

2012/5026A

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

症候性脳放射線壊死に対する
核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
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

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与
による治療 1

宮武 伸一

含む T R I 進捗状況報告書

II. 分担研究報告

Methionine-PET による放射線壊死診断の精度確立に関する研究

成相 直、露口 尚弘 14

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ 18

寺坂 俊介、井内 俊彦、別府 高明、荒川 芳輝、成田 善孝、田部井 勇
助、中村 英夫、坪井 康次、永根 基雄、三輪 和弘、古瀬 元雅、杉山
一彦、阿部 竜也、武笠 晃丈、寺崎 瑞彦、隈部 俊宏

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 55

IV. 研究成果の刊行物・別刷 57

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

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断

とベバシズマブの静脈内投与による治療

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

われわれは放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察を基に実際にベバシズマブ（商品名アバスタ）を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。

以上の知見をもとに、アミノ酸トレーサーによる PET 診断をも含めて、「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法」を平成 23 年 1 月 17 日に高度医療に申請し、同 25 日「適」の評価を得た。第 3 項先進医療として 2011 年 4 月 1 日付けの官報で公示され、最終的には薬事承認を目指した多施設臨床試験としてすでに開始した。2012 年 4 月より本研究資金の援助をえて、研究を遂行してきた。厚労省への届出時には 2 年間で 40 例の登録を予定していたが、実際には若干の遅れを考慮し、2013 年内に登録終了、2014 年観察終了を考えていたが、すでに、2013 年 2 月で 41 例の症例の登録を終えている。

- 研究分担者 成相 直（東京医科歯科大学 講師）
研究分担者 露口 尚弘（大阪市立大学 准教授）
研究分担者 寺坂 俊介（北海道大学 講師）
研究分担者 井内 俊彦（千葉県がんセンター 部長）
研究分担者 別府 高明（岩手医科大学 准教授）
研究分担者 荒川 芳輝（京都大学 講師）
研究分担者 成田 善孝（独立行政法人国立がん研究センター中央病院 副科長）
研究分担者 田部井 勇助（日赤医療センター 医員）
研究分担者 中村 英夫（熊本大学 講師）
研究分担者 坪井 康次（筑波大学 教授）
研究分担者 永根 基雄（杏林大学 教授）
研究分担者 三輪 和弘（木沢記念病院 医員）
研究分担者 古瀬 元雅（大阪医科大学 助教）
研究分担者 杉山 一彦（広島大学 教授）
研究分担者 阿部 竜也（大分大学 准教授）
研究分担者 武笠 晃丈（東京大学 講師）
研究分担者 寺崎 瑞彦（久留米大学 准教授）
研究分担者 隈部 俊宏（東北大学 准教授）

A. 研究目的

近年、強度変調放射線治療、各種粒子線等の高線量放射線治療が悪性グリオーマをはじめとする頭蓋内悪性腫瘍に適応され、また転移性脳腫瘍に対しては定位放射線治療による積極的加療により、これら腫瘍に対して優れた成績を残している。一方で高線量放射線治療により生存期間が延長し、その後の経過をみる期間も延長されてきたため、脳放射線壊死に遭遇する機会が増加してきた。脳放射線壊死は周囲に強い脳浮腫を呈し、症候性となり、患者の機能予後や、時には生命予後も悪化させることも多い。脳放射線壊死に対してはステロイドが慣習的に使用されてきたが、十分な効果はなく、明らかなエビデンスもない。また試験的に抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法なども試されてきたが、患者が満足を得るような効果は得られていない。

われわれは放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子(VEGF)が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗VEGF抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察を基に実際にベバシズマブ(商品名アバスチン)を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。

以上の知見をもとに、アミノ酸トレーサーによるPET診断をも含めて、「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法」を平成23年1月17日に高度医療に申請し、同25日「適」の評価を得た。第3項先進医療として2011年4月1日付けの官報で公示され、最終的には薬事承認を目指した多施設臨床試験としてすでに開始している。本臨床試験を遂行する上での問題点はアバスチンの薬剤費が高額であり、我々の研究費では不十分であること。また、治験に準じた高品質の臨床試験を行うには、信頼のおけるデータマネージメントが可能なデータセンターの支援が必要であり、そのために本厚生労働科学研究費を活用し、質の高い臨床試験を行い、良好な結果を得られれば、各種学会より学会要望を提出し、治験を経ずして、公知申請により本治療の薬事承認を目指すことがこの申請の概略である。

