

室内で原子炉出力 3,500kW のもと熱外中性子の照射を行った。中性子フルエンス（単位面積の中性子量）は、病巣直上の皮膚表面に置かれた金線を照射開始から 10 分後に取り出し、その放射化量で測定し、BNCT に伴い発生する γ 線は熱蛍光線量計 (TLD) を用いて測定した。得られたホウ素濃度、中性子量、 γ 線量などの測定値をもとに BNCT における線量 E_{Total} (Gy-Eq: 物理線量に相対的生物効果比をかけた線量) を以下の計算式にしたがって算出した。

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{Thermal}} + E_{\text{Fast}} + E_{\text{B10}} + E_{\text{Gamma}}$$

$$E_{\text{Thermal}} = N \times \text{RBE}_{\text{Thermal}} \times 6.78 \times 10^{-14} \times \Phi_{\text{Thermal}}$$

$$E_{\text{B10}} = (\text{CBPA} \times \text{CBE}_{\text{BPA}}) \times 7.43 \times 10^{-14} \times \Phi_{\text{Thermal}}$$

$$E_{\text{Fast}} = \text{RBE}_{\text{Fast}} \times D_{\text{Fast}}$$

$$E_{\text{Gamma}} = \text{RBE}_{\text{Gamma}} \times D_{\text{Gamma}}$$

N: 窒素含量 (3.483%)
 Φ_{Thermal} : 中性子フルエンス (n/cm²)
 C: ホウ素濃度 (ppm)
 CBE (ホウ素化合物による相対的生物効果比):
 腫瘍 = 3.8, 皮膚 = 2.5, 軟部組織 = 1.35, 粘膜 = 4.9, 眼球 = 2.5
 $\text{RBE} = \text{Thermal (熱中性子)} = 3.0, \text{Fast (速中性子)} = 3.0, \text{Gamma} (\gamma \text{線}) = 1.0$
 D: 物理線量 (Gy)

熱外中性子照射野内の正常皮膚、正常粘膜最大線量および照射野外の眼球最大線量はそれぞれ 15, 15, 10Gy-Eq 以下となるよう照射方向、遮蔽などを JCDS に事前にシミュレーションした。また、

腫瘍の最小線量は 20Gy-Eq を目標とした。

BNCT 後 1 週間は急性期有害事象の観察を行うため川崎医科大学附属病院入院とし、退院後は 1 カ月ごとの経過観察とした。身体所見、局所所見および画像所見から、抗腫瘍効果、急性期および晩期有害事象の評価を総合的に行った。

② 結 果

BNCT における平均血中、腫瘍ホウ素濃度、熱中性子フルエンス、熱中性子照射時間を表 2 に示す。全例 1 回のみ BNCT が施行され、熱外中性子の照射時間は 60 分以内 (最短 20 分) であった。JCDS で再評価した各組織の線量は表 3 にまとめたおりで、腫瘍の最小線量が目標である 20Gy-Eq に達しなかったものが 2 例 (症例 1, 3) があった。また、設定した正常皮膚、正常粘膜および眼球最大線量を超えたものがそれぞれ 1 例 (症例 7), 1 例 (症例 4), 2 例 (症例 3, 4) があった。

BNCT 後の治療効果は、1 例が不変 (NC) であったが、4 例が BNCT 後 6 カ月で完全奏功 (CR), 2 例が 3 カ月で部分奏功 (PR) を示し、奏功率 (CR + PR) は 85.7% であった (表 4)。経過観察中に局所所見および画像所見上、局所再発または再増殖は認めていない。主な急性期有害事象は鼻腔および口腔粘膜炎、皮膚炎であり、BNCT 直後から 2 ~ 3 週間全例において認められたが、いずれの症例においても RTOG/EORTC の Grade 2 以上の重篤な有害事象は認められなかった。また、経過観察中に視力障害などを含め晩期障害は認めていない。3 例が

表 2 各症例におけるホウ素濃度、熱中性子フルエンスおよび照射時間

| 症例 | ホウ素濃度 (ppm) | | 熱中性子フルエンス (n/cm ²) | 照射時間 (分) |
|----|-------------|-------|--------------------------------|----------|
| | 血液 | 腫瘍 | | |
| 1 | 19.3 | 57.9 | 1.822×10 ¹² | 46 |
| 2 | 25.3 | 75.9 | 2.684×10 ¹² | 44 |
| 3 | 25.6 | 76.8 | 2.438×10 ¹² | 41 |
| 4 | 24.0 | 64.8 | 2.957×10 ¹² | 55 |
| 5 | 27.2 | 81.6 | 1.930×10 ¹² | 22 |
| 6 | 24.0 | 60.0 | 2.621×10 ¹² | 20 |
| 7 | 27.6 | 102.1 | 3.207×10 ¹² | 30 |

表3 BNCTにおける各組織の線量 (JCDSによる再評価値)

| 症例 | 脳脊髄線量 (Gy-Eq) | | 皮膚線量 (Gy-Eq) | 粘膜線量 (Gy-Eq) | 軟部組織線量 (Gy-Eq) | 眼球線量 (Gy-Eq) |
|----|------------------|------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | 平均 | 最小 | 最大 | 最大 | 最大 | 最大 |
| 1 | 18.9 | 16.1 | 9.5 | 6.8 | 9.2 | 9.6 |
| 2 | 42.2 | 25.2 | 13.4 | 11.0 | 9.5 | 8.3 |
| 3 | 41.2 | 19.0 | 15.0 | 7.5 | 10.6 | 10.1 |
| 4 | 33.9 | 25.1 | 15.0 | 15.7 | 10.5 | 13.2 |
| 5 | 35.9 | 29.6 | 9.5 | 10.8 | 7.3 | 10.0 |
| 6 | 30.3 | 20.9 | 15.0 | 14.0 | 8.9 | 6.2 |
| 7 | 54.6 | 23.3 | 15.9 | 9.8 | 11.9 | 9.6 |

