

201309014A

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

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

核医学的診断による放射線壊死診断の精度確立に関する研究 . . . . . 13

成相 直、露口 尚弘

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ . . . . . 17

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 . . . . . 56

IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 60

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、2013 年 2 月に登録終了し、今後は経過観察の上、臨床試験各項目の評価を行う。

研究分担者	寺坂 俊介	(北海道大学)	准教授)
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	成相 直	(東京医科歯科大学)	准教授)
研究分担者	露口 尚弘	(大阪市立大学)	准教授)
研究分担者	別府 高明	(岩手医科大学)	特任教授)
研究分担者	荒川 芳輝	(京都大学)	助教)
研究分担者	成田 善孝	(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)	副部長)
研究分担者	古瀬 元雅	(大阪医科大学)	講師)
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)	特任講師)
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	(北里大学)	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臨床試験の概略である。

## 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に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比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40症例の登録を目標としていたが、最終症例がほぼ同時期に2例の登録があり、41例が登録された。各症例は1年間の経過観察を行う。

参加施設は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している。

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、今後経過観察を行い、平成26年度に成果を公表し、論文化の予定である。

(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

平成25年2月には予定症例が登録を完了している。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

ここでは独立モニタリング委員会に諮問した以下の4項目を挙げ、その結果を公表するにとどめる。

- A) 試験治療終了後3ヶ月経過後深部静脈血栓症からの肺塞栓による死亡例の発生
- B) プロトコル治療中に全身状態が悪化し、プロトコル治療を中止、その後安定していたが、治療中断7ヵ月後に脳造影病変の増悪により死亡。
- C) 神経膠芽腫を原因疾患とする脳放射線治療例に対して、本試験治療を行い、画像上の改善を認めた。その4ヵ月後に病変の増大により死亡。
- D) プロトコル治療終了1年半経過後脳梗塞を発症し、片麻痺を後遺している。

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) については治療終了後長期間経過後の深部静脈血栓症の発症によるものであり、当該治療との因果関係は考えにくい。本臨床試験の継続が妥当

である。

- B) 死因が原病(腫瘍)の増悪か、脳放射線壊死の増悪かの判定は困難であるが、有効例が多数蓄積され、また本薬剤の死亡への直接関与は考えにくく、試験の中止は必要ない。
- C) 原病(神経膠芽腫)の増悪によるものとする。
- D) 本臨床試験とは無関係の有害事象である。

以上の判断をえて、いずれも臨床試験の継続を勧告され、試験を継続している。

### 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。
- D) 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、症例登録はなしえなかった。

### 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。しかしながら、当初の予測を凌駕する速度で症例登録が終了し、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：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 vol22:605-612, 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 とアバスタ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72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

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

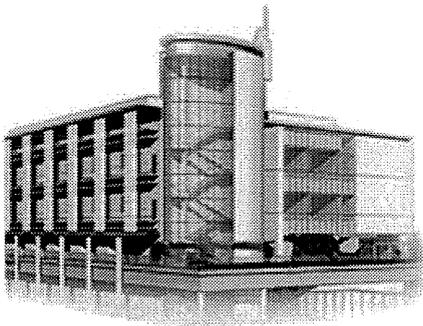
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



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
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 昌幸

2014年3月1日

---

## 臨床試験進捗レポート

### 1. 症例報告書の提出状況

2014年2月3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（2014/2/3作成）

### 2. SDV実施状況

2014年1月31日現在のSDV実施状況は、別紙のとおりです。

別紙：【TRIBRAIN1114】SDV実施状況（2014/1/31作成）

### 3. 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

【TRIBRAIN114】CRF管理簿

今日は、2014/2/3

提出期限セル色の説明→  
 期限超過 受領済み  
 期限超過 未受領  
 提出不要

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	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		2011/12/18	2012/5/18	2012/11/18	
	001-006	O006				受領日	2011/10/4	2011/12/12	提出不要	2012/5/25	2012/8/6	2013/2/19	2011/12/12
07	筑波大学附属病院		水本 育志	水本 育志	2011/10/21	提出期限	2011/11/18	2011/12/23	2012/2/3	2012/3/3	2012/6/3	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	2013/7/22	
08	筑波大学附属病院		水本 育志	水本 育志	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	2013/3/15	
09	筑波大学附属病院		水本 育志	水本 育志	2011/11/2	提出期限	2011/11/30	2012/1/4	2012/2/15	2012/3/15	2012/8/15		
	004-003	AVAST-03				受領日	2011/11/30	2012/2/20	提出不要	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 育志	水本 育志	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	2012/9/12		
	005-001	137072				受領日	2011/12/12	2012/1/24	2012/3/26	2012/5/17	2013/7/5	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	2013/5/7	
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	2013/4/30	2013/4/30	
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		
	002-002	76833366				受領日	2012/11/26	2012/11/26	2012/11/26	2012/11/26	2013/4/30	提出不要	2013/4/30

