

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 |

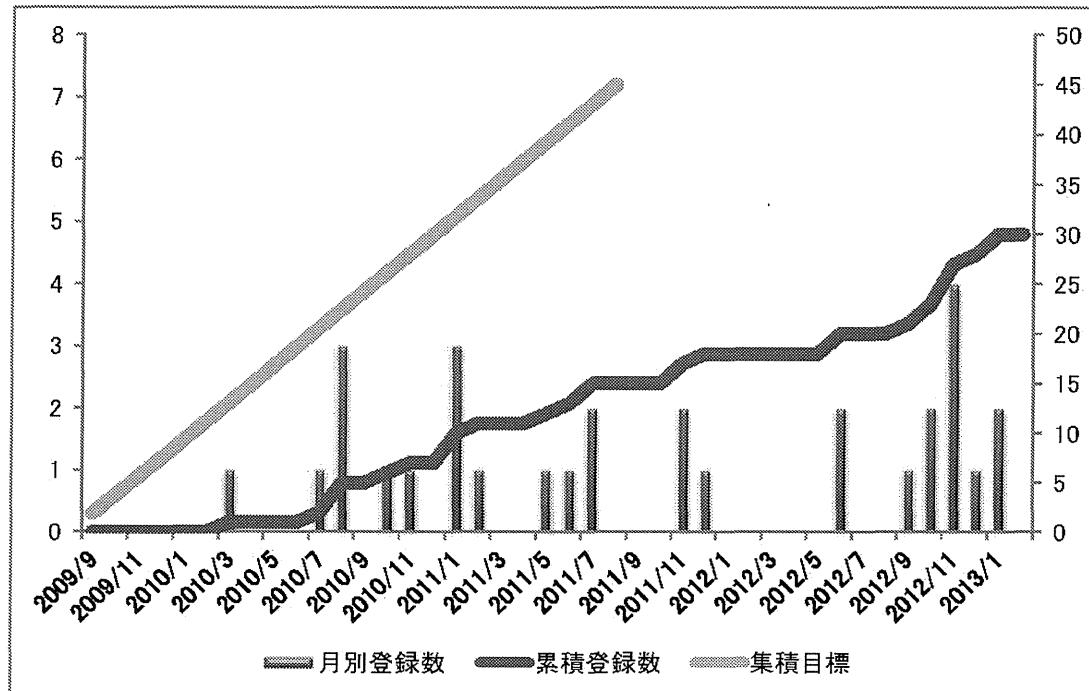
2. 症例登録

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 | 2010/4/10 | 2010/4/28 | 2010/10/13 | 2011/3/30 | 2011/3/14 | | |
| | 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 | 2012/5/10 |
| 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 | 2010/8/10 | 2010/8/28 | 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 | 2010/11/8 |
| 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 | 2010/9/10 | 2011/3/20 | 2011/8/10 | 2011/8/2 | 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 | 2011/8/15 |
| 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 | 2011/3/6 | 2011/3/10 | 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 | 2011/3/8 | 2012/2/20 | 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 | 2011/5/6 | 2011/10/20 | 2012/4/6 | 2012/8/20 | |
| | 006-002 | kinki-002 | | | | | 受領日 | 2010/10/20 | 2010/11/24 | 2011/6/14 | 2011/11/21 | 中止 | 中止 | 2010/11/26 |
| 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 | 2010/11/28 | 2010/12/24 | 2011/6/10 | 2011/11/28 | 2012/3/11 | 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 | 2011/3/4 | | | | |
| | 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 | 2011/3/28 |
| 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 | 2011/2/3 | 2011/2/24 | 2011/6/11 | 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 | 2011/2/17 | 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 | 未受領 |
| 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 | 2011/6/1 | 2012/2/18 | 2012/6/2 | 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 | 2011/12/6 |
| 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 | 2013/5/3 | |
| | 001-006 | 001-006 | | | | | 受領日 | 2011/6/15 | 2011/6/15 | 2012/1/30 | 2012/12/6 | 2012/12/6 | 中止 | 2012/12/6 |
| 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 | 2011/7/6 | 2011/7/21 | 2012/1/5 | 2012/8/21 | 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 | 2011/8/26 | 2012/2/9 | 2012/7/26 | 2013/1/10 | 2013/8/27 | |
| | 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 | 2012/5/10 |
| 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 | 2011/12/6 | 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 | | | |