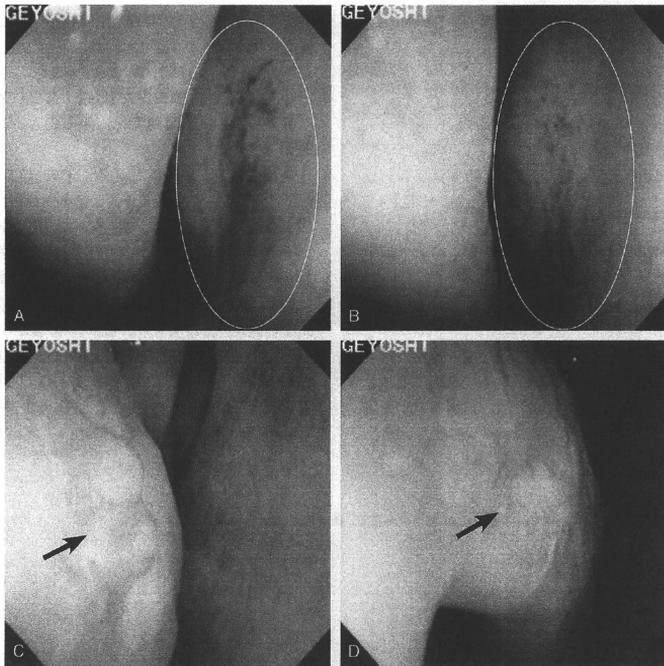


図1 症例1 55歳男性, 右鼻腔悪性黒色腫
A, C BNCT前 B, D 治療12カ月後 A, B 鼻中隔病変 C, D 下鼻甲病変 鼻腔内所見
では下鼻甲介前端的隆起性病変は消失し癒痕化 (C, D: →), 鼻中隔の広基性色素性病変は平坦化し,
色素沈着を残すのみである (A, B: 楕円内)。

表 4 BNCT 後の治療効果および有害事象

| 症例 | 観察期間 (月) | 腫瘍 縮小効果 | 有害事象 (RTOG/EORTC スコア) | | 局所再発 | 遠隔転移 (月) |
|----|-------------|------------|--------------------------|----|------|----------|
| | | | 急性期 | | | |
| | | | 皮膚炎 (G2) | なし | | |
| 1 | 50 | CR | 皮膚炎 (G2) | なし | なし | なし |
| 2 | 42 | CR | 粘膜炎 (G1) | なし | なし | なし |
| 3 | 10 (D) | CR | 皮膚炎 (G1) | なし | なし | 脳転移 (9) |
| 4 | 10 (D) | PR | 皮膚炎 (G1) | なし | — | 脊椎転移 (3) |
| | | | 粘膜炎 (G1) | | | |
| 5 | 23 | PR | 粘膜炎 (G1) | なし | — | なし |
| 6 | 5 (D) | CR | 皮膚炎 (G1) | なし | なし | 肺転移 (1) |
| 7 | 17 | NC | 皮膚炎 (G1) | なし | — | なし |

D: 現病死, CR: 完全奏功, PR: 部分奏功, NC: 不変

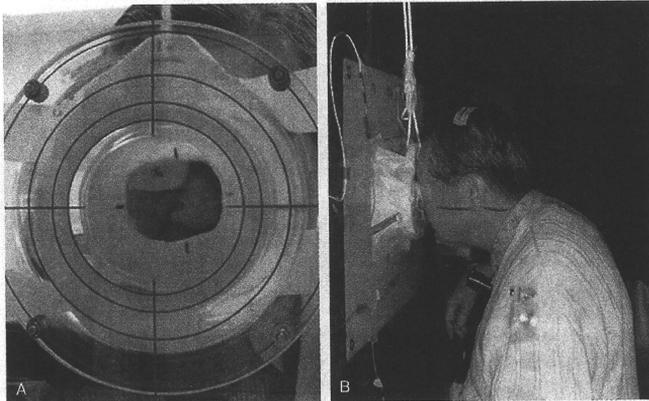


図 2 症例 2 73 歳男性, 右鼻腔悪性黒色腫

A BNCT 直前, 照射準備室での体位セッティング 照射部位以外は遮蔽を行う。B 照射室での体位セッティング 照射準備室でセッティングを行った後, 患者を台座ごと照射室へ運び, 最終的な位置合わせをレーザーポインタを用いて行う。

局所制御は良好であるにもかかわらず BNCT 後 10 カ月以内に遠隔転移により死亡した。

③ 症 例

〔症例 1〕 55 歳男性, 右鼻腔悪性黒色腫

2005 年 3 月, 反復する右鼻出血を自覚。2005 年 5 月, 近医受診し右下鼻甲介の腫瘍性病変からの生

検で悪性黒色腫と診断された。化学療法は効果なく, 川崎医科大学耳鼻咽喉科紹介受診となった。2005 年 8 月, BNCT が施行された。治療 12 カ月後の鼻腔内所見では右下鼻甲介前部の隆起性病変は消失, 右鼻中隔の広基性色素性病変は平坦化し, 色素沈着を残すのみとなった (図 1)。

〔症例 2〕 73 歳男性, 右鼻腔悪性黒色腫

2006 年 3 月, 反復する右鼻出血を自覚し近医受

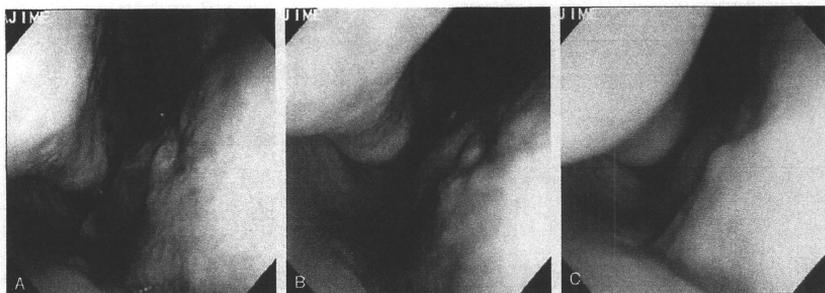


図2 症例2

A BNCT前 B 治療1カ月後 C 治療3カ月後 鼻腔ファイバースコープ上、治療1カ月後には粗造だった腫瘍の表面は平滑になり、3カ月後には色素沈着もなく腫瘍はほぼ完全に消失している。

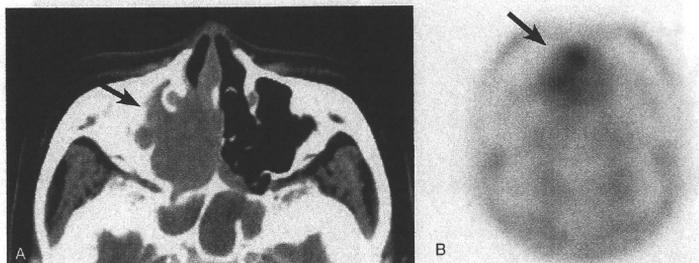


図3 症例3 71歳女性、右鼻副鼻腔悪性黒色腫

A BNCT前、鼻副鼻腔造影CT 内部不均一に造影される腫瘍は右鼻腔から副鼻腔（上顎洞、篩骨洞）にかけて充満している（→）。B BNCT前、BPA-PET 腫瘍に一致して¹⁸F-F-BPAの集積が認められる（→）。腫瘍 / 正常組織ホウ素濃度比（T/N ratio）は3.1であった。