B. 研究方法

本臨床研究の骨子は、既存の内科的治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死に対し、ベバシズマブの静脈内投与の有用性を検討するものである。対象は原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接組織の腫瘍に対する放射線治療後3ヵ月以上経過した後脳放射線壊死を生じた症候性脳放射線壊死であり壊死巣除去術が困難な症例とする。アミノ酸PET(F-BPAもしくはC-Met)にて進行する脳浮腫の原因が放射線壊死と診断され、症候の原因として活動性の原因疾患(腫瘍再発)が否定されていることが条件であり、トレーサーとしてF-BPAを使用する場合、病変/正常脳(L/N)比2.5以下、トレーサーとしてC-Metを使用する場合、L/N 1.8以下で適応とする。転移性脳腫瘍が原因疾患である場合は、諸検査で原発巣も含めて全身に活動性病変のない事の確認も必要としている。

治療は、ベバシズマブとして1回5mg/kgを2週ごとに6回投与し、主要評価項目として画像上の浮腫の改善(奏効)、副次評価項目として、安全性、ステロイドの減量、臨床症状の改善、放射線壊死の再発、画像上の造影域の縮小を検討する。

症例数は3年間で40症例の登録を目標としている(すでに2011年4月1日より開始している)。各症例は1年間の経過観察を行う。

以上の臨床試験は本臨床試験の参加施設について説明する。2011年4月1日開始時は大阪医科大学、木沢記念病院、京都大学の3施設であったが、随時、筑波大学、千葉県がんセンター、北海道大学、熊本大学、杏林大学、広島大学、都立駒込病院、国立がんセンター中央病院、岩手医科大学、東京大学、大分大学、久留米大学、東北大学の計16施設が施設登録済である。症例の登録等のデータマネー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。

本臨床試験に係る費用は、患者に使用するベバシズマブ原末購入費用の半分を当研究代表者を中心とした研究会組織が本科学研究費を持って負担する。

以上の施設拡大に伴い、症例登録は順調に進行し、平成25年2月を持って目標症例数を越える41例が登録を終え、今後経過観察に入る予定である。

(倫理面への配慮)

本試験の関係者は「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月ソウル改訂)」及び「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」を遵守する。本研究申請者は、試験実施計画書(プロトコル)、説明文書・同意書を作成し、大阪医科大学および臨床研究情報センターの各倫理委員会での承認と高度医療評価会議、先進医療専門家会議での認可を受けている。これらのプロトコル、説明文書・同意書は試験開始前に参加各施設の倫理審査委員会に提出し、その承認を得ることが必要である。説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項について記載しなければならない

C. 研究結果

1) 臨床試験の登録数

本研究資金獲得前の平成 23 年度にすでに 24 例の登録をえており、本年度は 17 例の登録を行った。各年度各月別の症例数の推移は 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

ここに SAE として各施設から報告のあった事例を列挙する。

- A) 試験治療終了 3 ヶ月後の深部静脈血栓症からの肺塞栓による死亡事例。
- B) 試験治療中断後半年後の造影病変の拡大、脳浮腫の拡大後の死亡例
- C) 試験治療後浮腫の減少を認めたが、治療終了 4 ヶ月後に原病である膠芽腫の再燃により死亡。
- D) 試験治療により、脳浮腫の改善等著効を得たが、治療終了 2 月後に脳梗塞を発症し、右麻痺を後遺した。
- E) 試験治療により一度ベバシズマブ投与されたが、画像上脳内に小出血を認めたため、試験治療を中止した。この出血自体は蒸す無症候であり、そのご安定した経過であったが、3 ヶ月後に原病(壊死)の増悪により、全身状態悪化、静脈カテーテル感染からの敗血症にて死亡。

以下に独立モニタリング委員会からの見解を記載する。

A)-D)いずれにもについては本試験治療と因果関係なく試験継続の勧告をいただいた。E)は必ずしも因果関係を否定できるものではないが今後の経過を注意深く見まもりながら、臨床試験を継続することが妥当との判断をいただいている。

3) 分担研究者の研究

A) 成相、露口は本臨床試験におけるアミノ酸 PET による脳放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の有用性、妥当性について検討を行った。

B) 寺坂、井内、別府、荒川、田部井、中村、坪井、永根、三輪、杉山、阿部、武笠、阿部、寺崎、古瀬は「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。

C) 成田、隈部は症例登録に備えていたが、適当な症例に遭遇せず、症例登録はなしであった。

D. 考察および E. 結論

本臨床試験は 3 年計画であり、その 1 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。しかしながら、当初の予測を凌駕する速度で症例登録が進み、本治療のニーズの高さを物語るものと思われた。