【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 | 2012/2/8 | 2012/7/28 | 2013/1/10 | 2013/6/27 | 2013/12/15 | |
| | 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 | 2012/7/10 | 2012/8/2 | 2013/1/17 | 2013/7/4 | 2013/12/19 | 2014/8/6 | |
| | 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 | 2014/8/5 | |
| | 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 | 2012/10/28 | 2013/4/11 | 2013/9/26 | 2014/3/10 | 2014/3/20 | |
| | 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 | 2012/11/28 | 2013/5/9 | 2013/10/24 | 2014/4/10 | 2014/9/26 | |
| | 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 | 2013/11/10 | 2014/5/8 | 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 | 2014/8/6 | 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 | | | | | | |

22

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

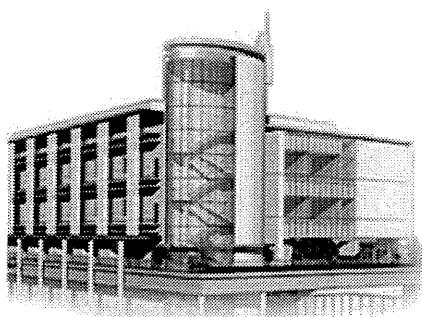
TEL: 078-303-9093、FAX: 078-303-9094

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



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 四郎

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 | 神戸大学医学部付属病院 |
| 合計 | | 9 施設 |

