

## 0.6 連絡先

## ➤ 試験内容に関する問い合わせ

研究事務局            宮武伸一            大阪医科大学附属病院 脳神経外科  
〒569-8686            大阪府高槻市大学町2番7号  
TEL：072-683-1221      FAX：072-683-4064  
E-mail：[neu070@poh.osaka-med.ac.jp](mailto:neu070@poh.osaka-med.ac.jp)

## ➤ 登録・CRFに関する問い合わせ

財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター  
住所：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1-5-4  
施設登録 TEL：078-303-9116  
症例登録、症例報告書記入についての問い合わせ TEL：078-303-9115  
FAX：078-303-9117      e-mail：[TRIBRAIN0902@tri-kobe.org](mailto:TRIBRAIN0902@tri-kobe.org)

## 1. 目的

初発膠芽腫を対象として、主要評価項目を全生存期間(overall survival)、副次評価項目を腫瘍縮小効果(tumor response)と有害事象の発現とし、ホウ素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy, BNCT)及び24GyX線分割外照射(XRT)後にTemozolomide(TMZ)を併用した放射線化学療法の治療効果を検討する。

## 2. 背景と根拠

脳腫瘍は、全原発性中枢神経系(CNS)腫瘍の85~90%を占める。<sup>1)</sup>世界的には、2000年には新たに約176,000人の脳腫瘍およびその他のCNS腫瘍の症例が診断され、推定死亡率は128,000人であった。<sup>2)</sup>画像診断にて膠芽腫が疑われた場合、手術による摘出術か生検が最初に行われる。組織学的診断は穿頭による生検でも可能ではあるが、可及的最大限度に腫瘍を切除することによって予後が改善することが知られているために、切除可能な場合には開頭による外科的切除が選択される。浸潤性に発育する本腫瘍を全摘出することは不可能で、ほぼ全例で術後補助療法が施行される。

現在の初発膠芽腫の標準治療は、外科的手術後にX線の外照射(XRT)と抗癌剤の併用療法を行うことである。Walkerら<sup>3)</sup>は1980年に悪性神経膠腫467例に対する術後補助療法として4群での比較試験を行い、化学療法単独に対して放射線照射を含む他の3レジメンが生存にて有意に優れていることを報告した。現在、放射線の総線量に関しては、Walkerら<sup>3)</sup>の比較試験での60Gyの放射線治療単独群における生存期間中央値が、Andersenら<sup>4)</sup>の45Gy照射群での28週に対し42週にまで延長したと報告されているために60Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられている。

一方で最近、悪性神経膠腫に関しては経口吸収性にすぐれた第2世代のアルキル化剤で、血液・脳関門を通過しやすいという利点をもつtemozolomide(TMZ)が開発され、1996年のNewlandsら<sup>5)</sup>のケースシリーズの報告以降、TMZに関する臨床成績の報告が急増している。2005年、EORTC(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)とNCIC(National Cancer Institute of Canada)の共同でStuppら<sup>6)</sup>は初発膠芽腫を対象としてTMZの573例の大規模のランダム化比較試験(RCT)の臨床成績を発表した。その報告では287例の放射線(60Gy)とTMZ併用群の平均生存期間(MST)は14.5ヶ月、286例の放射線単独群の平均生存期間は12ヶ月であり、両者間に有意な差がみられた。2006年9月に本邦でもTMZが認可されると、悪性神経膠腫の標準治療は放射線治療とTMZの併用療法との認識が急速に広がり、これまでの標準治療であった、1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride(ACNU)を標準治療とすることは難しくなった。以上の背景により、現在のところ上述のStuppら<sup>6)</sup>のregimenによる60GyのXRT、その間の75mg/m<sup>2</sup>のTMZ連日投与、放射線治療後のTMZ150-200mg/m<sup>2</sup>5日間投与23日間休薬がglobal standardとして認められている。

しかしながら、いまだ以上の事実を踏まえても、予後不良な膠芽腫に対して、治療成績の向上を目的として併用・維持化学療法の迅速な開発が必要であると考えられる。そこで主任研究者らは上記の標準治療にBNCTを併用することを考案した。BNCTの概念は、1936年にLocherによって最初に提唱

された。<sup>7)</sup> その後、1951年から米国ブルックヘブン国立研究所において悪性神経膠腫を対象とした最初の試験治療研究がFarrおよびSweetらによって開始され、10年間で45例のBNCTが行われた。また、1953年からマサチューセッツ工科大学でも治療が開始され、18例のBNCTが行われたが、ホウ素化合物の腫瘍選択性と中性子遮断の不十分さのために治療成績が悪く、1961年に治療が中断された。<sup>8)</sup> 一方、本邦では1959年からBNCTに関する基礎研究が始められ、1968年に帝京大学の畠中らは、非常に低毒性であるホウ素イオンクラスターであるボロカプテイト (BSH: mercaptoundecahydrododecaborate)を用いて世界で初めて脳腫瘍に対する治療としてBNCTに成功した。<sup>9)</sup> BSHは分子内に12個のホウ素原子を含む20面体の特異な化学構造を有しており、それ自身はがん細胞に対する選択性は低いが、高水溶性・低毒性である。健全な脳には血液脳関門現象 (blood-brain barrier) があり、血液中の水溶性物質は正常な脳組織には取り込みにくいが、脳腫瘍はこの血液脳関門が壊されているためにBSHのような水溶性の化合物が脳組織内に取り込まれると考えられている。<sup>10)</sup> 畠中らの成功以来、日本はこの分野をリードしてきており、現在まで脳腫瘍の治療実績は250症例を超えている。悪性度の高い膠芽細胞腫では2年生存率がおよそ40%、5年生存率ではおよそ20%であるが、比較的悪性度の低い星状細胞腫では、5年生存率はおよそ60%と、標準的な治療の5年生存率の15%に比べBNCT治療効果は優れているといえる。<sup>10)</sup> 1987年、神戸大学の三島らはアミノ酸誘導体であるパラボロノフェニールアラニン(BPA:p-boronophenylalanine)を用いて悪性黒色腫に対する治療としてのBNCTに成功した。<sup>11)</sup> BPAは必須アミノ酸であるフェニールアラニンの類縁体として増殖の盛んながん細胞に選択的に取り込まれると考えられている。BPAは、中性領域下での溶解性が低いため、臨床ではD-フルクトースとの複合体として用いられている。これにより、京都大学の小野らと今堀らの共同研究によってBPAを用いた悪性神経膠腫の治療として、世界最初のBNCTが施行された。<sup>10)</sup> BPAは増殖しているがん細胞には選択的に取り込まれるものの、休止期腫瘍細胞への取り込みは低いことが弱点であったが、BSHとの併用により克服できるようになった。BSHとBPAを併用する根拠は、動物実験において、両化合物が集積する腫瘍のpopulationおよび、その集積パターンの均一性が異なることによる。一方、ホウ素薬剤である10B濃縮したBSHとL体BPAは、海外からの輸入に頼っていたために、臨床に必要なホウ素薬剤の確保がしばしば困難であったが、現在大阪府立大学の切畑らはステラケミファ(株)と共同で、10Bの濃縮したBSHとBPAの国産化に成功している。<sup>10)</sup> これまでの主任研究者らの報告で、10例の悪性神経膠腫の患者のretrospective studyでは、画像上の縮小効果を全例に認め、照射例の75%に画像上50%以上の縮小効果を認められた。<sup>11,12)</sup> この事実は単純には、欧米での301例の大規模調査による放射線単独治療の治療効果(50%以上の画像改善症例は24%に過ぎない<sup>13)</sup>)と比較することはできないが、放射線単独治療に比べて、BNCTのと併用療法が優位な治療効果を認める可能性があると思われる。また、主任研究者の施設で2006年12月までにBNCTで治療した新規診断神経膠腫21例のMSTは15.6ヶ月であり、1990年より同時期までに大阪医科大学で経験した放射線単独治療だけの27例のMST10.3ヶ月に比べ、明らかに延長していた。<sup>14)</sup> BNCTで治療した21例の新規診断神経膠腫症例をEORTCの定めた予後因子別分類Recursive Partitioning Analysis (RPA)<sup>17)</sup>を用いて解析すると、予後良好群(RPA class IIIおよびIV)では”RT+TMZ”のEORTCの治療成績と同等であり、予後不良群(RPA class V)では”RT+TMZ”群より良好な成績を示した。さらにBNCT後に20-30GyのXRTをboostすることで更なる生存期間の延長(MST:23.5ヶ月、n=11)を認めた<sup>14)</sup>。このために、今回の臨床研究ではプロトコ

