

## 1. 目的

有効な治療手段の無い進行悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma = MPM) を対象として、ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT) の安全性および臨床効果を評価する。主要評価項目は有害事象の発現と重症度、副次評価項目は全生存期間(overall survival, OS)、無増悪生存期間(progression-free survival, PFS)、疼痛の重症度および腫瘍縮小効果(tumor response)とする。

## 2. 背景と根拠

本研究計画で MPM に対する有効性を検索する中性子捕捉療法の概念は、Chadwick による中性子発見 (1932 年) から間のない 1936 年に米国人物理学者 Locher によって最初に提唱された。中性子の中でもエネルギーが 0.5eV 以下で、平均が 0.025eV の熱中性子はエネルギーが 10keV 以上の速中性子と異なり原子核に捕獲され易く、捕獲されると原子核の分裂を誘発する。人体構成元素では  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  の中性子捕獲断面積が 1.81 barn ( $10^{-24}\text{cm}^2$ ) で最も大きく、陽子が放出される。硼素(Boron, B)の安定同位体である  $^{10}\text{B}$  (天然存在比: 19.9%) は、中性子捕獲断面積が 3595 barn と  $^{14}\text{N}$  の約 2000 倍も大きく、中性子を捕獲した  $^{10}\text{B}$  原子核はヘリウム原子核 ( $\alpha$  粒子) と反跳リチウム原子核に直ちに分裂する。加えて、これらの粒子の飛程は一般的な細胞の直径よりも小さく、各々  $9\mu\text{m}$  と  $4\mu\text{m}$  を走り停止するので反応が生じた細胞にのみエネルギーを付与し細胞を破壊する。 $^{10}\text{B}$  原子核との反応による二つの粒子の平均 LET は各々  $163\text{keV}/\mu\text{m}$ 、 $210\text{keV}/\mu\text{m}$  と非常に高く、放射線医学総合研究所で臨床使用中の炭素イオン線の LET を遙かに凌ぐ。高 LET (linear energy transfer) 放射線であるので殺細胞効果も極めて大きい。ちなみに生物学的効果比 (RBE) は先述の炭素イオン線の約 2 倍である。更に酸素増感比は 1.0 となり、その殺細胞効果は酸素圧の影響を受けないので腫瘍内の低酸素がん細胞の破壊にも効果的である。高 LET 放射線であるので亜致死障害 (sublethal damage; SLD) の大きい腫瘍細胞や休止期にあって潜在性致死障害 (potentially lethal damage; PLD) が大きな腫瘍細胞にも効果が大きい。但、 $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  反応の陽子の平均 LET も  $54.6\text{keV}/\mu\text{m}$  で高 LET 放射線である。生体組織では単位体積に含まれる窒素の原子数は非常に多い。従って、両反応の確率と原子数を勘案すると、 $^{10}\text{B}$  が 15ppm を超える濃度で選択的に集積すればほぼ癌細胞選択的な殺細胞効果が生まれることになる。従って、マクロの病巣は勿論のこと顕微鏡レベルの散在性病巣をも周囲の正常細胞に有意な損傷を与えることなく破壊できる。

BNCT は、1951 年から米国ブルックヘブン国立研究所 (BNL) において悪性神経膠腫を対象として最初の臨床試験研究が行われた。その結果を報告した 1954 年の論文は期待を裏切るものであったが、その最大の理由は用いたホウ素化合物の腫瘍集積の選択性が悪かった点にあった。その後、米国での臨床試験研究は中断され、ホウ素化合物に開発に大きな努力が払われた。一方、我が国では米国の試験にも参加し帰国後も研究を継続していた帝京大学の畠中らが、1968 年に非常に低毒性であり腫瘍に選択性良く浸透・滞留する結果、腫瘍と正常脳組織間で大きな濃度差を生むホウ素イオンクラスター (BSH: mercaptoundecahydrododecaborate) を用いて脳腫瘍の BNCT を実施した。悪性神経膠腫と並んで X 線低感受性腫瘍の代表である悪性黒色腫に対する