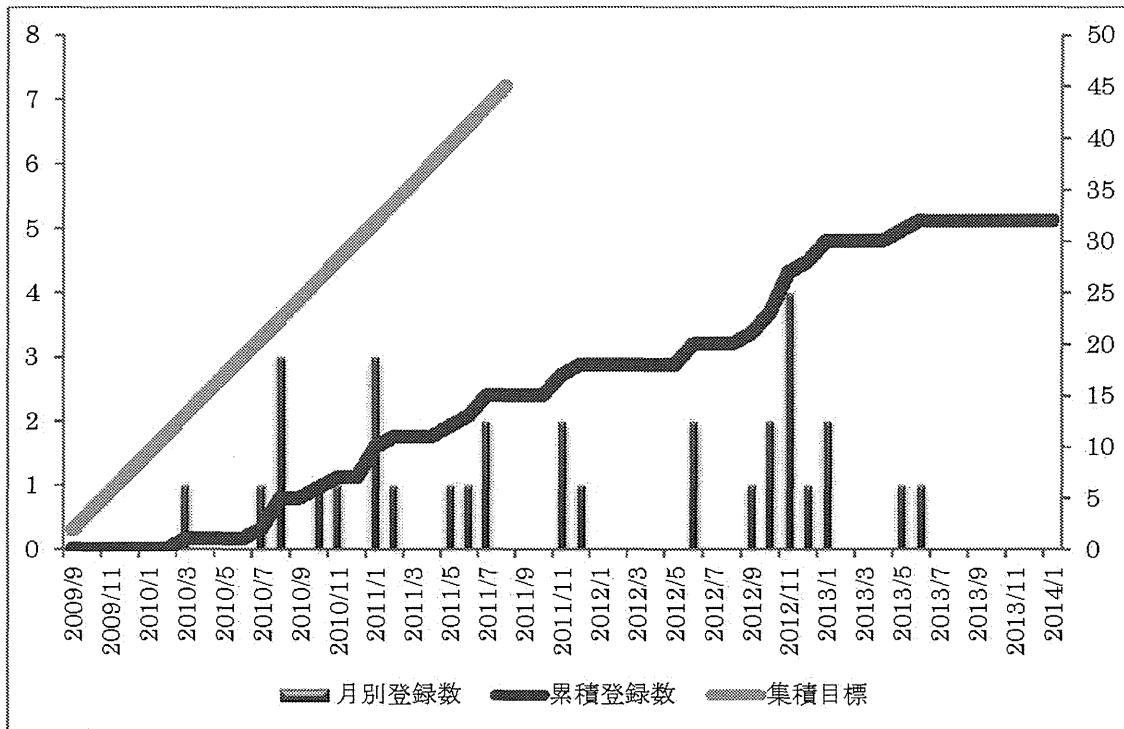
2. 症例登録

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 | 2012/5/10 |
| 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 | 2010/8/10 | 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 | 2010/11/8 |
| 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 | 2010/8/2 | 2010/8/16 | 2011/3/3 | 2011/8/16 | 2013/3/2 | 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 | 2011/8/15 |
| 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 | 2011/8/16 | 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 | 2010/8/14 | 2010/10/7 | 2011/3/24 | 2011/8/8 | 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 | 2011/5/6 | 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 | 2014/1/14 | 中止 | 2013/5/17 |
| 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 | 2010/11/28 | 2010/12/24 | 2011/6/10 | 2011/11/26 | 2012/8/11 | 2012/10/28 | |
| | 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 | 2011/3/4 | | | | |
| | 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 | 2011/3/28 |
| 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 | 2011/2/3 | 2011/2/24 | 2011/6/11 | 2012/1/28 | 2012/3/12 | 2012/12/27 | |
| | 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 | 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 | 未受領 |
| 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 | 2011/6/1 | 2012/2/18 | 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 | 2011/12/6 |
| 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 | 2011/12/23 | 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 | 2012/12/6 |
| 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 | 2012/1/8 | 2012/8/21 | 2012/12/6 | 2013/6/23 | |
| | 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 | 2012/2/2 | | | | |
| | 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 | 2011/8/26 | 2012/2/9 | 2012/3/26 | 2013/1/10 | 2013/8/27 | |
| | 006-003 | kinki-003 | | | | | 受領日 | 2011/7/25 | 2011/8/8 | 2012/3/12 | 2012/10/4 | 2013/5/9 | 中止 | 2013/5/17 |
| 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 | 2011/11/20 | | | | | | |
| | 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 | 2012/5/10 |
| 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 | 2011/12/8 | 2011/12/20 | 2012/6/6 | 2012/11/20 | 2013/6/7 | 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 | 提出期限 | 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 | 2012/1/18 | 2012/2/9 | 2012/2/28 | | | | |
| | 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 | 2012/7/10 | 2012/8/2 | 2013/1/17 | 2013/7/4 | 2013/12/19 | 2014/8/3 | |
| | 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 | 2014/8/3 | |
| | 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 | 2012/10/26 | 2013/4/11 | 2013/8/26 | 2014/3/10 | 2014/3/26 | |
| | 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 | 2014/8/26 | |
| | 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 | 2013/8/4 | 2013/11/18 | 2014/8/8 | 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 | 2013/8/6 | 2013/11/21 | 2014/8/8 | 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 | 2013/8/4 | 2013/11/18 | 2014/8/8 | 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 | 2013/8/3 | 2013/11/18 | 2014/8/8 | 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 | 2013/8/27 | 2013/12/12 | 2014/8/8 | 2014/11/10 | |
| | 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 | 2014/8/8 | 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 | 2013/3/6 | 2013/8/20 | 2014/2/4 | 2014/7/22 | 2015/1/6 | |
| | 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 | 2013/3/21 | 2013/8/8 | 2014/1/23 | 2014/7/10 | 2014/12/26 | |
| | 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 | 2013/6/13 | 2013/7/11 | 2013/12/28 | 2014/6/12 | 2014/11/27 | 2015/6/14 | |
| | 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 | 2013/7/26 | 2014/1/9 | 2014/6/26 | 2014/12/11 | 2015/8/26 | |
| | 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・同意撤回の場合提出不要）

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) (総合) 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、そして実施後には治療精度の検証が必須で、治療計画ソフトである SERA を用いて事前の計画を行った。先ず照射門数が線量の分布に如何に影響するかを検討した。京大炉の中性子ビームおよび現在、薬事検査第 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、1 門照射と 2 門照射を比較検討した。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。いずれの場合も 2 門照射で顕著な分布の改善が得られたが、程度はサイクロトロン中性子ビームでより顕著であった。また、患者の位置固定装置に様々な工夫と改良を加えた結果、患部とコリメーターの近接性が改善し、中性子照射に必要な時間が短縮できた。また、腫瘍線量評価にホウ素の全血中濃度ではなく、血漿中の濃度を用いると相対的に血漿中ホウ素濃度の高い BSH の意義が再確認された。

