

201309008A

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25年度 総括研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成26(2014)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 T R I 進捗状況報告書

II. 分担研究報告

BNCT における事前の治療計画による線量と事後の線量評価の検証, BSH, BPA 併
用の有用性の確認 12

小野 公二

2 種のホウ素化合物 (BSH, BPA) の精製・純度分析、保存法について検討 . . . 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
本プロトコルにおける X 線追加照射の検討 (3 層のグラデーションと均一照射の
比較) 29

川端信司

細胞内導入型のホウ素製剤の開発 32

道上宏之

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 34

IV. 研究成果の刊行物・別刷 37

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月時点で30例に実施していた。しかしながら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伸びたこともあり、当初の計画より症例登録が遅れたため、当初の症例登録期間をさらに平成26年1月31日まで延長して、症例登録予定数の確保に努めた。にもかかわらず、国内で唯一稼働中の京大炉も平成25年度は耐震工事化が規制当局により義務つけられ、実質6、7月の2月間みの稼働に終わり、本臨床試験もこの2月間に2例の登録を行ったのみである。今後はこれら症例の経過を観察して、データを公開する予定である。

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	特認教授）
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	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 の治験も再発悪性グリオーマ患者を対象として、当研究代表者が治験責任医師として、すでに 2012 年 10 月より開始している。

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、福井大学さらに神戸大学も参加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。

(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、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

当初の症例登録期間を平成 26 年 1 月 31 日まで延長した。しかしながら、平成 25 年度は京大炉の耐震化工事が規制当局から義務つけられたため、平成 25 年度は 6, 7 月の 2 月のみの稼働に終わり、2 例のみの登録しか行えなかった。

総症例数は 45 例を予定していたが、そう登録数 32 名で登録打ち切りのやむなきに終わった。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) との間で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下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 における事前の治療計画による線量と事後の線量評価の検証, BSH, BPA 併用の有用性の確認」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 種のホウ素化合物 (BSH, BPA) の精製・純度分析、保存法」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「本プロトコルにおける X 線追加照射の検討 (3 層のグラデーションと均一照射の比較)」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、本年度が最終年度であり、当初は今年度に成績を公表する予定であったが、JRR4 が東日本大震災の影響により稼働できない状況となり、また京大炉の耐震化工事により症例登録の延長を必要としたので、本試験の成績公表は次年度以降に行わざるを得ない。

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。

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：症候性脳放射線壊死の診断と治療 脳神経外科 41(3):197-208, 2013.
- 2) Kawabata S, Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. J Neurosurg. 119(4):837-44, 2013.
- 3) 宮武伸一：腫瘍選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療 脳神経外科ジャーナル 22:605-612, 2013.
- 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. 15(6):650-55, 2013.
- 5) Hirota Y, Miyatake S et al.: High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation. J Radiat Res. 55(1):75-83, 2014.
- 6) Hiramatsu R, Miyatake S, et al.: Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map. Radiat Oncol. 8(1):192, 2013
- 7) Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol. 9(1):6, 2014.
- 8) Miyata T, Miyatake S, et al.: The roles of Platelet-Derived Growth Factors and their receptors in brain radiation necrosis. Radiat Oncol. 9(1):51, 2014
- 9) Yoritsune E, Miyatake S, et al.: Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. J Radiat Res in press.