ール治療として BNCT に XRT の boost を追加することとした。

主任研究者らは京都大学研究炉 Kyoto University Reactor (KUR) および日本原子力機構国産4号炉 Japan Research Reactor No. 4 (JRR4) を用いて、悪性神経膠腫、悪性髄膜腫を対象として、2種類の集積機序の異なるホウ素化合物 (BSHとBPA) を用いた非開頭BNCTを2002年より施行し、2008年3月現在、65症例に対して81回の照射を行ってきた。本試験で膠芽腫のみを対象にした根拠は、1) 膠芽腫での病理診断の変更は非常に稀であること、2) 過去のWHO悪性度III/IVを対象にした臨床試験では、サブ解析でWHO悪性度IIIのみに有効性を認めた報告が散見されるが、化学療法に対する感受性が高い退形成性乏突起膠腫 (WHO悪性度III) が含まれていた可能性が否定できないことより、最近の臨床試験は膠芽腫のみを対象にしたものが多いため、本試験では膠芽腫のみを対象にした。現在日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG: Japan Clinical Oncology Group) 脳腫瘍グループでは、悪性神経膠腫に対し広く用いられているnitrosourea系抗癌剤に対する耐性機構のひとつとされている methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 克服を主目的として、Stuppの regimen<sup>6)</sup> にIFN- $\beta$ を加えた新規プロトコルを準備中である。我々の試験治療はこれとは異なり、放射線治療として腫瘍選択的粒子線治療であるBNCTを用いたものである。よって本試験治療はJCOGの新プロトコルとは一線を画すものである。

### 3. 薬物情報および X 線照射情報

#### 3.1 X 線照射

##### 3.1.1 X 線外照射 (X-ray radiation treatment, XRT)

3層の gradient をかけ、脳表近傍に 8Gy、中間層に 16Gy、最深部に 24Gy という層別化の対向 2 門照射を原則とする。これは、症例によっては、正常脳に放射線壊死を生じることがあり、その発生部位を検討すると、中性子束が peak となる、脳表から 2-3 cm に生じることが判明しているためである。

##### 3.1.2 ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy, BNCT)

一般的な放射線療法である X 線やガンマ線を用いた治療法では、腫瘍部位に狙いを定めて、定位的照射を行っても、直径数 mm くらいの大きさの中では均一に照射される。<sup>10)</sup> したがって、体外から照射される放射線を用いると、近接する腫瘍細胞と正常細胞はほぼ同じ物理的なダメージを受けることになる。脳腫瘍の治療では広い範囲の正常脳腫瘍内に点在する腫瘍細胞だけを選択的に治療する必要があるが、腫瘍部だけに絞り込んで照射しようとしても、その周囲にある正常脳組織の障害は避けられない。一方、BNCT では体内であらかじめ送り込んでおいた <sup>10</sup>B の中性子捕捉反応で発生する  $\alpha$  線と <sup>7</sup>Li 粒子は、発生してから止まるまでの距離 (飛程) が、ほぼ細胞 1 個分の長さと同じため、腫瘍細胞で発生した  $\alpha$  線と <sup>7</sup>Li 粒子も周囲の正常脳組織にほとんど影響を与えない。さらに、BNCT で発生する  $\alpha$  線と <sup>7</sup>Li 粒子は X 線やガンマ線に比べて生物学的な効果が 2-3 倍程度高く、治療効果が高いことが期待される。したがって正常脳組織にあまりダメージを与えないで腫瘍組織を細胞選択的に破壊することができる。また、通常 1 回 (2 時間以内) の照射で治療が終了するのも BNCT の特徴である。

最近では、BNCTは、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、胸壁腫瘍へ適応拡大している。BNCTに用いられる中性子源として、加速器を用いた中性子発生装置の開発が進められており、本臨床試験副主任研究者である、小野等により来年度から、その臨床試験が予定されているが、現状では安定した中性子源としては原子炉しか利用できない。原子炉ベースのBNCT用中性子照射場では、原子炉炉心で $^{235}\text{U}$ の核分裂により発生した平均2MeV程度の核分裂中性子を適度に減速かつフィルターすることにより、熱中性子あるいは熱外中性子を得る構造になっている。本臨床試験では、医療用原子炉としては原則としてKURを使用する。

### 3.2 試験薬

#### 3.2.1 ボロカプテイト(sodium borocaptate; BSH)

1960年代末より世界的に多くの症例で使用されてきた。KURでも1974年以来、200件以上のホウ素中性子捕捉療法で使用してきたが、特段の問題には遭遇していない。

