

2012/5018A

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

初発膠芽腫に対する
新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成25(2013)年3月

研究報告書目次

I. 総括研究報告

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立

のための臨床研究 1

宮武 伸一

含むTRI進捗状況報告書

II. 分担研究報告

BNCTにおける1門照射と多門照射による線量分布に関する検討 . . . 12

小野 公二

2つの硼素化合物の精製による高純度品の調製に関する研究 14

切畑 光統

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ 16

黒岩敏彦、浅井昭雄、加藤天美、伊達勲、菊田健一郎、大畑建治、森内秀祐

有田憲生

BNCT時の2種類のホウ素化合物の薬物動態の検討 31

川端信司

細胞内導入型のホウ素製剤の開発 34

道上宏之

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 36

IV. 研究成果の刊行物・別刷 38

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

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究代表者 宮武伸一 大阪医科大学・医学部・脳神経外科学 特任教授

研究要旨

新規診断神経膠芽腫の標準治療は手術による可及的摘出後に、X線による60Gyの外照射とアルキル化剤であるテモダール(TMZ)の経口投与による化学療法の併用治療が近年、確立されている。しかしながら、この治療を行っても患者の生存期間はおよそ1年であり、満足すべき成績ではない。この疾患群の治療成績を向上させるため、細胞生物学的に腫瘍細胞のみを標的化しうる粒子線治療である、硼素中性子捕捉療法と24GyのX線外照射およびTMZの投与を組み合わせたプロトコルにより多施設共同臨床試験を展開している。本研究はすでにUMIN（試験コード：TRIBRAIN0902）やNCI（NCT00974987）にもプロトコルを登録、公開しており、平成25年3月現在で30例に実施している。今後は東日本大震災の影響で日本原子力機構研究4号炉が使用できず、かつ京大炉の停止期間が当初の予定より延びたこともあり、当初の計画より症例登録が遅れているため、当初の症例登録期間をさらに平成25年2月まで延長して、症例登録予定数を確保する。

研究分担者	小野 公二	（京都大学・原子炉実験所	教授）
研究分担者	切畑 光統	（大阪府立大学大学院	教授）
研究分担者	黒岩 敏彦	（大阪医科大学	教授）
研究分担者	川端 信司	（大阪医科大学	講師）
研究分担者	浅井 昭雄	（関西医科大学	教授）
研究分担者	有田 憲生	（兵庫医科大学	教授）
研究分担者	加藤 天美	（近畿大学	教授）
研究分担者	伊達 勲	（岡山大学	教授）
研究分担者	菊田健一郎	（福井大学	教授）
研究分担者	大畑 建治	（大阪市立大学	教授）
研究分担者	森内 秀祐	（市立泉佐野病院	部長）
研究分担者	道上 宏之	（岡山大学	助教）

A. 研究目的

硼素中性子捕捉療法 (BNCT) は原子炉からの中性子線による細胞選択的高線量粒子線治療法である。われわれは破綻した血液脳関門のみを通過しうる sodium borocaptate (BSH) と、悪性腫瘍において亢進している蛋白代謝を利用し、アミノ酸トランスポーターを利用して硼素を運搬しうる boronophenylalanine (BPA) を用いて、腫瘍選択的な硼素の集積を可能ならしめ、この腫瘍選択的硼素蓄積を、治療薬である BPA をトレーサーとした PET により確認証明している (J Neuro-Oncol 65:159-165, 2003)。正常神経組織に浸潤発育することから治療困難な膠芽腫の治療においては理想的な放射線治療法といえる。

この治療概念は既存の放射線治療の概念とは全く異なり、国民の関心は高く、われわれの申請は先端医療開発特区 (スーパー特区) にも選定され、新規中性子源としての加速器 BNCT の治験を別途準備中であり、PMDA と折衝を繰り返している。

一方、膠芽腫の根治は困難である。X線と新規アルキル化剤テモダール(TMZ)による放射線化学療法がようやく標準治療として認められてきたが、それとてもX線単独治療群の生存期間中央値(MST)12ヶ月にわずかに2.5ヶ月の上乗せを追加したに過ぎない (Stupp R, et al, NEJM 2005)。われわれは化学療法の併用抜きでの新規診断膠芽腫に対するBNCT+X線追加照射でMST23.5ヶ月の成績を出し、単一施設での第2相臨床試験として、BNCTの治療効果を報告している(ハザード比0.399, $p < 0.004$)。

これに続く step として、BNCT+X線追加照射+TMZにより、新規診断膠芽腫に対する多施設による比ランダム化第二相臨床試験を行い、その治療効果を客観的に評価することを目的として、本臨床試験を行なっている。

平成24年度より加速器 BNCT および GMP グレード硼素化合物による再発悪性神経膠腫に対する第1相臨床試験(治験)を別途開始している。これが順調に稼働すれば、原子炉に依存しない、世界初の病院内 BNCT が可能となる。本臨床研究の成功を加速器による院内 BNCT の基礎的 evidence とすることも目的である。

B. 研究方法

京都大学原子炉(KUR)および日本原子力機構研究4号炉(JRR4)を使用し、新規診断膠芽腫に対して BNCT plus X線分割照射 (XRT) plus TMZ による化学療法併用の多施設共同第二相臨床試験のプロトコルを実施した。