2. 学会発表

- 1) 宮武伸一：アミノ酸 PET による脳腫瘍の診断と治療への応用：腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスチンによる症候性脳放射線壊死の治療 第 6 回関西脳核医学研究会 特別講演, 2013 年 3 月 4 日
- 2) Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Institutional results and ongoing nation-wide clinical trial. 10th ASNO meeting, Mumbai, 2013 年 3 月 22 日
- 3) Miyatake S: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. 10th ASNO meeting, Mumbai, 2013 年 3 月 23 日
- 4) 宮武伸一：症候性脳放射線壊死に対する診断と治療 第 72 回日本医学放射線学会総会 教育講演, 2013 年 4 月 12 日、横浜
- 5) 宮武伸一、他 16 名：薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」日本脳神経外科学会 第 7 2 回学術総会 シンポジウム 2013 年 10 月 18 日、横浜
- 6) 宮武伸一、他 16 名：「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療 JASTRO 2013 2013 年 10 月 20 日、青森
- 7) Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis with the nuclear medicine diagnosis: institutional results and ongoing nation-wide clinical trial SNO meeting 2013 年 11 月 23 日, San Francisco
- 8) 宮武伸一：悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の現状と未来 第 31 回日本脳腫瘍学会 2013 年 12 月 9 日、宮崎

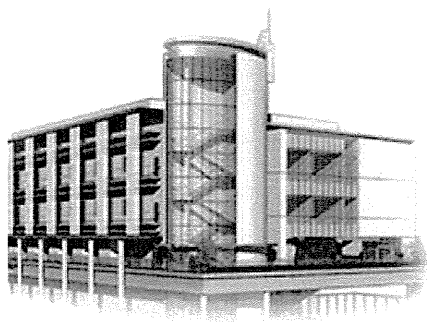
II. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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
2014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

2014年3月1日

クリニカルオペレーション部総括

長谷川 昌彦

2014年3月1日

臨床試験進捗レポート

1. 施設登録

2014年1月31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	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
009	2013/5/30	神戸大学医学部附属病院
合計		9 施設