BNCT の研究を進めていた神戸大学の三島等は、1987 年にアミノ酸誘導体である BPA を用いて悪性黒色腫の BNCT を実施し、成功させた。BPA は開発当初は黒色腫に特異的なホウ素化合物と見なされていたが、現在では必須アミノ酸であるフェニルアラニンの類縁体であるため増殖の盛んながん細胞に可成り普遍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。主任研究者の小野と今堀(当時、京都府立医大)らの共同研究によって BPA を用いた悪性神経膠腫の世界最初の BNCT が 1994 年に京大原子炉を使って施行された。その後、BPA を用いた BNCT は 2001 年に再発頭頸部癌へも応用を拡大し臨床試験研究が行われている。ちなみに、再発頭頸部癌への応用も世界初の試みであった。1968 年に脳腫瘍の BNCT に初めて使用された BSH は、その後、多発病巣を有する肝臓癌の BNCT にも主・副主任研究者の小野、鈴木らによって世界で初めて使われている。

我が国における MPM は、2005 年 6 月に、毒性の強いクロシドライトを使っていた工場で働いていたかあるいはしばしば工場を訪れていた人達の中の 40 名以上が MPM で死亡したことを某機械メーカーが明らかにして以来、世の関心を呼んでいる。第二次大戦後、1990 年までに毎年 25~35 万トンのアスベストが使われ、そのために今後 40 年間に 10 万人が死亡すると予測されている。欧州や米国でも事情は同じである。更に発展途上国ではアスベストの工業利用の増加とお粗末な規制の為、非常な増加が懸念されている。MPM の予後は悲惨で、発病からの生存期間の中央値は 9-12 ヶ月である。治療として、手術と放射線治療、抗がん化学療法併用療法が有望であるとの報告もあるが、MPM には進行例や高齢者が多いことなどから患側肺の全摘のような積極的な手術が可能な症例は極限られている。免疫療法や遺伝子治療の様な研究的治療も試みられているが、期待が持てる結果は報告されていない。

MPM は胸膜全体に拡がることから、効果的な治療のためには患側肺全体を照射する必要があるが、3次元の腫瘍形状が複雑で正常肺に対する線量を安全な耐容線量以下に抑えつつ十分に効果的な線量を腫瘍に照射することは近年の高精度放射線治療技術をもってしても難しい。我々はこうした状況を打開するために、BNCT の応用を考えた。治療に抵抗して進行した MPM 患者で、ホウ素化合物が腫瘍に良く集積することを  $^{18}\text{F}$ -BPA PET で確認出来た症例に対して 2005 年に BNCT を実施した。非常に進行した症例で予後は 2~3 ヶ月と予想されていたが、その効果は劇的で、激しい胸部痛が数日で消失し、腫瘍の縮退とその持続も 6 ヶ月以上に亘って認められた。進行期の MPM であったため、救命は出来なかったが BNCT 前の予想を遙かに超えて、BNCT 後 10 ヶ月生存した。正常の肺には有害事象らしきものを認めなかった。この経験に基づき、進行 MPM に対する有効な治療法を開発する為に、 $^{18}\text{F}$  で標識したホウ素化合物 (p-Boronophenylalanine = BPA) の集積が PET で確認できた症例に対し BNCT を実施し、安全性(正常肺の有害事象の有無と程度)と効果(全生存期間、無増悪生存期間、疼痛の重症度、腫瘍縮小効果)を検索する臨床試験研究を計画した。

### 3. ホウ素中性子捕捉療法情報および薬物情報

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

近年の IMRT 等の高精度 X 線外照射療法、さらには陽子線や炭素イオン線と言った荷電粒子線

治療の進歩は著しく、腫瘍周囲の正常組織の被曝線量を有意に低減しつつ腫瘍には従来以上の線量を安全に照射することが可能になっている。しかし、こうした照射技術はある程度の腫瘍選択性を有しているとは言うものの、あくまで画像で把握する腫瘍と周辺正常組織を区別する選択性であって、真の意味での腫瘍選択的照射でも無ければ、ピンポイント照射でも無い。従って、高線量域の中では腫瘍細胞も正常細胞も等しい線量を受ける。こうした本質的限界は、悪性神経膠腫の様な浸潤の範囲が広く、治癒を得るためには臓器全体を照射する必要もある腫瘍の治療ではその限界を露呈する。また、そこまで行かずとも、腫瘍が複雑な形状で臓器の全体あるいは大半に及ぶ場合、事情は同様であって適応とは成り難い。背景と根拠で述べた如く、MPM はこの事情に該当する腫瘍であり、BNCT がその適応に合理性を有する腫瘍である。細胞選択的照射が可能かどうかはホウ素化合物の集積の選択性の程度によって左右されるので、本研究では事前の<sup>18</sup>F-BPA を用いた PET 検査により、ホウ素化合物 BPA の集積比を把握した上で、適応を決める。このホウ素化合物の取り込み情報と治療計画用に撮影した CT での三次元形状情報に基づいて治療計画、線量分布のシミュレーションを行う。中性子の深達性も問題となるが、幸い、肺は含気臓器であるので、空気によって中性子の減衰が大幅に緩和される点も有利に働き、深部線量を比較的高く保つことが出来る。