ただし、JRR4 は東日本大震災の影響を受け、実際には稼働し得なかったため KUR のみを用いた。プロトコルの骨子は、診断確定後の新規診断膠芽腫に対して、BNCT plus XRT plus chemotherapy の治療効果を検討解析することにある。具体的には、集積機序の異なる2種類の硼素化合物 (BSH, BPA) を用いた BNCT を BPA-PET の結果をもとにした線量計画下に行った。その後 X線による分割外照射を追加した。腫瘍の再発は腫瘍底部からが多く、放射線壊死の発生は脳表からが多いことを考慮し、適当な線量の X線 外照射を3層に分けて gradient をかけて照射する。すなわち、BNCT の中性子照射方向に直交する対向2門照射とし、GTV (術前腫瘍造影域) plus 2.5cm を clinical target volume (CTV) として設定し、脳表より、CTV 最深部までを3層に分けた上 multi-leaf collimator を使用して、上記線量を half-field technique を用いて照射した。本法により、放射線壊死、深部再発双方が減少すると予想される。BNCT 直後より、外照射終了時まで TMZ 75mg/m² の連日投与を行い、放射線治療終了後より、腫瘍再発が認められるまで、TMZ 150-200mg/m² の投与を 5 days/28 days cycle で行う。治療効果の検討は全生存期間を以下の対照群と比較して行う予定である。すなわち 2006年9月に TMZ が保健医療として認められて以来の各施設で行われている、標準治療 (いわゆる Stupp の regimen, Stupp, et al. NEJM 352: 987-996, 2005) を行った新規診断膠芽腫の治療成績を historical control として比較検討する。合わせて、予後別解析 (RPA) を EORTC の報告 (Mirimanoff, et al. J. Clin. Oncol. 24: 2563-2569, 2006) と比較して行う。

以上の臨床試験は大阪医科大学、岡山大学、近畿大学、兵庫医科大学、関西医科大学、市立泉佐野病院、大阪市立大学、福井大学を中心とした多施設共同研究として施行している。症例の登録等のデータマネ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) に業務委託している。

(倫理面への配慮)

これまでに、大阪医科大学で行ってきた BNCT の患者に対しては、BNCT を実施する際、その治療の原則、予想される治療効果、副作用等につき十分な説明の後、文書による同意を得てきた。よって、本プロトコル作成時にも、この臨床試験の必要性、主旨、方法等の説明文とともに、臨床研究の参加に対する同意書を作成し、倫理面での配慮を図った。また、本臨床試験に参加する諸施設でもこの同意書を作成し、各症例ごとの同意を得ている。

また、プロトコル、説明文、同意書も含めて参加各施設の倫理委員会および、TRI、京都大学医療照射委員会のレビューを受けている。

C. 研究結果

1) 臨床試験の登録数

平成 25 年 3 月現在で 30 例に実施している。

総登録症例数は 45 例を予定しているので、平成 25 年度に総数 15 例の新規診断膠芽腫症例を本プロトコルで治療を行い、平成 26 年度を観察期間とし、その効果をそれぞれの施設で経験している X 線、TMZ 併用治療群 (historical control, HC 群) との間に全生存の差異の検討を予定している。本年度の報告は TRI よりの別添資料を参照いただきたい。

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

臨床試験の性格上、いまだ各登録症例の経過は公表することはできない
本年度は SAE に該当する重篤な有害事象の発生は認めず、独立モニタリング委員会への諮問事項は無かった。

ただ、照射部位に一致した、脳血管の閉塞に起因したと思われる脳梗塞の報告を認めた。幸い無症候であり、SAE とは判定しなかったが、本臨床試験の参加施設には周知を行い、同様の症例の発生に備えるよう連絡を行った。

3) 分担研究者の研究

A) 小野は「BNCT における 1 門照射と多門照射による線量分布に関する検討」に関する研究を行い、この成果に関しては分担研究報告書に詳述している。

B) 切畑は「2つの硼素化合物の精製による高純度品の調製に関する研究」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

C) 黒岩、浅井、加藤、伊達、菊田、大畑、森内は「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。

D) 川端は「BNCT 時の 2 種類のホウ素化合物の薬物動態の検討」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

E) 道上は「細胞内導入型のホウ素製剤の開発」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

D. 考察および E. 結論

本臨床試験は 3 年計画であり、その 2 年が経過した段階であるので、その臨床成績に関してコメントできる段階ではない。

現在までの登録症例においては前述の様な副作用を経験しているのみであり、独立モニタリング委員会からは臨床試験の中止を勧告されるような事象は生じていない。

また、一昨年 4 月に厚生労働科学研究費補助金交付申請書を提出した段階では利用可能であった JRR4 が東日本大震災の影響により稼働できない状況により、実質的な臨床試験可能期間の短縮を余儀なくされたため、さらに症例登録期間の延長を行い、目標症例数の完遂を目指したい。

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.宮武伸一、他：高度医療（第3項先進医療）制度を用いた症候性脳j放射線壊死の診断と治療 PET journal 18号 11-13,2012.

2.Furuse M, Miyatake S, et al.: Bevacizumab Treatment for Symptomatic Radiation Necrosis Diagnosed by Amino Acid PET. Jpn J Clin Oncol 2013, in press.

