

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）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 千葉県がんセンター・脳神経外科 部長 井内 俊彦

研究要旨

本研究では、神経症状を呈する脳放射線壊死に対する治療法確立を最終目的として、既存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してペバシズマブの静脈投与の有効性を検討する単相第相多施設共同研究に参加した。2013年度は症例登録は無かった。

A．研究目的

本研究目的は神経症状を呈する脳放射線壊死に対する新規の治療法確立である。具体的には既存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してペバシズマブの有効性と安全性を検証する第 相単相臨床試験に参加した。近年、治療技術の発達に伴う生存期間の延長から増加している脳放射線壊死は現時点での標準治療が確立されておらず、欧米においてもペバシズマブに着眼した試験は行われておらず当該研究によりペバシズマブの有効性がみとめられれば多くのがん患者の福音となると思われる。

B．研究方法

原発もしくは転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後3か月以上経過したのちに症候性の脳放射線壊死を呈した症例を対象として、PETにて活動性病巣が否定され、かつ、全身状態や主要臓器評価において選択規準を満たした症例に対してペバシズマブとして1回5mg/kgに相当する用量を二週間ごとに点滴静注する。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を対象とした介入試験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。臨床試験実施計画書及び患者同意説明文書は千葉県がんセンターの倫理委員会においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、高度医療届出後に試験が開始された。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。

C．研究結果

症例登録無し
登録症例の経過観察中

D．考察

なし

E．結論

なし

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Alagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Saeki N, Nakagawara A. Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit progression of human glioblastoma. *Sci Rep.* 2013;3:1160
- 2) 羽山昌子, 中村力也, 山本尚人, 三好哲太郎, 岡田淑, 井内俊彦, 伊丹真紀子, 宮崎勝. HER2陽性乳癌脳転移症例に対してペバシズマブ+パクリタキセル治療が奏効した1例. *乳癌の臨床* 2013; 28: 213-218
- 3) T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, K. Hatano, O. Nagano, M. Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013; 82: 282-287

- 4)井内俊彦 強度変調放射線治療
(Intensity-modulated radiation therapy: IMRT) Clinical Neurosciences 2013; 31(10): 1166-1168 2013: [Epub ahead of print]
- 5)Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, Hasegawa Y, Hara R. Phase 2 Trial of Hypofractionated High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 in press

2. 学会発表

(国際学会)

- 1)Toshihiko Iuchi, Miki Ohira, Sana Yokoi, Hajime Kageyama, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida, Akira Nakagawara. Gene expression signature of malignant astrocytomas and its association with MGMT promoter methylation status. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2013: 4/6/2013-4/10/2013: Washington, DC, USA: Poster
- 2)T Iuchi, K Hatano, Y Uchino, T Kodama, N Toyama, T Kawachi, Y Hasegawa, K Kawasaki, T Sakaida. Methionine-uptake, delivered dose and control of the lesion in the treatment of malignant astrocytomas. 2nd. ESTRO (European Society for Therapeutic Radiation Oncology) Forum: 4/19/2013-4/23/2013: Geneva, Switzerland: Poster
- 3)H Hasegawa, T Iuchi, T Sugiyama, K Kawasaki, M Itami, K Hatano. The influence of tumor-infiltrating lymphocytes on radiation necrosis in the patient with malignant astrocytoma of the brain. 2nd. ESTRO (European Society for Therapeutic Radiation Oncology) Forum: 4/19/2013-4/23/2013: Geneva, Switzerland: Poster

- 4)T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, M. Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa. The incidence and clinical feature of brain metastasis from non-small cell lung cancer, and their associations with EGFR mutation. 17th. ECCO - 38th ESMO - 32nd ESTRO European Cancer Congress: 9/28/2013-10/1/2013: Amsterdam, Holland: Poster

(国内学会)