診。MRIにて右鼻中隔に約1cm大の腫瘍性病変が認められた。2006年4月、生検にて悪性黒色腫と診断され、川崎医科大学耳鼻咽喉科を紹介受診した。2006年4月、BNCTが施行された（図2）。治療1カ月後には腫瘍の表面は平滑になり、3カ月後には腫瘍はほぼ完全に消失した（図3）。

〔症例3〕71歳女性、右鼻副鼻腔悪性黒色腫

2000年7月、近医にて右鼻腔内腫瘍性病変からの生検にて悪性黒色腫と診断され、化学療法が施行された。2005年3月、局所再発に対し計5回の化

学療法および計6回の切除術が施行されたが効果なく、2005年6月に川崎医科大学耳鼻咽喉科紹介受診となった。BPA-PETでT/N ratioは3.1であった（図4）。2006年8月、BNCTが施行された。治療4日後には鼻副鼻腔CTにて約25%の腫瘍体積減少を認め、鼻内所見においても腫瘍縮小を認めた（図5）。1カ月後には約75%の腫瘍体積減少を認め、鼻内所見では著明な腫瘍縮小により、鼻腔天蓋の観察が可能になった。治療2カ月後に腫瘍は完全に消失した。

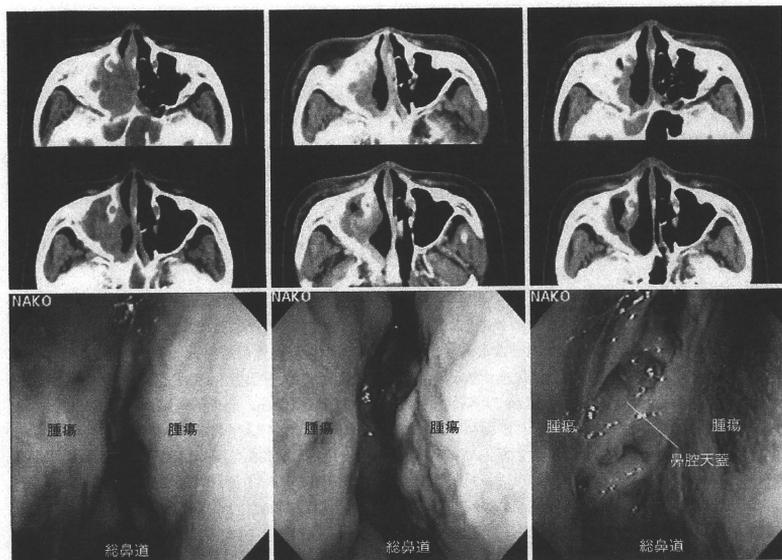


図5 症例3

左列：BNCT前，中央：治療4日後，右列：治療1カ月後，上段・中段：鼻副鼻腔造影CT，下段：鼻腔ファイバースコープ所見。BNCT4日後のCTでは，鼻腔内の腫瘍が著明に縮小している。1カ月後には副鼻腔内の腫瘍も縮小傾向である。鼻内所見では，著明な腫瘍縮小により総鼻道が拡大し，1カ月後には鼻腔天蓋の観察が可能になっている。

4 考 察

わが国においては，全悪性黒色腫の33～56%を頭頸部悪性黒色腫が占め，頭頸部悪性黒色腫全体の35～48%を粘膜発生悪性黒色腫が占めており，頭頸部粘膜に発生する悪性黒色腫の割合は欧米諸国のそれに比較して高い⁷⁾⁸⁾。一般的に低LET放射線および化学療法の有効性については否定的であり，治療の第一選択は広範囲切除となる。しかし，Manolidisら⁹⁾による粘膜悪性黒色腫のレビューでは，外科的切除が最も有効な治療手段であるものの，局所再発率は53.5%と高く，5年生存率が17%，10年生存率が5%と頭頸部粘膜悪性黒色腫は非常に高悪性度の腫瘍であるとしている。頭頸部領域においては機能性および整容性の面で問題となることが多く，

特に口腔について発生頻度の高い鼻副鼻腔は眼球や頭蓋底に近接していることから根治的切除が困難になることが多い。したがって，外科的切除の補助となる，またはこれに代わる治療法が望まれる。

悪性黒色腫が低LET放射線に抵抗性を示す原因として，黒色腫細胞が亜致死の損傷からの回復能（エルカインド回復）が高いことがBarrancoら¹⁰⁾，Deweyら¹¹⁾によって報告されている。一方，速中性子線や重粒子線（炭素イオン線）などの高LET放射線は亜致死の損傷からの回復がほとんどなく，生物学的効果の側面から悪性黒色腫に非常に有効な放射線療法であると考えられる。長谷川ら¹²⁾は，炭素イオン線治療を行った粘膜悪性黒色腫85例の5年局所制御率は75%であり，これまで光子線による放射線治療で制御困難であった粘膜悪性黒色腫に

対して、良好な治療効果が得られたことを報告している。

BNCTは速中性子線や重粒子線と同様に高LET放射線治療である。わが国においては、島中、三嶋らの先駆的努力により脳腫瘍および悪性黒色腫のBNCTの臨床試験が開始され、現在までに脳腫瘍200例以上、皮膚悪性黒色腫においては20例の治療症例が蓄積されている。わが国での成果に刺激され、1995年から米国・欧州グループによりブルックヘブン国立研究所、マサチューセッツ工科大学、ヘルシンキ大学の原子炉を用いた脳腫瘍および再発頭頸部癌の臨床試験が開始されている^{13) 14)}。

BNCTにおける線量は、組織内ホウ素濃度と熱中性子量との積算であるため、腫瘍内ホウ素濃度およびT/N ratioが抗腫瘍効果と正常組織の損傷低減に大きく関与している。現在臨床試験で用いられているホウ素化合物BPA、BSH ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_2\text{H}_{11}\text{SH}$)のうち、BPAはアミド酸であるチロシンの類似体であるため、正常組織にもある程度取り込まれる。一方、チロシンはメラニンの前駆物質でもあるため、悪性黒色腫では他の癌種や正常組織と比較してBPAが大量に腫瘍細胞内に取り込まれることが明らかにされている^{15) 16)}。