3.宮武伸一、他：脳放射線壊死の成因と治療－高度医療（第3項先進医療）の申請－脳神経外科ジャーナル vol21:No.6:472-479, 2012.

4. Miyatake S, et al.: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. Neuro Oncol. 2013 Mar 3. [Epub ahead of print]

5. 宮武伸一：症候性能照射線壊死の診断と治療 脳神経外科 41(3):197-208, 2013.

6. 古瀬元雅、宮武伸一：脳放射線壊死に対するベバシズマブ（アバスタチン）療法 Annual Review 神経 2013 pp150-155, 2013.

2. 学会発表

1. 宮武伸一：腫瘍細胞選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」第32回日本脳神経外科コンgres総会 2012年5月13日、パシフィコ横浜

2. 宮武伸一：PET Imaging, Using Amino-acid Tracer for the Analysis of Tumor and Brain Molecular Metabolism. 第30回日本脳腫瘍病理学会,ランチョンセミナー。2012年5月25日、名古屋国際会議場

3. Miyatake S: Effects of boron neutron capture therapy for malignant meningiomas. 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference. 2012年6月24日, Niagara Falls, Ontario, Canada.

4. Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial. 2012年9月13日, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba

5. Miyatake S.: BNCT can significantly prolong the survival of recurrent malignant glioma cases. 2012年9月14日, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba

6. 宮武伸一：アミノ酸トレーサーPETによる放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の重要性（薬事申請を目指して）。第71回日本脳神経外科学会学術集会シンポジウム。2012年10月17日、大阪国際会議場

7. 宮武伸一、他：悪性髄膜腫20例に対するBNCTの効果 第30回日本脳腫瘍学会学術集会。2012年11月25日、グランドプリンスホテル広島

8. Miyatake S: Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors, current status and future prospects. The 7th Pan-pacific Neurosurgery Congress. 2013年2月2日, Hilton Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii

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

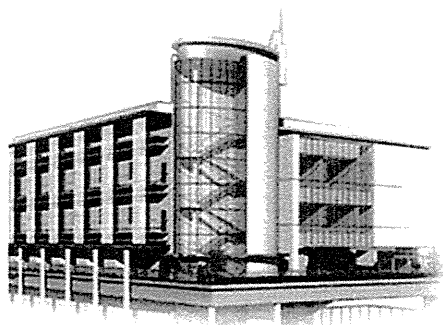
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法、
X線追加照射、化学療法の多施設第Ⅱ相臨床試験

進捗状況報告書



Translational Research Informatics Center
Founded in 2002 by MEXT & Kobe city,
for the acceleration of Translational Research in Japan

公益財団法人 先端医療振興財団
臨床研究情報センター

作成日	作成者	備考
2013年3月1日	柏木 直子	

本報告書の内容を学会・研究会等で発表、又は他に転載する際には、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者、臨床研究情報センター 研究事業統括の許可を要する。

データ管理部総括

河野 健一

2013年3月5日

プロジェクトマネジメント部総括

永井 洋士

2013年3月6日

臨床試験進捗レポート

1. 施設登録

2013年2月28日現在、以下の施設が登録完了しております。

施設番号	登録完了日	施設名
001	2009/9/29	大阪医科大学
002	2009/11/30	岡山大学病院
003	2010/1/4	兵庫医科大学
004	2010/2/15	りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院
005	2010/4/22	関西医科大学附属枚方病院
006	2010/7/2	近畿大学医学部附属病院
007	2010/9/8	福井大学医学部附属病院
008	2011/1/19	大阪市立大学附属病院
合計		8 施設