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。

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

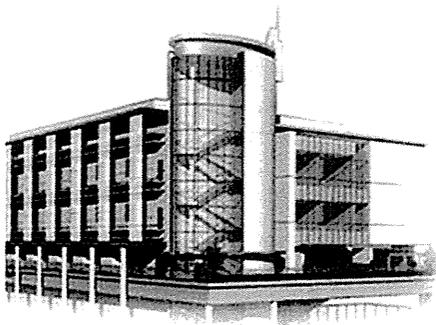
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断と
ベバシズマブの静脈内投与による治療

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8日に施設登録を終了しました。

施設番号	登録完了日	施設名
001	2011/9/5	大阪医科大学
002	2011/9/26	京都大学医学部
003	2011/9/5	木沢記念病院
004	2011/9/5	筑波大学附属病院
005	2011/9/5	千葉県がんセンター
006	2012/1/13	北海道大学
007	2012/1/23	都立駒込病院
008	2012/1/25	熊本大学
009	2012/1/26	杏林大学医学部附属病院
010	2012/2/28	広島大学病院
011	2012/8/1	久留米大学
012	2012/8/2	大分大学医学部附属病院
013	2012/8/22	国立がん研究センター中央病院
014	2012/10/5	東京大学医学部附属病院
015	2012/10/9	岩手医科大学
016	2013/1/4	東北大学病院
合計		16 施設