本臨床試験に用いるBSHは試薬製造、品質確認ともに大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 生物制御化学研究室にて実施されたものを試薬として提供を受ける。供与を受けたBSHは下記のごとく、各参加施設の薬剤部で院内調整を行い、患者に投与する。

BSHはNa塩で、溶解度は高い。以下の手順で溶解液を調整し、中性子照射前に患者に投与する。

BSH溶液の調整法、具体例を提示する。

BSH 5.0 g

生理食塩水 250 ml

蒸留水 (DDW:distilled water) 250 ml

先ず、生理食塩水とDDWを混ぜ、50%生理食塩水を調整する。これに、5.0 gのBSHを加え、溶解する。容易く溶解する。浸透圧は約1.0。この溶解液を除菌フィルター(ポアサイズ $0.22\mu\text{m}$ )、発熱物質除去フィルター(CUNO社製)を通し、滅菌ビンに収容、患者に経静脈点滴にて投与する。

$^{10}\text{B}$ 濃度=96%以上 エンドトキシン=0.05EU/mg以下の品質であることが以下の試験により確認されている。また、ラットを用いた安全性試験においても、臨床で用いる用量の5-6倍に相当する600mg/kgを静脈内投与により検討を行ったが、すべての動物で異常を認めなかった。

$^{10}\text{B}$ 濃度：原料「ステラケミファ株式会社製濃縮 $^{10}\text{B}$ -ホウ酸」のスペックに準ずる。

エンドトキシン測定：和光純薬 トキシノメーターET-2000 リムルスESIIシングルテストワコー法

#### 3.2.2 パラボロノフェニールアラニン (p-boronophenylalanine; BPA)

本化合物も1980年代より世界的に使用されている。KURでもこれまで200件以上のホウ素中性子捕捉療法で使用してきた。本臨床試験に用いるBPAはInterpharma PrahaにおいてGMP-gradeで作成されたものを購入する。購入したBPAも上記のごとく、各参加施設の薬剤部で院内調整を行い、患者に投与する。

$^{10}\text{B}$ 濃度=96%以上 エンドトキシン=0.02EU/mg以下。

ホウ素化合物はその性質上、溶解度が低いので果糖複合体として溶解させ、中性子照射前に患者に投与している。果糖複合体溶液の調整の条件など、具体例を提示する。

BPA 13.0 g

D-fructose 28.9 g

DDW 390 ml

1N NaOH 72.15 ml

以上を同時に混和し、約1時間攪拌、完全に溶解する。1N HCl 10.4 mlを加えるとpH 7.1~7.2 で安定する。浸透圧は約2.0。この溶解液を除菌フィルター、発熱物質除去フィルターを通し、滅菌ビンに収容、患者に経静脈点滴にて投与する。

本化合物の使用により、過去の症例で発熱、乏尿等を経験したことがあった。その原因は多量のBPAの投与により、尿細管でBPAの再結晶が生じることが判明し、照射直後から点滴による水分補給および利尿剤の投与により、この問題を解決している。

### 3.2.3 テモゾロミドカプセル (Temodal®)

#### 1) 組成・性状

1カプセル中テモゾロミド100mgもしくは20mgを含有する。無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。

#### 2) 効能・効果

悪性神経膠腫

#### 3) 用法・用量

放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして1回75mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1日1回連日42日間、経口投与し、4週間休薬する。

その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして1回150mg/m<sup>2</sup>を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールでは1回200mg/m<sup>2</sup>に増量することができる。

#### 4) 用法及び用量に関連する使用上の注意

##### 1. 一般的注意

- (1) 本剤は空腹時に投与することが望ましい。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

##### 2. 放射線照射との併用時

- (1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。
  - 1) 好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上
  - 2) 血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上
- (2) 少なくとも週1回の頻度で血液検査を実施し、本剤継続の可否を判断すること。以下の副作用発現時は投与量の増減を行わず、下記の基準に基づき休薬又は中止すること。

項目	継続基準	休業基準	中止基準
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上	500/mm <sup>3</sup> 以上, 1,500/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> 未満
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上	10,000/mm <sup>3</sup> 以上, 100,000/mm <sup>3</sup> 未満	10,000/mm <sup>3</sup> 未満
非血液学的な副作用 <sup>注2)</sup> (NCI-CTC Grade)	Grade 0 又は 1	中等度の副作用 (Grade 2)	重度又は生命を脅かす副作用 (Grade 3 又は 4)

注2) 脱毛, 悪心, 嘔吐は含まない。

(3) 放射線照射の中断により放射線治療期間が延長した場合, (2) の継続基準の条件を満たしたときに限り, 42日間連日経口投与を最長49日まで延長することができる。

### 3. 放射線照射後の単剤投与時

(1) 本剤の投与開始にあたっては次の条件を全て満たすこと。

- 1) 好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
- 2) 血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上

(2) 第1クール期間中, 以下の条件を満たした場合に限り, 第2クールで投与量を 200mg/m<sup>2</sup>/日に増量すること。なお, 第2クール開始時に増量できなかった場合, それ以後のクールでは増量しないこと。

- 1) 好中球数の最低値が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
- 2) 血小板数の最低値が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
- 3) 脱毛, 悪心, 嘔吐を除く非血液学的な副作用の程度が Grade 2 (中等度) 以下

(3) 各クールの期間中, 血液検査を適切な時期に実施し, 好中球数及び血小板数の最低値に基づいて次クールでの用量調整の必要性について判断すること。なお, 好中球数及び血小板数が最低値に達するのは本剤投与後 22日以降と比較的遅いことが知られている。また, 各クールの開始にあたっては, 適切な時期に血液検査を実施し, 好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上, 血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上になるまで投与を開始しないこと。

(4) 各クール開始にあたっては, 直前のクールにおいて以下の場合には本剤を 50mg/m<sup>2</sup> 減量とすること。

- 1) 好中球数の最低値が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満
- 2) 血小板数の最低値が 50,000/mm<sup>3</sup> 未満
- 3) 脱毛, 悪心, 嘔吐を除く Grade 3 の非血液学的な副作用が出現した場合

(5) 次の場合は本剤の投与を中止すること。

- 1) 脱毛, 悪心, 嘔吐を除く Grade 4 の非血液学的な副作用が出現した場合
- 2) 100mg/m<sup>2</sup>/日未満に減量が必要となった場合
- 3) 脱毛, 悪心, 嘔吐を除く, 減量後に直前のクールと同じ Grade 3 の非血液学的な副作用が再度出現した場合