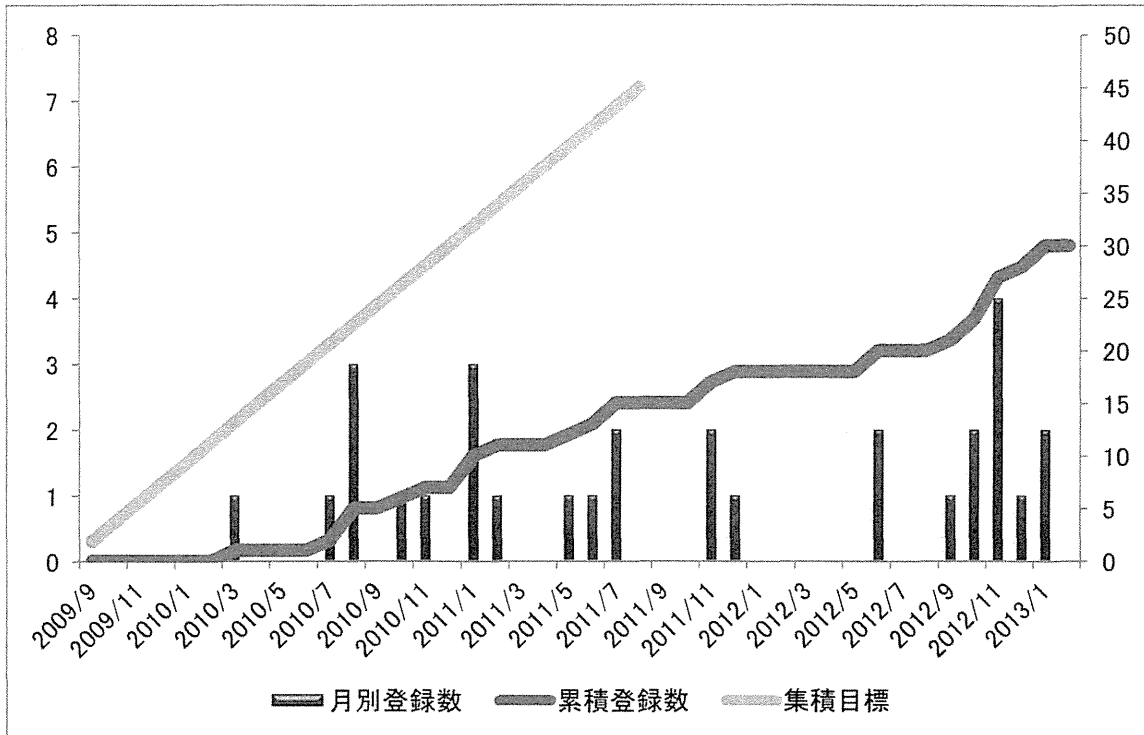
2. 症例登録

2013年2月28日現在、以下の施設から症例登録をいただいております。

施設名	症例数
大阪医科大学	16 例
岡山大学病院	4 例
近畿大学病院	3 例
関西医科大学附属枚方病院	2 例
福井大学医学部附属病院	2 例
大阪市立大学附属病院	2 例
りんくう総合医療センター	1 例
合計	30 症例

