

再発悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療成績

佐藤憲市、伊東民雄、尾崎義丸、及川光照、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科、財団法人北海道脳神経疾患研究所

Chemotherapy with Temozolomide in Patients with Malignant Glioma at First Relapse

Ken-ichi SATO, M.D., Tamio ITO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, 060-8570 Japan

Abstract:

Temozolomide is an alkylating agent that has demonstrated clinical antitumor activity and a relatively well-tolerated safety profile in patients with various advanced cancers, including malignant gliomas. We report the anti-tumor efficacy and safety profile of temozolomide in patients with malignant glioma at first relapse. Nineteen patients with astrocytic tumors (anaplastic oligoastrocytoma [AOA]: 2, anaplastic astrocytoma [AA]: 10, glioblastoma [GB]: 7) were treated. Median age was 50 years. Patients were treated with temozolomide 200 mg/m²/day. Patients previously treated with chemotherapy received temozolomide 150 mg/m²/day; the dose could be increased to 200 mg/m²/day in the absence of grade 3/4 toxicity. Therapy was administered orally on the first 5 days of a 28-day cycle. Progression-free survival (PFS) at 6 months was 60%. The median PFS was 6.2 months. The median overall survival was 9 months. The objective response rate was 26% (5% complete response [CR], 21% partial response [PR]), with an additional 37% of patients with stable disease (SD). Adverse events were mild to moderate, with hematologic side effects occurring in 15% of patients. Temozolomide demonstrated good single-agent activity, an acceptable safety profile, and documented health-related quality of life benefits in patients with recurrent malignant glioma.

Key words: temozolomide, chemotherapy, malignant glioma

はじめに

悪性新生物に対する治療は昨今めざましい進歩を遂げ、奏効率及び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細胞から発生する悪性神経膠腫の予後は不良で、新規治療方法及び新規薬物療法の開発が望まれていた。

Temozolomideは、内服の第2世代アルキル化剤であり、本邦においては、2006年7月に悪性神経膠腫の適応で厚生労働省より承認を得、2006年9月より処方箋医薬品として発売された。

我々は、本邦での発売に先駆けて2004年から個人輸入使用で再発悪性神経膠腫に対してtemozolomideによる治療を行ってきた。その臨床成績について報告する。

対象と方法

対象は、2004年2月から2005年8月まで、初回再発した悪性神経膠腫19例で、性別は男性8例、女性11例で、年齢は29～70歳（平均50.0歳）である。病理組織は退形成性乏突起細胞腫（anaplastic oligoastrocytoma: AOA）2例、退形成性星細胞腫（anaplastic astrocytoma: AA）10例、膠芽腫（glioblastoma: GB）7例であった。いずれも初期治療として放射線療法とニトロソウレア系薬剤を含む化学療法が施行され、MRIにて再発が認められ最低3クール以上のtemozolomideの投与を行った症例を対象とした。

Temozolomideの投与方法は、28日を1クールとし、初回投与量としてtemozolomide; 1回150 mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続経口投与し、23日間休薬。第2クール以降は用量調整基準に従い、temozolomide; 1回150または200 mg/m²を1日1回、5日間連続経口投与した。経口摂取が不可能になるか腫瘍が再増大を示すまで投与を続けた。

腫瘍縮小効果は、2方向で病変部の長径を測定し判定した。Temozolomide投与開始6ヶ月目における無増悪生存（PFS: progression free survival）期間の中央値と投与開始後6ヶ月目における無増悪生存率、および、全生存期間（OS: overall survival）をKaplan-Meier法にて解析した。

結 果

19例中7例が死亡した。死亡した7例に対しては平均8クルールのtemozolomideの投与が行われた（4～12クール）。生存している12例中、temozolomide投与後の平均観察期間は9.9ヶ月（3～16ヶ月）であった。

治療効果は、退形成性乏突起細胞腫では、PR; 1例、SD; 1例であった。退形成性星細胞腫では、CR; 1例、PR; 2例、SD; 3例、PD; 4例で奏効率は30%であった。膠芽腫では、PR; 1例、SD; 3例、PD; 3例で奏効率は14%であった。全患者における奏効率は26%であった（Fig. 1）。CR・PRと判断された症例においても長期投与でPDとなり死亡した例が見られた。