中性子源としては加速器（サイクロトロン）が開発途上であるので、現状で最も安定したソースである 5MW の研究用京都大学原子炉（京大炉：KUR）を使用する。その中性子強度は取り出し口の表面で、略、 $1 \times 10^9 \text{n(熱外中性子) / cm}^2 \text{sec}$  であるので、一照射は 60 分以内に終了できる。

### 3.2. 試験薬：パラボロノフェニールアラニン (p-boronophenylalanine = BPA)

本化合物は 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 で製造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。

<sup>10</sup>B 濃度=96%以上 エンドトキシン=0.04EU/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、体重 X kg と想定して提示する。

BPA	0.5 X g
Fructose	1.11 X g
H <sub>2</sub> O	15 X ml
1N NaOH	2.77 X 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 0.4 X ml、8.4%メイロンを 2.09 X 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。

#### 4. 診断基準と病期・病型分類

##### 4.1. 組織型

生検等によって病理学的に確認する。生検の方法は問わない。

- ・上皮型 epithelial
- ・肉腫型 sarcomatous
- ・二相型（混合型） biphasic (mixed)
- ・その他

##### 4.2. 病期分類

IMIG(International Mesothelioma Interest Group) 分類系に従う。

##### 【ステージ(病期)分類(IMIG分類)]

	N0	N1	N2	N3
T1a	1a期		3期	4期
T1b	1b期		3期	4期
T2	2期		3期	4期
T3		3期		4期
T4			4期	
M1			4期	

## [悪性胸膜中皮腫のTNM分類]

## T因子

T1: 臓側胸膜腫瘍の有無により亜分類する

T1a: 同側壁側胸膜に腫瘍が限局し、臓側胸膜に腫瘍を認めないもの

T1b: 同側壁側胸膜に腫瘍があり、臓側胸膜にも散布性腫瘍を認めるもの

T2: 同側胸膜(壁側および臓側)に腫瘍があり、以下の何れかが認められるもの

- 横隔膜筋層浸潤
- 臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展(葉間胸膜を含む)
- 胸膜直下肺実質浸潤

T3: 切除可能な局所進行状態で、全ての同側胸膜に腫瘍が進展し以下の何れかが認められるもの

- 胸内筋膜浸潤
- 縦隔脂肪織浸潤
- 切除可能な胸壁軟部組織の孤在性進展腫瘍巣
- 非貫通性心膜浸潤

T4: 切除不能の局所進行状態で、全ての同側胸膜に腫瘍が進展し以下の何れかが認められるもの

- びまん性胸壁浸潤または多発性胸壁腫瘍巣(肋骨破壊の有無は問わない)
- 経横隔膜的腹腔浸潤
- 対側胸膜への直接浸潤
- 縦隔臓器浸潤
- 脊椎浸潤
- 心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤(心嚢液の有無は問わない)

## N因子

NX: 所属リンパ節が判定できない

N0: 所属リンパ節に転移がない

N1: 同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移

N2: 気管分岐部、同側縦隔、または同側内胸リンパ節転移

N3: 対側縦隔、対側内胸リンパ節、同側または対側鎖骨上リンパ節転移

## M因子

MX: 遠隔転移が判定できない

M0: 遠隔転移がない

M1: 遠隔転移がある

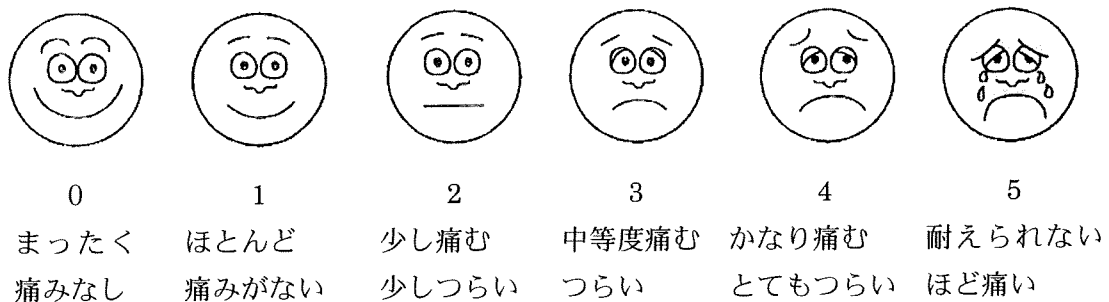
## 4.3. Karnofsky performance scale

KPS	評 価
100 %	正常、臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが、正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず、適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