## 5) 使用上の注意事項

## 1. 慎重投与

- 1) 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能抑制が増強するおそれがある。]
- 2) 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 3) 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- 4) 小児 [「重要な基本的注意」, 「小児等への投与」の項参照]
- 5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- 6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与にあたっては、骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
- 3) 本剤による治療後に、骨髄異形成症候群（MDS: myelodysplastic syndrome）や骨髄性白血病を含む二次性悪性腫瘍が報告されている。
- 4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 5) 本剤の投与では放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎に十分注意し、あらかじめ適切な措置を講ずること。また、リンパ球減少が認められた場合には、リンパ球数が回復（Grade 1 以下）するまでニューモシスチス肺炎に対する措置を継続すること。
- 6) 本剤の投与では、悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度に認められるため、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

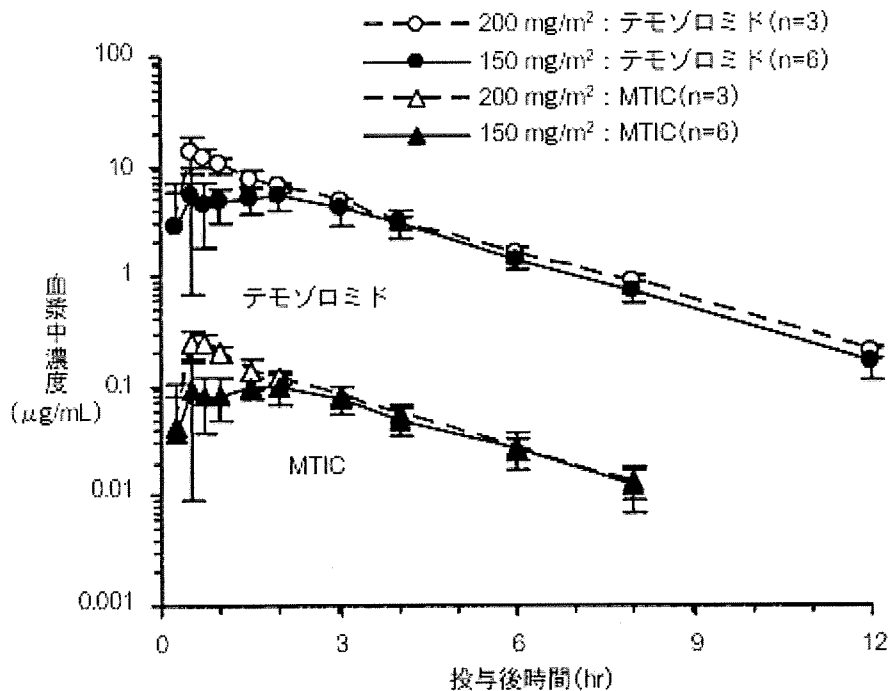
## 6) 薬物動態

## 1. 血中濃度

## (1) 単回及び反復投与

悪性神経膠腫の再発患者（6名）に本剤の 150 又は 200mg/m<sup>2</sup>を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの投与 1 日目の血漿中未変化体及び代謝物 MTIC (5-[1*Z*]-3-Methyltriaz-1-en-1-yl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide) 濃度推移、ならびに 1 日目及び 5 日目の薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血漿中未変化体濃度は投与後約 1 時間に t<sub>max</sub> を示した後一相性に減衰し、t<sub>1/2λz</sub> は約 2 時間であった。血漿中 MTIC 濃度は未変化体濃度と平行して推移し、最高血中濃度到達時間 (t<sub>max</sub>: maximum drug concentration time) 及び t<sub>1/2λz</sub> は未変化体とほぼ同じであり、AUC は未変化体の約 2% であった。また、未変化体及び MTIC とともに反復投与による蓄積性は認められなかった。(表 1 参照)





### 悪性神経膠腫の再発患者における単回投与時の血漿中濃度推移

進行性癌患者（26名，外国人）に100，150，200，250，500，750又は1000mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき，血漿中未変化体濃度の最高血中濃度（C<sub>max</sub>：maximum drug concentration）及び時間曲線下面積（AUC：area under the blood concentration time curve）は用量に比例して上昇し，体内動態の線形性が認められた。

#### (2) 絶対バイオアベイラビリティ

進行性癌患者（5名，外国人）に本剤の200mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき，静脈内投与時とのAUC比較から算出した絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった。

#### (3) 食事の影響

進行性癌患者（12名，外国人）に本剤の200mg/m<sup>2</sup>を2×2クロスオーバー法により食後（高脂肪食）又は空腹時に単回経口投与したとき，食後投与においてt<sub>max</sub>が約1時間（1.07時間から2.25時間に）遅延し，C<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ約32%及び9%低下した。

#### (4) 肝機能障害患者

軽度及び中等度（Child-Pugh分類I及びII）の肝機能障害患者（肝細胞癌患者9名，外国人）に本剤の150mg/m<sup>2</sup>を単回経口投与したとき，血漿中未変化体及びMTIC濃度は肝機能正常患者と差を認めなかった。なお，重度の肝機能障害患者での薬物動態については十分な検討が実施されてない。

#### (5) 腎機能障害患者

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第I相及び第II相試験で得られた総計445名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，本剤のクリアランスとクレアチニンクリアランスの間には関連性が認められなかった。なお，重度の腎機能障害患者ならびに血液透析が必要な患者における本剤の薬物動態の検討は実施されていない。

#### (6) 小児における薬物動態

小児の進行性癌患者（年齢：3～17歳，19名，外国人）に本剤の100，120，160，200又は240mg/m<sup>2</sup>を空腹時に1日1回5日間反復経口投与したとき，投与5日目の血漿中未変化体濃度のt<sub>max</sub>は1.3～1.9時間，t<sub>1/2λz</sub>は1.4～1.8時間であり，C<sub>max</sub>及びAUCはいずれも投与量に比例して上昇した。200mg/m<sup>2</sup>投与群のAUCについて同用量投与時の成人と比較すると，小児で成人の約1.4倍高値を示した。

#### (7) クリアランスに及ぼす生体側の影響因子

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第I相及び第II相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，本剤のクリアランスは，体のサイズ（体表面積，体重）及び性（女性は男性より5%程度クリアランスが低下した）による影響を受けるが，年齢（19～78歳），喫煙，総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，Al-P，AST（GOT），ALT（GPT）及びクレアチニンクリアランスによる影響を受けなかった。

### 2. 分布

#### (1) 血漿蛋白結合

ヒトに<sup>14</sup>C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき，放射能の血漿蛋白結合率（*in vivo*）は12%～16%であった。

