

人を対象とする医学系研究に関する情報公開

福島県立医科大学放射線腫瘍学講座では、本学倫理委員会の承認を得て、下記の人を対象とする医学系研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

2022年5月 福島県立医科大学医学部 放射線腫瘍学講座
講座主任 鈴木 義行

【研究課題名】免疫チェックポイント阻害薬に放射線治療が併用された症例における安全性に関する研究

【研究期間】

2022年5月（承認後）～2025年3月

【研究の意義・目的】

近年、がん治療は免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitors：ICI）の登場により、大きく変容しつつあります。放射線治療は従来、局所治療とされてきましたが、ICIと併用することにより、照射した局所のみならず、全身で免疫応答を誘導することにより、全身療法となりうる可能性が期待されています[1]。

放射線は、その直接的およびフリーラジカル生成を介した間接的なDNA障害作用により殺細胞効果を発揮する、との考えに基づき、照射された局所のみにも効果が期待できる「局所治療」とされてきました。しかし、ごく一部の患者では、照射範囲外の腫瘍にも効果を呈することがあり、“アブスコパル効果”と呼ばれています。理論的には、放射線を照射されて死滅したり、脆弱化したがん細胞から免疫刺激作用のあるタンパクやがん抗原などが放出され、それをマクロファージや樹状細胞などの血液中の抗原提示細胞が処理することにより、腫瘍特異的細胞障害性Tリンパ球やBリンパ球が活性化され、それが体中をめぐって、放射線を照射した以外のがん細胞を攻撃すると考えられています。実際に、ICIなどの免疫療法と併用することで、アブスコパル効果の頻度が高まることが報告されています。本研究責任者も、免疫細胞療法との併用でアブスコパル効果を示した薬剤耐性・切除不能の再発胃癌を報告しています[2]。

我が国では、2014年7月に、抗PD-1抗体であるニボルマブ（オプジーボ®）がICIとして初めて悪性黒色腫に対して保険適用となり、現在、ニボルマブ（オプジーボ®）の他に、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブ（キイトルーダ®）、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブ（ヤーボイ®）、抗PD-L1抗体であるアベルマブ（バベンチオ®）、アテゾリズマブ（テセントリク®）、デュルバルマブ（イミフフィンジ®）の6つのICIが承認・販売されています。適応も、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、乳癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、尿路上皮癌などの他に、原発臓器に関わらずMSIやTMBといった遺伝子変異が多い固形癌に広がっています。しかしながら、完全奏功が得られる頻度は低く、ICIの効果が不良な症例（特に進行（progressive disease；PD）症例）では、結果として放射線治療が併用（追加）される症例が増加すると考えられるだけでなく、デュルバルマブのように、抗がん剤と放射線治療との併用で承認される薬剤もでており、今後、さらにICIと放射線治療が施行される患者が増加することが予想されます。

ICIの副作用（有害事象）は、下痢、間質性肺炎、1型糖尿病、甲状腺機能障害、重症筋無力症等があります。放射線治療との併用時については、Shaらのメタアナリシス[3]

によると明らかな増加は無いとのことでした。また、我々が平成30年～令和3年に行っていた「免疫チェックポイント阻害薬に放射線治療が併用された症例における安全性に関する研究」でも、明らかな有害事象の増加は認められませんでした（データ未発表）。

本研究では、当施設でICIと放射線治療が同時期に施行された症例について、その有害事象の発生について症例数を増やして再検討するとともに、効果等についても検討することが必要と考え、解析を行うことといたしました。

<参考文献>

- [1] Schoenhals JE, et al. Preclinical Rationale and Clinical Considerations for Radiotherapy Plus Immunotherapy: Going Beyond Local Control. *Cancer J.* 2016 Mar-Apr;22(2):130-137.
- [2] Sato H, et al. An abscopal effect in a case of concomitant treatment of locally and peritoneally recurrent gastric cancer using adoptive T-cell immunotherapy and radiotherapy. *Glin Case Rep.* 2017 Feb 15;5(4):380-384.
- [3] Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C, et al: Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2020. 151:141-148.

【研究の対象となる方】

2017年1月1日から2022年3月31日までに、福島県立医科大学付属病院にて、放射線治療が施行された患者のうち、放射線治療の前後3ヶ月以内にICI投与されている患者を対象とします。

【研究の方法】

1) 調査項目

- ①患者背景：放射線治療開始時の年齢、性別、原発性疾患、病理、放射線治療開始前の癌に対する治療歴、既往歴、免疫抑制療法の有無
- ②放射線治療：期間、照射部位、線量分割、照射方法
- ③ICI：種類、投与期間（投与開始日・終了日）
- ④有害事象：CTCAE ver. 4.0を用いて評価
- ⑤臨床経過：
 - 1. ICI、放射線治療以外の癌に対する治療内容：化学療法、手術、等
 - 2. 非照射・被照射腫瘍の経時的変化（画像での評価が可能な症例のみ）
 - 3. 血液検査：血算、生化学、腫瘍マーカー、等
- ⑥効果：
 - 1. 生存期間
 - 2. 無増悪生存期間
 - 3. 局所（被照射腫瘍）制御期間

2) 調査方法

上記①～⑥について、カルテ、画像（CT、MRI、PET-CT等）、病理検査結果等から情報を収集します。

3) 評価項目

- ①有害事象：CTCAE ver4.0にもとづき、グレード別発現頻度を検討します。

②その他：評価可能な症例については、非照射・被照射腫瘍の経時的変化を評価します。また、腫瘍マーカーの経時的変化を評価します。

【研究組織】

研究責任者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 鈴木義行
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 田巻 倫明
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 佐藤 久志
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 吉本 由哉
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 竹原 由佳
研修分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 伊藤 佑輔
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 梅宮 和真
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 齋藤 秀一
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 竹本 靖
研究分担者	(所属) 放射線腫瘍学講座	(氏名) 竹本 操

【他の機関等への試料等の提供について】

該当なし

【本研究に関する問い合わせ先】

本研究に関する御質問等がございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できます。

〒960-1295 福島県福島市光が丘1
公立大学法人福島県立医科大学医学部 放射線腫瘍学講座 担当 鈴木義行
電話:024-547-1111 内線 2660 FAX: 024-547-1631
E-mail: ysuzu@fmu.ac.jp

【試料・情報の利用を望まれない場合の連絡先】

試料・情報が当該研究に用いられることについて研究対象者ご本人又は代理人の方に御了承いただけない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の利用、提供をいたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも研究対象者ご本人又は代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果が既に医療系雑誌への掲載や学会発表がなされている場合、データを取り消すことは困難な場合もあります。

〒960-1295 福島県福島市光が丘1
公立大学法人福島県立医科大学医学部 放射線腫瘍学講座 担当 鈴木義行
電話:024-547-1111 内線 2660 FAX: 024-547-1631
E-mail: ysuzu@fmu.ac.jp

