

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 久留米大学 准教授 寺崎 瑞彦

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。2014年2月12日時点の久留米大学における同意取得例は1例であり、**死亡イベント**および重篤な**有害事象**は**当院ではなかった**。

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久留米大学の倫理委員会 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

当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

同意取得例の内訳等

2014年2月12日時点の久留米大学における同意取得例は1例（登録番号 011-001）であった。

68歳男性。2007年腫瘍摘出術を施行した髄膜腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めため、2009年、2010年、2011年にガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による麻痺が生じたため Methionin-PET による判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにペバシズマブ投与施行した。

予定されていた6回までの継続投与が完遂できており、**死亡イベント**および重篤な**有害事象(SAE)**は**当院ではなかった**。

D．考察

本試験は2013年2月において予定登録症例の40例の登録が終了し、試験終了となっている。久留米大学における登録症例はプロトコル治療終了後1年の追跡期間中であるため今後も引き続き経過観察していく方針である。

E．結論

登録症例も申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価している。今後は引き続き1年間の経過観察を行っていく方針である。

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)寺崎瑞彦、森岡基浩：悪性脳腫瘍の治療 - 最新のトピックス 脳腫瘍の最新治療法 免疫療法（ワクチン）. *Clinical Neuroscience* 2013;31(10):1190-1193
- 2)Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K: Factors influencing self-and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Quality of Life Research*. 2013; 22(1): 185-201
- 3)Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Morioka M: Controversies in clinical trials of cancer vaccines for glioblastoma. *J Vaccines Vaccin*. 2013; 4(1): 171
- 4)Sugita Y, Nakashima S, Ohshima K, Terasaki M, Morioka M: Anaplastic astrocytomas with abundant Rosenthal fibers in elderly patients: a diagnostic pitfall of high-grade gliomas. *Neuropathology*. 2013; 33(5): 533-540
- 5)Sugita Y, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K, Terasaki M, Maruiwa H. 12.Recurrent left frontal lobe cystic tumor in a 49-year-old woman. *Neuropathology*: Jan 16. doi: 10.1111/neup.12011, 2013.
- 6)Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishuda Y, Kamibeppu K: Cancer specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Quality of Life Research*. 2013: [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(国内学会)

- 1)中島慎治、杉田保雄、大島孝一、寺崎瑞彦、森岡基浩：悪性神経膠腫における endothelin B receptor の発現とその意義：第31回日本脳腫瘍病理学会：2013年5月24 - 25日：KFC Hall 国際ファッションセンター（東京）

- 2)寺崎瑞彦：がんワクチン臨床試験の成績 脳腫瘍：(パネル討論)：久留米大学先端癌治療研究センター市民公開講座：2013年7月13日：イムズホール（福岡）
- 3)寺崎瑞彦、森岡基浩、西川 亮、藤巻高光、成田善孝、杉山一彦：再発グリオブラストーマに対する治療 - 新潮流の中におけるテラーメイドペプチドワクチン療法の意義 - :(シンポジウム)：第18回日本脳腫瘍の外科学会：2013年9月19-20日：大津プリンスホテル(大津)
- 4)寺崎瑞彦、森岡基浩、西川 亮、藤巻高光、成田善孝、杉山一彦、栗栖 薫、青木友和、永根基雄、廣瀬雄一、井上 亨、竹島秀雄、富永悌二、伊達 勲、隈部俊宏、伊東恭吾：HLA-A24 陽性標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチン多施設共同無作為第 相比較試験 (医師主導治験)：(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）
- 5)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」：(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）
- 6)中島慎治、杉田保雄、大島孝一、中村普彦、寺崎瑞彦、森岡基浩：悪性神経膠腫の免疫回避機構の検討：特に endothelin B receptor の役割について：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）

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