

**厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
統括研究報告書**

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究代表者 宮武 伸一 大阪医科大学医学部 脳神経外科学 特任教授

研究要旨

新規診断神経膠芽腫の標準治療は手術による可及的摘出後に、X線による60Gyの外照射とアルキル化剤であるテモダール(TMZ)の経口投与による化学療法の併用治療が近年、確立されている。しかしながら、この治療を行っても患者の生存期間はおよそ1年であり、満足すべき成績ではない。この疾患群の治療成績を向上させるため、細胞生物学的に腫瘍細胞のみを標的化する粒子線治療である、硼素中性子捕捉療法と24GyのX線外照射およびTMZの投与を組み合わせたプロトコルにより多施設共同臨床試験を展開している。本研究はすでにUMIN(試験コード: TRIBRAIN0902)やNCI(NCT00974987)にもプロトコルを登録、公開しており、平成25年3月時点で30例に実施していた。しかしながら東日本大震災の影響で日本原子力機構研究4号炉が使用できず、かつ京大炉の停止期間が当初の予定より伸びたこともあり、当初の計画より症例登録が遅れたため、当初の症例登録期間をさらに平成26年1月31日まで延長して、症例登録予定数の確保に努めた。にもかかわらず、国内で唯一稼働中の京大炉も平成25年度は耐震工事化が規制当局により義務つけられ、実質6、7月の2月間のみ稼働に終わり、本臨床試験もこの2月間に2例の登録を行ったのみである。今後はこれら症例の経過を観察して、データを公開する予定である。

研究分担者	小野 公二	(京都大学・原子炉実験所)	教授)
研究分担者	切畑 光統	(大阪府立大学大学院)	特認教授)
研究分担者	黒岩 敏彦	(大阪医科大学)	教授)
研究分担者	川端 信司	(大阪医科大学)	講師)
研究分担者	浅井 昭雄	(関西医科大学)	教授)
研究分担者	加藤 天美	(近畿大学)	教授)
研究分担者	伊達 勲	(岡山大学)	教授)
研究分担者	菊田健一郎	(福井大学)	教授)
研究分担者	大畑 建治	(大阪市立大学)	教授)
研究分担者	森内 秀祐	(市立泉佐野病院)	部長)
研究分担者	道上 宏之	(岡山大学)	助教)

A . 研究目的

硼素中性子捕捉療法 (BNCT) は原子炉からの中性子線による細胞選択的高線量粒子線治療法である。われわれは破綻した血液脳関門のみを通過しうる sodium borocaptate (BSH) と、悪性腫瘍において亢進している蛋白代謝を利用し、アミノ酸トランスポーターを利用して硼素を運搬しうる boronophenylalanine (BPA) を用いて、腫瘍選択的な硼素の集積を可能ならしめ、この腫瘍選択的な硼素蓄積を、治療薬である BPA をトレーサーとした PET により確認証明している (J Neuro-Oncol 65:159-165, 2003)。正常神経組織に浸潤発育することから治療困難な膠芽腫の治療においては理想的な放射線治療法といえる。

この治療概念は既存の放射線治療の概念とは全く異なり、国民の関心は高く、われわれの申請は先端医療開発特区 (スーパー特区) にも選定され、新規中性子源としての加速器 BNCT の治験も再発悪性グリオーマ患者を対象として、当研究代表者が治験責任医師として、すでに 2012 年 10 月より開始している。

一方、膠芽腫の根治は困難である。X 線と新規アルキル化剤テモダール (TMZ) による放射線化学療法がようやく標準治療として認められてきたが、それとても X 線単独治療群の生存期間中央値 (MST) 12 ヶ月にわずか 2.5 ヶ月の上乗せを追加したに過ぎない (Stupp R, et al, NEJM 2005)。われわれは化学療法の併用抜きでの新規診断膠芽腫に対する BNCT+X 線追加照射で MST23.5 ヶ月の成績を出し、単一施設での第 2 相臨床試験として、BNCT の治療効果を報告している (ハザード比 0.399, $p < 0.004$)。

これに続く step として、BNCT+X 線追加照射+TMZ により、新規診断膠芽腫に対する多施設による比ランダム化第二相臨床試験を行い、その治療効果を客観的に評価することを目的として、本臨床試験を行なっている。