#### (2) 脳脊髄液中への移行

神経膠腫患者（外国人）に本剤の75mg/m<sup>2</sup>を放射線治療との併用により1日1回42～49日間反復経口投与したとき（23名）及び200mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与したとき（32名），脳脊髄液中への未変化体の移行が認められ，脳脊髄液／血漿のAUC比はそれぞれ20.6%及び20.3%であった。また，脳転移を有する悪性黒色腫患者（1名，外国人）に本剤の150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与したとき，脳脊髄液中未変化体濃度は血漿中濃度とほぼ平行して推移し，脳脊髄液／血漿のAUC比は約30%であった。

### 3. 代謝

テモゾロミドの主要な生体内変換は，テトラジン環の4位のカルボニル基におけるpH依存的な加水分解と脱炭酸によるMTICへの変換と，続いて起こるAIC（5-Amino-1H-imidazole-4-carboxamide）への分解であり，このMTICからAICへの分解過程でDNAのアルキル化分子であるメチルジアゾニウムイオンが産生される。これら一連の反応は薬物代謝酵素に依存しない化学反応である。

### 4. 排泄

進行性癌患者（6名，外国人）に<sup>14</sup>C-テモゾロミドの200mgを単回経口投与したとき，投与後7日間で尿及び糞中にそれぞれ投与した放射線量の約38%及び約0.8%が回収された。

### 5. 薬物相互作用

#### (1) 胃内pHの影響

進行性癌患者（12名，外国人）に本剤の150mg/m<sup>2</sup>を1日1回5日間反復経口投与し，併用薬としてラニチジンの150mgを1日2回経口投与したとき，本薬の体内動態にはラニチジン併用と非併用で変化がなく，本剤の吸収及び薬物動態に対する胃内pH上昇とラニチジンによる影響はほとんどないことが示唆された。

(2) クリアランスに及ぼす併用薬の影響

各種進行性癌患者（外国人）を対象とした第I相及び第II相試験で得られた総計359名の血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果，バルプロ酸との併用ではクリアランスが約4.7%低下したが，デキサメタゾン，フェニトイン，フェノバルビタール，カルバマゼピン，H<sub>2</sub>受容体拮抗薬，オンダンセトロン又はプロクロルペラジンとの併用により影響を受けなかった。

薬物動態の表

分析対象	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	投与 (日)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2λz</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	R*
テモゾロミド	150 (6名)	1	1.42 (52)	7.87 (38)	2.14 (25)	25.7 (15)	—
テモゾロミド	150 (6名)	5	0.96 (53)	8.38 (36)	2.29 (35)	25.2 (10)	0.986 (8)
テモゾロミド	200 (3名)	1	0.58 (25)	15.3 (5)	2.03 (4)	35.1 (6)	—
テモゾロミド	200 (3名)	5	0.92 (57)	14.0 (30)	2.02 (5)	36.0 (4)	1.03 (3)
MTIC	150 (6名)	1	1.42 (52)	0.145 (38)	1.98 (24)	0.426 (15)	—
MTIC	150 (6名)	5	1.08 (43)	0.154 (28)	1.83 (12)	0.425 (12)	1.00 (16)
MTIC	200 (3名)	1	0.75 (33)	0.272 (15)	1.93 (6)	0.594 (7)	—
MTIC	200 (3名)	5	0.92 (57)	0.284 (33)	1.87 (3)	0.636 (7)	1.07 (1)

\*：AUC<sub>0-24hr</sub>に基づく累積係数

平均値 (%CV)

## 6. 薬効薬理

本剤は一価アルキル化薬であり、生理的 pH 条件下で非酵素的に MTIC に分解され、メチルジアゾニウムイオンとなり、DNA をメチル化することにより抗腫瘍作用を示す。

### 1. 抗腫瘍作用

本剤は *in vitro* においてヒト悪性神経膠腫由来細胞に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、本剤はヒト悪性神経膠腫由来細胞頭蓋内移植マウスにおいて生存日数を延長させた (*in vivo*)。

### 2. 作用機序

本剤は DNA のグアニンの 6 位の酸素原子をメチル化することにより DNA 損傷を引き起こし、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより細胞増殖抑制作用を示す (*in vitro*)。

## 4. 診断基準と病期・病型分類

### 4.1. 診断基準

膠芽腫は、「臨床・病理脳腫瘍取扱い規約第 2 版」に従い、病理組織学的に確定する。膠芽腫 (WHO 悪性度 IV) は、多形膠芽腫としても知られ、びまん性星細胞腫または退形成性星細胞腫から悪性転化することもあるが、より一般的には悪性度の低い前駆疾患の証拠が確認されない *de novo* の腫瘍として発生する。<sup>18)</sup> 組織学的に、この腫瘍は退形成性の細胞充実性グリオーマであり、顕著な核異型性と多数の核分裂像を呈する。低分化型でしばしば多形性の星細胞腫細胞で構成される。

### 4.2. 病期分類

膠芽腫に対する標準的病期分類系はない。

## 5. 適格規準

登録時において、以下の選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を適格症例とする。

### 5.1 選択規準

- 1) 手術により病理組織学的に膠芽腫の診断が得られている患者
- 2) 手術前 28 日前に撮影された MRI 画像において、以下のことが確認されている患者
  - ◆ 腫瘍がテント上、一側半球に限局し、最深部が頭皮より 6 cm 以内の症例。(最深部が 6 cm 以上であっても、腫瘍摘出腔への空気置換により照射可能と判断した症例は適応とする。)
  - ◆ 単発であり、播種を認めない。
- 3) 同意取得時年齢が 15 歳以上 75 歳以下の患者 (但し、満 15 歳以上 19 歳以下の場合は、試験参加について患者本人および代諾者から文面で同意が得られている。)
- 4) Karnofsky Performance Scale (KPS) が 60%以上の患者
- 5) 3 ヶ月以上の生存が期待される患者

6) 手術後かつ登録前 28 日以内の臨床検査において、主要臓器の機能が十分に保持されており、以下の条件を満たす患者

白血球数	3,000 / $\mu$ L 以上
ヘモグロビン	8.0g/dL 以上 (登録前 28 日以内までに輸血を行っていないこと)
血小板数	100,000 / $\mu$ L 以上
AST (GOT)	100 IU/L 以下
ALT (GPT)	100 IU/L 以下
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下

7) 本試験への参加について本人の同意が文書で得られている患者  
但し 説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。

## 5.2 除外規準

- 1) 以前に化学療法および放射線療法による治療を受けていた患者
- 2) 妊婦中・妊娠の可能性のあるまたは授乳中の女性である患者
- 3) フェニールケトン尿症の患者
- 4) NYHA 心機能分類で grade III または IV の患者
- 5) 試験責任医師または試験分担医師が登録に不適と判断した患者