- 1)武者愛美, 丸宗孝, 桑原清人, 石原優, 浅子恵利, 松本美奈子, 井内俊彦, 櫻田大也, 佐藤信範 レベチラセタム坐剤の院内製剤化と製剤学的評価 第23回日本医療薬学会: 9/21/2013-9/22-2013: 仙台:
- 2)井内俊彦 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三 神経膠芽腫手術の生命予後に対する効果～患者PSと摘出率の観点から～ 第18回脳腫瘍の外科学会: 9/19/2013-9/20/2013: 大津: 口演年10月16-18日: パシフィコ横浜(横浜)
- 3)長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一郎 堺田司 脳内留置剤カルムスチンウエハーが摘出腔及び周囲浮腫に与える影響の検討 第18回脳腫瘍の外科学会: 9/19/2013-9/20/2013: 大津: 口演
- 4)井内俊彦 悪性神経膠腫に対するカルムスチンウエハーの使用経験～腫瘍摘出腔変化と髄液漏を中心に～ 第18回脳腫瘍の外科学会: 9/19/2013-9/20/2013: 大津: スポンサーシンポジウム
- 5)井内俊彦 幡野和男 横井左奈 川崎宏一郎 長谷川祐三 堺田司 遺伝子診断に基づいた神経膠腫の Multidisciplinary Treatment 日本脳神経外科学会第72回学術総会: 10/16/2013-10/18/2013: 横浜: シンポジウム
- 6)川崎宏一郎 井内俊彦 横井左奈 伊丹真紀子 長谷川祐三 堺田司 乏突起膠腫における IDH-1 遺伝子変異解析の臨床的意義 日本脳神経外科学会第72回学術総会: 10/16/2013-10/18/2013: 横浜: ポスター

- 7)長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一郎
堺田司 腫瘍倍加時間に着目した診断
時MRIによる神経膠芽腫患者の予後予
測 日本脳神経外科学会第72回学術総
会：10/16/2013-10/18/2013：横浜：ポ
スター
- 8)堺田司 長谷川祐三 川崎宏一郎 井
内俊彦 脳腫瘍患者に対するペバシズ
マブ使用時の血栓塞 栓症発症のリス
クファクターの検討 日本脳神経外科
学会第72回学術総会：
10/16/2013-10/18/2013：横浜：ポスタ
ー
- 9)宮武伸一、荒川芳輝、三輪和弘、隈部
俊宏、坪井康次、井内俊彦、寺坂俊介、
田部井勇助、中村英夫、永根基雄、杉
山一彦、寺崎瑞彦、阿部竜也、成田善
孝、武笠晃丈、別府高明：薬事承認を
目指した多施設共同研究、第3I項先進医
療「症候性脳放射線壊死の核医学的診
断とペバシズマブの静脈内投与による
治療」:(シンポジウム):第72回日本脳
神経外科学会総会：2013年10月16-18
日：パシフィコ横浜(横浜)
- 10)井内俊彦 幡野和男 原竜介 長谷
川祐三 川崎宏一郎 堺田司 神経膠
芽腫に対する寡分割大線量IMRT 日本
放射線腫瘍学会第26回学術大会：
10/18/2013-10/20/2013：青森：口演
- 11)井内俊彦 新行内雅人 板倉明司
横井左奈 守屋康充 田村創 吉田泰
司 芦沼宏典 飯笹俊彦 非小細胞
肺癌におけるEGFR変異の有無と脳転移
第54回日本肺癌学会総会：東京：口演
- 12)井内俊彦 新行内雅人 板倉明司
横井左奈 守屋康充 田村創 吉田泰
司 芦沼宏典 飯笹俊彦 EGFR変異
を伴う非小細胞肺癌脳転移例に対する
化学療法単独治療 第54回日本肺癌学
会総会：東京：口演
- 13)長谷川祐三、井内俊彦、川崎宏一郎、
堺田司 ギリアデル留置後の髄液循
環障害を伴う遅発性髄膜炎 第46回
ニューロオンコロジーの会：東京：
1/25/2014

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
特記事項なし