## 4.4. New York Heart Association (NYHA)の心機能分類

Grade	評 価
I	心疾患を有するがそのために身体活動が制限されることのない患者。通常身体活動では疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状はきたさない
II	心疾患をゆうしそのために身体活動が軽度から中等度制限される患者。安静時は無症状である。通常身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状をきたす。
III	心疾患を有しそのために身体活動が高度に制限される患者。安静時は無症状であるが、通常身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状をきたす。
IV	心疾患を有しそのために非常に軽度の身体活動でも愁訴をきたす患者。安静時においても心不全あるいは狭心症状を示すことがある。少しの身体活動でも愁訴を増加する。

## 4.5. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale



## 4.6. Rest pain scale

- 4 : severe pain unresolved with NSAIDs
- 3 : moderate pain NSAIDs necessary
- 2 : slight pain NSAIDs unnecessary
- 1 : very slight pain
- 0 : completely resolved

## 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) 病理組織学的に悪性胸膜中皮腫の診断が得られている。
- 2) 手術不能であって、ペメドレキシド (PEM) または PEM+シスプラチン併用化学療法に対して抵抗性となっているか、医学的理由によって併用化学療法が施行できない。
- 3) 同意取得前 28 日以内の CT、MRI 検査などによって、病巣が一側の胸部あるいは患側横隔膜への進展に限られている患者。気管分岐部リンパ節転移陽性例は除かれるが、脊椎における対側までの浸潤は含まれる。
- 4)  $^{18}\text{F}$ -BPA PET における  $^{18}\text{F}$ -BPA の腫瘍：正常肺の集積比が 7.0 より大きい。
- 5) 同意取得時年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 6) Karnofsky Performance Scale (KPS) が 60%以上である。
- 7) 手術後かつ同意取得前 28 日以内の臨床検査において以下の条件を満たし、主要臓器の機能が保持されている。

白血球数	3,000 / $\mu\text{L}$ 以上
ヘモグロビン	8.0g/dL 以上 (同意取得前 28 日以内までに輸血を行っていないこと)
血小板数	100,000 / $\mu\text{L}$ 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

- 8) 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。

## 5.2. 除外規準

- 1) 照射野が心臓にかかる
- 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。
- 3) フェニールケトン尿症である。
- 4) NYHA 心機能分類で grade III または IV である。

- 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される。

## 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。その同意撤回書の写しを被験者に交付し、原本はカルテに添付して当該医療機関にて保管する。

## 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前に倫理審査委員会へ申請し承認を得る。

### 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 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 FAX で送付する。

#### 7.2.2. 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

住所：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-4

財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

施設登録に関する問い合わせ： TEL：078-303-9116

症例登録、症例報告書記入に関する問い合わせ： TEL：078-303-9115

FAX：078-303-9117 e-mail：TRIMESO1006@tri-kobe.org

平日：9：00～17：00

### 7.3. 次症例登録の判断

第 1 症例から第 3 症例については、安全性を十分確認した後、次症例の登録を可とする。

#### ▶ 第 1 症例

BNCT 照射後 4 週間経過観察し、「8.1 有害事象の定義」で規定する重篤な有害事象が発現していないことを確認する。重篤な有害事象が発現した場合は、独立モニタリング委員会にて次症例登録の可否について審議する。

#### ▶ 第 2 症例及び第 3 症例

BNCT 照射後 48 時間経過観察し、「8.1 有害事象の定義」で規定する重篤な有害事象が発現していないことを確認する。重篤な有害事象が発現した場合は、独立モニタリング委員会にて次症例登録の可否について審議する。

## 8. 治療計画

### 8.1. プロトコル治療

登録後 28 日以内に BNCT を実施する。

以下に中性子照射前処置から記載する。

照射 2 時間前から BPA 500mg/kg の静脈内投与を行う。投与速度は 200mg/kg/hr、2 時間終了時より KUR にて熱外中性子の照射を開始し、照射中は 100mg/kg/hr で持続投与を行う