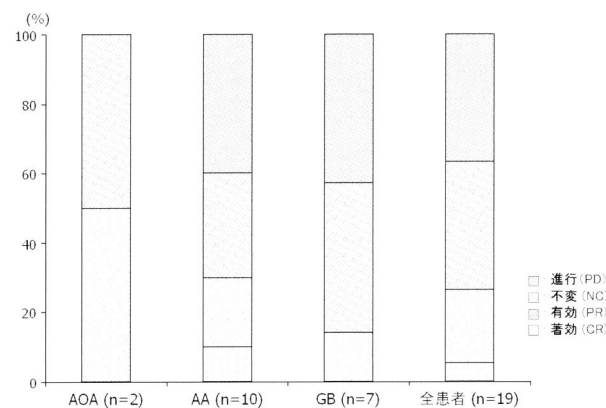


Fig. 1 Temozolomideによる腫瘍縮小効果
AOA: anaplastic oligoastrocytoma, AA: anaplastic astrocytoma, GB: glioblastoma

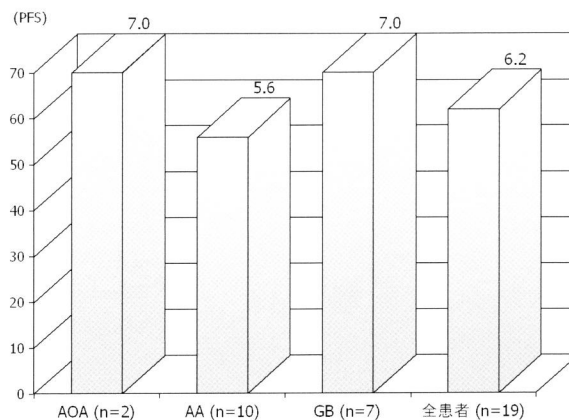


Fig. 2 無増悪期間（PFS）の中央値
AOA: anaplastic oligoastrocytoma, AA: anaplastic astrocytoma, GB: glioblastoma

無増悪生存（PFS）期間の中央値は、退形成性乏突起細胞腫では7.0ヶ月、退形成性星細胞腫では5.6ヶ月、膠芽腫では7.0ヶ月であった。全患者では6.2ヶ月であった（Fig. 2）。

6ヶ月目の無増悪生存率は、退形成性星細胞腫では50%、膠芽腫では70%であり、全患者では60%であった（Fig. 3）。

全生存期間の中央値は9.0ヶ月であった（Fig. 4）。

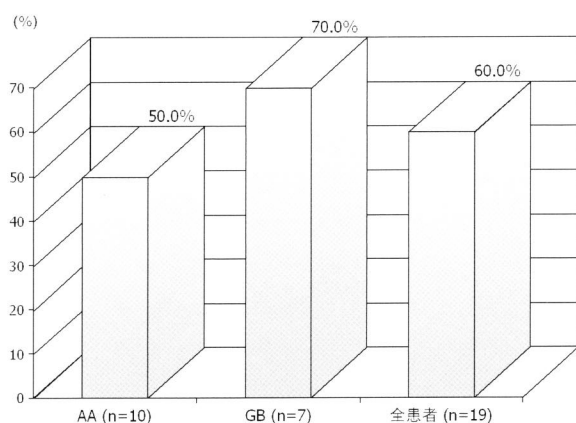


Fig. 3 6ヶ月目の無増悪生存率（Kaplan-Meier Method）

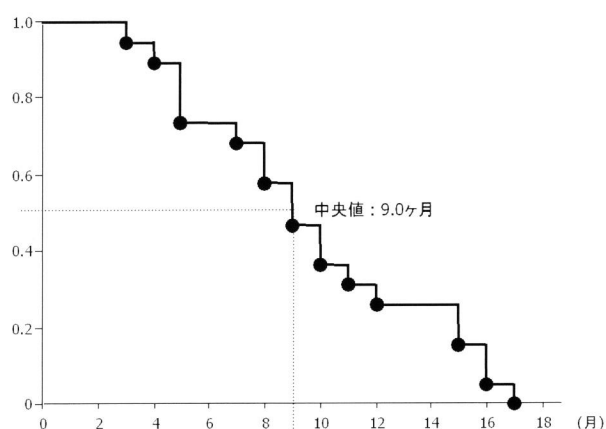


Fig. 4 全生存期間（OS: overall survival）の生存曲線（Kaplan-Meier Method）

副作用については、嘔気、嘔吐は多くの例で見られたが、投与初日と2日目に多く、それ以降は改善する例が多かった。Grade 3の白血球減少と血小板低下は3例（15%）に認められ、薬剤投与を延期した。