## 6. 説明と同意

試験責任医師または試験分担医師は、患者が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。

文書による同意を得る際には、説明を行った試験責任医師または試験分担医師、ならびに患者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書（様式）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。試験責任医師または試験分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。説明文書に重大な改訂があった場合、試験責任医師または試験分担医師は試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師または試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書（同意撤回書）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。

また、20 歳未満の患者が被験者となる場合は、被験者本人およびその代諾者からの同意取得を取る必要がある。

## 7. 登録

### 7.1 倫理審査委員会の承認

試験責任医師は、当該試験を実施するに前に、所属施設の倫理審査委員会に申請し承認を得る。

### 7.2 登録の手順

施設登録および症例登録は、TRI データセンター（以下データセンター）における中央登録制とする。データセンターは、財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センターにおく。

施設登録および症例登録は以下の手順で行なう。

#### 7.2.1. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、当該の施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、「付録 5. 施設登録依頼書」に必要事項を記入の上データセンターに FAX 等で送付する。
- 2) データセンターは施設登録を行い、施設登録完了連絡書を試験責任医師に送付する。

#### 7.2.2 臨床試験登録

- 1) データセンターは、臨床試験登録に関して了承が得られた施設について臨床試験登録の手続きを行う。

#### 7.2.3. 症例登録

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は、患者本人から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査を実施する。
- 2) 試験責任医師または試験分担医師は適格性判定を確認するために、データセンターに症例登録票を FAX する。
- 3) データセンターは受領した症例登録票より適格性を判断し、試験責任医師または試験分担医師に判定結果を記した症例登録確認書を FAX する。
- 4) 試験責任医師または試験分担医師は登録票と症例登録確認書を必ずカルテ等に共に保管する。
- 5) 各施設で「付録 7. 匿名化番号対照表」を作成し、症例の取り違えがないようにするとともに、各施設の試験責任医師もしくはそれに代わる者が、適切に匿名化番号対照表の保管・管理を行う。
- 6) データセンターは担当医師へ症例報告書（記入用）を送付する。

#### TRI データセンター

財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1 丁目 5-4

施設登録についてのお問い合わせ

TEL: 078-303-9116 FAX: 078-303-9117



endothelial growth factor)抗体等の保存的治療を行い、それでも症候性となる場合は壊死巣除去手術も考慮する。

① 照射時間は以下のように定める。

正常脳および皮膚の最大吸収線量がともに 13Gy-Eq を超過しない照射時間を採用する。

BNCT2 週前後より一日 2Gy で通常の X 線照射放射線治療を 24Gy 追加する。

● B-10 濃度：照射時の腫瘍内の推定ホウ素-10 濃度は 50ppm 以上を目標とする。

濃度の推定：血中濃度を即発ガンマ線分析もしくは誘導結合プラズマ (ICP:Inductively Coupled Plasma) 法によって測定し、それに基づいて推定する。

各組織と血中のホウ素濃度比は以下の表の値を適応する。

ホウ素濃度の組織/血液比

Compound	Tumor	Brain	Skin	Blood
BPA	β	1.0	1.2	1.0
BSH	1.0	0	1.0	1.0

術前には可能な限り、F-BPA-PET を施行する。ここでは術前の F-BPA-PET による L/N 比を持って計算するが、PET が使用できない場合は今までの経験値 3.5 をもって代用する。

● 物理線量計算：(ホウ素線量+熱中性子線量) + 熱外・速中性子線量+ガンマ線量

$$(\text{ホウ素線量} + \text{熱中性子線量}) (\text{Gy}) = (6.78 \times N(2\%) + 7.43 \times B(\text{ppm})) \times f \times 10^{-14}$$

f：熱中性子フルエンス

熱中性子フルエンスの測定は金の放射化量で行う。

測定個所は皮膚表面とする。

● 生物線量計算：線量表示は物理線量に生物効果 (RBE: relative biological effectiveness あるいは CBE: compound biological effectiveness) を加味した Gy-Eq とする。

RBE と CBE は以下の表の値を用いる。

RBE or CBE factor 値

放射線	Tumor	Brain	Skin
熱中性子	3.0(2.5)	3.0(2.5)	3.0(2.5)
熱外・速中性子	3.0(2.5)	3.0(2.5)	3.0(2.5)
$^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ : BPA	3.8	1.35	2.5
BSH	2.5	0.37	0.8
ガンマ線	1.0	1.0	1.0



(2.5)は JRR4 の場合に適用する

- ② BNCT 時の照射野、頭部固定、ビーム方向は以下のように定める。
- 照射野は直径 12-14cm の円形照射野を用いる。
  - 腫瘍深度に応じて頭皮に直径 6-7cm の LiF 板を固定し、照射野の中央を遮蔽する。
  - 照射時の体位や必要な照射時間に応じて全身麻酔を行う。
  - 照射中性子ビームの方向は腫瘍に対して原則一方向とする。
  - 最適なビーム方向の決定は、患者の頭部 X 線 CT 画像に基づいて治療計画システム (SERA: Simulation Environment for Radiotherapy Applications あるいは JCDS: Jaeri Computational Dosimetry System) にて行う。このシステムを用いると標的の最大深度が最小となる最適ビーム方向を決定できる。さらに、中性子照射時の照射野内の 3 次元吸収線量分布をシミュレーションできる。ここで用いる SERA の計算ソフトは米国アイダホ国立技術研究所より供与されたものであり、BNL の臨床トライアルで既に用いられたものである。また、JCDS は旧日本原子力研究所・東海研究所において独自に開発され、使用中のものである。

