

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 寺崎瑞彦 久留米大学准教授

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

1名の患者を登録した。

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もプロトコル治療終了後1年の追跡期間は終了しており、大きな副作用は認められなかった。

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たと評価している。今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Terasaki M, Bouffet E, Maeda M, Sugita Y, Sawamura Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed frontline chemotherapy. *The Neurologist*. 2012;18(1):32-35
2. Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Kawahara A, Naito Y, Suekane S, Komatsu N, Ioji T, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Science*. 2012;103(4):638-644
3. Abe H, Kawahara A, Sugita Y, Yamaguchi T, Terasaki M, Kage M: Follow-up evaluation of radiation-induced DNA damage in CSF disseminated high-grade glioma using phospho-histone H2AX antibody. *Diagnostic Cytopathology*. 2012; 40(5): 435-439
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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.
9. 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: Cancer specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Quality of Life Research*. 2013: [Epub ahead of print]
10. 寺崎瑞彦、森岡基浩：Central Nervous System Tumor：Glioma 脳腫瘍：グリオーマ . 膠芽腫に対するペプチドワクチン療法 . 癌と化学療法 2014;41(6):725-729
11. Sugita Y, Terasaki M, Morioka M, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K: Ependymosarcoma with eosinophilic granular cells. *Neuropathology*. 2014;34(2):201-209
12. 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: Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Quality of Life Research*. 2014;23(4):1059-1068
13. Sugita Y, Terasaki M, Morioka M, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K: Intraoperative rapid diagnosis of primary central nervous system lymphomas: advantages and pitfalls. *Neuropathology*. 2014;34(5):438-445 Sugita Y, Terasaki M, Nakashima S, Ohshima K, Morioka M, Abe H: The perivascular microenvironment in primary central nervous system lymphomas: the role of chemokines and the endothelin B receptor *Brain Tumor Pathol*. 2014;30 [eub ahead of print]

14. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K: Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nurs.* 2014;37(6):E1-E14

2. 学会発表

1. 寺崎瑞彦: 「悪性脳腫瘍治療」～メタルから吸収性～.(ラウンドテーブルディスカッション) Kyushu in Kyusyu 2012.4 (福岡)
2. 寺崎瑞彦: 個別化ワクチン治療を中心とした新規脳腫瘍治療開発における Breakthrough. (特別講演)第6回佐賀脳腫瘍研究会 2012.6 (佐賀)
3. 坂田清彦、末松慶子、寺崎瑞彦、宮城知也、森岡基浩: 脳腫瘍手術における術中 VEP モニタリングの有用性.(シンポジウム) 第18回日本脳神経モニタリング学会 2012.7 (東京)
4. 寺崎瑞彦: 個別医療相談.(協力医)小児脳腫瘍の会富士サマーキャンプ 2012 2012.7 (富士)
5. 山本真文、寺崎瑞彦、杉田保雄、牧野敬史、倉津純一、森岡基浩: 7年の経過で悪性転化を来した Choroid Plexus Carcinoma の成人例. 第110回日本脳神経外科学会九州支部会 2012.2 (福岡大学)
6. 中村普彦、中島慎治、山本真文、寺崎瑞彦、杉田保雄、森岡基浩、牧野敬史、倉津純一: 悪性転化を来した Choroid plexus tumor の成人例.(国際臨床病理検討会)第30回日本脳腫瘍病理学会 第4回国際脳腫瘍病理シンポジウム 2012.5 (名古屋)
7. Terasaki M, Maeda M, Nakashima S, Eto T, Sugita Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed to front-line chemotherapy: A case study. 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology 2012.6 (Tronto)