平成 24 年度より加速器 BNCT および GMP グレード硼素化合物による再発悪性神経膠腫に対する第 1 相臨床試験 (治験) を別途開始している。これが順調に稼働すれば、原子炉に依存しない、世界初の病院内 BNCT が可能となる。本臨床研究の成功を加速器による院内 BNCT の基礎的 evidence とすることも目的である。

B . 研究方法

京都大学原子炉 (KUR) および日本原子力機構研究 4 号炉 (JRR4) を使用し、新規診断膠芽腫に対して BNCT plus X 線分割照射 (XRT) plus TMZ による化学療法併用の多施設共同第二相臨床試験のプロトコルを実施した。ただし、JRR4 は東日本大震災の影響を受け、実際には稼働し得なかったため KUR のみを用いた。プロトコルの骨子は、診断確定後の新規診断膠芽腫に対して、BNCT plus XRT plus chemotherapy の治療効果を検討解析することにある。具体的には、集積機序の異なる 2 種類の硼素化合物 (BSH, BPA) を用いた BNCT を BPA-PET の結果をもとにした線量計画下に行った。その後 X 線による分割外照射を追加した。腫瘍の再発は腫瘍底部からが多く、放射線壊死の発生は脳表からが多いことを考慮し、適当な線量の X 線外照射を 3 層に分けて gradient をかけて照射する。すなわち、BNCT の中性子照射方向に直交する対向 2 門照射とし、GTV (術前腫瘍造影域) plus 2.5cm を clinical target volume (CTV) として設定し、脳表より、CTV 最深部までを 3 層に分けた上 multi-leaf collimator を使用して、上記線量を half-field technique を用いて照射した。本法により、放射線壊死、深部再発双方が減少すると予想される。BNCT 直後より、外照射終了時まで TMZ 75mg/m² の連日投与を行い、放射線治療終了後より、腫瘍再発が認められるまで、TMZ 150-200mg/m² の投与を 5 days/28 days cycle で行う。治療効果の検討は全生存期間を以下の対照群と比較して行う予定である。すなわち 2006 年 9 月に TMZ が保健医療として認められて以来の各施設で行われている、標準治療 (いわゆる Stupp の regimen, Stupp, et al. NEJM 352: 987-996, 2005) を行った新規診断膠芽腫の治療成績を historical control として比較検討する。合わせて、予後別解析 (RPA) を EORTC の報告 (Mirimanoff, et al. J. Clin. Oncol. 24: 2563-2569, 2006) と比較して行う。

以上の臨床試験は大阪医科大学、岡山大学、近畿大学、兵庫医科大学、関西医科大学、市立泉佐野病院、大阪市立大学、福井大学さらに神戸大学も参加した多施設共同研究として施行している。症例の登録等のデータマネジメントや臨床試験の進捗案内、統計解析等は臨床研究情報センター (TRI) に業務委託している。

(倫理面への配慮)

これまでに、大阪医科大学で行ってきた BNCT の患者に対しては、BNCT を実施する際、その治療の原則、予想される治療効果、副作用等につき十分な説明の後、文書による同意を得てきた。よって、本プロトコル作成時にも、この臨床試験の必要性、主旨、方法等の説明文とともに、臨床研究の参加に対する同意書を作成し、倫理面での配慮を図った。また、本臨床試験に参加する諸施設でもこの同意書を作成し、症例ごとの同意を得ている。また、プロトコル、説明文、同意書も含めて参加各施設の倫理委員会および、TRI, 京都大学医療照射委員会のレビューを受けている。

C . 研究結果

1) 臨床試験の登録数

当初の症例登録期間を平成 26 年 1 月 31 日まで延長した。しかしながら、平成 25 年度は京大炉の耐震化工事が規制当局から義務つけられたため、平成 25 年度は 6, 7 月の 2 月のみの稼働に終わり、2 例のみの登録しか行えなかった。

総症例数は 45 例を予定していたが、そう登録数 32 名で登録打ち切りのやむなきに終わった。平成 26 年度を観察期間とし、その効果をそれぞれの施設で経験している X 線、TMZ 併用治療群 (historical control, HC 群) との間に全生存の差異の検討を予定している。本年度の報告は TRI より別の別添資料を参照いただきたい。

