

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かな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。⁹⁾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。

8)

2.2. 悪性胸膜中皮腫(MPM: Malignant Pleural Mesothelioma)について

我が国におけるMPMは、2005年6月に、毒性の強い角閃石系アスベストのクロシドライトを使っていた工場の労働者もしくは訪問者の中の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。これは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不十分な規制の為、患者数の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ヶ月といわれている。

全てのMPMに対する標準治療は、限局性のものに対する治療を除き一般的に治癒的ではない。

9) 積極的治療により長期生存する患者もいるが、様々な治療法又は集学的治療法により全生存(OS)率が有意に変わるかどうかは依然としてはっきりしていない。早期患者の一部で行なわれる胸膜肺全摘術は、無再発生存期間を改善する可能性はあるが、全生存期間を改善するかどうかはまだ分かっていない。¹⁰⁾

進行性のMPMについては、現在治癒目的の手術に適格ではなく、化学療法を初めて実施するMPMの患者における、抗葉酸剤であるペメトレキセド(PEM)及びシスプラチンの安全性及び臨床効果が、ある第III相ランダム化試験で示されている。¹¹⁾合計456人の患者がこの試験に登録され、226人の患者がPEM+シスプラチンの投与を受け、222人の患者がシスプラチン単独の投与を受け、8人の患者は治療を受けなかった。また、117人の患者の登録後、毒性作用を軽減するために葉酸及びビタミンB₁₂投与が追加された。試験の結果、PEM及びシスプラチンの併用が、シスプラチン単独と比較して統計的に有意な生存率の改善と関連しており、生存期間中央値はそれぞれ12.1カ月 vs 9.3カ月(P=0.020)であった。

さらに、再発MPM患者の治療には通常、初回治療で使われたものとは異なる手技や薬物が用いられる。ただし標準治療においても、生存期間の延長や長期間の症状コントロールが得られないことは明らかになっている。このような患者では、新しい生物学的薬剤、化学療法剤又は物理的アプローチを評価する第I相及び第II相臨床試験を考慮すべきである。以前に化学療法を受けたことがない再発MPM患者は、シスプラチン+PEM又はシスプラチン+ラルチトレキセドを用いる第一選択化学療法の候補となる。¹²⁾

1件の大規模ランダム化比較試験で、以前にPEMを含まない1回の化学療法レジメンを受け

た患者 243 人において、PEM と最適な支持療法が比較された。¹³⁾ PEM の投与を受けた患者において生存率の改善は示されなかったが、無増悪生存率、無増悪期間、及び奏効率は PEM 群の方が優れていた。

放射線治療については、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。MPM に放射線療法を用いると大半の患者において疼痛を軽減するが、症状をコントロールできる期間が短いことも明らかとなっている。^{14,15)}

上記のように、本試験の対象となる MPM の標準治療の選択肢は非常に限られており、限局性のものであれば手術の考慮の余地があるものの侵襲も大きく、成績も決してよいものとはいえない。さらに化学療法については PEM が第 1 選択であるものの、これが無効になった場合に標準治療としての選択肢は PDQ⁹⁾においても NCCN ガイドライン¹⁶⁾においても示されていない。放射線療法にも限界があり、疼痛緩和も含めた治療戦略の開発は今なお緊急の課題であると考えられる。

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

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 ¹⁸F-BPA PET で確認出来た症例に対して 2005 年に BNCT を実施した。¹⁷⁾ 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治療後 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、¹⁸F 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 (有害事象の発現と重症度) 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を計画した。

3. ホウ素中性子捕捉療法情報及び薬物情報

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えるものの、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 はこの条

件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。¹⁸⁾ 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¹⁸F-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。¹⁹⁾

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、 $1 \times 10^{10} \text{ n/cm}^2 \text{ sec}$ (熱外中性子) 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。

¹⁰B 濃度 = 96% 以上 エンドトキシン = 0.02 EU/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製の条件など、体重 X kg と想定して提示する。

BPA	0.5 X g
Fructose	1.11 X g
H ₂ 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。

3.3. 4-ボロノ-2-フルオロ-L-フェニールアラニン(¹⁸F)注射液

本注射液は、ホウ素化合物の集積性を確認するため、¹⁸F-BPA PET 検査実施の際に使用される。¹⁸F-BPA PET の検査手順については、「8.1.1¹⁸F-BPA PET 検査」に規定する。

1) 成分

	成分	内容量/1 mL 当たり	内容量/1 回合成当たり
主薬	4-ボロノ-2-フルオロ-L-フェニールアラニン(¹⁸ F) ([¹⁸ F]FBPA)	20MBq~625MBq	150MBq~5GBq
他の成分等	生理食塩水	1 mL	5~15 mL
	7%炭酸水素ナトリウム	0.01mL	0.12mL