3. 症例登録数の推移

集積目標に対する症例登録の推移は以下のとおりです。



4. 症例報告書の提出状況

2013年2月28日現在のCRF回収状況は、別紙のとおりです。

別紙：【TRIBRAIN0902】CRF回収状況（2013/2/28作成）

5. 各種進捗報告

以下の進捗報告を実施しております。

- 1) 月次進捗報告
- 2) 新規症例の登録毎のアナウンス
- 3) Newsletterの配信

6. プロトコルの改訂

プロトコルは以下のとおり改訂されています。

プロトコル初版→プロトコル第2版（改訂日：2009年6月29日）

プロトコル第2版→プロトコル第2.1版（改訂日：2010年11月1日）

プロトコル第2.1版→プロトコル第3.0版（改訂日：2011年7月4日）

プロトコル第3.0版→プロトコル第3.1版（改訂日：2012年7月11日）

以上

【TRIBRAIN0902】CRF回収状況

2013/2/28作成

症例	施設名		登録医師	担当医師	登録日	BNCT日		登録時	BNCT後	BNCT後24週	BNCT後48週	BNCT後72週	BNCT後96週	中止時
	登録番号	症例識別番号												
01	大阪医科大学		池田 直康	川端 信司	2010/3/15	2010/3/31	提出期限	2010/4/12	2010/4/28	2010/10/13	2011/3/30	2011/9/14		
	001-001	001						受領日	2010/10/28	2010/10/28	2010/10/28	未受領	未受領	提出不要
02	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2010/7/16	2010/7/29	提出期限	2010/8/13	2010/8/26	2011/2/10				
	001-002	002						受領日	2010/11/8	2010/11/8	2011/5/30	提出不要	提出不要	提出不要
03	大阪医科大学		池田 直康	川端 信司	2010/8/5	2010/8/19	提出期限	2010/9/2	2010/9/16	2011/3/3	2011/8/18	2012/2/2	2012/7/19	
	001-003	003						受領日	2010/10/28	2010/10/28	2011/8/15	2011/8/15	中止	中止
04	関西医科大学附属枚方病院		浅井 昭雄	大重 英行	2010/8/10	2010/8/19	提出期限	2010/9/7	2010/9/16	2011/3/3	2011/8/18	2012/2/2		
	005-001	BNCT01						受領日	2010/12/24	2010/12/24	2011/2/7	2012/3/14	2012/3/14	提出不要
05	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2010/8/17	2010/9/9	提出期限	2010/9/14	2010/10/7	2011/3/24	2011/9/8	2012/2/23	2012/8/9	
	006-001	kinki-001						受領日	2010/8/30	2010/9/27	2011/6/14	2011/10/11	2012/3/6	2012/10/4
06	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2010/10/7	2010/10/21	提出期限	2010/11/4	2010/11/18	2011/5/5	2011/10/20	2012/4/5	2012/9/20	
	006-002	kinki-002						受領日	2010/10/20	2010/11/24	2011/6/14	2011/11/21	中止	中止
07	福井大学医学部附属病院		竹内 浩明	竹内 浩明	2010/11/1	2010/11/26	提出期限	2010/11/29	2010/12/24	2011/6/10	2011/11/25	2012/5/11	2012/10/26	
	007-001	253-118-4						受領日	2010/11/8	2010/12/9	2011/7/4	2011/12/12	2012/6/8	2012/11/5
08	りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院		森内 秀祐	森内 秀祐	2011/1/6	2011/1/20	提出期限	2011/2/3	2011/2/17	2011/8/4				
	004-001	RGMC001						受領日	2011/1/31	2011/1/31	2011/3/31	提出不要	提出不要	提出不要
09	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/1/11	2011/1/27	提出期限	2011/2/8	2011/2/24	2011/8/11	2012/1/26	2012/7/12	2012/12/27	
	001-004	004						受領日	2011/2/28	2011/2/28	2011/10/11	2012/2/13	2012/11/7	未受領
10	関西医科大学附属枚方病院		大重 英行	大重 英行	2011/1/28	2011/2/17	提出期限	2011/2/25	2011/3/17	2011/9/1	2012/2/16	2012/8/2	2013/1/17	
	005-002	BNCT02						受領日	2011/2/14	2011/2/24	2011/8/5	2012/3/23	2012/3/23	中止
11	大阪医科大学		池田 直康	川端 信司	2011/2/1	2011/2/17	提出期限	2011/3/1	2011/3/17	2011/9/1	2012/2/16	2012/8/2	2013/1/17	
	001-005	005						受領日	2011/5/30	2011/5/30	2011/12/6	2012/3/12	2012/3/12	中止
12	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2011/5/26	2011/6/9	提出期限	2011/6/23	2011/7/7	2011/12/22	2012/6/7	2012/11/22	2013/5/9	
	001-006	001-006						受領日	2011/6/15	2011/6/15	2012/1/30	2012/12/6	2012/12/6	中止
13	岡山大学病院		黒住 和彦	黒住 和彦	2011/6/10	2011/6/23	提出期限	2011/7/8	2011/7/21	2012/1/5	2012/6/21	2012/12/6	2013/5/23	
	002-001	01						受領日	2011/7/5	2011/7/5	2012/3/7	2012/10/12	未受領	
14	大阪市立大学附属病院		石橋 謙一	石橋 謙一	2011/7/5	2011/7/21	提出期限	2011/8/2	2011/8/18	2012/2/2				
	008-001	0007781616						受領日	2011/7/28	2011/7/28	2012/5/21	提出不要	提出不要	提出不要
15	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2011/7/15	2011/7/28	提出期限	2011/8/12	2011/8/25	2012/2/9	2012/7/26	2013/1/10	2013/6/27	
	006-003	kinki-003						受領日	2011/7/25	2011/8/8	2012/3/12	2012/10/4	未受領	
16	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2011/11/2	未実施	提出期限	2011/11/30						
	001-007	001-007						受領日	未受領	提出不要	提出不要	提出不要	提出不要	提出不要
17	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2011/11/11	2011/11/22	提出期限	2011/12/9	2011/12/20	2012/6/5	2012/11/20	2013/5/7	2013/10/22	
	001-008	001-008						受領日	2011/12/6	2011/12/6	2012/5/7	2012/11/21		

【TRIBRAIN0902】CRF回収状況

2013/2/28作成

症例	施設名		登録医師	担当医師	登録日	BNCT日		登録時	BNCT後	BNCT後24週	BNCT後48週	BNCT後72週	BNCT後96週	中止時
	登録番号	症例識別番号												
18	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/12/19	2012/1/12	提出期限	2012/1/16	2012/2/9	2012/7/26	2013/1/10	2013/6/27	2013/12/12	
	001-009	001-009					受領日	2012/3/14	2012/3/14	2012/10/15	中止	中止	中止	2012/10/15
19	福井大学医学部附属病院		竹内 浩明	竹内 浩明	2012/6/15	2012/7/5	提出期限	2012/7/13	2012/8/2	2013/1/17	2013/7/4	2013/12/19	2014/6/5	
	007-002	266-789-4					受領日	2012/6/26	2012/7/23	2013/2/1				
20	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2012/6/20	2012/7/5	提出期限	2012/7/18	2012/8/2	2013/1/17	2013/7/4	2013/12/19	2014/6/5	
	001-010	001-010					受領日	2012/11/21	2012/11/21	未受領				
21	岡山大学病院		黒住 和彦	黒住 和彦	2012/9/13	2012/9/27	提出期限	2012/10/11	2012/10/25	2013/4/11	2013/9/26	2014/3/13	2014/8/28	
	002-002	02					受領日	2012/10/23	2012/11/13					
22	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2012/10/9	2012/10/25	提出期限	2012/11/6	2012/11/22	2013/5/9	2013/10/24	2014/4/10	2014/9/25	
	001-011	001-011					受領日	2012/11/21	2012/11/21					
23	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2012/10/30	-	提出期限	2012/11/27	-	-	-	-	-	
	001-012	001-012					受領日	未受領						
24	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2012/11/12	-	提出期限	2012/12/10	-	-	-	-	-	
	001-013	001-13					受領日	未受領						
25	大阪市立大学附属病院		石橋 謙一	石橋 謙一	2012/11/13	2012/11/20	提出期限	2012/12/11	2012/12/18	2013/6/4	2013/11/19	2014/5/6	2014/10/21	
	008-002	008-002					受領日	2012/11/30	2013/11/30			中止	中止	2012/11/30
26	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2012/11/19	-	提出期限	2012/12/17	-	-	-	-	-	
	001-014	001-014					受領日	未受領						
27	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2012/11/30	-	提出期限	2012/12/28	-	-	-	-	-	
	001-015	001-015					受領日	未受領						
28	岡山大学病院		市川 智継	市川 智継	2012/12/13	2012/12/20	提出期限	2013/1/10	2013/1/17	2013/7/4	2013/12/19	2014/6/5	2014/11/20	
	002-003	03					受領日	2013/1/7	2013/1/7					
29	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2013/1/8	-	提出期限	2013/2/5	-	-	-	-	-	
	001-016	001-016					受領日	未受領						
30	岡山大学病院		黒住 和彦	黒住 和彦	2013/1/15	-	提出期限	2013/2/12	-	-	-	-	-	
	002-004	04					受領日	2013/1/24						