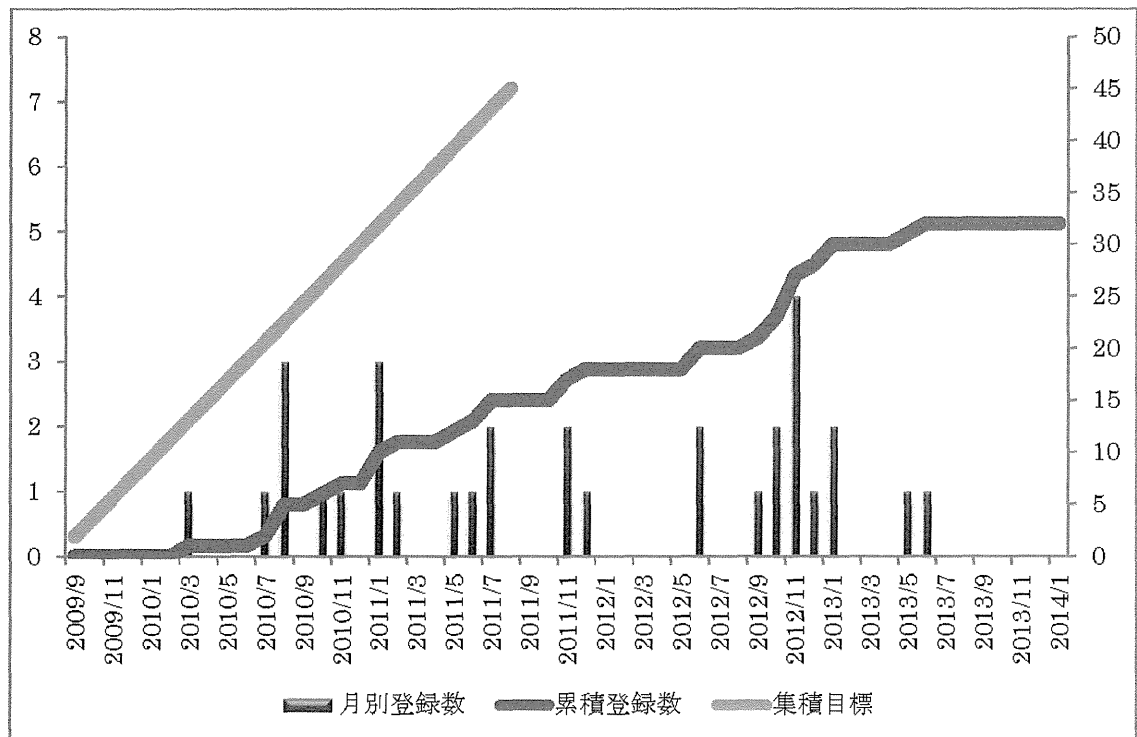
2. 症例登録

2014年1月31日に症例登録を終了しました。

施設名	症例数
大阪医科大学	17 例
岡山大学病院	4 例
近畿大学病院	4 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	32 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

2014年1月31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（2014/1/31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

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）
- プロトコル第3.1版→プロトコル第3.2版（改訂日：2013年4月12日）

以上

【TRIBRAIN0902】CRF回収状況

2014/1/31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			
	001-001	001						受領日	2010/10/28	2010/10/28	2010/10/28	未受領	提出不要	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	2011/3/18	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	2011/3/18	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	2011/6/6	2011/10/20	2012/4/6	2012/9/20	
	006-002	kinki-002						受領日	2010/10/20	2010/11/24	2011/6/14	2011/11/21	2014/1/14	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	2012/6/11	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	2012/12/23	
	001-004	004						受領日	2011/2/28	2011/2/28	2011/10/11	2012/2/10	2012/11/7	2013/5/22
10	関西医科大学附属枚方病院		大重 英行	大重 英行	2011/1/28	BNCT/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	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	2012/2/7				
	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	2011/8/26	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	2013/5/9	中止
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	提出不要	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	2012/6/6	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	2013/9/9	未受領

【TRIBRAIN0902】CRF回収状況

2014/1/31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				
	001-009	001-009					受領日	2012/3/14	2012/3/14	2012/10/15	提出不要	提出不要	提出不要	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	未受領	未受領	期限前	
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	2013/3/4	2013/9/9	中止	中止	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	2012/10/22	2012/11/13	未受領	未受領	期限前	期限前	
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	2013/9/9	未受領	中止	中止	未受領
23	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2012/10/30	2012/11/20 (予定日)	提出期限	2012/11/27	2012/12/18	2013/6/4	2013/11/19	2014/5/6	2014/10/21	
	001-012	001-012					受領日	2013/3/8	未受領	未受領	未受領	期限前	期限前	
24	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2012/11/12	2012/11/22 (予定日)	提出期限	2012/12/10	2012/12/20	2013/6/6	2013/11/21	2014/5/8	2014/10/23	
	001-013	001-13					受領日	2013/5/22	未受領	未受領	未受領	期限前	期限前	
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	2012/11/30	未受領	未受領	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	2012/11/19 (予定日)	提出期限	2012/12/17	2012/12/17	2013/6/3	2013/11/18	2014/5/5	2014/10/20	
	001-014	001-014					受領日	2013/4/19	未受領	未受領	未受領	期限前	期限前	
27	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2012/11/30	2012/12/13	提出期限	2012/12/20	2013/1/10	2013/6/27	2013/12/12	2014/6/29	2014/11/13	
	001-015	001-015					受領日	2013/3/4	2013/3/4	2013/9/9	未受領	期限前	期限前	
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	未受領	未受領	期限前	期限前	
29	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2013/1/8	2013/2/5	提出期限	2013/2/5	2013/3/5	2013/8/20	2014/2/4	2014/7/22	2015/1/8	
	001-016	001-016					受領日	2013/3/4	2013/3/4	2013/9/9	期限前	中止	中止	未受領
30	岡山大学病院		黒住 和彦	黒住 和彦	2013/1/15	2013/1/24 (予定日)	提出期限	2013/2/12	2013/2/21	2013/8/8	2014/1/23	2014/7/10	2014/12/25	
	002-004	04					受領日	2013/1/24	未受領	未受領	未受領	期限前	期限前	
31	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2013/5/21	2013/6/13	提出期限	2013/6/18	2013/7/11	2013/12/26	2014/6/12	2014/11/27	2015/5/14	
	006-004	kinki-004					受領日	2014/1/14	2014/1/14	未受領	期限前	期限前	期限前	
32	大阪医科大学		宮武 伸一	宮武 伸一	2013/6/26	2013/6/27	提出期限	2013/7/24	2013/7/25	2014/1/9	2014/6/26	2014/12/11	2015/5/28	
	001-017	001-017					受領日	2013/9/9	2013/9/9	未受領	期限前	中止	中止	未受領