## ① 照射時間は以下のように定める。

- 照射時間は正常肺に対する D05 が 5Gy-Eq に達する時間とする。  
D05 は線量・体積ヒストグラムにおいて患側肺の体積の 5% に対応する線量である。Gy-Eq は下記の式で求めた物理線量を生物効果が等しい光子線量に換算・表示したものであり、換算の係数については後述する。
- 物理線量の計算は以下の式に従う  
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  
(ホウ素線量+熱中性子線量) (Gy)=(6.78xN(2%)+7.43xB(ppm))x $f$ x10<sup>-14</sup>  
 $f$ : 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。  
測定箇所は皮膚表面とする。この測定値とシミュレーションで得た中性子分布から肺の任意の箇所の中性子フルエンスを推定する。  
2% は肺の窒素重量%、B(ppm) は血中のホウ素濃度である。
- 血中ホウ素濃度の測定は即発ガンマ線分析によって行う。
- 肺の物理線量を生物効果が等しい光子線量に換算する係数 (RBE あるいは CBE)

RBE と CBE ファクターは以下の表の値を用いる。

放射線	肺
熱中性子	3.0
熱外・速中性子	3.0
$^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ : BPA	2.3
ガンマ線	1.0

## ②BNCT 時の照射野、ビーム方向は以下のように定める。

- 照射野は直径 20 あるいは 25cm の円形照射野を用いる。
- 照射は原則、前後に対向する 2 方向とする。
- 照射時の患者体位は、側臥位あるいは座位とする。
- 治療計画は計画システム (SERA) にて行う。このシステムを用いると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。

## 8.2. プロトコル治療中止規準

下記事項が認められた場合には、プロトコル治療を中止し、中止日及び中止理由を症例報告書に記載する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 原病の増悪が認められた場合
- 3) 被験者が死亡した場合
- 4) 登録後、不適格症例であることが判明した場合

5) その他、担当医師が BNCT 照射中止を必要と判断した場合

### 8.3. プロトコル治療中止症例の取り扱い

プロトコル治療中止症例については、以下に該当する症例を除き追跡調査を行う。転院等で試験実施計画書に規定する観察ができない場合でも可能な限り転院先からの転帰情報を入手し、入手方法と入手年月日をカルテ等医療記録に記載する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 登録後、不適格症例であることが判明した場合

### 8.4. 併用療法

#### 8.4.1. 許容される治療

BNCT に伴う有害事象に対する治療

#### 8.4.2. 併用禁止治療

増悪が確認されるまでは、抗腫瘍治療は禁止する。但し、除痛などの対症療法はその限りではない。

### 8.5. 後治療

増悪後の治療に関しては、試験責任医師または試験分担医師の裁量に委ねる。(増悪評価確定後の治療は制限しない。) その際、後治療の内容は症例報告書に記載する。

## 9. 有害事象の評価・報告

### 9.1. 有害事象の定義

有害事象 (AE: Adverse Event) とは、プロトコル治療を受けた被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしもプロトコル治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、プロトコル治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のことであり、プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5 に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

## 9.2. 有害事象の評価と報告

### 9.2.1. 有害事象の報告

プロトコル治療中、またはプロトコル治療終了後（○日 or ○週間以内）に観察された有害事象は、10.2. 観察・検査・報告スケジュールで定めたスケジュールに基づき評価する。観察された有害事象は、NCI - Common Terminology Criteria for Adverse Events（付録 3 NCI-CTC AE Ver3.0 日本語版）に基づいて重症度を grade 付けする。

### 9.2.2. 予期される有害事象

ホウ素中性子捕捉療法の有害事象

#### 1) 造血器障害

- 白血球数減少症
- 好中球減少症
- リンパ球数減少症
- 貧血
- 血小板数減少症
- 汎血球減少症

#### 2) 消化器障害

- 悪心、嘔吐
- 食欲不振

#### 3) 呼吸器障害

- 咳嗽
- 呼吸困難
- 肺炎

#### 4) 肝臓障害

- トランスアミナーゼ上昇

#### 5) 腎・泌尿器科障害

- 乏尿、無尿
- 尿混濁

#### 6) 皮膚障害

- 皮膚炎
- 皮膚乾燥
- 紅斑
- そう痒

#### 7) その他の障害

- 疲労
- 発熱
- 悪寒

### 9.2.3. 緊急報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「9.1 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、プロトコル治療中またはプロトコル治療終了後（○日 or ○週間以内）に発生したものとする。但し、明らかな原病死は該当しない。