2) 用法・用量

0.1~0.4GBq (2~8MBq/kg 体重) を静脈内に投与する。その直後より撮像終了まで頻回に動脈血または動脈化静脈血の採血を行い、血漿中の放射能濃度を測定する。投与直後より連続的な動態イメージングを行うか投与 40-90 分後より撮像する。なお、相対的な¹⁸F]FBPA の臓器分布を画像化することのみを目的とする場合には、採血は不要である。

3) 使用上の注意

- ・ 一般的注意；診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。
- ・ 高齢者への投与；一般に高齢者では生理的機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
- ・ 妊婦、授乳婦等への投与；妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- ・ 小児への投与；小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。

4) 取扱いの注意

[¹⁸F]FBPA 注射液による被曝の防止・軽減のため、放射線障害防止法、医療法等に則り、取り扱うこと。

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。

[悪性胸膜中皮腫のTNM分類]

T因子

T1: 側胸膜腫瘍の有無により区分する

T1a: 同側壁胸膜に腫瘍が進展し、縦膈胸膜に腫瘍を認めないもの

T1b: 同側壁胸膜に腫瘍があり、縦膈胸膜にも悪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

- 横膈筋筋嚢浸潤
- 縦膈胸膜を越えて肺実質(肺動脈、肺静脈)を含む
- 胸壁直下肺実質浸潤

T3: 切除可能な局所進行状態で、全ての可測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
- 縦膈筋筋嚢浸潤
- 切除可能な肺動脈叢組織の存在性浸潤(肺動脈)
- 非貫通性心臓浸潤

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

- びまん性胸膜浸潤または多発性胸膜腫瘍(肋骨領域の浸潤は問わない)
- 縦膈筋筋嚢の腫瘍浸潤
- 対側胸膜への直接浸潤
- 縦膈筋嚢浸潤
- 脊髄浸潤
- 心臓腔内への浸潤または肺動脈の浸潤(心臓の浸潤は問わない)

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: 同側肺支気管肺または同側胸門リンパ節転移

N2: 気管分枝部、同側縦膈、または同側内胸リンパ節転移

N3: 対側縦膈、対側内胸リンパ節、同側または対側縦膈上リンパ節転移

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

<ステージ(病期)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			

4.3. ECOG Performance Status (PS) スコア

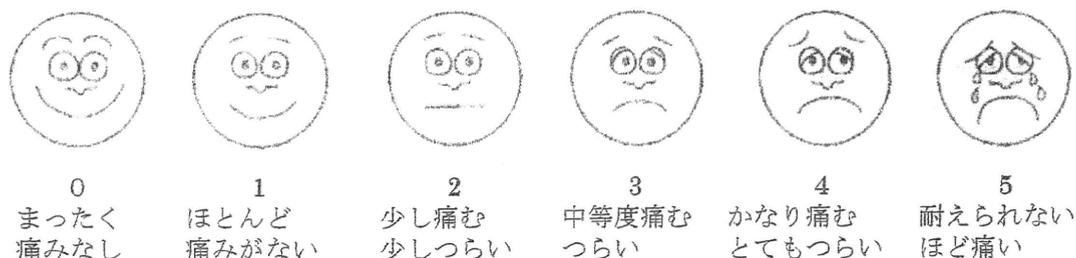
グレード	ECOG
0	問題なく活動することができ、発病前のすべての動作を制限なく行える。
1	身体的に活発な活動は制限されるが、歩行可能で、負荷の軽い作業や座ってする作業（例えば負荷の軽い家事や事務作業）は行える。
2	歩行可能で、身の回りの基本的な動作はすべてできるが、作業は全く行えない。覚醒時間の50%以上はベッドから離れ活動している。
3	一部の身の回りの基本的な動作しかできず、覚醒時間の50%以上はベッド上又は椅子上から離れられない。
4	完全に活動不能である。身の回りの基本的な動作は全く行えない。ベッド上又は椅子上から離れられない。
5	死亡

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。通常の身体活動では疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状はきたさない
II	心疾患を有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。通常の身体活動で疲労、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、通常の身体活動で疲労、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

試験責任医師または試験分担医師は、下の絵を患者に指し示し、評価日より前7日間の日常生活における痛みについて、最も当てはまる表情がどれかを質問する。



4.6. Rest pain scale

試験責任医師または試験分担医師は、評価日より前 7 日間の NSAID 使用状況及び痛みの程度を確認し、以下の中から選択する。

- 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

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被験者を適格症例として登録する。

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) 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よって、腫瘍の進展が一侧の胸部 (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。