未受領：提出期限超過かつ未受領

中止：BNCT後48週以前にプロトコル治療を中止した場合48週より後は提出不要、死亡の場合以降は不要

-：BNCT実施前

無断で転載することを禁ず。

発行

(公財) 先端医療振興財団

臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

TEL: 078-303-9093、FAX: 078-303-9094

URL: <http://www.tri-kobe.org>

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

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 小野公二 京都大学原子炉実験所 教授

研究要旨

BNCT において従来の 1 門照射では正常脳と腫瘍に与え得る線量比にはどうしても限界がある。そこで、京大炉の中性子ビームおよび現在、薬事治験第 1 相を実施中のサイクロトロンからの中性子ビームを用いて、正常脳が受ける線量を等しくした条件の下に、2 門照射の有効性をシミュレーションによって 1 門照射と比較検討した。シミュレーションには治療計画ソフトである SERA を用いた。結果は、京大炉の中性子ビームであろうとサイクロトロンからの中性子ビームであろうと、何れにおいても著しい線量分布の改善が得られた。また、改善の程度はサイクロトロンからの中性子ビームでより顕著であった。臨床応用が期待できる。

A. 研究目的

BNCTにおける正常組織と腫瘍間の線量比を改善する。

B. 研究方法

1) 線量分布シミュレーションの為の条件
ホウ素化合物はBPAを想定し、その濃度の腫瘍と血液比は3.5を仮定した。血液中のホウ素濃度は25ppmとし、正常脳組織に対するBPAのCBE値は1.35、腫瘍に対するそれは3.8とした。また、中性子のRBEは京大炉の中性子に対しては3.0とサイクロトロン中性子のそれは2.5とした。正常脳の線量は最大13Gy-Eq（生物学的光子等価線量）を制限線量とした。

2) モデル腫瘍の占拠部位とビーム方向
腫瘍は、後頭葉にある場合を想定し、1門照射にあつては、腫瘍の最深部を最短距離で照射出来る方向を選択した。また、2門照射ではビームが直交する2方向を選択した。

3) 治療計画ソフト

治療計画ソフトにはSERAを用いた。

（倫理面への配慮）

線量計算のモデルに用いた画像の患者は、倫理医員会での実施計画書の承認に加えて、個別にBNCTの適否を別委員会で審査し、承認を得た患者である。

C. 研究結果

得られた線量分布の比較

1) 京大炉の中性子ビームの場合

1 門照射の腫瘍線量は30Gy-Eqから72Gy-Eqに分布した。2 門照射とした場合46Gy-Eqから82Gy-Eqに分布した。2 門照射を採用すれば顕著な最少腫瘍線量の大幅な増加が得られることが明らかになった。

2) サイクロトロンの中性子ビームの場合

1 門照射の腫瘍線量は32Gy-Eqから76Gy-Eqに分布した。2 門照射とした場合

54Gy-Eqから86Gy-Eqに分布した。2 門照射を採用すれば顕著な最少腫瘍線量の大幅な増加が得られることが明らかになった。その程度は、京大炉の中性子ビームを大きく凌いだ。

D. 考察

1 門照射におてもサイクロトロン中性子ビームでの線量分布が良好であったのは、サイクロトロン中性子のエネルギースペクトルが京大炉の中性子ビームのそれに比して高エネルギー側に偏っている故と考えられる。当初、高エネルギー側に偏った中性子を問題視する研究者もいたが、腫瘍への線量分布で有意に優れていることが分かり、問題点は氷解した。ただ、多門照射を採用した場合のビーム方向の変更に必要な時間を考えると、京大炉は勿論のこと、サイクロトロン中性子の場合においても更に中性子強度を高める必要がある。

E. 結論

多門照射は正常組織線量に対する腫瘍線量の比を大幅に上昇させることが可能であり、その線量比ではサイクロトロン中性子が有意に優れている。サイクロトロン中性子による多門照射では治療成績の更なる改善が期待される。

F. 健康危険情報
総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

S. Masunaga, Y. Liu, H. Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, M. Suzuki, N. Kondo, A. Maruhashi, K. Ono Effects of Emptying a ¹⁰B-carrier and Manipulating Intratumor Hypoxia on Local Tumor Response and Lung Metastatic Potential in Boron Neutron Capture Therapy. Br. J. Radiol., 85(2012) 249-258

S. Masunaga, S. Kimura, T. Harada, K. Okuda, Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Suzuki, N. Kondo, A. Maruhashi, H. Nagasawa, K. Ono Evaluating the Usefulness of a Novel ¹⁰B-carrier Conjugated with Cyclic RGD Peptide in Boron Neutron Capture Therapy. World J. Oncol.

