

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
事後評価報告書



## I 基本情報

研究開発課題名：神経線維腫症 II 型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化比較治験

A Randomized Double-blind Multicenter trial to Assess the Efficacy and Safety of Bevacizumab for Neurofibromatosis Type 2

研究開発実施期間：平成31年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：藤井 正純

Masazumi Fujii

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

公立大学法人福島県立医科大学 医学部脳神経外科学講座 教授

Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Fukushima Medical University

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

本治験は、遺伝性の難病である神経線維腫症 II 型 (NF2) に対してベバシズマブ (BV) の有効性と安全性を評価することを目的とし、BV の承認申請 (新効能医薬品) をめざす多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。本治験により新しい治療法を提供し、本疾患に苦しむ患者の QOL の向上に資することが期待される。

NF2 は、両側の聴神経腫瘍に代表され、中枢神経・末梢神経系に多発する腫瘍が生じる。これらの腫瘍一つ一つは良性腫瘍であるが、治療は簡単でなく、多発性の腫瘍により機能障害が進行し、生命予後も必ずしも良好といえない。特に両側の聴神経腫瘍による両耳の難聴は、大半の NF2 患者で見られ、NF2 患者の QOL 低下の大きな要因となっている。現在のところ、治療法は手術による切除と放射線治療のみであり、これらの治療で有効聴力の温存は一般に困難である。さらに現在有効な薬物療法がない。

BV は、先行研究から NF2 の聴神経腫瘍の縮小効果・聴力改善効果が示されており、今回、多施設共同・無作為化・二重盲検・比較試験を行って、NF2 に対する BV の有効性・安全性を評価し、この結果に基づいて承認申請をめざすこととした。調整事務局を福島県立医科大学附属病院 (以下、福島県立医科大学) が務め、北海道大学、日本医科大学、東京大学、藤田医科大学、大阪市立大学、広島大学、香川大学、熊本大学の全国 9 施設で開始した。

本治験では BV 群およびプラセボ群の 2 群に割り付け治療開始 24 週時点の聴力改善効果を比較する（主要評価項目；最高語音明瞭度の改善患者割合）。24 週以降 48 週までは両群とも BV の投与を行う。48 週までの初期治療有効例については、その後の経過観察期間中、聴力再増悪時に BV の再投与を行い、再治療の効果と安全性についても評価する。副次評価項目として、腫瘍体積の縮小効果、有効性にかかわる分子マーカー、安全性等についても検討する。

これまでの報告は後ろ向き試験が多数を占め、プラセボ対照無作為化試験が行われた事例はなく、かつ前向き臨床試験は最大のものでも 14 例の単アーム試験に留まっている。2 群 60 例を組み入れる本試験は、世界初・最大規模の信頼性の高い前向きプラセボ対照無作為化試験となる。BV の NF2 症例における有効性と安全性が確認されれば、進行性の聴力悪化に苦しむ NF2 患者にとって画期的な治療法となり、NF2 に対する治療の枠組み全体を刷新できる。薬物による聴力改善および腫瘍縮小は、これまで得ることのできなかつた画期的効果であり、侵襲性の高い手術や定位放射線治療に比較して患者および家族の負担の軽減が期待される。また、本治験の結果は本邦のみならず、世界の NF2 治療の潮流に大きな影響を与えるものと考えられる。

症例登録を 2019 年 10 月に開始したが、2020 年 4 月以降、Covid-19 の蔓延により、県をまたいでの移動制限等、医療機関受診回避の傾向が顕著にあらわれ、登録数の進捗が予定に比べて著しく遅れた。これに対して、治験実施施設として 2020 年に埼玉医科大学を、2021 年に新潟大学及び杏林大学を追加、更に、治験プロトコルの見直し（登録期間の 4 カ月延長を含む）、広報活動の強化など複数の施策により対策を講じた。全国 12 施設の IRB 承認を得、強化された実施体制のもと症例の集積をすすめた結果、登録期限とした 2021 年 6 月までに、のべ 90 名で同意を取得、うち、適格と判定された 62 名を治験に組み入れることができ、当初予定した 60 名の組み入れ目標を達成した。最後の症例の投薬開始は 2021 年 6 月 30 日であり、当該症例の初期治療期間終了予定は、2022 年 6 月 1 日となる予定である。

2022 年 3 月 31 日現在、投薬継続中は 17 例、初期治療期間中の脱落は 3 例、初期治療終了は 42 例である。全例が治療開始 24 週に達した 2021 年 12 月で、それまでの主要評価項目等のデータを固定して中間解析の準備を開始した。主要評価項目等の中間解析結果から承認申請（新効能医薬品）へ向けての戦略検討を開始する。

英文：1 ページ程度

Neurofibromatosis type 2 (NF2) causes bilateral vestibular schwannomas (VSs), leading to deafness. VS is treated by surgery or radiation, but neither treatments prevent hearing loss. Bevacizumab was found to be effective in suppressing the tumor's growth and may help to improve hearing. We have been conducting a randomized, double-blind, multicenter clinical trial (RCT) to verify the efficacy and safety of bevacizumab in NF2-related VS (BeatNF2 trial). The primary objective is to evaluate the efficacy of bevacizumab in improving hearing in the affected ear. One of the secondary objectives is to evaluate bevacizumab's efficacy in rechallenging treatment in relapsed cases. The treatment protocol of the clinical trial is as follows; Sixty patients randomly receive either bevacizumab or a placebo and are clinically observed for 48 weeks in the initial intervention phase. In the first half (24 weeks), they receive either 5 mg/kg of bevacizumab or a placebo drug. In the second half, all patients receive 5 mg/kg of bevacizumab. If hearing function deteriorated again in patients who show improvement during the first phase, a rechallenging dose bevacizumab is offered in a following observational phase.

The clinical trial started in Oct. 2019 from Fukushima Medical University Hospital (the first-patient-in), followed by the 8 other hospitals. However, we soon encountered the COVID-19 pandemic with a serious decrease in patient registration number, mainly due to restriction of travels beyond prefectural borders and avoidance of hospital visits, both of which arose nationwide. In order to overcome this issue, we introduced several countermeasures, such as protocol revision including extension of the period of patient's entry for 4 more months, adding 3 hospitals (total 12 hospitals), and enhanced publicity activities. Until the end of Jun, 2021, 62 patients had been successfully enrolled into the study, fulfilling the study goal. The last patient will finish the protocol in Jun, 2022. BeatNF2 trial is the first RCT for NF2 patients, and the largest prospective clinical trial of its kind in the world. We are expecting that this trial will contribute to improvement of treatment of NF2 patients not only in Japan, but also all over the world.