【TRIBRAIN114】CRF管理簿

今日は、2014/2/3

提出期限セル色の説明→  
 期限超過  
受領済み  
 期限超過  
未受領  
 提出不要

2014/2/3

6

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	2013/4/25	
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	2013/6/24	
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	2013/7/1	
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	2013/7/22	2013/7/22
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		2012/6/4	2012/11/4	2013/5/4	
	003-001	KAV01				受領日	2012/3/30	2012/5/17	提出不要	2012/5/28	2012/10/29	2013/4/30	2012/5/17
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	2013/7/16	
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	2013/4/30	2013/11/18	
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		
	003-003	KAV03				受領日	2012/5/7	2012/5/21	2012/7/27	2012/8/14	2013/11/18	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	2013/7/8	
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	2013/4/30	2013/11/18	
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	2013/2/26		
	003-005	KAV05				受領日	2012/6/29	2012/7/27	2012/8/14	2012/9/10	2013/11/18	提出不要	
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	2013/4/30	2013/11/18	
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	2013/4/30	2013/11/18	
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	2013/4/30	2014/1/14	
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	2013/5/13	2013/11/18	2013/11/18

【TRIBRAIN1114】CRF管理簿

今日は、2014/2/3

提出期限セル色の説明→

期限超過  
受理済み

期限超過  
未受理

提出不要

2014/2/3

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		2012/11/4	2013/4/4	2013/10/4	
	008-001	KUMA1				受理日	2012/8/17	2012/9/21	提出不要	2013/4/1	2013/4/1	2013/11/11	2012/10/4
32	久留米大学		寺崎 瑞彦	寺崎 瑞彦	2012/8/31	提出期限	2012/9/26	2012/11/2	2012/12/14	2013/1/14	2013/6/14	2013/12/14	
	011-001	TRI001				受理日	2012/10/5	2012/11/22	2013/1/25	2013/2/12	2013/7/12		
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				受理日	2012/12/11	2012/12/17	2013/1/31	2013/2/25	2013/7/22	2014/1/20	
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		2012/12/9	2013/5/9	2013/11/9	
	014-001	T12019-001				受理日	2012/12/3	2013/2/12	提出不要	2013/1/7	2013/7/1	提出不要	2012/12/25
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				受理日	2012/12/10	2013/1/21	2013/3/15	2013/4/25	2013/9/6		
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				受理日	2012/12/6	2013/1/7	2013/2/7	2013/3/18	2013/9/9		
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				受理日	2013/1/15	2013/2/1	2013/4/30	2013/4/30	2014/1/20		
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				受理日	2013/3/14	2013/3/14	2013/4/30	2014/1/29	2014/1/29		
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				受理日	2012/12/28	2013/9/9	2013/9/9	2013/9/9	2013/9/9		
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				受理日	2013/2/19	2013/4/8	2013/7/5	2013/7/5	2013/12/9		
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				受理日	2013/3/4	2013/4/8	2013/5/27	2013/6/6	2013/11/15		

