

研究報告書  
平成29年度：A課題

令和元年 6月 10日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 京都大学医学部附属病院

住 所 京都市左京区聖護院川原町 54

研究者氏名 野村 基雄



(研究課題)

根治切除不能な粘膜黒色腫に対する Immune-checkpoint inhibitor+radiotherapy の第 II 相  
臨床試験

---

平成30年1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## 【研究課題名】

根治切除不能な粘膜黒色腫に対する Immune-checkpoint inhibitor+radiotherapy の第 II 相臨床試験

## 【背景】

悪性黒色腫は、日本人では 1 年間で人口 10 万人あたり 1-2 人に発生する。皮膚以外の粘膜から発生する粘膜黒色腫の発生頻度は、悪性黒色腫全体の 10% であり、超希少疾患の 1 つである。分子生物学的背景から、皮膚悪性黒色腫と粘膜黒色腫で遺伝子変異の頻度が異なっている(皮膚 : BRAF 変異 56%、KIT 陽性 0%。粘膜 : BRAF 変異 3%、KIT 陽性 39%)[Curtin JA, et al. J Clin Oncol 2006;24:4340-4346.]。複数の臨床試験から皮膚悪性黒色腫に対するニボルマブの奏効割合は約 40% であるのに対し、我々が行った「根治切除不能・転移性粘膜黒色腫に対するニボルマブの第 II 相試験」では奏効割合 22% であった[ESMO2018 発表]。以上より粘膜黒色腫は、皮膚悪性黒色腫と同じメラノサイト由来の悪性腫瘍であるが、分子生物学的背景やニボルマブの有効性は異なっている。粘膜黒色腫に対するより効果の高い治療法の開発は重要な課題である。

我々が院内の診療情報から後方視的に検討した結果、ニボルマブ不応後の悪性黒色腫に対するニボルマブ+放射線治療(RT)では、放射線照射野内の奏効割合が 100% であった[Nomura M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;81:823-827.]。

【目的】 根治切除不能な粘膜黒色腫に対し、programmed death-1 (PD1)抗体+RT の有効性と安全性を評価する。

## 【対象・適格規準】

- 1) 組織学的に粘膜黒色腫と診断されている。
- 2) 20 歳以上である。
- 3) 転移病巣を有する。
- 4) 転移性粘膜黒色腫に対する治療歴がない。
- 5) ECOG Performance status (PS) が 0-1 である。
- 6) 測定可能病変を有する。
- 7) 主要な臓器機能が保たれている。
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
- 9) 試験担当医師が当試験に参加可能と判断される。

## 【治療】

薬剤：ニボルマブ 240 mg/body、2 週間隔、点滴静注

放射線治療：1 回 5.0Gy、1 日 1 回、計 5 回、総線量 25Gy

## 【試験デザイン】

非盲検、単群の第 II 相試験

## 【評価】

有効性は、「固形癌治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1-日本語訳 JCOG 版-」に準拠し評価する。

有害事象/有害反応は、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」を用いて評価する。

## 【エンドポイント】

Primary endpoint : 奏効割合(RECIST v1.1)

Secondary endpoints : 全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、病勢制御割合、奏効期間、最良総合効果、腫瘍径変化率、放射線照射野内の奏効割合、放射線照射野内の病勢制御割合、放射線照射野内の腫瘍径変化率、放射線照射野外の奏効割合、放射線照射野外の病勢制御割合、放射線照射野外の腫瘍径変化率、有害事象

### **【予定登録数】**

予定登録数：20 例

### **【研究組織・共同研究施設】**

大阪国際がんセンター、関西医科大学附属枚方病院、がん研究会有明病院、京都大学、神戸市立医療センター中央市民病院、昭和大学病院、帝京大学ちば総合医療センター、滋賀医科大学、静岡県立静岡がんセンター、千葉大学

### **【進捗】**

本臨床試験の実施体制構築が完了し、2018 年 7 月 11 日より症例登録が開始された。

本研究対象が極希少癌のため、登録症例数は見込みを下回っている。

2019 年 3 月 31 日現在、4 例が登録され、重篤な有害事象の報告を認めていない。

対象が極希少癌のため、症例集積の進捗は厳しい状況であるが、世界で同様の試験はなく本研究の重要性が変わることはない。引き続き登録

### **【発表】**

野村基雄、「粘膜黒色腫の治療戦略」第 5 回 RAINBOW Conference、東京

野村基雄、「免疫チェックポイント阻害剤と放射線治療の併用療法」第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会、京都

### **【謝辞】**

本臨床試験を遂行するにあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く御礼申し上げます。