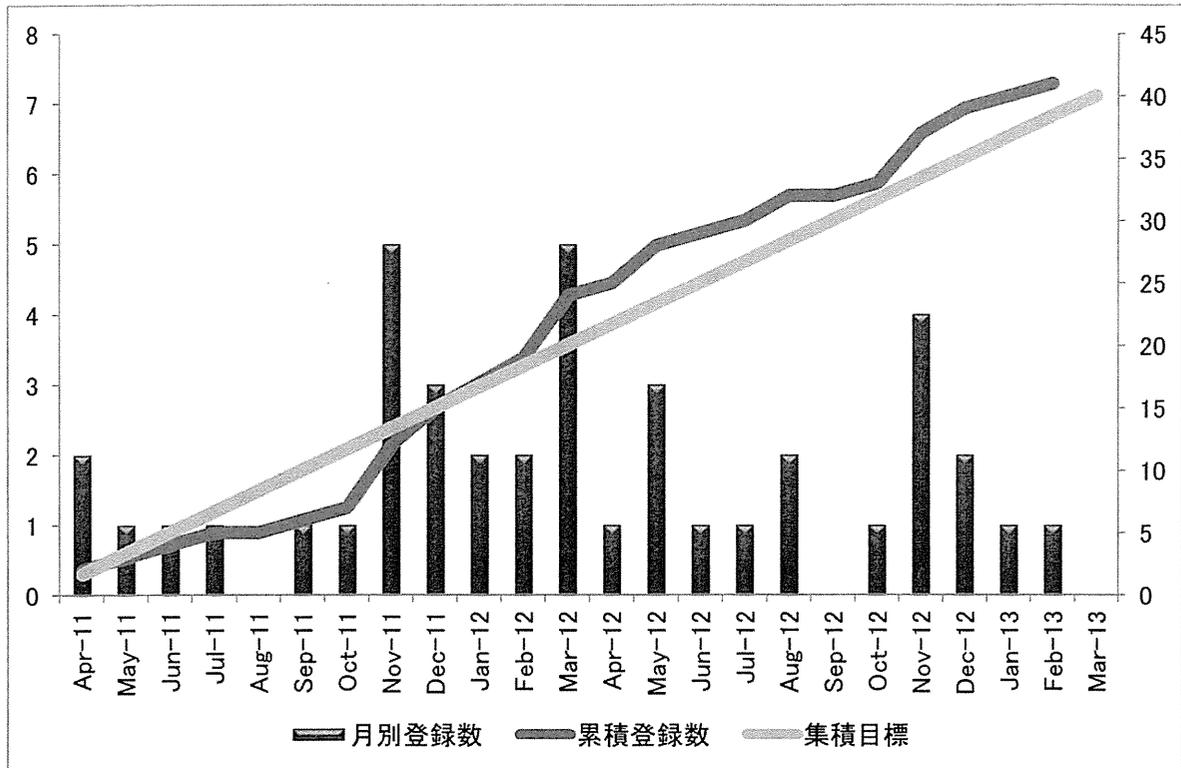
2. 症例登録

2013年2月8日に目標症例数を完遂し、症例登録を終了しました。

施設	診療科	症例数
木沢記念病院	脳神経外科	9 例
大阪医科大学	脳神経外科	8 例
筑波大学附属病院	放射線腫瘍科	7 例
京都大学医学部	脳神経外科	2 例
千葉県がんセンター	脳神経外科	2 例
都立駒込病院	脳神経外科	2 例
北海道大学	脳神経外科	2 例
東京大学医学部附属病院	脳神経外科	2 例
大分大学医学部附属病院	脳神経外科	2 例
杏林大学医学部附属病院	脳神経外科	1 例
熊本大学	脳神経外科	1 例
久留米大学	脳神経外科	1 例
広島大学病院	脳神経外科	1 例
岩手医科大学	脳神経外科	1 例
合計		41 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：【TRIBRAIN1114】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。

プロトコル第5版→プロトコル第5.1版（改訂日：2011年9月1日）

プロトコル第5.1版→プロトコル第5.2版（改訂日：2011年11月29日）

プロトコル第5.2版→プロトコル第5.3版（改訂日：2012年9月12日）※

※ 中間評価実施に伴う改訂を行ったものの、改訂後中間評価を実施しないことが決定した。そのため、プロトコル第5.3版は施行していない。

以上

【TRIBRAIN1114】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		登録時	3回目 投与後評価	6回目 投与後評価	投与終了後 1ヵ月	投与終了後 6ヵ月	投与終了後 1年	中止時
	登録番号	症例識別番号											
01	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/4/21	提出期限	2011/5/19	2011/6/23	2011/8/4	2011/9/4	2012/2/4	2012/8/4	
	001-001	O001				受領日	2011/10/7	2011/10/24	2011/12/26	2011/12/26	2011/12/26	2012/3/16	2012/9/3
02	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/4/22	提出期限	2011/5/20	2011/6/24	2011/8/5	2011/9/5	2012/2/5	2012/8/5	
	001-002	O002				受領日	2011/10/7	2011/11/4	2011/12/26	2011/12/26	2012/3/16	2012/9/3	
03	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/5/12	提出期限	2011/6/9	2011/7/14	2011/8/25	2011/9/25	2012/2/25	2012/8/25	
	001-003	O003				受領日	2011/10/17	2011/11/8	2012/1/4	2012/1/4	2012/5/7	2012/10/17	
04	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/6/2	提出期限	2011/6/30	2011/8/4	2011/9/15	2011/10/15	2012/3/15	2012/9/15	
	001-004	O004				受領日	2011/10/17	2011/11/8	2012/1/4	2012/1/4	2012/3/16	2012/10/17	
05	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/7/21	提出期限	2011/8/18	2011/9/22	2011/11/3	2011/12/3	2012/5/3	2012/11/3	
	001-005	O005				受領日	2011/10/24	2011/11/8	2012/1/4	2012/1/4	2012/5/7	2012/12/14	
06	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/9/16	提出期限	2011/10/14	2011/11/18	2011/12/30	2012/1/30	2012/6/30	2012/12/30	
	001-006	O006				受領日	2011/10/4	2011/12/12	中止	2012/5/25	2012/8/6	2013/2/19	2011/12/12
07	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2011/10/21	提出期限	2011/11/18	2011/12/23	2012/2/3	2012/3/3	2012/8/3	2013/2/3	
	004-001	AVAST-02				受領日	2011/11/14	2011/12/19	2012/2/20	2012/3/15	2012/11/5	未受領	
08	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2011/11/1	提出期限	2011/11/29	2012/1/3	2012/2/14	2012/3/14	2012/8/14	2013/2/14	
	004-002	AVAST-05				受領日	2011/11/30	2012/1/10	2012/2/20	2012/3/26	2012/9/27	未受領	
09	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2011/11/2	提出期限	2011/11/30	2012/1/4	2012/2/15	2012/3/15	2012/8/15	2013/2/15	
	004-003	AVAST-03				受領日	2011/11/30	2012/2/20	2012/2/20	2012/2/20	2012/9/10	提出不要	2012/2/20
10	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2011/11/4	提出期限	2011/12/2	2012/1/6	2012/2/17	2012/3/17	2012/8/17	2013/2/17	
	001-007	O007				受領日	2011/12/26	2011/12/26	2012/3/19	2012/3/19	2012/9/3	2013/2/22	
11	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2011/11/10	提出期限	2011/12/8	2012/1/12	2012/2/23	2012/3/23	2012/8/23	2013/2/23	
	004-004	AVAST-04				受領日	2011/11/30	2012/1/24	2012/2/20	2012/4/23	2012/9/27	2013/2/25	
12	千葉県がんセンター		井内 俊彦	井内 俊彦	2011/11/28	提出期限	2011/12/26	2012/1/30	2012/3/12	2012/4/12	2012/8/12	2013/3/12	
	005-001	137072				受領日	2011/12/12	2012/1/24	2012/3/26	2012/5/17	未受領	提出不要	
13	千葉県がんセンター		井内 俊彦	井内 俊彦	2011/12/12	提出期限	2012/1/9	2012/2/13	2012/3/26	2012/4/26	2012/9/26	2013/3/26	
	005-002	116470				受領日	2011/12/22	2012/1/26	2012/3/26	2012/5/17	2012/10/9		
14	京都大学医学部		荒川 芳輝	荒川 芳輝	2011/12/16	提出期限	2012/1/13	2012/2/17	2012/3/30	2012/4/30	2012/9/30	2013/3/30	
	002-001	38773386				受領日	2012/11/26	2012/11/26	2012/11/26	2012/11/26	未受領		
15	京都大学医学部		荒川 芳輝	荒川 芳輝	2011/12/16	提出期限	2012/1/13	2012/2/17	2012/3/30	2012/4/30	2012/9/30	2013/3/30	
	002-002	76833366				受領日	2012/11/26	2012/11/26	2012/11/26	2012/11/26	未受領		