### 9.2.4. 報告手順

各施設の試験責任医師または試験分担医師は、一次報告（72 時間以内）、二次報告（7 日以内）、詳細調査報告、最終報告を行う。手順の詳細については、「付録 X 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照。

なお、各施設の医療機関長への報告や厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告はそれぞれの医療機関の規約に従って各施設の試験責任医師の責任において適切に行なうこと。

### 9.2.5. 対応手順

主任研究者、研究事務局および独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価・勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、「付録 X 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照。

### 9.2.6. 新たな安全性情報の伝達について

緊急伝達が必要な新たな安全性情報等を伝達する場合、主任研究者（研究事務局）は速やかに試験責任医師および連絡担当医師に報告する。

#### 緊急時の連絡先

京都大学原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター 小野 公二  
〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目1010番地  
TEL：072-451-2475 FAX：072-451-2627

## 10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

### 10.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報

#### 10.1.1. 登録前(適格性の確認)

##### 1) 患者背景情報

- ① 文書同意取得日、生年月日、性別、
- ② 原発巣部位、組織型（上皮型／二相型（混合型）／肉腫型／その他）、TNM 分類、Stage、前治療歴、アスベスト曝露歴、喫煙歴、
- ③ 身体所見 : 身長、体重、KPS、NYHA 分類
- ④ 生理学的検査 : 脈拍、血圧（収縮期、拡張期）

- ⑤ 血液検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ⑥ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、血清クレアチニン、CRP
- ⑦ 画像検査 : 胸部 CT または胸部 MRI、<sup>18</sup>F-BPA PET スキャン、胸水の有無
- ⑧ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale

#### 10.1.2. ホウ素中性子捕捉療法実施時 (BNCT 実施時)

- ① ホウ素中性子捕捉療法 : 照射日、総照射線量、総照射回数
- ② 身体所見 : PS (KPS)、NYHA 分類
- ③ 血液検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、血清クレアチニン、CRP
- ⑤ 有害事象 : CTCAE v3.0 (最悪 grade)
- ⑥ 画像検査 : 胸部 CT または MRI、胸水の有無
- ⑦ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale
- ⑧ ホウ素中性子捕捉療法の中止の有無 (「有」の場合、詳細は中止時報告書に記載)

#### 10.1.3. ホウ素中性子捕捉療法後 (BNCT 後)

ホウ素中性子捕捉療法後 4 週、8 週、16 週、24 週、32 週、40 週、50 週に以下の項目を調査する。

- ① 身体所見 : PS (KPS)、NYHA 分類
- ② 血液検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、血清クレアチニン、CRP
- ④ 有害事象 : CTCAE v3.0 (最悪 grade)
- ⑤ 画像検査 : 胸部 CT または MRI、胸水の有無
- ⑥ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale
- ⑦ 転帰調査 (BNCT 後 24 週、50 週のみ)
  - 1. 増悪の有無、増悪確定の根拠となった検査日または臨床的判断日、確認方法
  - 2. 転帰  
生存 (最終生存確認日)  
死亡 (死亡日)、死因 (原病死、他病死)
  - 3. PD 後の後治療 (手術、化学療法、放射線療法、分子標的薬、その他)

#### 10.2. 観察・検査・報告スケジュール

評価項目	登録前	BNCT 実施時 ～ 4 週	BNCT 後					BNCT 後の 観察 終了 時 50 週	一 斉 追 跡 調 査 ※ 1
			8 週	16 週	24 週	32 週	40 週		
患者背景情報	○								
身体所見	○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床検査	生理学的検査	○							
	血液検査(血算)	○	○	○	○	○	○	○	
	生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	
画像検査	胸部 CT※2	●	●	●	●	●	●	●	●
	18F-BPA PET	○							
有害事象： CTCAE v3.0		●	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍効果判定 (RECIST)		●	●	●	●	●	●	●	●
転帰					●			●	●
CRF 提出時期		○			○			○	○

## 11. 目標症例数と試験期間

### 11.1. 目標症例数

25 例

### 11.2. 試験期間

症例登録期間：2 年間（2010 年 XX 月 XX 日～2012 年 XX 月 XX 日）

追跡終了日：最終症例登録日から 1 年後

## 12. エンドポイントの定義

### 12.1. 主要評価項目

有害事象の発現の有無と重症度

有害事象評価は CTCAE v3.0 に準じる（付録 3. NCI-CTC AE Ver3.0 日本語版）。

### 12.2. 副次評価項目

全生存期間(Overall survival)