8. 末松慶子、服部剛典、宮原孝寛、坂田清彦、寺崎瑞彦、宮城知也、森岡基浩: 脳腫瘍摘出術における経頭蓋 motor evoked potential (MEP) モニタリングの有用性についての検討. 第18回日本脳神経モニタリング学会 2012.7 (東京)
9. 寺崎瑞彦、中島慎治、岡田洋介、野口 慶、永瀬聡士、坂本六大、伊藤隆浩、杉田保雄、森岡基浩: 再発小児星細胞系腫瘍の長期治療成績. 第71回日本脳神経外科学会総会 2012.10 (大阪)
10. 寺崎瑞彦、中島慎治、野口 慶、永瀬聡士、坂本六大、伊藤隆浩、笹田哲郎、山田 亮、伊東恭悟、森岡基浩: 悪性脳腫瘍に対するがんワクチン臨床試験の問題点. 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11 (広島)
11. 寺崎瑞彦、中島慎治、野口 慶、永瀬聡士、坂本六大、伊藤隆浩、笹田哲郎、山田 亮、伊東恭悟、森岡基浩: 膠芽腫のがんワクチン臨床試験における理想的な新たな増大基準. 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11 (広島)
12. 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)
13. 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)
14. 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ー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)
15. 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)
16. 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ペバズマブの静脈内投与による治療」:(シンポジウム):第72回日点.第30回日本脳腫瘍学会 2012.11(広島)
施設共同無作為第 相比較試験(医師主導治療).第32回日本脳腫瘍学会 2014.11.30-12.2(幕張)
 17. 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)
 18. 杉田保雄、寺崎瑞彦、中島慎治、大島孝一、森岡基浩:中枢神経系原発悪性リンパ腫における免疫回避機構:ケモカイン CXCL12, CXCL13と腫瘍浸潤Tリンパ球の役割.第32回日本脳腫瘍病理学会 2014.5.23-24(徳島)
 19. 中島慎治、杉田保雄、寺崎瑞彦、江藤朋子、森岡基浩:76歳男性の右楔状部皮質に生じた嚢胞性腫瘍.第55回日本神経病理学会 2014.6.5-7(東京)
 20. 杉田保雄、中島慎治、坂田清彦、三好淳子、森岡基浩:臨床病理学的に下垂体腺腫に類似した melanocytoma の1例.第55回日本神経病理学会 2014.6.5-7(東京)
 21. 寺崎瑞彦:ギリアデル脳内留置用剤-画像診断と手技の工夫-. Gliadel Expert Meeting in Hiroshima 2014 2014.7.3(広島)
 22. 末松慶子、服部剛典、中島慎治、江藤朋子、寺崎瑞彦、森岡基浩:グリオーマ摘出術における経頭蓋 motor evoked potential (MEP) モニタリング有用性についての検討.第20回日本脳神経モニタリング学会 2014.7.12(東京)

23. 寺崎瑞彦:脳腫瘍に対するがんワクチン療法。「がんを制する」~新しい医療~ 久留米大学市民公開講座 2014.7.13(長崎)
24. 坂田清彦、竹重暢之、寺崎瑞彦、森岡基浩: Atypical/Anaplastic meningioma の長期治療成績と予後予測因子.第73回日本脳神経外科学会総会 2014.10.9-11(東京)
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、山崎文之、青木友和、出口 誠、安部 洋、井上 亨、竹島秀雄、富永悌二、園田順彦、小林浩之、田宮 隆、三宅啓介、永根基雄、小林啓一、廣瀬雄一、伊達 勲、市川智継、黒住和彦、上羽哲也、隈部俊宏、荒川芳輝、角間辰之、杉田保雄、伊東恭悟: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
25. 佐藤伊織、樋口明子、柳澤隆明、武笠晃丈、井田孔明、澤村 豊、杉山一彦、斉藤延人、隈部俊宏、寺崎瑞彦、西川 亮、石田也寸志、上別府圭子:脳腫瘍をもつ子どもに対する病気についての説明の程度.第32回日本脳腫瘍学会 2014.11.30-12.2(幕張)

G. 知的財産所有権の取得状況

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