【TRIBRAIN1114】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		登録時	3回目 投与後評価	6回目 投与後評価	投与終了後 1ヵ月	投与終了後 6ヵ月	投与終了後 1年	中止時
	登録番号	症例識別番号											
16	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2012/1/6	提出期限	2012/2/3	2012/3/9	2012/4/20	2012/5/20	2012/10/20	2013/4/20	
	004-005	AVAST-06				受領日	2012/2/20	2012/3/26	2012/4/23	2012/7/2	2012/11/5		
17	北海道大学		寺坂 俊介	寺坂 俊介	2012/1/26	提出期限	2012/2/23	2012/3/29	2012/5/10	2012/6/10	2012/11/10	2013/5/10	
	006-001	HK01				受領日	2012/2/23	2012/3/29	2012/5/14	2012/7/6	2012/12/10		
18	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2012/2/6	提出期限	2012/3/5	2012/4/9	2012/5/21	2012/6/21	2012/11/21	2013/5/21	
	004-006	AVAST-07				受領日	2012/3/15	2012/4/23	2012/5/28	2012/7/9	2012/12/10		
19	都立駒込病院		田部井 勇助	田部井 勇助	2012/2/21	提出期限	2012/3/20	2012/4/24	2012/6/5	2012/7/5	2012/12/5	2013/6/5	
	007-001	5008959				受領日	2012/3/5	2012/4/23	2012/6/8	2012/7/3	2012/12/27		
20	木沢記念病院		三輪 和弘 米澤 慎悟	三輪 和弘 米澤 慎悟	2012/3/2	提出期限	2012/3/30	2012/5/4	2012/6/15	2012/7/15	2012/12/15	2013/6/15	
	003-001	KAV01				受領日	2012/3/30	2012/5/17	中止	2012/5/28	2012/10/29		
21	北海道大学		寺坂 俊介	寺坂 俊介	2012/3/16	提出期限	2012/4/13	2012/5/18	2012/6/29	2012/7/29	2012/12/29	2013/6/29	
	006-002	HK02				受領日	2012/4/16	2012/6/11	2012/8/6	2012/8/20	2013/2/19		
22	木沢記念病院		三輪 和弘 米澤 慎悟	三輪 和弘 米澤 慎悟	2012/3/23	提出期限	2012/4/20	2012/5/25	2012/7/6	2012/8/6	2013/1/6	2013/7/6	
	003-002	KAV06				受領日	2012/4/19	2012/5/21	2012/6/22	2012/7/27	未受領		
23	木沢記念病院		三輪 和弘 米澤 慎悟	三輪 和弘 米澤 慎悟	2012/3/26	提出期限	2012/4/23	2012/5/28	2012/7/9	2012/8/9	2013/1/9	2013/7/9	
	003-003	KAV03				受領日	2012/5/7	2012/5/21	2012/7/27	2012/8/14	未受領	提出不要	
24	杏林大学医学部附属病院		小林 啓一	小林 啓一	2012/3/29	提出期限	2012/4/26	2012/5/31	2012/7/12	2012/8/12	2013/1/12	2013/7/12	
	009-001	BRK01				受領日	2012/4/12	2012/6/26	2012/8/31	2012/8/31	2013/2/21		
25	木沢記念病院		三輪 和弘 米澤 慎悟	三輪 和弘 米澤 慎悟	2012/4/13	提出期限	2012/5/11	2012/6/15	2012/7/27	2012/8/27	2013/1/27	2013/7/27	
	003-004	KAV04				受領日	2012/5/21	2012/6/22	2012/7/27	2012/8/14	未受領		
26	木沢記念病院		米澤 慎悟 三輪 和弘	米澤 慎悟 三輪 和弘	2012/5/18	提出期限	2012/6/15	2012/7/20	2012/8/31	2012/9/30	2013/2/28	2013/8/28	
	003-005	KAV05				受領日	2012/6/29	2012/7/27	2012/8/14	2012/9/10			
27	木沢記念病院		米澤 慎悟 三輪 和弘	米澤 慎悟 三輪 和弘	2012/5/21	提出期限	2012/6/18	2012/7/23	2012/9/3	2012/10/3	2013/3/3	2013/9/3	
	003-006	KAV06				受領日	2012/6/22	2012/7/27	2012/9/10	2012/11/12			
28	木沢記念病院		米澤 慎悟 三輪 和弘	米澤 慎悟 三輪 和弘	2012/5/31	提出期限	2012/6/28	2012/8/2	2012/9/13	2012/10/13	2013/3/13	2013/9/13	
	003-007	KAV07				受領日	2012/6/22	2012/8/14	2012/9/10	2012/11/26			
29	木沢記念病院		米澤 慎悟 三輪 和弘	米澤 慎悟 三輪 和弘	2012/6/22	提出期限	2012/7/20	2012/8/24	2012/10/5	2012/11/5	2013/4/5	2013/10/5	
	003-008	KAV08				受領日	2012/7/27	2012/9/10	2012/10/29	2012/10/29			
30	都立駒込病院		田部井 勇助	田部井 勇助	2012/7/4	提出期限	2012/8/1	2012/9/5	2012/10/17	2012/11/17	2013/4/17	2013/10/17	
	007-002	6005672				受領日	2012/7/30	2012/9/18	2012/11/20	2012/11/20			