したがって、悪性黒色腫の細胞生物学的特性によるBPAの取り込みを利用したBNCTは、頭頸部粘膜発生悪性黒色腫に対して周囲正常組織の障害を軽減しつつ高い局所制御を可能にしていると考ええる。皮膚悪性黒色腫に対するBNCTでは熱中性子が用いられていたが、頭頸部粘膜発生黒色腫は皮膚発生のそれと比べ病変が深部に存在するため、熱中性子が到達しにくく根治線量が得られない。熱中性子よりも深部に到達する熱外中性子を用いることで腫瘍深部における線量を大幅に改善することが可能で、この中性子ピームの変更も高い局所制御率に寄与していると考ええる。

BNCTは、中性子源、中性子捕捉反応を起こす原子を含む化合物、およびそれを人体に投与可能な形態に製剤化した癌細胞特異的集積性を示すキャリア・デバイスの3つの要素から成り立っている。中性子源として現在、原子炉が利用されているが、本邦における照射施設は京都大学原子炉実験所の研究炉KURと日本原子力研究開発機構・東海研究所

の医療用研究炉JRR-4の2施設のみである。両原子炉とも多目的炉であるため医療利用において様々な制約があり、新たな医療専用炉の建設には立地の制約、特有の規制などの社会的制約があり事実上不可能である。

したがって、本治療が癌治療法のなかで一般的な治療法として認められるためには原子炉に代わる中性子源が必要不可欠である。現在、加速器中性子源開発のプロジェクトが複数進行しており、京都大学原子炉実験所においても医療用具としての承認を得るための治験計画が進行中である^{17) 18)}。

患者の本治療への同意が得られたとしても、病巣部へのホウ素集積濃度を調べる必要があること、またBPA-PET検査で病巣部に20ppm以上の集積がなければ実施を断念しなければならないこともBNCTの問題点である。悪性黒色腫に関しては、前述したとおり細胞のアミノ酸代謝ばかりでなくメラニン代謝に伴いBPAが大量に取り込まれるため上記条件はクリアされるが、より腫瘍選択的な治療となるには、癌への高選択的蓄積性と安全性の高い新規腫瘍中性子捕捉療法用キャリア・デバイス製剤の開発が望まれる。現在のところBPAに代わる優れた新規ホウ素化合物は完成していない。

今回の臨床試験7症例において、良好な局所制御が得られているにもかかわらず3例が遠隔転移により死亡している。Manolidisら¹⁹⁾は405例中237例(58.5%)に遠隔転移をきたしたと報告し、Yanagiら¹⁹⁾による炭素イオン線の臨床試験においても72例中40例(55.6%)に遠隔転移をきたし、うち34例(85%)は局所再発を認めなかったとしている。いずれも悪性黒色腫が遠隔転移をきたしやすい腫瘍であることが示されているが、Leeら²⁰⁾は頭頸部粘膜悪性黒色腫35症例において、遠隔転移の有無に関係なく局所が制御されていれば生命予後の有意な延長が得られるとし、頭頸部粘膜悪性黒色腫における局所制御の重要性を報告している。しかし、悪性腫瘍における遠隔転移は生命予後に影響を及ぼす因子であることは事実であり、今後、BNCTに全身補助療法としてDAV療法(ダカルバジン:DTIC、塩酸ニムスチン:ACNU、硫酸ビングリクシスチン:VCR)やCDM療法(シスプラチン:CDDP、DTIC、硫酸ペンデシン:VDS)などの化学療法、インターフェロン β (IFN)やインター

ロイキン2 (IL-2) などの免疫療法を併用する必要
があると考えられる。

■ ま と め

皮膚悪性黒色腫および再発難治性頭頸部癌に行
われてきた BNCT の治療経験をもとに、頭頸部粘膜
悪性黒色腫に対する BNCT の抗腫瘍効果、有害事
象などの評価を行ってきた。鼻副鼻腔悪性黒色腫に
対する BNCT の初期治療効果 (局所制御) は優
れており、急性期および晩期有害事象も重篤なもの
は認めなかったが、長期における治療効果および正
常組織の有害事象についてはさらなる経過観察が必
要であると思われる。現在のところ中性子源は原子
炉のみという制約があることを含め、様々な問題点
があるものの、遠隔転移を抑制する全身的な補助療法
との併用による根治が可能となれば、治療上機能温
存と整容性が特に重要である頭頸部領域では、QOL
を損なうことなく高い治療効果と予後の向上につな
がる理想的な治療法となることが期待される。

文 献

- 1) Mishima Y et al: Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ^{10}B -compound. *Lancet* 12: 388-389, 1989
- 2) Mishima Y: Melanoma and nonmelanoma neutron capture therapy using gene therapy: overview, advances in neutron capture therapy. p10-25, Elsevier Science, Amsterdam, 1997
- 3) Kumada H et al: Improvement of dose calculation accuracy for BNCT dosimetry by the multi-voxel method in JCDS. *Appl Radiat Isot* 61: 1045-1050, 2004
- 4) Kabalka GW et al: Evaluation of fluorine-18-BPA-fructose for boron neutron capture treatment planning. *J Nucl Med* 38: 1762-1767, 1997
- 5) Imahori Y et al: Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. *J Nucl Med* 39: 325-333, 1998
- 6) Fukuda H et al: Pharmacokinetics of ^{10}B -p-boronophenylalanine in tumours, skin and blood of melanoma patients: a study of boron neutron capture therapy for malignant melanoma. *Melanoma Res* 9: 75-83, 1999
- 7) 久木田淳ほか: 悪性黒色腫の臨床。皮膚科の臨床 3: 519-528, 1961
- 8) 森 亘: 日本人における悪性黒色腫。癌の臨床 17: 245-246, 1971