BNCT 実施日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では、最終生存確認日をもって中途打ち切りとする。追跡不能例では、追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって中途打ち切りとする。

無増悪生存期間（PFS：Progression-free survival）

BNCT 実施日を起算日とし、増悪またはあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。

- ・「増悪 progression」は、画像上の PD、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。追跡調査期間終了までに増悪又は死亡に至らなかった場合は、病変の最終観察日までの日数とする。

#### 疼痛スケール

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale の改善

#### 腫瘍縮小効果 (tumor response)

腫瘍縮小効果の判定は、Modified RECIST Criteriaに基づいて下記の規準を設定し実施する。

##### 1) 測定可能病変・測定不能病変の定義

###### ➤ 測定可能病変(Measurable Lesion)

###### ○胸膜病変

横断像で測定した時の、胸壁もしくは縦隔面と垂直方向の最も厚い胸膜の厚さを指す。

- ・CTにて5mm以上の胸膜病変（厚さ5mm未満の病変は測定不能病変とする）

なお、胸膜病変の計測には、原則として5mm以下のスライス厚を用いることとする。

###### ○転移病変

- 1) 従来 of 検査法にて最長径が10mm以上の病変
- 2) CTまたはMRIにて最長径がスライス厚の2倍以上の病変

###### ➤ 測定不能病変(Non-measurable Lesion)

- 1) 上記測定可能病変の規準を満たさない病変
- 2) 真の測定不能病変

骨病変、髄膜病変、腹水、胸水・心嚢液、皮膚リンパ管炎・肺リンパ管炎、画像検査で確認されない腹部腫瘤、嚢胞性病変。

##### 2) 標的病変・非標的病変の定義

###### ➤ 標的病変(Target Lesion)

標的病変はすべての測定可能病変の中で以下の規準に基づく病変である。ベースラインにおいて測定・記録する。

###### ○胸膜病変

- 1) 横断像で1スライスあたり可能な限り2病変まで
- 2) 合計3スライス、可能な限り6病変まで
  - ・各スライスは10mm以上離す
- 3) 繰り返して正確に測定するのに適した病変
  - ・測定可能病変の中で最長径の大きい順に標的病変を選択するのではなく、目印となる



ような胸部の既存構造に関連させて選択できる測定可能病変を優先して標的病変を選択する。

- ・経過を通じて同じ場所および同じスライスレベルにて胸膜病変を測定する。

○転移病変

- 1) 全ての転移病変の代表として1臓器あたり4病変まで
- 2) 合計4病変まで
- 3) 繰り返して正確に測定するのに適した病変

➤ 非標的病変(Non- Target Lesion)

非標的病変は標的病変以外のすべての病変である。ベースラインにおいて記録する。

3) 腫瘍縮小効果の判定

➤ 標的病変の評価

- ・ CR(Complete Response)：完全奏効  
すべての標的病変の消失
- ・ PR(Partial Response)：部分奏効  
ベースライン長径和と比較して標的病変の最長径の和が30%以上減少
- ・ PD(Progressive Disease)：進行  
治療開始以降に記録された最小の最長径の和と比較して標的病変の最長径の和（ベースライン長径和を含む）が20%以上増加  
但し、最長径の和の絶対値が10mm以下であれば長径和が20%以上増大してもPDとしない
- ・ SD(Stable Disease)：安定  
PRに該当する腫瘍縮小や、PDに該当する腫瘍増大を認めない
- ・ NE(Not Evaluable)：評価不能  
何らかの理由で検査が行えない場合。またはCR, PR, PD, SDいずれとも判定できない場合。

$$\text{長径和の縮小率 (\%)} = \frac{(\text{ベースライン長径和} - \text{評価時の長径和})}{\text{ベースライン長径和}} \times 100$$

$$\text{長径和の増大率 (\%)} = \frac{(\text{評価時の長径和} - \text{治療開始後の最小の長径和})}{\text{治療開始後の最小の長径和}} \times 100$$

➤ 非標的病変の評価

- ・ CR(Complete Response)：完全奏効  
すべての非標的病変の消失
- ・ IR/SD(Incomplete Response/Stable Disease)：不完全奏効/安定  
1つ以上の非標的病変の残存

- ・ PD(Progressive disease)：進行  
既存の非標的病変の明らかな増大
- ・ NE(Not Evaluable)：評価不能  
何らかの理由で検査が行えない場合。またはCR, IR/SD, PDいずれとも判定できない場合