未受領 : 提出期限超過かつ未受領

期限前 : 提出期限前

中止 : BNCT後48週以内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・同意撤回の場合は提出不要)

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

膠芽腫に対する BNCT では、事前の治療計画の立案、実施、そして実施後には線量の精度検証が必須で、治療計画ソフトである SERA を用いて事前と事後の線量を検証した。以前から問題点として指摘されていた腫瘍線量の評価を、ホウ素の全血中濃度でなく、血漿中の濃度を用いて行い、腫瘍最低線量とも云うべきものを求めた。その結果、相対的に血漿中ホウ素濃度の高い BSH の臨床的意義が再確認され、BPA と BSH の併用の有効性も再確認できた。

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。血漿中のホウ素濃度は全血中濃度の1.3倍とした（臨床例から求めた平均値）。BSHにおいては、血液中のホウ素濃度は30ppmとし、正常脳組織に対するBSHのCBE値は0.38、腫瘍に対するそれは2.5とした。血漿中のホウ素濃度は全血中濃度の1.44倍とした（臨床例から求めた平均値）。さらに、腫瘍細胞の間質に存在するBPAのCBE値はBSHと同じと見なし、2.5とした。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12Gy-Eq（生物学的光子等価線量）を制限線量とした。
- 2) 血漿中ホウ素濃度による線量の再評価
BSHでは血漿/全血=1.44、BPAではこの値は1.30になったので、このそれぞれの平均値を用いて、腫瘍線量を再評価した。
- 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

BPAを細胞内に取り込まなかった腫瘍細胞に対するBNCT効果は血漿中のホウ素濃度と、その場合のCBE値で決まると予想される。血漿中の濃度は、BSH \geq BPAであるので、腫瘍ホウ素線量の最低値は、各々のホウ素化合物を単独で用いた場合、BSH使用時の方が高くなった。BSH>BPA+BSH>BPAの順であった。細胞への取り込みも勘案した最高線量は、BPA>BSH+BPA>BSHの順番であった。

D. 考察

BNCTにおける腫瘍線量は確かさに関して多くの疑問がある。その所以はホウ素化合物のがん細胞による取り込みの不均一が避け難いからである。今回の検討では、血漿中のホウ素濃度を基礎に、この濃度で腫瘍間質に均一に分布しているとして、腫瘍線量を計算した。この血漿中ホウ素濃度を基礎に計算した線量は腫瘍最低線量とも云うことができる。その値では、BSHがBPAに優った。また、総合的に判断すると、2ホウ素化合物の併用の優位性が予想された。

E. 結論

腫瘍の最低線量の視点に立つと、BSHの有用性が再確認でき、細胞への取り込みも考慮した最高線量の視点からは、BPAの優位性が確認できた。両線量を総合的に評価した場合には、併用の優位性が予想できる。局所予後には最低線量に関係すると考えられるので、ここで定義された最低線量の大小と局所予後との関係の解析が、今後、求められる。

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

- 1) Tanaka H, Ono K, et al. : Development of a simple and rapid method of precisely identifying the position of ¹⁰B atoms in tissue: an improvement in standard alpha autoradiography
Journal of Radiation Research, in press, doi: 10.1093/jrr/rrt110