【TRIBRAIN1114】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		登録時	3回目 投与後評価	6回目 投与後評価	投与終了後 1ヵ月	投与終了後 6ヵ月	投与終了後 1年	中止時
	登録番号	症例識別番号											
31	熊本大学		中村 英夫	中村 英夫	2012/8/2	提出期限	2012/8/30	2012/10/4	2012/11/15	2012/12/15	2013/5/15	2013/11/15	
	008-001	KUMA1				受領日	2012/8/17	2012/9/21	未受領	未受領			
32	久留米大学		寺崎 瑞彦	寺崎 瑞彦	2012/8/31	提出期限	2012/9/28	2012/11/2	2012/12/14	2013/1/14	2013/6/14	2013/12/14	
	011-001	TRI001				受領日	2012/10/5	2012/11/22	2013/1/25	2013/2/12			
33	広島大学病院		山崎 文之	山崎 文之	2012/10/24	提出期限	2012/11/21	2012/12/26	2013/2/6	2013/3/6	2013/8/6	2014/2/6	
	010-001	11396991				受領日	2012/12/11	2012/12/17	2013/1/31	2013/2/25			
34	東京大学医学部附属病院		齊藤 邦昭	齊藤 邦昭	2012/11/2	提出期限	2012/11/30	2013/1/4	2013/2/15	2013/3/15	2013/8/15	2014/2/15	
	014-001	T12019-001				受領日	2012/12/3	2013/2/12	中止	2013/1/7			
35	筑波大学附属病院		水本 斉志	水本 斉志	2012/11/7	提出期限	2012/12/5	2013/1/9	2013/2/20	2013/3/20	2013/8/20	2014/2/20	
	004-007	AVAST-08				受領日	2012/12/10	2013/1/21	未受領				
36	大分大学医学部附属病院		梶井 泰朋	梶井 泰朋	2012/11/8	提出期限	2012/12/6	2013/1/10	2013/2/21	2013/3/21	2013/8/21	2014/2/21	
	012-001	1114001				受領日	2012/12/6	2013/1/7	2013/2/7				
37	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2012/11/29	提出期限	2012/12/27	2013/1/31	2013/3/14	2013/4/14	2013/9/14	2014/3/14	
	001-008	O-008				受領日	2013/1/15	2013/2/1					
38	木沢記念病院		三輪 和弘 米澤 慎悟	三輪 和弘 米澤 慎悟	2012/12/6	提出期限	2013/1/3	2013/2/7	2013/3/21	2013/4/21	2013/9/21	2014/3/21	
	003-009	KAV09				受領日	未受領	未受領					
39	東京大学医学部附属病院		武笠 晃丈	武笠 晃丈	2012/12/7	提出期限	2013/1/4	2013/2/8	2013/3/22	2013/4/22	2013/9/22	2014/3/22	
	014-002	T12019-002				受領日	2012/12/28	未受領					
40	岩手医科大学		別府 高明	別府 高明	2013/1/25	提出期限	2013/2/22	2013/3/29	2013/5/10	2013/6/10	2013/11/10	2014/5/10	
	015-001	5699045				受領日	2013/2/19						
41	大分大学医学部附属病院		梶井 泰朋	梶井 泰朋	2013/2/8	提出期限	2013/3/8	2013/4/12	2013/5/24	2013/6/24	2013/11/24	2014/5/24	
	012-002	012				受領日							

