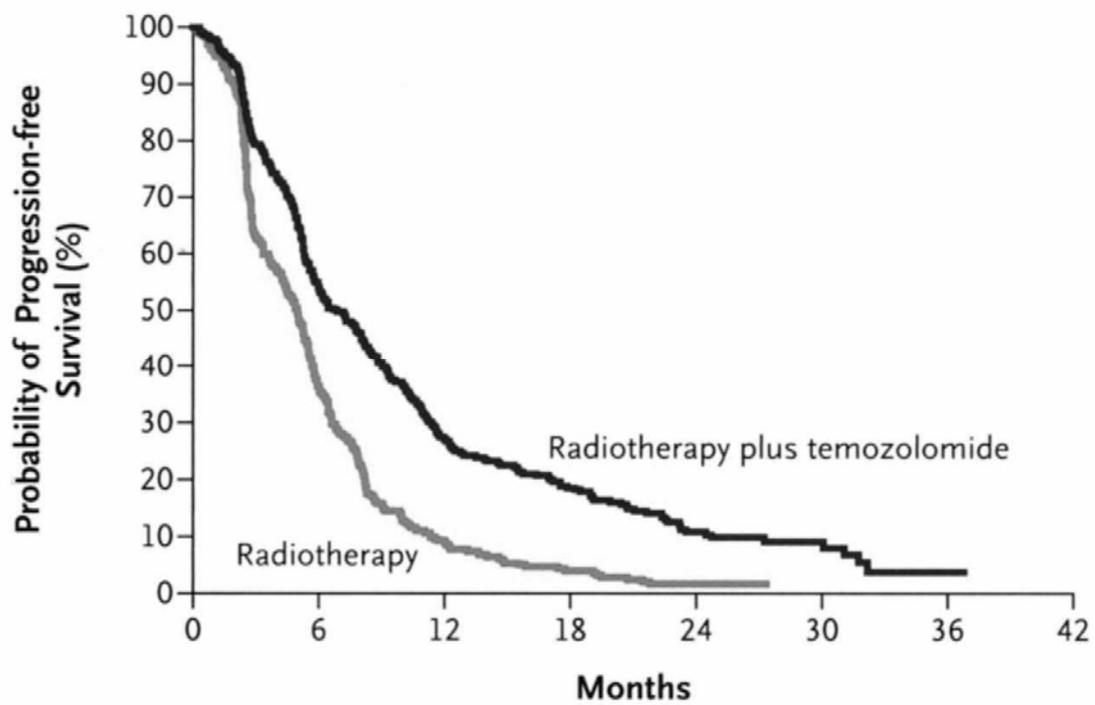


Figure 2



☒ 3

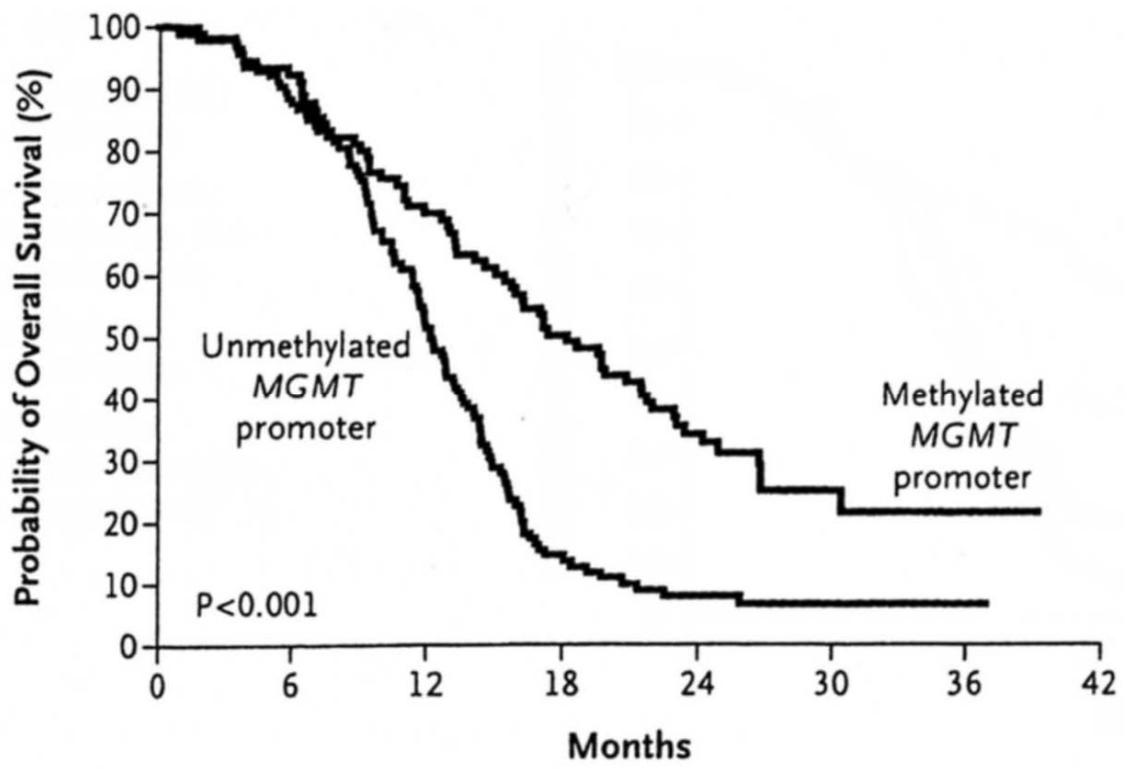


图 4