2. 学会発表

- 1) 7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada, Spain. A study of boron-dose estimation using boron concentration in plasma.
2) 7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada, Spain. Invited Lecture : BNCT Research in KURRI and Start of Clinical BNCT Trial by Small Cyclotron Based Neutron Generator in KURRI

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・特認教授

研究要旨

膠芽腫の BNCT に供されている 2 つの硼素化合物 BPA および BSH・2Na の精製・純度分析、保存法について検討した。硼素化合物は固体（粉体）状態で供給・保存され、臨床現場で薬液に調製されている。このため、両ホウ素化合物の安定性確認や保存方法の最適化が重要である。本研究では、光、温度、酸素等の影響を評価、生成した不純物の化学構造と生成機構を推定、最適な保存法について考察した。

A. 研究目的

GMP品質BNCT用硼素化合物の調整、純度分析、安定性評価

B. 研究方法・C. 研究結果

BNCTに実用されている2つのホウ素化合物、すなわちBPA (*p*-boronophenylalanine)およびBSH・2Naは、通常、医薬品品質製品が固体（粉体）の状態では供給され、医療機関において保存、BNCTの実施直前に、適宜、薬液として調製される。本研究では、固体の硼素化合物を、酸素、温度、光等に暴露し、その純度を経時的に分析して、これらの外部要因が安定性に及ぼす影響を評価した。また、溶液状態についても同様に評価した。分析には高速液体クロマトグラフィー、質量分析計、核磁気共鳴スペクトル分析計等を用いて行った。

1) 固体 BPA の安定性と光、温度、酸素の影響

BPAの化学構造の中で外的要因に最も影響を受けやすいのは、ジヒドロキシボリル {-B(OH)₂} 基であるが、遮光下、窒素雰囲気的环境中、5℃100日間、安定に保存された。しかし、通常の空気（含酸素、水分）雰囲気下、光存在下では、徐々に着色し、構造未確定の分解不純物が副生した。また、加温（60℃以上）下では、ジヒドロキシボリル基部の分子間縮合物の副成生が認められ、過剰な脱水条件下の保存は適切でないと考えられる。

2) BPA水溶液の安定性と温度、酸素の影響

中性および弱アルカリ、弱酸性領域の水溶液中で、BPAは比較的安定に存在するが、徐々に加水分解等の反応を受けて変化する。この分解反応は温度や酸素の存在によって促進され、特に酸素による影響が大であった。

脱ジヒドロキシボリル化によるフェニルアラニンやチロシンおよびホウ酸の生成が認められた。

3) 固体BSH・2Na の安定性に及ぼす光、温度、酸素の影響

固体（粉状）BSH・2Naを、室温下、空气中に放置すると、水分を徐々に吸収して粘性状に変化した。また、反応性にメルカプト (-SH) 基が変化したと考えられる副生成物が確認された。無酸素、無水条件下では60℃、5日間の保存でも副生成物の存在は認められなかった。

4) BSH・2Na 水溶液の安定性

水溶液中のBSH・2Naは、固体状態に比べて不安定であった。中性領域下の水溶液では、-SH 基間の-S-S-結合生成反応による2量体が副生した。2量体の生成速度は、酸素、温度により促進され、特に酸素が2量体生成の鍵となっていた。また、2量体が酸素存在下で更なる酸化したスルフォニル化 -S(O)-S(O)- やスルフォニル化 -S(O₂)-S(O₂)-様酸化物の存在も確認された。

D. 考察・E. 結論

1) BPAの保存

BPA は外的物理的要因に対して比較的安定な物質であり、固体状態は溶液状態よりも安定である。外的要因の中では温度と酸素の影響が大きく、特に水溶液中では酸素の影響を大きく受けホウ酸が副生する。これらの事から、BPAの保存には遮光、無酸素、低温下の固体保存が望ましい。また、溶液状態（特に臨床用溶液）の長期保存を避け、脱気、窒素置換の配慮が肝要である。