- 9) Manolidis S et al: Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 80: 1373-1386, 1997
- 10) Barranco SC et al: The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res* 31: 830-833, 1971
- 11) Dewey DL: The radiosensitivity of melanoma cells in culture. *Br J Radiol* 44: 816-817, 1971
- 12) 長谷川安都佐ほか: 頭頸部領域の非扁平上皮癌に対する炭素イオン線治療。頭頸部癌 33: 260-264, 2007
- 13) Barth RF et al: Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. *Clin Cancer Res* 11: 3987-4002, 2005
- 14) Kankaanranta L et al: Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 475-482, 2007
- 15) Hiratsuka J et al: Selective uptake of para-boronophenylalanine increases in amelanotic melanoma cells transfected by the tyrosinase gene. *Melanoma Res* 10: 297-302, 2000
- 16) Morita N et al: Improvement of the tumor-suppressive effect of boron neutron capture therapy for amelanotic melanoma by intratumoral injection of the tyrosinase gene. *Cancer Res* 66: 3747-3753, 2006
- 17) 小野二ほか: 癌放射線治療の新たなパラダイム 硼素中性子捕捉療法 (癌細胞選択的放射線治療) の現状と将来。病院設備 49: 520-529, 2007
- 18) Sakurai Y et al: The irradiation system and dose estimation joint-system for NCT wider application in Kyoto University. *Appl Radiat Isot* 61: 829-833, 2004
- 19) Yanagi T et al: Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 15-20, 2009
- 20) Lee SP et al: Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope* 104: 121-126, 1994

Summary

Boron neutron capture therapy for patients with mucosal melanomas in the head-and-neck

BNCT is one of high-LET radiation therapies that has a selective damaging effect on tumors. We treated 7 patients with mucosal melanomas in head-and-neck. Four patients showed CR by 6 months and 2 patients PR by 3 months after treatment. BNCT was a promising treatment for achieving local control of mucosal melanomas without serious adverse effects.

Norimasa Morita et al
Department of Otolaryngology
Kawasaki Medical School

concentrated in vacuo. The residual solid was suspended in acetone (30 mL), and the suspension was filtrated by suction to remove the insoluble solid. To the filtrate was added 10% tetramethylammonium hydroxide in MeOH (0.28 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The collected precipitate by filtration was washed quickly with acetone (30 mL). After dissolving with water, the aqueous solution was passed through an ion-exchange column (Amberlite IR-120, H⁺ form). The neutralized filtrate with NaOH was chromatographed using of ODS column to give pure dodecaboratethio-*l*-amino acids **1a–d**.

2.3.1. (R)-2-Amino-3-(dodecaboranylthio)pro-panoic acid disodium salt (1a)

¹H NMR (D₂O): 0.75–1.80 (11H, m, ¹⁰B₁₂H₁₁), 2.52–2.66 (2H, m, 3-CH₂), 3.80 (1H, m, 2-CH); ESI-TOF MS (neg.): found m/z 274.5 [M+Na]⁻ (calcd. for C₃H₁₉¹⁰B₁₂N₂O₅+Na: 274.2).

2.3.2. (S)-2-Amino-4-(dodecaboranylthio)butyric acid disodium salt (1b)

¹H NMR (D₂O): 0.75–1.60 (11H, m, ¹⁰B₁₂H₁₁), 1.91–2.03 (2H, m, 3-CH₂), 2.43 (2H, m, 4-CH₂), 3.62 (1H, m, 2-CH); [α]_D²⁵ -1.93 (c 0.505, H₂O); ESI-TOF MS (neg.): found m/z 288.2 [M+Na]⁻ (calcd. for C₄H₁₉¹⁰B₁₂N₂O₅+Na: 288.3).

2.3.3. (S)-2-Amino-5-(dodecaboranylthio)pentanoic acid disodium salt (1c)

¹H NMR (D₂O): 0.75–1.50 (11H, m, ¹⁰B₁₂H₁₁), 1.50 (2H, m, 4-CH₂), 1.60–1.80 (2H, m, 3-CH₂), 2.37 (2H, m, 5-CH₂), 3.30 (1H, m, 2-CH); [α]_D²⁵ -2.06 (c 0.515, H₂O); ESI-TOF MS (neg.): found m/z 302.6 [M+Na]⁻ (calcd. for C₅H₂₁¹⁰B₁₂N₂O₅+Na: 302.3).

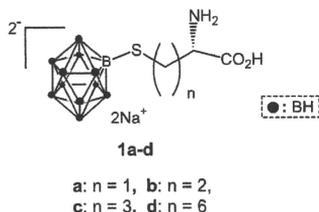


Fig. 1. Dodecaboratethio-*l*-amino acids.

2.3.4. (S)-2-Amino-5-(dodecaboranylthio)oc-tanoic acid disodium salt (1d)

¹H NMR (D₂O): 0.75–1.60 (11H, m, ¹⁰B₁₂H₁₁), 1.21–1.41 (4H, m, 4-CH₂, 5-CH₂), 1.41 (2H, m, -6-CH₂), 1.70 (4H, m, 3-CH₂, 7-CH₂), 2.34 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, 8-CH₂), 3.57 (1H, m, 2-CH); [α]_D²⁵ -1.96 (c 0.515, H₂O); ESI-TOF MS (neg.): found m/z 344.5 [M+Na]⁻ (calcd. for C₈H₂₇¹⁰B₁₂N₂O₅+Na: 344.3).

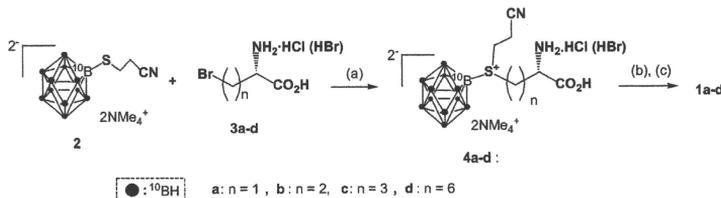
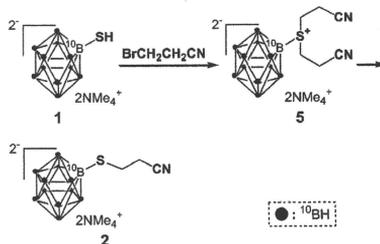
3. Results and discussion

In our initial attempt we employed direct alkylation of ¹⁰BSH with ω-bromo-*l*-amino acid to prepare mono-*S*-alkyl¹⁰BSH, however, the inseparable mixture of mono- and di-*S*-alkyl adducts were invariably formed. After several unsuccessful trials, we employed stepwise alkylation method using *S*-cyanoethyl-¹⁰BSH (**2**), a key intermediate in this synthesis, according to the reported method (Gabel et al., 1993).

Gabel et al. have reported the stepwise synthesis of *S*-cyanoethyl-¹⁰BSH (**2**), a useful intermediate for alkylation, starting from ¹⁰BSH and bromo-propionitrile by two steps sequence. However, the overall yields were unsatisfactory.