5.2. 除外規準

- 1) 以下のいずれかが認められる。
 - － 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

- ー心膜腔内への浸潤又は臓側心膜浸潤（心嚢液の有無は問わない）
- 2) 気管分岐部リンパ節に転移している。
 - 3) 遠隔転移している。
 - 4) 胸部に対し放射線治療施行歴がある。
 - 5) 登録前1ヵ月以内に化学療法を施行している。
 - 6) 妊婦中・妊娠の可能性のある又は授乳中の女性である。
 - 7) フェニールケトン尿症である。
 - 8) NYHA 心機能分類で grade III 又は IV である。
 - 9) 試験責任医師又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

試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が本試験に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本試験への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書として得る。

文書による同意を得る際に、説明を行った試験責任医師又は試験分担医師は、被験者が説明文書の内容を十分理解した上で同意しているかを確認する。試験責任医師又は試験分担医師は、同意書に説明日を記入し、記名捺印又は署名する。被験者は、説明文書の内容を十分理解した上で同意し、同意書に同意日及び記名捺印又は署名する。

試験責任医師又は試験分担医師は、記名捺印又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、同意書原本は当該医療機関で保管する。

本試験への参加継続の意思決定に係る事項があった場合、試験責任医師又は試験分担医師は説明文書を改訂し、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、本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は、その旨をカルテ及び症例報告書に記載する。

7. 試験参加の手続きと症例登録

7.1. 試験参加の手続き

施設登録及び症例登録は、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。

施設登録及び症例登録は以下の手順で行なう。

7.1.1. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、所属する医療機関による実施許可（倫理審査委員会の承認及び医療機関の長の許可）が得られた後、「付録3 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) データセンターは受領した書類をもとに施設登録を行い、完了後「施設登録完了連絡書」を試験責任医師に FAX で送付する。

7.1.2. 症例登録

- 1) 施設登録完了後、試験責任医師又は試験分担医師は、被験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。なお、適格性判断のための検査及び検査結果については、同意取得前に悪性胸膜中皮腫診療の一般的検査として実施されたものを被験者の同意を得て使用する。
- 2) 試験責任医師又は試験分担医師は、「付録 4 症例登録票」に必要事項を記入の上データセンターに FAX で送付する。
- 3) データセンターは、「付録 4 症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を判定する。「症例登録確認書」又は「不適格連絡書」を試験責任医師又は試験分担医師に FAX し、適格性判定の結果を知らせる。
- 4) 適格と判定された場合、試験責任医師又は試験分担医師はプロトコル治療を開始する。
- 5) 症例登録後、試験責任医師又は試験分担医師は、送付した「付録 4 症例登録票」及び受領した「症例登録確認書」又は「不適格連絡書」をカルテと共に保管する。
- 6) 各実施医療機関で「付録 5 匿名化番号対照表」を作成し、患者の取り違えがないようにするとともに、各実施医療機関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。

登録に関する問い合わせ先

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

TEL：078-303-9115 FAX：078-303-9117

e-mail：TRIMESO1006@tri-kobe.org

平日：9：00～17：30

医学的判断を伴う事項に関する問い合わせ先

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

7.2. 症例登録継続の判断

第 1 症例から第 3 症例については、 ^{18}F -BPA PET の検査開始から BNCT2 回目実施後 4 週の間に発現した有害事象及び患者背景等の情報をデータセンターへ即座に報告する。データセン

ターは3症例分をとりまとめ、独立データモニタリング委員会へ報告する。独立データモニタリング委員会は、4症例目以降の症例登録の可否を審議する。

第3症例登録後、独立データモニタリング委員会で次症例登録可の提言が出るまで、新規症例登録を中断する。

8. 治療計画

8.1. プロトコル治療

本試験は、登録後28日以内に ^{18}F -BPA PETを実施し、ホウ素の集積が認められた場合はBNCTを実施する。

BNCTは、1回で全肺へ照射することは困難であるため2回に分割して実施し、BNCT1回目は ^{18}F -BPA PET検査後28日以内に、BNCT2回目は1回目から3-4週の間隔をおいた後に実施する。

8.1.1. ^{18}F -BPA PET 検査

^{18}F -BPA PET検査の手順は以下のとおりとする。

- ① 検査当日4時間前より絶食とする。(ただし、糖分のないお茶・水は飲用可)
- ② 4-ボロノ-2-フルオロ-L-フェニルアラニン (^{18}F) 注射液 (体重10kg当り37MBq) を静脈注射にて投与する。
- ③ 静脈注射後から約30分間は安静とする。
- ④ 排尿後、静脈注射後40分よりPET装置にて体幹部の撮像を行う。
- ⑤ 撮像後、 ^{18}F -BPAの放射能が減衰するまで観察する。

検査終了後、PET検査実施施設はPET画像に関心領域を設定し、 ^{18}F -BPAの腫瘍と大動脈の集積比を求め、試験責任医師及び試験分担医師に報告する。

また、 ^{18}F -BPA PET画像は、DICOM画像としてCD-Rで患者に渡すか、試験責任医師及び試験分担医師に郵送する。

8.1.2. BPA 投与

中性子照射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で開始し、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