2) BSHの保存

固体BSHは、水分、光を避け、無酸素、窒素雰囲気、低温下で長期保存が可能である。水溶液の保存では、酸素存在の有無が重要な要因であり、酸素存在下では酸化反応が進行し、-S-S-や-S(0)-等のイオウ原子酸化化合物が副生する。このため、無酸素、窒素雰囲気下での保存が最重要である。

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

なし。

2. 学会発表

なし。

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、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。本年度1例の症例登録（期間全体では17例）があり、プロトコール治療を実施した。

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。24年度は7名の新規患者登録を行った。今年度は医療用原子炉稼働状況から、1例の登録にとどまり、期間総計17例の症例登録、16例に対しBNCTを含むプロトコール治療を実施した。

他に期間中数例の初発膠芽腫があったが、適格基準から本臨床試験への登録条件を満たさず、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・治療の患者群でも認められたが、経過観察のみで軽快が得られている。

E. 結論

今後もプロトコールを遵守し、引き続き観察は継続していく。

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

- 1) Kuroiwa T, Miyatake S et al. A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Dec; 10(4):379-81.
- 2) Muragaki Y, Kuroiwa T et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 2013 Oct; 119(4):845-52.
- 3) Masubuchi T, Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Experimental study to understand nonspecific protoporphyrin IX fluorescence in brain tissues near tumors after 5-aminolevulinic acid administration. *Photomed Laser Surg.* 2013 Sep; 31(9):428-33.
- 4) Sun W, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in malignant brain tumor cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Feb; 10(1):42-50.

- 5) Ishikawa T, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Role of Nrf2 in cancer photodynamic therapy: regulation of human ABC transporter ABCG2. *J Pharm Sci.* 2013 Sep; 102(9):3058-69.
- 6) Tamura Y, Kuroiwa T et al. Endoscopic surgery for hemorrhagic pineal cyst following antiplatelet therapy: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013; 53(9):625-9.

2. 学会発表

- 1) 脳腫瘍における¹⁸F-BPA PET画像の標準化を目指した解釈
松下葉子、川端信司、黒岩敏彦、宮武伸一ほか
第51回日本癌治療学会学術総会 京都
2013/10/26
- 2) アミノ酸付加 - BSHのBNCT用新規ホウ素化合物としての有用性および最適な投与条件の検討
二村元、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦、切畑光統ほか
日本脳神経外科学会第72回学術大会
横浜 2013/10/16
- 3) アミノ酸付加 - BSHのBNCT用新規ホウ素化合物としての至適投与プロトコール検討
二村元、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦ほか
第10回日本中性子捕捉療法学会 岡山
2013/9/8

(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25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

1) 稀な頭蓋骨 plasmacytoma の 2 例, Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p54-57、大重英行、櫻井靖夫、岩田亮一、川口琢也、吉村晋一、浅井昭雄

2) 血管系脳腫瘍の画像と病理鑑別診断, Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p40-45、河本圭司

3) INI-1 陽性を来した AT-RT の一例

Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1、P60-61、瀬野敏孝、河本圭司、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄

2. 学会発表

1) 前頭洞内発生髄膜腫の 1 例

岩田亮一、大重英行、亀井孝昌、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄
第 18 回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀
2013. 9. 19-20

2) 広範囲骨貫通性悪性脳腫瘍摘出後、チタンメッシュとアクリル樹脂を用いた一期的骨形成法の有用性

大重英行、櫻井靖夫、小原健太、永井泰輝、岩田亮一、川口琢也、吉村晋一、浅井昭雄
第18回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀
2013. 9. 19-20

3) 緩徐な腫瘍内出血増大を来した非小細胞性肺腺癌脳転移例 (NSC) の特徴

大重英行、小原健太、永井泰輝、岩田亮一、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄
第 72 回日本脳神経外科学術総会 横浜
2013. 10. 16-18

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