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。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12Gy-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 門照射にあっては、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) 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。

4) 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、倫理委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。

3) 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で決まる予想される。血漿中の濃度は、BSH≥BPAであるので、腫瘍ホウ素線量の最低値はBSH使用時の方が高かった。

D. 考察

1 門照射におい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。

高エネルギー中性子を含むビーム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。

BNCTにおける腫瘍線量は確かに多くの疑問がある。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。腫瘍の最低線量と考えられる。その結果では、BSHがBPAに優った。

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。また、BSHとBPAの併用は最低線量を引き上げると云う観点でも有効と考える。

F. 健康危険情報

研究代表者による総合研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, A. Maruhashi : Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source(C-BENS). Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1642–1645
- 2) M. Imoto, H. Tanaka, K. Fujita, T. Mitsumoto, K. Ono, A. Maruhashi, Y. Sakurai : Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source(C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1646–1648

- 3) H. Ueda, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono, Y. Sakurai : The optimizations tudy of Bonnersphere in the epi-thermal neutron irradiation field for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1657–1659
 - 4) L. W. Wang, S. J. Wang, P. Y. Chu, C. Y. Ho, S. H. Jiang, Y. W. H. Liu, Y. H. Liu, H. M. Liu, J. J. Peir, F. I. Chou, S. H. Yen, Y. L. Lee, C. W. Chang, C. S. Liu, Y. W. Chen, K. Ono : BNCT for locally recurrent head and neck cancer:Preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1803–1806
 - 5) H. Kumada, K. Saito, T. Nakamura, T. Sakae, H. Sakurai, A. Matsumura, K. Ono : Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1866– 1869
 - 6) S. Masunaga, Y. Liu, H. Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, M. Suzuki, N. Kondo, A. Maruhashi, K. Ono : Effects of Empling 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
 - 7) Fujii T, Ono K, et al. : Study on optimization of multi-ionization-chambers system for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1862–1865
 - 8) 小野公二、BNCTの課題と展望、PET Journal 18(2012)25–27
 - 9) 小野公二、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
- 1) International Symposium for Radiation Research and Medical Physics, May 31 ~June 2, 2011 in Shanghai, China, Invited Lecturer: Boron Neutron Capture Therapy for Cancers in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI)

- 2) ICRR-2011, Aug 27～Sept 1 in Warsaw, Poland, Symposium Speaker: Boron Neutron Capture Therapy(BNCT)-past, present and subjects in the future-
- 3) 6th Young Researchers BNCT Meeting, Dec 5 - 8 in Tsing Hua Univ. in Taiwan, Invited Lecturer: BNCT IN JAPAN . Experiences in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI)
- 4) 2011 BNCT Workshop on Clinical Applications, December 10th in VGH Taipei, Taiwan, Invited Lecturer: DEVELOPMENT OF ACCELERATOR NEUTRON SOURCE FOR BNCT - Present in KURRI and Future Prospects-, 7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada, Spain. A study of boron-dose estimation using boron concentration in plasma.
- 8) 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) (総合) 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 21世紀科学研究所・特認教授

研究要旨

膠芽腫のBNCT臨床に実用されている2つの硼素化合物、BPA及びBSHの機器分析法及び免疫細胞化学的分析法に関して、原体の医薬品品質を検証・保証・分析する方法を確立した。また、抗BPA及び抗BSHモノクローナル抗体を開発し、免疫細胞化学的手法による両硼素化合物の細胞分布の解析法を確立した。更に、高純度品の効率的な精製法、非臨床試験に関わる原体や薬液の安全な保存方法を開発した。

A. 研究目的

GMP品質硼素化合物の純度分析及び細胞内分布の確認法の開発、精製法の開発と非臨床試験に関わる安定性試験

B. 研究方法

膠芽腫BNCTに臨床実用されている2つの硼素化合物、*p*-boronophenylalanine (BPA) 及び disodium undecahydododecabaorate (BSH) を対象に、機器分析法及び免疫細胞化学分析法を確立した。薬剤原体や薬液の純度分析、不純物分析には、前者の方法を採用し、細胞内分布等の分析には後者の方法を採用する。また、これらの分析法を活用して高品質の精製法、保存法、類縁硼素薬剤の細胞内分布評価について検討する。