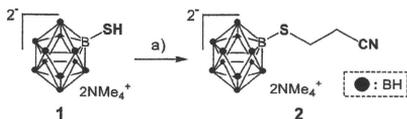
We devised more efficient synthetic route based on hetero Michael reaction as shown in Scheme 1–3. Thus, ¹⁰BSH was treated with acrylonitrile in aqueous solution using sodium hydroxide as a base to give pure *S*-cyanoethyl-¹⁰BSH (**2**) as solid in 88% yields.

On the other hand, ω-bromo-*l*-amino acids (**3a–d**), represented as Br-(CH₂)_n-CH(NH₂)COOH (*n* = 1, 2, 3, 6), were prepared as hydrochloric or hydrobromic salts. Among them, (*S*)-2-amino-4-bromobutyric acid (**3b**, *n* = 2) was commercially purchased, and other ω-bromo-*l*-amino acids bearing (*L*)-configuration were obtained



Reagents and conditions: a) MeCN, reflux, 24h, b) Me₂NOH, MeNH₂, acetone, r.t., 30 min, c) amberlite IR-120 (Na⁺)

Scheme 1. Simple and efficient synthesis of dodecaboratethio-*l*-amino acids (**1a–d**).



Reagents and conditions: a) acrylonitrile, NaOH / H₂O

Scheme 3. One step synthesis of S-cyanoethyl BSH by hetero Michael reaction.

according to the modified literature methods (Phadnis and Mughesh, 2005; Kanai et al., 1985; Watanabe et al., 2004), respectively.

General synthetic procedure for alkylation of **2** with bromo-*l*-amino acids (**3**) is very simple as follows; a mixture of **2** and **3** in acetonitrile was refluxed for one day, followed by condensation to give conjugates (**4**), which was used to the next step without further purification. Treatment of **4** in acetone with tetramethylammonium hydroxide (Me₄NOH) in the presence of methylamine furnished the target amino acid (**1**) in moderate yields. In the case of **1a**, the overall yields were poor (21%) due to its lability. The purity and chemical structure of **1** were analyzed by NMR, ESI-MS and capillary electrophoresis.

The biological activities of synthesized *l*-amino acids **1b–d** are currently examined using cultivated tumor cells and animals bearing B16 cancer cells.

4. Conclusions

We have accomplished the effective and simple synthesis of dodecaboratethio-*l*-amino acid by nearly one-step alkylation of S-cyanoethyl BSH, with non-protected bromo-*l*-amino acids in moderate yields. In the present synthesis, an absolute configuration of the starting bromo-*l*-amino acid is to be introduced to the final

amino acids in retention. We believe that this synthetic method could be applied to another boron cluster containing optically active amino acids, such studies being currently progress. Biological study of the compounds obtained here is also now under investigation.

Acknowledgments

A part of this study is the result of "Studies on advanced boron neutron capture therapy using accelerator-based neutron source" carried out under the Strategic Promotion Program for Basic Nuclear Research by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- Endou, H., Kanai, Y., 1999. Amino acid transporter molecule as a drug target. *Nippon Yakugaku Zasshi* 114, 11–16.
- Gabel, D., Moller, D., Harisi, S., Rosler, J., Ketz, H., 1993. Synthesis of S-alkyl and S-acyl derivatives of mercaptoundecahydrododecaborate, a possible boron carrier for neutron capture therapy. *Inorg. Chem.* 32, 2276–2278.
- Kanai, F., Ishiki, K., Umezawa, Y., Morishima, H., Naganawa, H., Takita, T., Takeuchi, T., Umezawa, H., 1985. Vanoxonin, a new inhibitor of thymidylate synthetase. *J. Antibiot.* 38, 31–38.
- Phadnis, P.P., Mughesh, G., 2005. Internally stabilized selenocysteine derivatives: syntheses, ⁷⁷Se NMR and biomimetic studies. *Org. Biomol. Chem.* 3, 2476–2481.
- Srivastava, R.R., Shinghaus, R.R., Kabalka, G.W., 1997. Synthesis of 1-amino-3-[2-(1,7-dicarba-closo-dodecaboran[12]-1-yl)ethyl]cyclo-butanecarboxylic acid. A Potential BNCT Agent 62, 4476–4478.
- Slepekhuina I., Gabel D., 2006. Synthesis and in vitro toxicity of new dodecaborate-containing amino acids. In: Proceedings of the 12th International Congress on Neutron Capture Therapy, pp. 247–250.
- Varadarajan, A., Hawthorne, M.F., 1991. Novel carboranyl amino acids and peptides: reagents for antibody modification and subsequent neutron-capture studies. *Bioconjugate Chem.* 2, 242–253.
- Watanabe, L.A., Jose, B., Kato, T., Nishino, N., Yoshida, M., 2004. Synthesis of *l*-α-amino-*o*-bromoalkanoic acid for side chain modification. *Tetrahedron Lett.* 45, 491–494.

悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法の多施設臨床試験

試験実施計画書

主任研究者 : 京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター
小野 公二

副主任研究者 : 京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター
鈴木 実

2010年10月18日 案
(2010年12月28日修正)
(2011年1月31日修正)
(2011年4月12日修正)

機密保持に関する供述：

本試験実施計画書に含まれる情報は、本試験に直接係わる者及び倫理審査委員会委員以外の者に開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者 小野公二の承諾なしに本試験の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

(遵守すべき諸規則)

本試験に関与するすべての者は「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）」に従う。

略語一覧

| 略語 | 語形 | |
|-----------|--|---------------------------|
| AE | adverse event | 有害事象 |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | Alanine Aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartic Aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BNCT | boron neutron capture therapy | ホウ素中性子捕捉療法 |
| BNL | Brookhaven National Laboratory | 米国ブルックヘブン国立研究所 |
| BPA | p-boronophenylalanine | パラボロノフェニールアラニン |
| BSH | sodium borocaptate | ボロカプテイト |
| CBE | compound biological effectiveness | 化合物の微視的集積パターンに依存する生物学的効果比 |
| CRP | C-Reactive Protein | C反応性蛋白 |
| F-BPA-PET | fluoride-labeled boronophenylalanine-PET | フッ素で標識した BPA を用いた PET |
| GMP | Good Manufacturing Practice | 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準 |
| ICMJE | International Committee of Medical Journal Editors | 医学雑誌編集者国際委員会 |
| IMIG | International Mesothelioma Interest Group | - |
| IMRT | intensity modulated radiation therapy | 強度変調放射線治療 |
| KUR | Kyoto university reactor | 研究用京都大学原子炉 |
| LET | inear energy transfer | 線エネルギー付与 |
| MPM | malignant pleural mesothelioma | 悪性胸膜中皮腫 |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PEM | pemetrexed | ペメトレキセド |
| PET | positron emission tomography | ポジトロン断層法 |
| PFS | progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| RBE | relative biological effectiveness | 生物学的効果比 |
| SAE | serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SERA | Simulation Environment for Radiotherapy Applications | BNCT 用線量計画システム |
| T-Bil | total bilirubin | 総ビリルビン |