小野公二 BNCTの課題と展望 PET Journal 18(2012)25-27

小野公二 放射線治療・粒子線治療と日本における医学物理士教育 第2回ホウ素中性子捕捉療法(BNCT). ATOMOΣ 原子力学会誌 Vol.54 No.9(2012) 47-51

2. 学会発表

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

特記事項なし

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

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 切畑光統 大阪府立大学大学院 教授

研究要旨

前年度に続いて、臨床実用されている2つの硼素化合物の精製による高純度品の調製を検討した。今年度は、特に精製が難しいとされる市販のBSHを中心に検討した。この結果、市販のBSH・2Naを溶解度の低いテトラメチルアンモニウム塩に変換した後、再結晶、イオン交換する方法が有効であることを見出した。

A. 研究目的

BNCTに臨床実用されているundecahydro-dodecaborate (BSH)は、通常、2ナトリウム塩 (BSH・2Na) として市販され、その保証純度は分析限界の99%以上であるとされている。しかし、ロットによるバラツキや長期間保存による純度低下等を考慮すると、分析法および簡便な精製法の開発・確立が重要である。

本研究では、高純度 BSH・2Naを得るために、昨年度の研究成果を発展させた精製法について展開した。

B. 研究方法

市販のBSH・2Naは、高水溶性のイオン性物質であり、アルコールやアセトン等の有機溶媒には溶解しない。また、酸素存在下では、ジスルフィド (-S-S-) 2量体が副生し易い。これらの知見を基に精製法として次の条件設定を行った。

1) 有機溶媒による再結晶化

2量体の副生を抑制するためには、カラムクロマトグラフィー等による精製方法ではなく、無酸素下、短時間で一度に大量のサンプルを処理し得る再結晶化法を採択する。また、酸素溶解度の少ない有機溶媒を再結晶化に用いる。

2) 有機性カチオンへの変換

有機溶媒による再結晶化を可能にするには、ナトリウム塩を有機性のカチオンに変換しなければならない。低毒性で結晶性の高いカチオンを探索する。

3) 再結晶有機溶媒

再結晶化のためには、低毒性、低沸点、低酸素溶存性を備えた有機溶媒が好ましく、これらの特性を指標として最適の有機溶媒を探索する。

4) 操作環境および試薬

実験操作は全てクリーンブース内で行い、微生物汚染を回避する。事前に脱気無酸素した超純水および溶媒を用いる。

C. 研究結果

1) カチオン種および再結晶有機溶媒

種々のカチオンを検討した結果、テトラメチルアンモニウム $\{(Me_4N)^+\}$ が、最適のカ

チオンとして選択された。BSH・2 (Me_4N) は、適度な疎水性（有機性）を持ち、常温の水には難溶で、アセトニトリル、メタノール、DMSO、DMFなどの有機溶媒には比較的溶解した。回収実験等の結果から、再結晶化溶媒としてはアセトニトリル/水の系が最適と判断された。

この再結晶化の過程で、副生する微量の2量体を除去し得る事が判明した。

2) ナトリウム塩への再変換

再結晶化により精製された高純度BSH・2 (Me_4N) から、BSH・2Naへの変換は、常法どおりイオン交換樹脂を用いて行った。

D. 考察

市販BSH・2Naの直接精製法に変わるものとして、テトラメチルカチオン塩に変換後、これを再結晶化精製して、再びナトリウム塩に変換する段階的精製法を新たに考案した。本法は、2段階の工程を必要とするが、微量に混在するジスルフィド2量体を検知できないレベルまで除去することに成功した。今後、本方法の工程をマニュアル化できれば、医療の現場で活用し得る標準精製法として定着すると期待される。

また、これらの純度測定には、前年度に達成したHPLC分析が最適な分析法であった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

- 論文発表: a) Dodecaborate-Containing L-Amino Acids as New Boron Carriers for Boron Neutron Capture Therapy, *Peptides Sciences* 2011, 105-108 (2012). b) Biological Evaluation of Dodecaborate-Containing L-Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy, *J. Med. Chem.*, 55, 6980-6984 (2012)
- 学会発表: Immunocytochemical Detection of BPA and BSH and their Derivatives in Tumor Cells Using anti-BPA and anti-BSH Mab., 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2012 (Tsukuba).

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
特記事項なし

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

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 黒岩敏彦 大阪医科大学・脳神経外科 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコールによる初発膠芽腫に対するBNCTを主軸とした集学的後療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設共同研究の体制を整え、策定したプロトコールにのっとり、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは大阪医科大学倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、書面での同意を得た後に、適格審査を実施したうえで研究参加していただくこととした。

C. 研究結果

平成22年度は5名の登録・治療を行い、平成23年度は4名を登録し3名に治療を実施した。今年度は7名の新規患者登録を行い、期間総計16例の症例登録、15例に対しBNCTを実施した。

他に期間中数例の初発膠芽腫があったが、適格基準を逸脱（対側進展や造影病変の多発、髄腔内播種、高齢・若齢等）していたため、本臨床試験への登録条件を満たさなかった。これらの症例に対しては、主に標準治療とされるテモゾロミド（TMZ）併用X線分割外照射が実施された。