代表症例

症例1（Fig. 5）

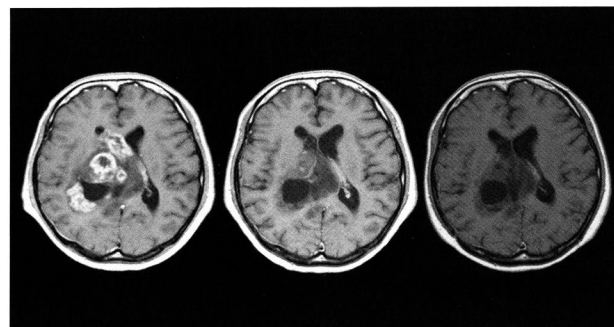


Fig. 5 症例1（33歳、女性）のGd-MRI
左: TMZ投与前、中: 9ヶ月後、右: 15ヶ月後

患者: 33歳、女性。

脳梁体部から右頭頂部と右基底核へと大きく進展した脳梁部腫瘍に対して、2004年12月に摘出術を施行した。Anaplastic astrocytomaと診断し、術後に56Gy/28Fの放射線治療と化学療法（ACNU: nimustine hydrochloride, VCR: vincristine sulfateを2クール）を行った。2005年4月に再発を認めたためtemozolomideの投与を回始した。投与から9ヶ月後ではMRIで造影される病変の消失を認めた。投与から15ヶ月後でもCRであり、現在も継続してtemozolomideを投与中である。

【症例2】（Fig. 6）

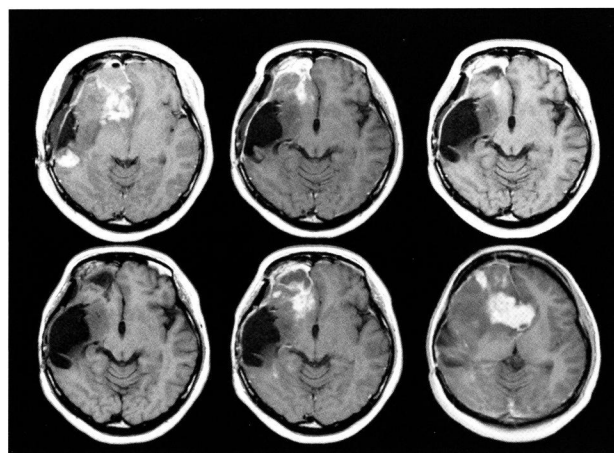


Fig. 6 症例2（29歳、女性）のGd-MRI
上段左から: TMZ投与前、1ヶ月後、3ヶ月後。下段左から: 5ヶ月後、8ヶ月後、9ヶ月後

患者：29歳、女性。

2000年10月に右側頭葉のdiffuse astrocytomaの摘出術を行い、術後に54Gy/27Fの放射線治療と化学療法（ACNU, VCRを2クール）を行った。2004年12月に右前頭葉から脳梁にかけての再発病変を認め摘出術を施行した。病理組織ではMIB-1indexも30%と高く、悪性転化による再発であった。2004年12月よりtemozolomideの投与を回始した。投与から1ヶ月後より、MRIで造影される病変の縮小を認め、投与から5ヶ月後にはCRとなりKPSも100%となった。しかし、投与から8ヶ月後に再発を認め、2005年9月に再度摘出術を施行した。病理組織はglioblastomaでMIB-1 index は70%であった。2005年11月に永眠された。