【TRIBRAIN1114】SDV実施状況

No.	登録番号	施設名	依頼日 (SDV資料発送日)	完了日 (SDV資料受領日)	備考
01	001-001	大阪医科大学	2013/9/17	2013/10/7	
02	001-002	大阪医科大学	2013/10/11	2013/11/11	
03	001-003	大阪医科大学	2013/10/11	2013/11/11	
04	001-004	大阪医科大学	2013/10/11	2013/11/11	
05	001-005	大阪医科大学	2013/11/25	2013/12/24	
06	001-006	大阪医科大学	2013/11/25	2013/12/24	
07	004-001	筑波大学附属病院	2013/10/3	2013/10/21	
08	004-002	筑波大学附属病院	2013/10/3	2013/10/21	
09	004-003	筑波大学附属病院	2013/10/21	2013/11/11	
10	001-007	大阪医科大学	2013/11/25	2013/12/24	
11	004-004	筑波大学附属病院	2013/10/3	2013/10/21	
12	005-001	千葉県がんセンター	2013/10/3	2013/11/5	
13	005-002	千葉県がんセンター	2013/10/3	2013/11/5	
14	002-001	京都大学医学部	2013/10/3	2013/11/5	
15	002-002	京都大学医学部	2013/10/3	2013/11/5	
16	004-005	筑波大学附属病院	2013/10/21	2013/11/11	
17	006-001	北海道大学	2013/10/3	2013/10/29	
18	004-006	筑波大学附属病院	2013/10/21	2013/11/11	
19	007-001	都立駒込病院			
20	003-001	木沢記念病院			
21	006-002	北海道大学	2013/10/3	2013/10/29	
22	003-002	木沢記念病院			
23	003-003	木沢記念病院			
24	009-001	杏林大学医学部附属病院	2013/9/3	2013/9/26	
25	003-004	木沢記念病院			
26	003-005	木沢記念病院			
27	003-006	木沢記念病院			
28	003-007	木沢記念病院			
29	003-008	木沢記念病院			
30	007-002	都立駒込病院			
31	008-001	熊本大学	2013/11/18	2013/1/10	
32	011-001	久留米大学			
33	010-001	広島大学病院			
34	014-001	東京大学医学部附属病院			
35	004-007	筑波大学附属病院			
36	012-001	大分大学医学部附属病院	2014/1/8※	2014/1/27※	※ CRF「登録時」のみ先行実施中
37	001-008	大阪医科大学			
38	003-009	木沢記念病院			
39	014-002	東京大学医学部附属病院			
40	015-001	岩手医科大学			
41	012-002	大分大学医学部附属病院			

2014年1月31日現在

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

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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授 成相 直

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。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の使用においては計測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で承認済みのプロトコー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。また臨床データの解析においては東京医科歯科大学倫理委員会において臨床研究として承認を得ている。

C. 研究結果

平成25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手術採取標本の病理と対比しながら検証した。本年度は、ベバシズマブ投与後のメチオニンPETの経時変化に関してもデータを集積した。また複数の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ている。ベバシズマブはもともと非造影である部位のメチオニン取り込みへの影響はもたらさないことが明らかになった。

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。アミノ酸PETは放射線壊死と活動性腫瘍の鑑別のみで無く、ベバシズマブの薬剤効果の評価にも有用であると考えている。

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) 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* 27:285-296, 2013
- 2) 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:53-60, 2013

3) 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 brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs  $\geq$  5 tumors: clinical article. *J Neurosurg* 118:1258-1268, 2013

4) 成相直: 特集 PETによる悪性腫瘍の治療戦略 1. 脳腫瘍. *PET Journal* 24:12-14, 2013

5) Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J: Use of  $(11)\text{C}$ -4DST-PET for Imaging Human Brain Tumors., in Hayat M (ed): **Tumors of the central nervous system.** Amsterdam: Springer, 2014, Vol 11, pp 41-48

## 2. 学会発表 (国際学会)

1) Nariai, T., et al.: Clinical benefit of PET Metabolic Image for the second Gamma Knife radiosurgery against focally recurred metastatic brain tumor after the initial treatment. 11<sup>th</sup> International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013. 6. 16-20

2) Inaji, M., Yamamoto, M., Nariai, T., et al.: Validation of MRI T1/T2 mismatch method for accurate differentiation between radiation injury and recurrence of metastatic brain tumor after gamma knife radiosurgery. - Comparison with methionine PET - 11<sup>th</sup> International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013. 6. 16-20

3) Hayashi, S., Inaji, M., Nariai, T., et al. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with a newly developed PET molecular imaging probe  $^{11}\text{C}$ -4DST. 15<sup>th</sup> WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, 2013. 9. 8-13

4) Nariai T, et al. Improved treatment of malignant glioma with clinical use of a newly developed PET molecular imaging probe 4DST to measure DNS synthesis rate. 2013 Annual Meeting of Congress of Neurosurgeons. 2013/10/19-23. San Francisco, CA, USA.

## (国内学会)

1) 成相直. 悪性脳腫瘍の集学的治療におけるPETの臨床利用 - 現状と未来-. 第40回新潟核医学懇話会. 2013年4月20日、新潟

2) 成相直. シンポジウム. グリオーマ研究の最先端. グリオーマの診断と治療に有用な放射線診断学の進歩. 第33回日本脳神経外科コンgres総会. 2013年5月12日

3) 成相直. 合同シンポジウム: 「分子イメージング」脳腫瘍に対するPET分子イメージングの開発と臨床応用. 第14回日本分子脳神経外科学会および第72回日本脳神経外科学会. 2013年10月18日、横浜

