

**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**

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与
による治療

研究代表者 宮武 伸一（大阪医科大学医学部 がんセンター 特務教授）

研究要旨

われわれは放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ（BV）の効果が期待できることを報告してきた。これらの観察を基にアミノ酸トレーサーによる PET 診断をも含めて、「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法」を平成 23 年 1 月 17 日に高度医療に申請し、同 25 日「適」の評価を得た。第 3 項先進医療として 2011 年 4 月 1 日付けの官報で公示され、最終的には薬事承認を目指した多施設臨床試験として開始した。2012 年 4 月より本研究資金の援助をえて、研究を遂行してきた。2013 年 2 月に 41 例の登録を終了し、2014 年 4 月に follow-up を完了した。現在までの観察では、BV は脳放射線壊死の浮腫を軽減し、かつ大きな副作用もなく、患者の生活の質の向上に役立っている。今後はこのデータを論文として公表し、公知申請から薬事承認を目指したい。

- 研究分担者 寺坂 俊介（北海道大学 准教授）
研究分担者 井内 俊彦（千葉県がんセンター 部長）
研究分担者 成相 直（東京医科歯科大学 講師）
研究分担者 露口 尚弘（大阪市立大学 准教授）
研究分担者 別府 高明（岩手医科大学 准教授）
研究分担者 荒川 芳輝（京都大学 助教）
研究分担者 成田 善孝（独立行政法人国立がん研究センター中央病院 科長）

研究分担者 田部井 勇助（日赤医療センター 医員）
研究分担者 中村 英夫（熊本大学 講師）
研究分担者 坪井 康次（筑波大学 教授）
研究分担者 永根 基雄（杏林大学 教授）
研究分担者 篠田 淳（木沢記念病院 副院長）
研究分担者 古瀬 元雅（大阪医科大学 講師）
研究分担者 杉山 一彦（広島大学 教授）
研究分担者 阿部 竜也（佐賀大学 教授）
研究分担者 武笠 晃丈（東京大学 講師）
研究分担者 寺崎 瑞彦（久留米大学 准教授）
研究分担者 隈部 俊宏（北里大学 教授）

A . 研究目的

近年、強度変調放射線治療、各種粒子線等の高線量放射線治療が悪性グリオーマをはじめとする頭蓋内悪性腫瘍に適応され、また転移性脳腫瘍に対しては定位放射線治療による積極的加療により、これら腫瘍に対して優れた成績を残している。一方で高線量放射線治療により生存期間が延長し、その後の経過をみる期間も延長されてきたため、脳放射線壊死に遭遇する機会が増加してきた。脳放射線壊死は周囲に強い脳浮腫を呈し、症候性となり、患者の機能予後や、時には生命予後も悪化させることも多い。脳放射線壊死に対してはステロイドが慣習的に使用されてきたが、十分な効果はなく、明らかなエビデンスもない。また試験的に抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法なども試されてきたが、患者が満足を得るような効果は得られていない。

われわれは放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子(VEGF)が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗VEGF抗体であるベバシズマブの効果期待できることを報告してきた。これらの観察を基に実際にベバシズマブ(商品名アバスチン)を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。

以上の知見をもとに、アミノ酸トレーサーによるPET診断をも含めて、「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法」を平成23年1月17日に高度医療に申請し、同25日「適」の評価を得た。第3項先進医療として2011年4月1日付けの官報で公示され、最終的には薬事承認を目指した多施設臨床試験として開始している。本臨床試験を遂行する上での問題点はアバスチンの薬剤費が高額であり、我々の研究費では不十分であること。また、治験に準じた高品質の臨床試験を行うには、信頼のおけるデータマネジメントが可能なデータセンターの支援が必要であり、そのために本厚生労働科学研究費を活用し、質の高い臨床試験を行い、良好な結果を得られれば、各種学会より学会要望を提出し、治験を経ずして、公知申請により本治療の薬事承認を目指すことがこの臨床試験の概略である。