未受領：提出期限超過かつ未受領

中止：プロトコル治療中止後も要提出

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 成相 直 東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科 准教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、そ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、本治療に必須であるアミノ酸標識薬剤を用いた PET 検査の実用化に向けての研究を行った。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブ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ルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。本治療に必須であるアミノ酸標識 PET による計測の妥当性の検証を行っている。

（倫理面への配慮）

本施設はベバシズマブによる治療には参加していない。アミノ酸標識 PET を含む保険診療以外の研究的 PET の使用においては研究実施場所である東京都健康長寿医療センター研究所の倫理委員会承認済みのプロトコルに基づき患者の同意を書面で得た上で計測を行っている。

C. 研究結果

平成24年度は下記の成果を得た。

メチオニン PET による活動性腫瘍と放射線壊死の鑑別に関する計測法判定法にかんしての検証を行った。これにより、計測機器、計測法、画像再構成法などが統一されている場合は異なった施設においても極めて再現性の良いデータが得られることが明らかとなった。

複数の PET 放射線標識薬剤（メチオニン、FBPA、4DST）の比較対象研究を継続した。

D. 考察

PET 計測においては、適切な薬剤選択、計測法管理と統一により活動性腫瘍と放射線壊死の鑑別に極めて有用であると考えた。

E. 結論

今後も複数の診断薬剤を用いた PET による悪性脳腫瘍病態の解析の応用が悪性脳腫瘍の新規医療の開発に必要と考えた。

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

1. Nariai T, Ishiwata K. Analysis and Imaging - PET. In: Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, editors. Neutron Capture Therapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 201-12.
2. Suzuki Y, Nariai T, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kimura Y, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Increased Adenosine A1 Receptor Levels in Hemianopia Patients After Cerebral Injury: An Application of PET Using ¹¹C-8-Dicyclopropylmethyl-1-Methyl-3-Propylxanthine. Clinical Nuclear Medicine. 2012 Dec;37(12):1146-51.
3. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y. Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013 Jan 1;85(1):53-60.
4. Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J. Use of (¹¹C)-4DST-PET for Imaging Human Brain Tumors. In: Hayat M, editor. Tumors of the central nervous system. Amsterdam: Springer; in press.
5. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, Hiura M, Hosoda C, Ishii K, Ohno K. PET molecular imaging to investigate the higher brain dysfunction in patients with neurotrauma. Acta Neurochir Supple. In press.
6. Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Nariai T, Ishiwata K. Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. Ann Nucl Med. in press.
7. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple metastases: comparing treatment results for 1-4 vs ≥ 5 tumors. J Neurosurg. in press.

2. 学会発表

(国際学会)

1. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, Aoyagi M, Yamamoto T, Miyatake S, Matsumura A, Ishiwata K. Clinical use of PET amino acid imaging in boron neutron capture therapy for malignant brain tumor. 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. Sept 10-14, 2012. Tsukuba.
2. Nariai T, Inaji M, Toyohara J, Ishiwata K, Tanaka Y, Aoyagi M, Ohno K. clinical use of 4DST as a new PET molecular imaging probe to measure DNA synthesis of brain tumor. 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology. May 24, 2012. Nagoya.
3. Inaji M, Nariai T, Tanaka Y, Aoyagi M, Maehara T, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with newly developed PET molecular imaging probe 11C-4DST. Joint Neurosurgical Convention. Jan 29-Feb 3, 2013. Hawaii.