目次

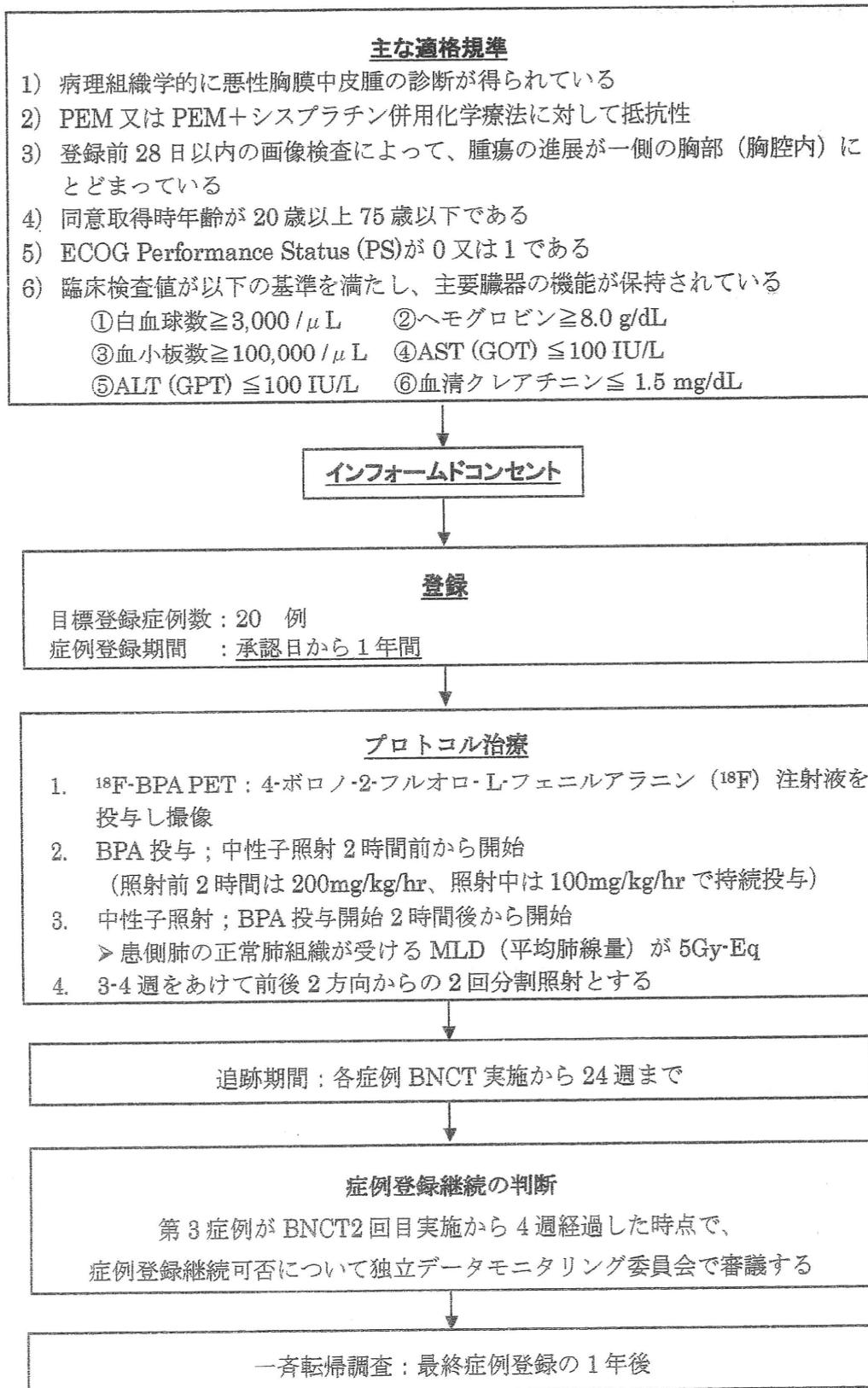
| | |
|---|----|
| 0. 概要 | 1 |
| 0.1. シェーマ | 1 |
| 0.2. 目的 | 2 |
| 0.3. 主な適格規準 | 2 |
| 0.4. 目標登録症例数 | 2 |
| 0.5. 試験期間 | 2 |
| 0.6. 試験デザイン | 2 |
| 0.7. 評価項目 | 2 |
| 0.8. 中間評価 | 3 |
| 0.9. 連絡先 | 3 |
| 1. 目的 | 4 |
| 2. 背景と根拠 | 4 |
| 2.1. 中性子捕捉療法について | 4 |
| 2.2. 悪性胸膜中皮腫(MPM: MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA)について | 5 |
| 2.3. 悪性胸膜中皮腫(MPM)に対する中性子捕捉療法について | 6 |
| 3. ホウ素中性子捕捉療法情報及び薬物情報 | 6 |
| 3.1. ホウ素中性子捕捉療法(BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY, BNCT) | 6 |
| 3.2. 試験薬：パラボロフェニールアラニン (P-BORONOPHENYLALANINE ; BPA) | 7 |
| 3.3. 4-ボロノ-2-フルオロ-L-フェニルアラニン(¹⁸ F)注射液 | 7 |
| 4. 診断基準と病期・病型分類 | 8 |
| 4.1. 組織型 | 8 |
| 4.2. 病期分類 | 9 |
| 4.3. ECOG PERFORMANCE STATUS (PS) スコア | 10 |
| 4.4. NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)の心機能分類 | 10 |
| 4.5. WONG-BAKER FACES PAIN RATING SCALE | 10 |
| 4.6. REST PAIN SCALE | 11 |
| 5. 適格規準 | 11 |
| 5.1. 選択規準 | 11 |
| 5.2. 除外規準 | 11 |
| 6. 説明と同意 | 12 |
| 7. 試験参加の手続きと症例登録 | 12 |
| 7.1. 試験参加の手続き | 12 |
| 7.2. 症例登録継続の判断 | 13 |
| 8. 治療計画 | 14 |
| 8.1. プロトコル治療 | 14 |
| 8.2. 用量・スケジュール変更規準 | 16 |
| 8.3. 治療の中止 | 16 |