2) 登録症例の臨床経過と独立モニタリング委員会への諮問事項

臨床試験の性格上、いまだ各登録症例の経過は公表することはできない
本年度は SAE に該当する重篤な有害事象の発生は認めず、独立モニタリング委員会への諮問事項は無かった。
ただ、照射部位に一致した、脳血管の閉塞に起因下と思われる脳梗塞の報告を認めた。幸い無症候であり、SAE とは判定しなかったが、本臨床試験の参加施設には周知を行い、同様の症例の発生に備えるよう連絡を行った。

3) 分担研究者の研究

- A) 小野は「BNCT における事前の治療計画による線量と事後の線量評価の検証, BSH, BPA 併用の有用性の確認」に関する研究を行い、この成果に関しては分担研究報告書に詳述している。
- B) 切畑は「2 種のホウ素化合物 (BSH, BPA) の精製・純度分析、保存法」に関する研究を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。
- C) 黒岩、浅井、加藤、伊達、菊田、大畑、森内は「本臨床研究への患者登録、加療およびフォローアップ」を行い、その成果についてはそれぞれの分担研究報告書に詳述している。
- D) 川端は「本プロトコルにおける X 線追加照射の検討 (3 層のグラデーションと均一照射の比較)」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。
- E) 道上は「細胞内導入型のホウ素製剤の開発」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

D . 考察および E . 結論

本臨床試験は 3 年計画であり、本年度が最終年度であり、当初は今年度に成績を公表する予定であったが、JRR4 が東日本大震災の影響により稼働できない状況となり、また京大炉の耐震化工事により症例登録の延長を必要としたので、本試験の成績公表は次年度以降に行わざるを得ない。

現在までの登録症例においては前述の様な副作用を経験しているのみであり、独立モニタリング委員会からは臨床試験の中止を勧告されるような事象は生じていない。

F . 健康危険情報

主任研究者および分担研究者にはなんら健康被害は認めていない。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1)宮武伸一：症候性脳放射線壊死の診断と治療 脳神経外科 41(3):197-208, 2013.
- 2)Kawabata S, Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. J Neurosurg. 119(4):837-44, 2013.
- 3)宮武伸一：腫瘍選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療 脳神経外科ジャーナル 22:605-612, 2013.
- 4) Miyatake S, et al.: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. Neuro Oncol.15(6):650-55, 2013.
- 5)Hirota Y, Miyatake S et al.: High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation. J Radiat Res. 55(1):75-83, 2014.
- 6)Hiramatsu R, Miyatake S, et al.: Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map. Radiat Oncol. 8(1):192, 2013
- 7)Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol. 9(1):6, 2014.
- 8)Miyata T, Miyatake S, et al.: The roles of Platelet-Derived Growth Factors and their receptors in brain radiation necrosis. Radiat Oncol. 9(1):51, 2014
- 9)Yoritsune E, Miyatake S, et al.: Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. J Radiat Res in press.

2. 学会発表

- 1)宮武伸一：アミノ酸 PET による脳腫瘍の診断と治療への応用：腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスタチンによる症候性脳放射線壊死の治療 第 6 回関西脳核医学研究会 特別講演, 2013 年 3 月 4 日
- 2)Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Institutional results and ongoing nation-wide clinical trial. 10th ASNO meeting , Mumbai, 2013 年 3 月 22 日
- 3)Miyatake S: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. 10th ASNO meeting , Mumbai, 2013 年 3 月 23 日
- 4)宮武伸一：症候性脳放射線壊死に対する診断と治療 第 72 回日本医学放射線学会総会 教育講演、2013 年 4 月 12 日、横浜
- 5)宮武伸一、他 16 名：薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」日本脳神経外科学会 第 7 2 回学術総会シンポジウム 2013 年 10 月 18 日、横浜
- 6)宮武伸一、他 16 名：「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療 JASTRO 2013 2013 年 10 月 20 日、青森
- 7)Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis with the nuclear medicine diagnosis: institutional results and ongoing nation-wide clinical trial SNO meeting 2013 年 11 月 23 日, San Fransisco
- 8)宮武伸一：悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の現状と未来 第 31 回日本脳腫瘍学会 2013 年 12 月 9 日、宮崎

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