### 3) 放射線治療

BNCT 後に X 線の外照射を 2Gy x 12 回施行する。但し土曜日、日曜日、休日は照射を中止する。

24Gy の X 線追加照射は BNCT 後 2 週間前後に開始する。

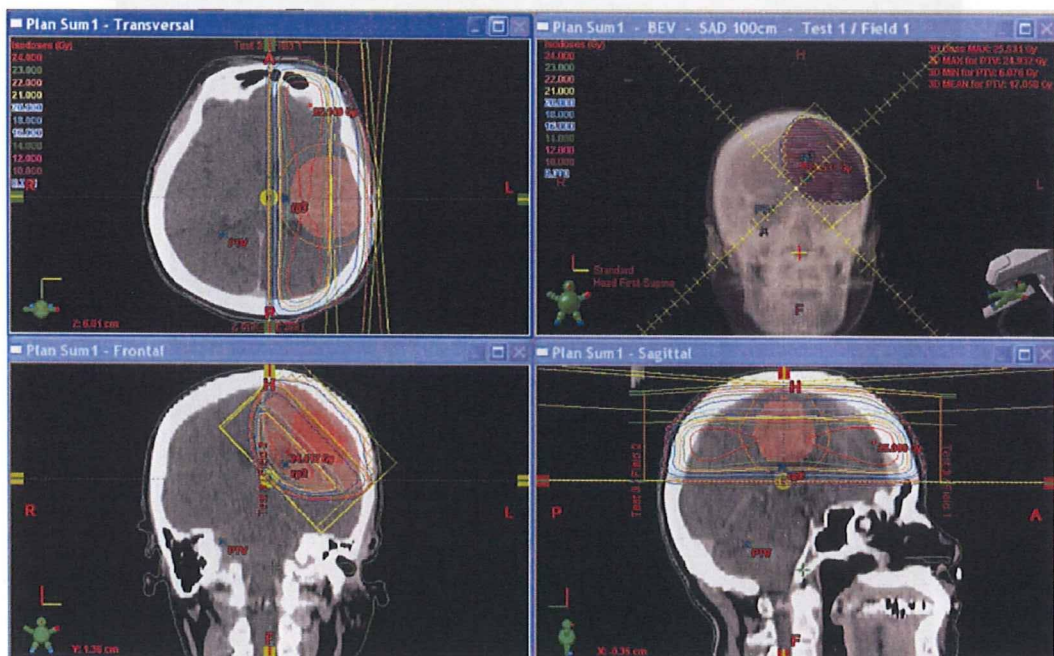
腫瘍の再発は腫瘍底部からが多く、放射線壊死の発生は脳表からが多いことを考慮し、追加する 24Gy を 3 層に分けて、脳表より、8, 16, 24Gy の gradient をかける。すなわち、照射はコプラナーにて行い、BNCT の中性子照射方向に可能な限り直交する対向 2 門照射とする。また、GTV (術前の造影 MR I における造影陽性病巣) + 2.0cm を臨床標的体積 (CTV: clinical target volume) として設定し、脳表より、CTV 最深部までを 3 層に分けた上 multi-leaf collimator を使用して、上記線量を half-field technique を用いて照射する。

但し、BNCT 前の手術により造影域が全摘出された場合は、摘出腔プラス 2.5 cm を CTV として設定する。また、CTV 最深部の正常脳 peak dose が 8.7 Gy-Eq を超える場合は XRT boost dose を減じ、total dose (分割換算、換算係数を 3 とする) として、50 Gy を超えないように XRT 総線量を計算し、その 1/3 ずつの gradient を与えるものとする。

治療計画の手順、条件は以下とする。

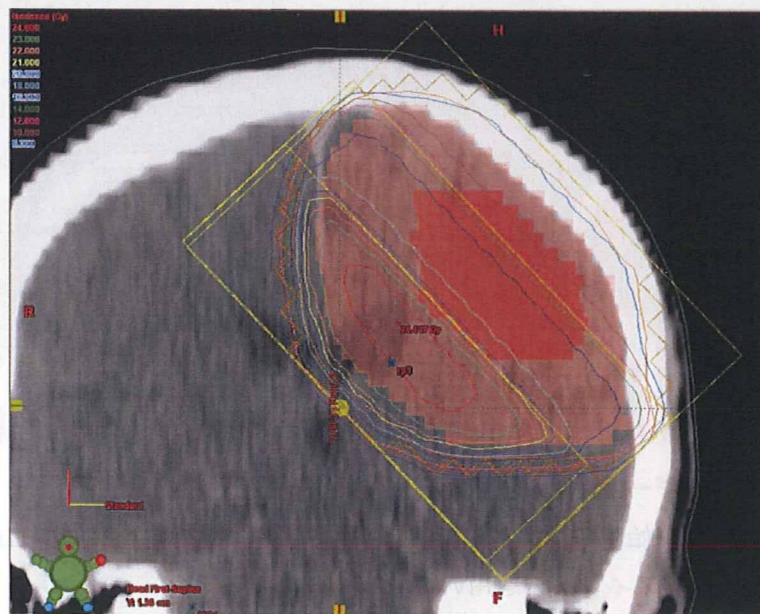
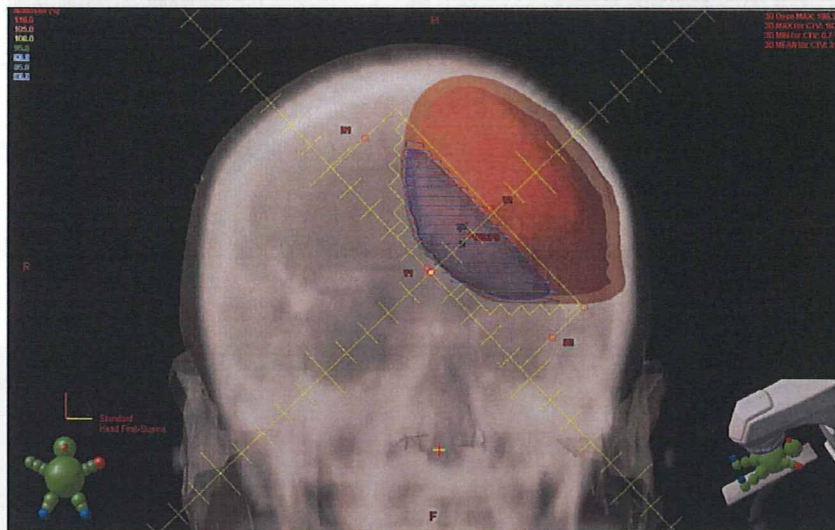
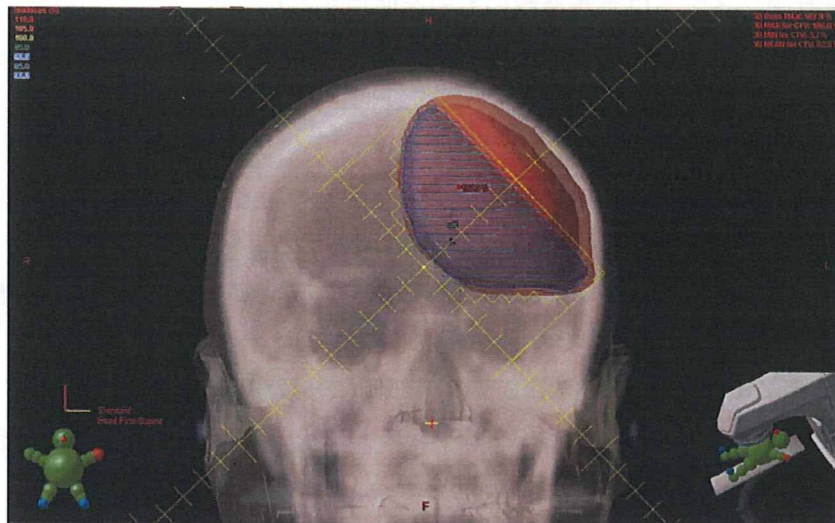
1. 頭部はシェルにて固定する。
2. 治療計画用 CT 撮影 (可能な限り造影 CT 検査を施行)。  
(スライス厚は当該施設における基準に従う)