4) 稲次基希、成相直、他: PET multi-tracerによるGlioma診断・治療の有用性. 日本脳神経外科学会 第72回学術総会, 2013. 10. 16-18, 201. 横浜

5) 稲次基希、成相直、他  $^{11}\text{C}$ -4DST PETのGlioma悪性度診断における有用性と妥当性の検証. 第53回日本核医学会学術総会, 2013. 11. 8-10. 福岡

6) 成相直、他. PET DNA合成能診断薬剤4DSTの脳腫瘍に対する臨床研究の現状報告. 第31回日本脳腫瘍学会学術総会. 2013年12月8-10日. 宮崎

## 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 大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経外科 准教授 露口 尚弘

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) Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using (11)C-methionine PET. Ann Nuc Med. 2013 27:772-80, 2013
- 2) Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Yamagata T, Ikeda H, Nagata T, Ohata K. Assessment of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor magnetic resonance imaging parameter at 3.0 tesla. Spine (Phila Pa 1976) 38:407-14, 2013

2. 学会発表

（国際学会）

- 1) Naohiro Tsuyuguchi, Kenichi Ishibashi, Hidetoshi Ikeda, Takehiro Uda, Kenji Ohata: The evaluation of Methionine PET and tumor proliferation for the prognosis of low grade glioma. 15th World Congress of Neurosurgery 2013/09/08-13, Seoul, Korea
- 2) Yuzo Terakawa, Naohiro Tsuyuguchi, Junya Abe, Hidetoshi Ikeda, Takeo Goto, and Kenji Ohata: The role of 11C-methionine positron emission tomography in prediction of meningioma recurrence and progression. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

3) Junya Abe, Naohiro Tsuyuguchi, Yuzo Terakawa, Kenichi Ishibashi, Takashi Nagata, Kenji Ohata: Evaluation of pituitary adenoma and craniopharyngioma by Methionine positron emission tomography. EANM' 13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

(国内学会)

1) 露口尚弘、永田 崇、石橋謙一、大畑建治: 下垂体腫瘍および頭蓋咽頭腫におけるMethionine (MET) PETについて. 第23回日本間脳下垂体腫瘍学会 2013/03/15-16 鹿児島

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 北海道大学大学院・医学研究科 准教授 寺坂 俊介

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則り、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北海道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

平成25年度には登録症例はなかった。平成23年度、平成24年度に登録した2名の患者の慎重な経過観察を行った。

D. 考察

ベバシズマブ投与後の遅発性の副作用は現れなかった。

E. 結論

今後も慎重な経過観察を行う。

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) Kobayashi H, Hirata K, Yamaguchi S, Terasaka S, Shiga T, Houkin K: Usefulness of FMISO-PET for glioma analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013
- 2) Kanno H, Nishihara H, Wang L, Yuzawa S, Kobayashi H, Tsuda M, Kimura T, Tanino M, Terasaka S, Tanaka S: Expression of CD163 prevents apoptosis through the production of granulocyte colony-stimulating factor in meningioma. *Neuro Oncol.* Jul; 15(7): 853-64, 2013
- 3) Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi K, Yamaguchi S, Tanino M, Murata J, Houkin K: IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol* 30(2): 67-72, 2013
- 4) Kato Y, Nishihara H, Mohri H, Kanno H, Kobayashi H, Kimura T, Tanino M, Terasaka S, Tanaka S: The clinicopathological evaluation of cyclooxygenase-2 expression in meningioma: immunohistochemical analysis of 76 cases of low- and high-grade meningioma *Brain Tumor Pathol* Jan; 31(1): 23-30, 2014

5) Miyazaki M, Nishihara H, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Ito T, Kamoshima Y, Fujimoto S, Kaneko S, Katoh M, Ishii N, Mohri M, Tanino M, Kimura K, Tanaka S.  
Immunohistochemical evaluation of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) expression in 117 cases of glioblastoma  
Neuropathology 2014 Jan 72. 学会発表

(国際学会)

1) Terasaka S, Asaoka K, Kobayashi H, Kamoshima Y, Motegi H, Endo S, Kaneko S, Houkin K: Anterior interhemispheric approach for tuberculum sellae meningioma XV World Congress of Neurosurgery, Seoul Korea, 9 Sep, 2013

(国内学会)

1) 寺坂俊介、山口秀、小林浩之、浅岡克行、茂木洋晃、西原広史、菅野宏美、鬼丸力也、白・博樹、宝金清博: High grade meningiomaの予後因子層別解析: 放射線治療をいつ行うのか? 第72回 日本脳神経外科学術総会 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