D. 考察

照射後早期・急性期の重篤な有害事象は経験しなかった。昨年度報告の有害事象である血液検査上のアミラーゼ高値（CTCAE v3.0 グレード4相当）は、本年度登録・治療の患者群でも高率に認め、注意深く観察しているが、これに関連した症候・事象は経験していない。

長期の経過観察で脳主幹動脈閉塞に伴う無症候性脳梗塞を経験し、他施設に対しても観察期間中の脳血管評価に関し注意喚起

を行うこととした。

E. 結論

引き続きプロトコールを順守し、治療の継続ならびに観察に関しては引き続き継続していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

Tamura Y, Uesugi T, Tucker A, Ukita T, Tsuji M, Miyake H, Kuroiwa T.
Hemorrhagic colloid cyst with intraventricular extension.
J Neurosurg. 2013 Mar;118(3):498-501.

Tamura Y, Hirota Y, Miyata S, Yamada Y, Tucker A, Kuroiwa T.
The use of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in the microscopic resection of hemangioblastomas.
Acta Neurochir (Wien). 2012 Aug;154(8):1407-12; discussion 1412.

2. 学会発表

脳神経外科学の進歩

黒岩敏彦

第45回 医仁会武田総合病院症例検討会・講演会、2013年2月14日（教育・特別講演）

Fluorescence-guided neurosurgery for gliomas

T Kuroiwa, M Furuse, Y Kajimoto
Joint Neurosurgical Convention The 6th International Mt.BANDAI Symposium

for Neuroscience The7th Pan-Pacific
Neurosurgery Congress, 2013年1月29
日(教育・特別講演)

出血により急性水頭症をきたした脳室内良
性嚢胞の2例
タッカー アダム, 黒岩敏彦ほか
第17回 日本脳神経外科救急学会, 2012年
1月27日

出血により急性水頭症をきたした脳室内
良性嚢胞の2例
タッカー アダム, 黒岩敏彦ほか
第17回 日本脳神経外科救急学会, 2012年
1月27日

Hemangioblastomaに対する術中 ICG
血管撮影の有用性
田村陽史、梶本宜永、黒岩敏彦
第12回 日本術中画像情報学会, 2012年7
月7日

¹⁸F-BPA-PETを用いた再発悪性脳腫瘍の
確実な診断
松下葉子、黒岩敏彦ほか
第71回 日本癌学会学術総会, 2012年9月1
9日

5-アミノレブリン酸を用いた悪性脳腫瘍の
光線力学診断: ABCG2阻害剤の分子デザ
イン
石川智久、黒岩敏彦
第71回 日本癌学会学術総会, 2012年9月1
9日

悪性神経膠腫における分光蛍光輝度(スペ
クトラルラジアンス)と病理組織学的因子
との相関性について ~5-ALA 蛍光診断
能の向上を目指して~
米田隆、黒岩敏彦ほか
第2回 ポルフィリン-ALA 学会年会, 2012
年4月28日

当施設における悪性脳腫瘍治療の取り組
み
黒岩敏彦
第49回 愛媛脳神経外科懇話会, 2012年2
月3日(教育・特別講演)

悪性脳腫瘍治療における本学での取り組
み
黒岩敏彦
第19回 仙台脳神経外科セミナー, 2012年
7月4日(教育・特別講演)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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
特記事項なし

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

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 浅井昭雄 関西医科大学・脳神経外科 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は症例登録なし。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism
Brain Tumor Pathology vol29p63-67 2012
Takuya Kawaguchi, Yasuo Yamanouchi, Yoshihiro Numa, Yasuo Sakurai, Takahiro Yamahara, Toshitaka Seno, Nobuaki Shikata, Akio Asai, Keiji Kawamoto

2. 学会発表

Dendritic cell therapy against recurrent malignant gliomas. Results of phase I/II study and future prospects. Akio Asai
The 19th International Brain Tumor Research and Therapy

Canada 2012.june

A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G2-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells

Yi Li, Keiji Kawamoto, Shiguang Zhao, Yunbo Zhen, Qiang Li, Lei Teng, Akio Asai

The 5th Harbin International Neurosurgical Conference China 2012.july

The analysis of the GBM cell invasion with FCM & intraoperative immediate pathology

Toshitaka Seno, Keiji Kawamoto, Yi Li, Kazuhiro Yayama, Shiguang Zhao, Akio Asai

The 5th Harbin International Neurosurgical Conference China 2012,july

脳腫瘍による閉塞性水頭症にて神経原性肺水腫を来した1例

岩田亮一、吉村晋一、藤田洋子、永井泰輝、高橋慧、川口琢也、大重英行、櫻井靖夫、浅井昭雄

第17回日本脳神経外科救急学会 2012.1月

Glioblastomaにおける術中迅速病理診断およびFCMによる腫瘍細胞浸潤検討

瀬野敏孝、李一、矢山和宏、川口琢也、大重英行、河本圭司、浅井昭雄

第30回日本脳腫瘍病理学会 2012.5月

グリオーマ再発時におけるACNU使用に関する検討

大重英行、岩田亮一、亀井孝昌、新村学、川口琢也、津田快、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄

第30回日本脳腫瘍学会 2012.11月