3. 造影 MRI 画像を参考にしつつ、GTV を入力。  
(治療計画システムは当該施設のものを使用する)
4. GTV+2.0cm を CTV として設定する (全方向+2.0cm であるが、頭蓋骨側は、骨厚の中間までとする)。
5. 照射では CTV+0.5cm を PTV とする。
6. 照射 X 線ビームの方向は、照射をコプラナーで行う条件の下、可能な限り中性子照射野の中心軸に直交する方向の対向 2 門とする。
7. リスク臓器であるレンズは照射野外とする (ビーム方向での調整あるいは multi-leaf collimator での照射野整形による)。
8. half-field 照射野の内側が CTV の深部側に一致するように設定する。
9. multi-leaf collimator を用いビームズ・アイ・ビューで照射野を整形する。
10. iso-center は field の内側が頭部を通る Line の中点とする。
11. 線量評価のための Reference-point は、half-field 照射野の内側面が PTV と接する点 (通常は一点) を通る half-field 照射野の内側面に垂直な線上で、その点から脳表へ向かって 1.5cm の点とする。
12. 深部線量層の厚さは 3.0cm 以上とする (3.0cm 未満では線量計算の精度が保証できない)。
13. 照射層厚の総計が 9.0cm 未満の場合は、深部層厚を 3.0cm とし、中部層厚と浅部層厚が等しくなるように分割する。

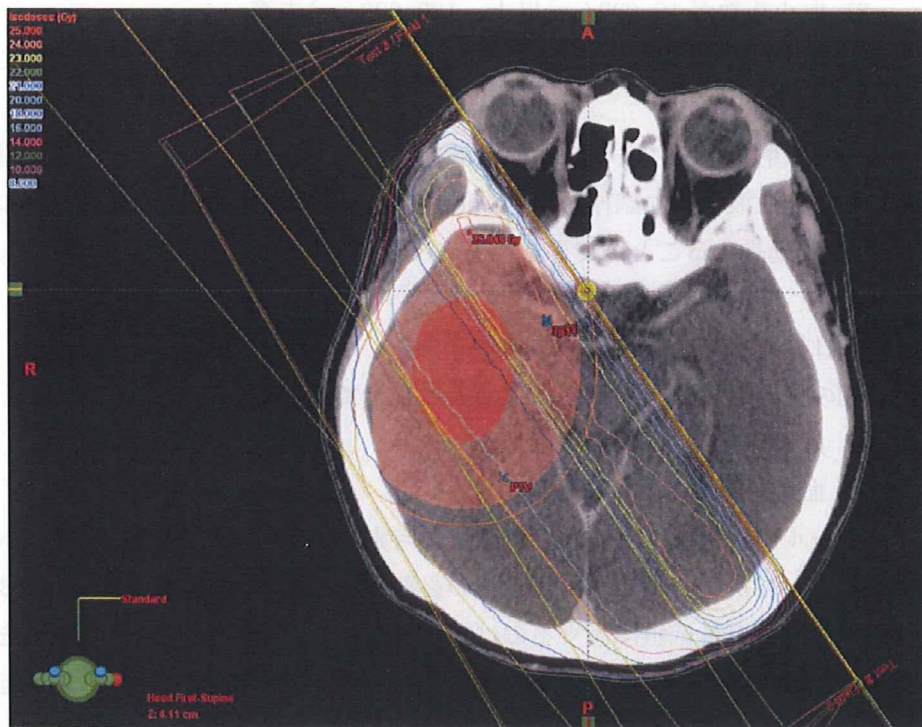
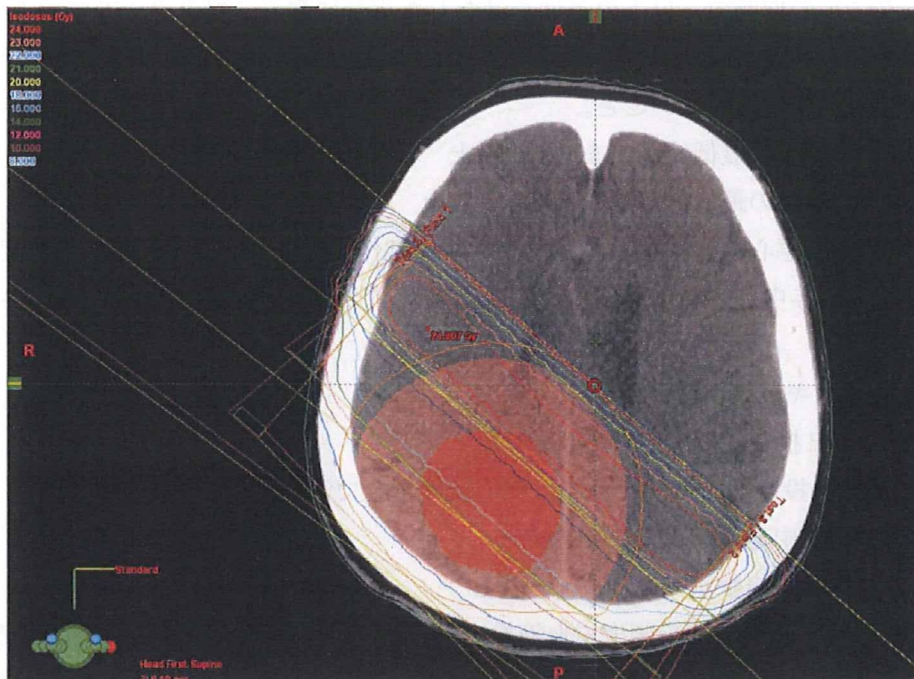


14. X 線のエネルギーは 10MV を用いる。
15. 最大照射野 (開始時の照射野) での照射時に最高線量点が 2Gy の 110%を超える場合は、ウェッジフィルターを用いて分布を調整する

以下、シミュレーションを例示する。例では、 $CTV=GTV+2.0\text{cm}$ 、 $CTV+0.5\text{cm}=PTV$  で計画。







#### 4) TMZ の併用投与

BNCT 後 2 日目より TMZ を併用する。

- ① XRT 終了までは 75mg/m<sup>2</sup> の TMZ 連日投与とする。
- ② XRT 終了後は TMZ 150-200mg/m<sup>2</sup> 5 日間投与 23 日間休薬を 1 コースとして、