B . 研究方法

本臨床研究の骨子は、既存の内科的治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死に対し、ベバシズマブの静脈内投与の有用性を検討するものである。対象は原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接組織の腫瘍に対する放射線治療後3ヵ月以上経過した後に脳放射線壊死を生じた症候性脳放射線壊死であり壊死巣除去術が困難な症例とする。アミノ酸PET(F-BPAもしくはC-Met)にて進行する脳浮腫の原因が放射線壊死と診断され、症候の原因として活動性の原因疾患(腫瘍再発)が否定されていることが条件であり、トレーサーとしてF-BPAを使用する場合、病変/正常脳(L/N)比2.5以下、トレーサーとしてC-Metを使用する場合、L/N 1.8以下で適応とする。転移性脳腫瘍が原因疾患である場合は、諸検査で原発巣も含めて全身に活動性病変のない事の確認も必要としている。

治療は、ベバシズマブとして1回5mg/kgを2週ごとに6回投与し、主要評価項目として画像上の浮腫の改善(奏効:投与前と比較して浮腫が30%以上縮小した状態が1月以上持続すること)、副次評価項目として、安全性、ステロイドの減量、臨床症状の改善、放射線壊死の再発、画像上の造影域の縮小を検討する。

症例数は40症例の登録を目標としていたが、最終症例がほぼ同時期に2例の登録があり、41例が登録された。各症例は1年間の経過観察を行った。

参加施設は大阪医科大学、木沢記念病院、京都大学筑波大学、千葉県がんセンター、北海道大学、熊本大学、杏林大学、広島大学、都立駒込病院、国立がんセンター中央病院、岩手医科大学、東京大学、大分大学、久留米大学、東北大学の計16施設が施設登録済である。症例の登録等のデータマネー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)に業務委託した。

本臨床試験に係る費用は、患者に使用するベバシズマブ原末購入費用の半分を当研究代表者を中心とした研究会組織が本科学研究費を持って負担している。

以上の施設拡大に伴い、症例登録は順調に進行し、平成25年2月を持って目標症例数を越える41例が登録を終え、現在成績の解析中であり、平成27年に成果を公表し、論文化の予定である。

(倫理面への配慮)

本試験の関係者は「世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年10月ソウル改訂)」及び「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」を遵守する。本研究申請者は、試験実施計画書(プロトコル)、説明文書・同意書を作成し、大阪医科大学および臨床研究情報センターの各倫理委員会での承認と高度医療評価会議、先進医療専門家会議での認可を受けている。これらのプロトコル、説明文書・同意書は試験開始前に参加各施設の倫理審査委員会に提出し、その承認を得ることが必要である。説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項について記載している。

C. 研究結果

1) 臨床試験の登録数

平成25年2月には予定症例が登録を完了している。

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

本年度は独立モニタリング委員会に諮問を要する有害事象の報告は認めなかった。

3) 現在までに解析が終了している試験結果

A) 主要評価項目である BV による浮腫の軽減効果：有効性解析集団 (FAS) 38 例、プロトコルに適合した対象集団 (PPS) 21 例において、上記「奏功」と判定できた患者は FAS で 78.9%, PPS で 90.5% であり、いずれもプロトコルで規定した 20% を大きく上回り、本治療の有効性を示す結果であった。

B) 副次評価項目である、安全性、ステロイドの減量、臨床症状の改善、放射線壊死の再発、画像上の造影域の縮小について述べる。

本試験を遂行する妨げとなり、中止を余儀なくされるような SAE は認めなかった。多くの症例で、ステロイドの減量、臨床症状の改善を認めた。残念ながら FAS で 78.9%, PPS で 90.5% の患者が脳放射線壊死の再発 (最良時の response より 25% 以上の浮腫の増大を再発と定義) を観察期間内に認めた。このことは治療の継続もしくは再開が必要になる可能性を示している。

C) Fisher's exact test では用いた放射線治療の modality あるいは対象とな

った脳腫瘍が原発性であれ、転移性であれ、奏功率に影響は認めず、本治療がさまざまな脳放射線壊死に対して、等しく有効であることが示された。

4) 分担研究者の研究

A) 成相、露口は本臨床試験におけるアミノ酸 PET による脳放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の有用性、妥当性について検討を行った。