#### 4) 総合効果 (Overall Response)

総合効果(Overall Response)は標的病変・非標的病変の効果および新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って判定する。判定はスケジュールで定められた腫瘍縮小効果判定日に行う。

表 総合効果

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

※新病変の出現がなく、標的病変・非標的病変のいずれかがNEの場合は、総合効果はNEとする。

#### 5) 効果の確定 (Confirmation)

- ・ CR又はPR

最初にその総合効果の結果を満たした時点から4週間以降に行われる再評価によって、その基準を再び満たすことを確認する必要がある。

- ・ SD

試験開始後6週間を越えて、少なくとも一度はSD基準を満たしていなければならない。

#### 6) 最良総合効果 (Best Overall Response)

最良総合効果とは、治療開始から観察期間の終了または増悪・再発までに判定された最良の総合効果である。

総合効果(overall response)と確定(confirmation)の規準を組み合わせで行う。

総合効果はCR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」とする。

複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NEの順により良好なものに区分する。

- ・ CR(Complete Response)：完全奏効  
連続2回以上の総合効果CRが得られ、確定の規準を満たした場合。  
2回目の総合効果CRが確認され最良総合効果CRが確定した日を「最良総合効果CR確定日」とする。
- ・ PR(Partial Response)：部分奏効  
連続2回以上のPR以上の総合効果(PRまたはCR)が得られ、確定の規準を満たした場合。  
2回目の総合効果PRまたはCRが確認され最良総合効果PRが確定した日を「最良総合効果PR確定日」とする。
- ・ SD(Stable Disease)：安定  
最良総合効果CR, PRの何れにも該当せずに、総合効果SDが確定の規準を満たした場合
- ・ PD(Progressive disease)：進行  
最良総合効果CR, PR, SDの何れにも該当せずに、総合効果がPDとなった場合。または総合効果SDが確定の規準を満たさない場合
- ・ NE(Not Evaluable)：評価不能  
最良総合効果がCR, PR, PD, SDいずれとも判定できない場合。

### 13. 統計学的考察

#### 13.1. 目標症例数の設定根拠

#### 13.2. 解析対象集団

#### 13.3. 解析項目・方法

### 14. 症例報告書の記入と提出

#### 14.1. 様式と提出期限

症例報告書（以下、CRF）は、以下のような Visit からなる。各報告内容と提出期限は次の通りである。

分冊タイトル	提出期限
登録時	症例登録後 4 週間以内
BNCT 後 4 週時	BNCT 後 4 週時から 4 週間以内
BNCT 後 24 週時	BNCT 後 24 週時から 4 週間以内
BNCT 後 50 週時	BNCT 後 50 週時から 4 週間以内
中止時	中止後 4 週間以内

## 14.2. 紙症例報告書の記入方法

記入の際には以下の事項を遵守すること。

- 1) 記入および訂正は試験責任医師または試験分担医師が行う。
- 2) 記入時は「付録 7. 匿名化番号対照表」を参照し、カルテが当該被験者のものであることを確認する。
- 3) 記入方法に関して質問がある場合には、データセンターに問い合わせる。

## 14.3. 症例報告書内容の確認と問い合わせ

担当医師は、提出時期に合わせて対応する症例報告書に必要な内容を記入する。直接記入したものを原本とし、その原本を提出時期から 1 週間以内にデータセンターに郵送する。ただし、担当医師は、原本を TRI データセンターに郵送する前に、そのコピーを作成し、試験終了まで保管する。

TRI データセンターは、症例報告書原本を受領後、記載内容を確認し、不備事項がある場合には、FAX あるいは E-mail にて問い合わせを行う。

### 【施設登録・症例登録に関する問合せ先】

#### TRI データセンター

住所：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-4

財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

施設登録に関する問い合わせ： TEL：078-303-9116

症例登録、症例報告書記入に関する問い合わせ： TEL：078-303-9115

FAX：078-303-9117 e-mail：TRIMESO1006@tri-kobe.org

## 15. モニタリング

### 15.1. 進捗管理

データセンターは、症例登録および症例報告書回収の状況をまとめた試験進捗報告を 1 年毎に作成し、主任研究者に報告する。

## 16. 各種委員会

### 16.1. 独立データモニタリング委員会

#### 16.1.1. 独立データモニタリング委員会による審議

独立データモニタリング委員長は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う。また、独立データモニタリング委員長は、主任研究者または試験責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取など委員長が決定する。