考 察

Temozolomideはイミダゾテトラジン誘導体であり、アルキル化剤に分類される新規の抗腫瘍薬で、経口投与された後、速やかにかつほぼ完全に吸収される。肝臓での代謝を必要とせず血漿中など生理的pHで容易に加水分解され、5-[(¹Z)-3-methyltriazene-1-yl]-1H-imidazole-4-carbox-amide (MTIC) に変換される¹⁾。この反応は酵素反応ではないために人種差がないと考えられているが、わが国において行われた薬物動態試験においても、血中濃度の動態は欧米における報告と同様であった²⁾。このMTICが加水分解される過程において生成されるメチルジアゾニウムイオンが、DNAのグアニン6位の酸素原子をメチル化することによってDNA損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導し、脳内での細胞増殖抑制効果を発揮するものと考えられている。Temozolomideは、未変化体のまま血液脳関門を通過することが確認されている³⁾。そのため、temozolomideの脳腫瘍に対する効果は、血中で生成され循環するMITCによる抗腫瘍作用に加えて、未変化体のtemozolomideが血液脳関門を通過し、標的部位に移行した後に、局所で生成されるMITCによる抗腫瘍作用の両者に寄与していることが考えられている。

米国では、1999年8月に再発難治性の退形成性星細胞腫（anaplastic astrocytoma: AA）に対して単独療法が、2005年3月には初発の膠芽腫（glioblastoma: GB）に対する、放射線との併用療法が優先診査により承認された。また、欧州では1999年1月に再発または進行したGB、同

年8月には再発または進行したAAに対する単独療法が、さらに2005年6月には、初発のGBに対する放射線療法との併用療法がそれぞれ承認された。2007年1月現在、temozolomideは世界78ヶ国以上で承認されている。

本邦においては、2002年11月から、再発悪性神経膠腫患者を対象とした第I相試験が実施され、また、2003年9月からは初回再発のAAを対象とした第II相オープン試験が行われた。2005年9月30日付けにて本剤は厚生労働省より優先診査品目に指定され、2006年7月に悪性神経膠腫の適応で承認を得た。

国内データでは、初回再発した悪性神経膠腫患者32例（退形成性星細胞腫22例、膠芽腫2例、退形成性乏突起細胞腫6例、その他2例）に対する奏効率（著効＋有効）は32%（10/32例）であった。無増悪生存期間の中央値は4.1ヶ月であり、投与開始からの6ヶ月目の無増悪生存率は40.6%であった⁴⁾。

海外データでは、初回再発した悪性神経膠腫患者162例（退形成性星細胞腫または退形成性乏突起細胞腫111例、その他51例）に対する奏効率（著効＋有効）は35%（57/162例）であった。無増悪生存期間の中央値は5.4ヶ月であり、投与開始からの6ヶ月目の無増悪生存率は49%であった⁵⁾。海外データでは、初回再発した悪性神経膠腫患者138例（膠芽腫126例、膠肉腫2例、その他10例）に対する奏効率（著効＋有効）は8%（11/138例）であった。無増悪生存期間の中央値は2.1ヶ月であり、投与開始からの6ヶ月目の無増悪生存率は19%であった⁶⁾。

当院での治療成績を国内データ及び海外データと比較すると、退形成性星細胞腫に関しては、当院での奏効率は30%・無増悪生存期間の中央値は5.6ヶ月、投与開始から6ヶ月目の無増悪生存率は50%であり、国内データ・海外データとほぼ同様の結果であった（Table 1）。膠芽腫に関しては、当院での奏効率は26%・無増悪生存期間の中央値は7.0ヶ月、投与開始から6ヶ月目の無増悪生存率は70%であり、海外データよりも良い結果であるが、症例数が少ないために単純に比較することはできない（Table 2）。

Temozolomide の腫瘍に対する効果であるが、temozolomideの治療に最初から抵抗性がある症例、症例1のように、temozolomideが腫瘍の増大を長期にわたって抑制する症例、症例2のように、temozolomideが一時的に奏効するが腫瘍が再増大を示す症例が見られた。

	奏効率 (%)	PFSの中央値 (ヶ月)	6ヶ月生存率 (%)
西川 亮ほか (n=22)	31.2	3.9	38.1
Yung WK, et al (n=111)	35.0	5.5	48.0
Present cases (n=10)	30.0	5.6	50.0