B) 寺坂、井内、別府、荒川、田部井、中村、坪井、永根、三輪、杉山、阿部、武笠、阿部、寺崎、古瀬は「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。

C) 成田、隈部は症例登録に備えていたが、適当な症例に遭遇せず、症例登録はなしであった。

D. 考察および E. 結論

研究結果欄に示した如く、プロトコルに規定した予想成績を凌駕する結果が主要、副次評価項目双方で得られ、本治療の有用性を示すことができた。今後は論文の公表、各種学会要望を添えて、公知申請から薬事承認を目指したい。

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. 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. Michiue H, Miyatake SI, et al.: The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide. *Biomaterials.* 2014 Jan 20. pii: S0142-9612(13)01539-1. doi: 10.1016/j.biomaterials.

3. Kawaji H, Miyatake SI, et al.: Effect of boron neutron capture therapy for recurrent anaplastic meningioma: an autopsy case report. Brain Tumor Pathol. 2014 May 8. [Epub ahead of print]
4. Futamura G, Miyatake S, et al.: A case of radiation-induced osteosarcoma treated effectively by boron neutron capture therapy. Radiat Oncol. 2014 Nov 4;9(1):237.
5. Miyatake S, et al.: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain. Neurologia medico-chirurgica 55:50-59, 2015.
6. 宮武伸一、他：症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブによる治療（先進医療 B からの薬事承認に向けて）：脳神経外科ジャーナル（invited）in press.
7. Mizumoto M, Miyatake S, et al.: Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. Pract Radiat Oncol. 2015 Jan-Feb;5(1):e9-e16. doi: 10.1016/j.prro.
8. Hramatsu R, Miyatake-S, et al: Tetrakis(p-Carboranylthio-Tetrafluorophenyl)Chlorin (TPFC):Application for Photodynamic Therapy and Boron Neutron Capture Therapy. Journal of Pharmaceutical Science 2014 Dec 26 doi: 10.1002/jps.24317. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 宮武伸一：悪性脳腫瘍に対する放射線化学療法の進歩 腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスチンによる症候性脳放射線壊死と PsPD の治療 第 67 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 教育セミナー 2014 年 4 月 5 日、大阪
2. 宮武伸一、他：症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブによる治療（先進医療 B からの薬事承認に向けて）第 34 回日本脳神経外科コンgres総会 2014 年 5 月 17 日、大阪

3. Miyatake S-I: Development of BNCT in 12 years at Osaka Medical College, 16th International congress of Neutron Capture Therapy, Helsinki, 2014 年 6 月 15 日
4. 宮武伸一：膠芽腫のベバシズマブ併用放射線治療と症候性脳放射線壊死の治療 日本放射線腫瘍学会 第 43 回制癌シンポジウム 2014 年 7 月 11 日、京都
5. 宮武伸一：悪性脳腫瘍に対する放射線化学療法の進歩 腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスチンによる症候性脳放射線壊死と PsPD の治療 神戸大学がんプロセミナー 2014 年 9 月 9 日、神戸
6. 宮武伸一、他：再発悪性神経膠腫に対する BNCT と bevacizumab の同時併用療法は新規治療法になりうるか？日本脳神経外科学会 第 73 回学術総会シンポジウム 2014 年 10 月 10 日、東京
7. Miyatake-S: Tumor-selective particle radiation, boron neutron capture therapy (BNCT) 第 13 回アジア核医学会教育講演 2014 年 11 月 6 日、大阪
8. 宮武伸一、他：再発悪性神経膠腫に対する BNCT と bevacizumab の同時併用療法は新規治療法になりうるか？第 32 回日本脳腫瘍学会 2014 年 12 月 1 日、東京
9. 宮武伸一：症候性脳放射線壊死の診断とベバシズマブの静脈内投与による治療 第 27 回日本放射線腫瘍学会 プレジデンシャルシンポジウム 2014 年 12 月 12 日、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