| | | |
|-------|---------------------------|----|
| 8.4. | 併用療法..... | 17 |
| 8.5. | 後治療..... | 17 |
| 9. | 有害事象の評価・報告..... | 17 |
| 9.1. | 有害事象の定義..... | 17 |
| 9.2. | 有害事象の評価と報告..... | 17 |
| 9.3. | 有害事象の緊急報告と対応..... | 18 |
| 10. | 観察・検査・報告項目とスケジュール..... | 19 |
| 10.1. | 被験者の試験期間..... | 19 |
| 10.2. | 観察・検査項目及び報告すべき治療情報..... | 19 |
| 10.3. | 観察・検査・報告スケジュール..... | 21 |
| 10.4. | 観察・検査・報告項目に関連する基準の定義..... | 22 |
| 11. | 目標登録症例数と試験期間..... | 25 |
| 11.1. | 目標登録症例数..... | 25 |
| 11.2. | 試験期間..... | 25 |
| 12. | 評価項目の定義..... | 25 |
| 12.1. | 主要評価項目..... | 25 |
| 12.2. | 副次評価項目..... | 25 |
| 13. | 統計学的考察..... | 26 |
| 13.1. | 目標登録症例数の設定根拠..... | 26 |
| 13.2. | 解析対象集団..... | 26 |
| 13.3. | 解析項目・方法..... | 26 |
| 13.4. | 中間評価..... | 27 |
| 14. | 症例報告書の記入と提出..... | 27 |
| 14.1. | 様式と提出期限..... | 27 |
| 14.2. | 紙症例報告書の記入方法..... | 27 |
| 14.3. | 送付方法..... | 28 |
| 14.4. | 症例報告書内容の確認と問い合わせ..... | 28 |
| 15. | モニタリング..... | 28 |
| 15.1. | 進捗管理..... | 28 |
| 16. | 各種委員会..... | 28 |
| 16.1. | 独立データモニタリング委員会..... | 28 |
| 16.2. | 中央効果判定委員会..... | 29 |
| 17. | 倫理的事項..... | 29 |
| 17.1. | 遵守すべき諸規則..... | 29 |
| 17.2. | 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂..... | 29 |
| 17.3. | 実施医療機関における実施許可の取得..... | 30 |
| 17.4. | 個人情報の保護..... | 30 |
| 18. | 試験の費用負担..... | 30 |

| | |
|--|----|
| 18.1. 資金源及び財政上の関係 | 30 |
| 18.2. 試験治療に関する費用..... | 31 |
| 18.3. 健康被害に対する補償..... | 31 |
| 19. プロトコルの改訂 | 31 |
| 20. 試験の終了と早期中止 | 31 |
| 20.1. 試験の終了 | 31 |
| 20.2. 試験の早期中止 | 31 |
| 21. 記録の保存..... | 33 |
| 22. 研究成果の帰属と結果の公表..... | 33 |
| 22.1. 臨床試験登録..... | 33 |
| 22.2. 成果の帰属 | 33 |
| 23. 研究組織 | 34 |
| 23.1. 主任研究者 | 34 |
| 23.2. 副主任研究者..... | 34 |
| 23.3. 研究事務局及び担当者..... | 34 |
| 23.4. 中性子照射施設..... | 35 |
| 23.5. PET 検査実施施設..... | 35 |
| 23.6. プロトコル作成者..... | 35 |
| 23.7. 統計解析責任者 | 35 |
| 23.8. データセンター | 36 |
| 23.9. 独立データモニタリング委員 | 36 |
| 23.10. 中央効果判定委員会委員 | 36 |
| 23.11. 実施医療機関及び試験責任医師..... | 36 |
| 24. 文献 | 37 |
| 25. 付録 | 39 |
| 付録 1. NCI-CTC AE Ver4.0 日本語版(抜粋) | 40 |
| 付録 2. RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準..... | 41 |
| 付録 3. 施設登録依頼書 | 42 |
| 付録 4. 症例登録票 | 43 |
| 付録 5. 匿名化番号対照表..... | 44 |
| 付録 6. 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル | 46 |

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

標準的な治療では効果が不十分な進行性悪性胸膜中皮腫 (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) の安全性及び臨床効果を評価する。

0.3. 主な適格規準

- 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) ペメトレキセド (PEM) 又は 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) 登録前 28 日以内の画像検査において、腫瘍の進展が一側の胸部 (胸腔内) にとどまっている
- 4) 同意取得時年齢が 20 歳以上 75 歳以下である
- 5) ECOG Performance Status (PS) が 0 又は 1 である
- 6) 登録前 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 / μ 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 / μ 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

0.4. 目標登録症例数

目標登録症例数： 20 例

0.5. 試験期間

症例登録期間 : 承認日から 1 年間
追跡終了日 : 最終症例登録の 1 年後

0.6. 試験デザイン

試験の相 : 第 I 相
試験のデザイン : 単群試験
対照の有無 : 無

0.7. 評価項目

主要評価項目 : 有害事象の発現の有無と重症度
副次評価項目 : 全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、疼痛の重症度

0.8. 中間評価

中性子照射のあった第6症例がBNCT2回目実施から24週が経過した時点で、モニタリングのため各項目の集計を行う。

0.9. 連絡先

➤ 試験内容に関する問い合わせ

研究事務局 小野 公二
京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター
〒590-0949 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
E-mail: onokoji@rri.kyoto-u.ac.jp

➤ 登録・CRFに関する問い合わせ

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

1. 目的

標準的な治療では効果が不十分な進行性悪性胸膜中皮腫 (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) の安全性及び臨床効果を評価する。

2. 背景と根拠

2.1. 中性子捕捉療法について

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。¹⁾ 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}cm^2) で最も大きく、陽子が放出される。ホウ素 (Boron, B) の安定同位体である ^{10}B (天然存在比: 19.9%) は、中性子捕獲断面積が 3595 barn と ^{14}N の約 2000 倍も大きく、中性子を捕獲した ^{10}B 原子核はヘリウム原子核 (α 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}B 原子核との反応による二つの粒子の平均線エネルギー付与 (linear energy transfer; 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 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。但し、 $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ 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}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。²⁾ その後、米国での臨床試験は中断され、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。³⁾ 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。^{4,5)} BPA は開発当初は黒色腫に特異的なホウ素化合物と見