Table 1 初回再発のanaplastic astrocytoma (AA) に対する臨床効果の比較

	奏効率 (%)	PFSの中央値 (ヶ月)	6ヶ月生存率 (%)
Brada M, et al (n=138)	8.0	2.1	19.0
Present cases (n=9)	26.0	7.0	70.0

Table 2 初回再発のglioblastoma (GB) に対する臨床効果の比較

それぞれの効果は薬剤耐性に関係している可能性がある。DNA修復酵素であるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) は、temozolomideがDNAに与える損傷を修復する機構の一つを担うと考えられており、今後はMGMTの活性の状態と治療効果との関係を明らかにしていく必要があると考えられた。

副作用についての検討であるが、国内承認時までの臨床試験38例（単剤投与）において、副作用は37例（97%）に認められた。主な副作用はリンパ球減少16例（42%）、好中球減少16例（42%）、便秘16例（42%）、白血球減少13例（34%）、悪心12例（32%）、血小板減少10例（26%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇10例（26%）であった。海外の臨床試験400例（単剤投与）において認められた主な副作用は、悪心158例（40%）、嘔吐136例（34%）、疲労89例（22%）であった。

当院の症例では、悪心、嘔吐が殆どの症例で認められたが、temozolomideの投与前に制吐剤として、5-HT₃受容体拮抗薬を投与することによりコントロールが可能であった。悪心、嘔吐は患者の負担が大きいこと、嘔吐により薬剤が吐き出され、QOLとともにコンプライアンス

スの低下を招き、正しく服用できない可能性があることから、悪心、嘔吐が見られる場合には制吐剤の投与が必要と考えられる。

Temozolomideの投与にあたり最も注意を要し、かつ高い頻度で認められる副作用は骨髄機能抑制であり、白血球数、血小板数の血液検査のモニタリングが必要である。特に、高齢者（70歳超）では、好中球減少及び血小板減少の発現が増大すると報告されており⁷⁾、70歳を超える高齢者に投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置が必要と考えられる。海外の臨床試験ではGrade 3または4の臨床検査異常値が10%以上認められているとの報告がある⁷⁾が、当院では3例（15%）に認められ薬剤投与を延期した。それぞれの年齢は77歳、65歳、38歳であり、高齢者のみならず、比較的若年者でも骨髄機能抑制が出現しており、注意が必要である。

また、重大な副作用としてニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症があらわれることが報告されている。海外で実施された初発膠芽腫に対する放射線照射との併用パイロット試験⁸⁾において、15名中2名にニューモシスチス肺炎が発症したことから、その後に欧米癌研究治療機関（The European Organization for Research and Treatment of Cancer: EORTC）で実施されたテモダールと局所放射線照射との併用試験⁹⁾では、リンパ球数に関係なく放射線との併用療法を受けた症例全てにおいて、ニューモシスチス肺炎に対する予防措置が実施されている。また、リンパ球数減少が認められた症例では、リンパ球数がCTC（Common Toxicity Criteria）Grade ≤ 1に回復するまで、すなわち、リンパ球数が800/m³以上になるまで予防措置が継続されてきた。国内でも承認時までに実施された単剤投与の臨床試験において、ニューモシスチス肺炎が1例報告されており⁷⁾、ニューモシスチス肺炎に対する適切な措置の実施が必要と考えられる。

結 語

Temozolomideは、重篤な副作用が比較的少なく、再発悪性経膠腫に一定の効果がある。

長期間にわたり腫瘍縮小に効果がある症例が存在し、今後に期待が持てる薬剤であるが、治療効果に限界もあると考えられた。

文 献

- 1) Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, et al: Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev*, 1997; 23: 35-61.
- 2) Aoki T, Nishikawa T, Mizutani T, et al: Pharmacokinetics of Temozolomide in Japanese patients with relapsed glioma. (in preparation)
- 3) Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al: Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 3728-3736.
- 4) 西川亮, 濫井壯一郎, 丸野元彦ほか: 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ー多施設共同第II相試験ー. *癌と化学療法*, 2006; 33: 1279-1285.
- 5) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temozolomide Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 2762-2771.
- 6) Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*, 2001; 12: 259-266.
- 7) テモダール®カプセル添付文書, 第1版, シェリング・プラウ, 2006年7月.
- 8) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1375-1382.
- 9) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Diotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005; 352: 987-996.