1) BPA及びBSH の機器分析

純度及び不純物測定を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)/ 質量分析、ICP(イオンプラズマ発光) 分析を用いて行い、構造は核磁気共鳴(NMR)分析で確認する。

2) 免疫細胞化学分析法

別途、抗BPA及び抗BSHモノクローナル抗体を作製、培養がん細胞を用いて *in vitro*でのミクロ分布を分析する。

3) BPA、BSHの効率的精製法

無酸素、脱気純水を用いた再結晶化によるBPA の効率的な精製法を確立する。また、カチオン変換後のイオン交換樹脂カラムによるBSH の精製法についても検討する。

4) BPA、BSH の安定性評価と保存法の確立

固体(粉状)として供給されるBPA、BSH原体の外的物理要因(光、温度、酸素)に対する安定性、及び水溶液中の安定性を1)で得られた成果を基に評価する。また、外的要因により副生する不純物の生成機構と構造を推定し、最適保存法を確立する。

立する。

C. 研究結果

1) BPA及びBSH の機器分析

BPA は、逆相HPLC/MSによるクロマト分析が効果的であった。BSH のHPLC 分析も同様に可能であるが、精度の高い分析を行うには更なる検討が必要である。NMR分析、ICP分析による構造確認法も達成された。

2) 免疫細胞化学分析法

抗BPA及び抗BSHモノクローナル抗体を用いて、培養がん細胞におけるBPA及びBSH の細胞内ミクロ分布を可視化、画像化して解析・評価した。BPA は細胞質、核内に広く分布することが確認されたが、BSHでは鮮明な画像は得られず、分布を特定できなかつた。

3) BPA、BSHの効率的精製法

沸騰直前の無酸素純水によるBPA の効率的な再結晶化精製に成功した。これにより品質の劣る粗BPAの精製が可能となつた。

一方、BSH・2Na 精製では、Na イオンを低水溶性のアンモニウム型に変換して精製した後、イオン交換樹脂カラムで再びナトリウム塩に変換する方法が最も効果的であった。

4) BPA、BSH の安定性評価と保存法の確立

固体粉末状のBPA、BSHは、比較的安定な化合物であるが、長期保存には無酸素下、低水分、低温、遮光の諸条件が必要であった。特に無酸素の条件が重要であった。中性領域の水溶液において、BPAはジヒドロキシボリル基が緩やかに加水分解され、ホウ酸、フェニルアラニン、チロシンが生じた。この反応は酸素存在下で加速された。一方、BSH 水溶液では、酸素存在下でイオウ原子の酸化反応が起こり、2量体や

スルフオンなどの酸化物の存在が推定された。これらの事から、固体及び溶液の最適保存方法が提唱できた。

D. 結果およびE. 考察

1) BPA及びBSH の機器分析

BPA は 3 つの極性な官能基を持つ難水溶性の化合物であり、UV 吸収を持つことから、逆相HPLC分析による純度分析が適していた。

一方、BSH はイオン性の無機化合物であり、UV 吸収は非常に弱く検知が困難で、適切なHPLC分析法は報告されていない。今後、超高压HPLC分析法については検討課題である。

2) 免疫細胞化学分析法

BNCTにおけるBPAの高い殺細胞効果は、BPAが核内に存在することが一因であるとされてきたが、本研究においても核内分布が改めて確認された。BSHは水溶性が高く、染色過程での流出や移動が予測され、この方法によるミクロ分布の確定は困難と考えられる。

この染色法は、短時間でホウ素薬剤分布を検知できることから、水溶性の低いBPAやBSH誘導体の検出に適していて、新規硼素薬剤開発のスクリーニング等において活用されている。

3) BPA、BSHの効率的精製法

本研究で開発されたBPA、BSHの簡便で効果的な精製法は、原体の再生に有効で、分析用高純度標品の入手が可能となつた。また、種々の誘導体精製にもこの方法が、応用され有効であった。

4) BPA、BSH の安定性評価と保存法の確立

本研究により、両硼素化合物の安定性とこれに影響する外的要因が評価され、副生する不純物の構造が判明し、安全な保管方法が確立された。これらの結果は、今後、硼素薬剤保管や薬剤管理のガイドライン作製に役立つと期待される。

F. 健康危険情報

研究代表者による総合研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Synthesis of optically active dodecaborate-containing L-amino acids for BNCT, *Applied Radiation & Isotopes*, 69 (2011) 1768–1770.