(国内学会)

1. 成相直。悪性脳腫瘍の治療におけるPETイメージングの臨床的有用性。第28回Brain functional Imaging conference. 2012年9月8日。神戸。
2. 成相直、稲次基希、豊原潤、石渡喜一、坂田宗之、石井賢二、織田圭一、田中洋次、青柳傑。11C-4DSTを用いた悪性脳腫瘍のDNA合成能評価法の検討。第52回日本核医学会学術総会。2012年10月11-13日。
3. 成相直、百瀬俊也、川辺拓也、稲次基希、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、佐藤泰憲、山本昌昭。転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後局所再発の再治療に対するメチオニンPETの有用性。第30回日本脳腫瘍学会。2012年11月25-27日。広島。

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

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 露口尚弘 大阪市立大学大学院・医学研究科・脳神経外科 准教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、そ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

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブ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ルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブ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）

臨床研究プロトコルは東京大学医学部附属病院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

適当な症例がなく登録出来なかった。診断の一方法であるMethionine-PETでの新しい知見を得た。異なるPET装置においても腫瘍と放射線壊死の診断基準に差はないことが判明した。

D. 考察

各施設間でのPET検査の信頼性が確かめられた。

E. 結論

プロトコルを順守し、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

1. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Sakamoto S, Morino M, Nagata T, Ikeda H, Kunihiro N, Takami T, Ohata: sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: comparison of location and quantity with equivalent dipole estimation. Clin Neurophysiol 123(8):1496-1501, 2012

2. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I: Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. Clin Neurophysiol 123(11):2116-21, 2012

3. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Sakamoto S, Ohata K: Extension of Quantifiable Modification of sLORETA for Induced Oscillatory Changes in Magnetoencephalograph. Open Neuroimag J 6:37-43, 2012

2. 学会発表

（国際学会）

1. Ikeda H., Tsuyuguchi N., Kunihiro N., Uda T., Goto T., Takami T, Ishibashi K, Ohata K: Analysis for the recurrence of meningioma using 11C-methionine PET. The 6th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies and the 10th European Skull Base Society Congress 2012 2012.5.17 Brighton, UK
2. Ohata K, Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N Uda T, Goto T: Prediction of proliferative activity in meningiomas. Skull Base 2012 Conference 2012.9.24 Mumbai, India

（国内学会）

1. 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: メチオニンPETでのMRIfusion画像の有用性について. 第69回日本脳神経外科学会学術総会 2011.10.12 横浜
2. 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: Low grade gliomaの治療予後とMethionine-PETでの評価. 第29回日本脳腫瘍学会 2011.11.27 岐阜

3. Tsuyuguchi N, Ikeda H, Terakawa Y, Ohata K: Reconsideration of ¹¹C-methionine Positron Emission Tomography for Differentiation between Recurrent Brain Tumor and Radiation Necrosis after Radiotherapy. 日本脳神経外科学会 第71回学術総会
2012. 10. 20 大阪

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

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 寺坂俊介 北海道大学大学院・医学研究科 講師

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、そ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

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブ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、同意を得た患者にベバシズマブ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北海道大学病院の治験審査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2名の登録ができた

一例目は 61 歳男性。肺腺癌の脳転移巣に対して平成 17 年 5 月に 35Gy/4fr. の定位放射線治療を行った。平成 20 年 6 月両側前頭葉に放射線壊死を認めた。高気圧酸素療法、ステロイド、脳圧降下剤の投与にも拘わらず麻痺の症状は進行した。平成 24 年 1 月に本試験に登録し、プロトコール通りにベバシズマブの投与を行った。投与により脳浮腫は著明に改善し臨床症状も改善した。しかし投与終了 3 カ月後から徐々に脳浮腫の再増悪を認めている。

二例目は 50 歳男性。食道癌の脳転移に対して平成 19 年 12 月に 35Gy/4fr. の放射線治療を行った。平成 20 年 5 月に左前頭葉に放射線壊死を認め失語と右麻痺を呈した。高気圧酸素療法、ステロイドの内科治療に加え平成 21 年 5 月に壊死巣の摘出を行ったが、脳浮腫の増悪を認めていた。平成 24 年 4 月に本試験に登録し、プロトコール通りにベバシズマブの投与を行った。投与により脳浮腫は著明に改善したが臨床症状の改善にまでは至らなかった。

D. 考察

いずれの症例もベバシズマブ投与中・投与直後の抗浮腫効果は良好であったが、効果の持続性に関しては今後の課題と思われた。

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