- 2) A Novel Modification Method of Peptides and Proteins by Anionic Dodecaborate Cage in Water, *Peptide Science* 2010 (2011) 105–108.
- 3) Dodecaborated-Containing L-Amino Acids as New Boron Carriers for Boron Neutron Capture Therapy, *Peptide Science* 2011 (2012) 19–22.
- 4) Biological Evaluation of Dodecaborate-Containing L- Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy, *J. Med. Chem.*, 55 (2012) 6980–6984.
- 5) Synthesis and Evaluation of Thiododecaborated α , α -Cycloalkyl Amino Acid for Boron Neutron Capture Therapy, *Peptide Science* 2012 (2013) 85–87.

2. 学会発表

- 1) 負イオンホウ素クラスター含有アミノ酸の短段階合成法と BNCT 用ホウ素薬剤としての評価, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 (神奈川)
- 2) Synthesis and Evaluation of Thio-dodecaborated α , α -Cycloalkyl Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy, 第49回日本ペプチド学会、2012 (鹿児島)
- 3) ドデカボレート含有アミノ酸の *in vitro* における生理活性評価, 第10回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2013 (岡山)

G. 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) (総合) 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。

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。

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・急性期の重篤な健康被害は経験しなかったが、有害事象として血液検査上のアミラーゼ高値(CTCAE グレード4相当)を安全性評価委員会に報告を行った。

本事象は登録症例全体でも高率に認め、注意深く観察しているが、これに関連した臨床症状は経験せず、経過観察のみで軽快が得られている。

また、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たため、他施設に対しても観察期間中の脳血管評価に関する注意喚起を行った。

なお、登録後にプロトコール治療を行わなかつた1例は、登録から治療までの間に病状（感覚性失語症）の進行があり、治療中の姿勢保持が困難と判断したことによる（医師判断）。

E. 結論

国内で初めて計画・実施された原子炉中性子源を用いた悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の多施設共同研究に参加した。

これまでに大阪医科大学・単一施設で良好な成績を示してきた原子炉を中性子源とする本治療法であるが、本研究では統一プロトコールを用いて多施設での第2相試験として実施した。

医療用原子炉は年間の稼働期間が制限され、診断から治療まで急を要する悪性神経膠腫では計画通りのエントリーが難しい。しかしながら、試験期間内には多くの医師が本治療法に携わることができ、今後期待し得る加速器中性子源によるBNCTの人材育成という面でも本研究の意義は大きいと考える。

F. 健康危険情報

研究代表者による総合研究報告書参照

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.
- 7) Tamura Y, Kuroiwa T et al. Hemorrhagic colloid cyst with intraventricular extension. *J Neurosurg.* 2013 Mar; 118(3):498–501.
- 8) Tamura Y, Kuroiwa T et al. 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.

9) Ishikawa T, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Transporter-Mediated Drug Interaction Strategy for 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Based Photodynamic Diagnosis of Malignant Brain Tumor: Molecular Design of ABCG2 Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2011 Sep 14;3(3):615–35.

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、切畠光統ほか、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
- 4) ¹⁸F-BPA-PETを用いたグリオーマの悪性度診断（シンポジウム）. 松下葉子、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦ほか、第32回日本脳神経CI学会総会 広島 2013/2/22
- 5) Fluorescence-guided neurosurgery for gliomas. T Kuroiwa, M Furuse, Y Kajimoto . Joint Neurosurgical Convention The 6th International Mt. BANDAI Symposium for Neuroscience The 7th Pan – Pacific Neurosurgery Congress, Hawaii, USA. 2013/1/29
- 6) 出血により急性水頭症をきたした脳室内良性囊胞の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, 2012/1/27
- 7) 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, 2012/7/7
- 8) 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, 2012/9/19
- 9) 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, 2012/9/19

- 10) 悪性神経膠腫における分光蛍光輝度
(スペクトルラジアンス)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, 2012/4/28
- 11) 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, 2012/2/3 (特別講演)
- 12) 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, 2012/7/4 (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