8.1.3. 中性子照射

- ① BNCT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。
 - 直径25cmを超える大照射野を必要とする場合には、前面の上下、後面の上下に照射野を分割し、同一日の照射は前面、後面の何れかとする。

- 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 の臨床試験で既に用いられたものである。

② 照射計画は以下のように定める。

- 3-4 週間隔の 2 回分割照射とする。
- 照射時間は患側肺の正常肺組織における MLD (平均肺線量) が 5Gy-Eq に達する時間とする。²⁰⁾

平均吸収線量は線量・体積ヒストグラムから求める。

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：(ホウ素線量+熱中性子線量) + 熱外・速中性子線量+ガンマ線量

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

B：血中ホウ素濃度

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。

N：肺の窒素重量%

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。

- 肺の物理線量から生物効果が等しい光子線量に換算するために、以下の式を用いる。

生物効果が等しい光子線量 (Gy-Eq) = 物理線量 (Gy) × 係数

放射線	係数
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

- ③ ホウ素線量の計算のため、BPA 投与開始 2 時間後 (当日の上下何れかへの中性子照射開始直前) 及びその終了後、残半分照射開始直前、及びその終了後に採血を行い、血中のホウ素濃度を即発ガンマ線分析によって測定する。照射時のホウ素濃度は各照射の前後の測定値の平均値をもって当てる。

- ④ 分割 2 回目の照射では、1 回目の照射にて得られた照射時のホウ素濃度、および熱中性子フルエンスの実測値を SERA による照射計画に反映させる。なお、2 回目の照射中にも照

射時のホウ素濃度、および熱中性子フルエンスの実測値を測定し、実際の物理線量を再計算し、照射時間を補正する。

- ⑤ 中性子線照射後に尿の観察を行い BPA 析出による混濁の有無を確認する。混濁がある場合には電解質輸液 500ml/2 時間を行い、利尿を促す。

8.2. 用量・スケジュール変更規準

8.2.1. 延期に関する規定

BNCT 実施日又はその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、BNCT を実施する。

BNCT 実施規準 (延期規準)	白血球数	3,000 / μ L 以上
	ヘモグロビン	8.0g/dL 以上
	血小板数	100,000 / μ L 以上
	AST	100 IU/L 以下
	ALT	100 IU/L 以下
	血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下

条件を満たさない場合は BNCT を延期し、28 日延期しても以下の規準を満たさない場合はプロトコル治療を中止する。

8.3. 治療の中止

8.3.1. プロトコル治療の中止規準

以下の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) 当該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) ^{18}F -BPA PET における ^{18}F -BPA の腫瘍：大動脈の集積比が 2.25 以下の場合
- 4) 28 日延期しても BNCT 実施規準を満たさない場合
- 5) 当該被験者が死亡した場合
- 6) 登録後、適格規準を満たしていないことが判明した場合
- 7) その他、試験責任医師または試験分担医師が BNCT 中止を判断した場合

8.3.2. 治療中止被験者の取り扱い

プロトコル治療を中止した被験者については、以下に該当する被験者を除き追跡調査を行う。調査のスケジュールについては、「10.3.観察・検査・報告スケジュール」を参照する。但し、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入手し、入手方法、入手年月日及びその内容をカルテ等医療記録に記載する。

- 1) プロトコル治療を全く施行せずに中止した場合
- 2) 当該被験者が中止後の追跡の実施に関して同意を撤回した場合

- 3) 当該被験者が死亡した場合
- 4) プロトコル治療開始後、不適格であると判明した場合
- 5) その他の理由により追跡が困難な場合

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

BPA 投与中は他の薬剤との併用を禁止する。

また、BNCT 実施以降は、増悪が確認されるまで抗腫瘍治療を禁止する。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、試験責任医師又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。)

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. 治療のために病院又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又は異常

9.2. 有害事象の評価と報告

9.2.1. 有害事象の報告

¹⁸F-BPA PET の検査開始から BNCT2 回目実施後 24 週まで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、

CTCAE v4.0 及び RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準に基づいて評価する。

9.2.2. 予期される有害事象

頭頸部癌または悪性脳腫瘍を対象に BPA：ホウ素中性子捕捉療法を実施した 127 例における有害事象は以下のとおりである。²¹⁾

- 1) BNCT 後 1 ヶ月以内に発現した有害事象（グレード 3 または 4、かつ発現率 5% 以上）
 - 粘膜炎/口内炎
 - 疼痛
 - 喘鳴
 - 呼吸困難（息切れ）
 - ヘモグロビン
 - 好中球
 - アミラーゼ

- 2) BNCT 後 2 ヶ月から 1 年以内に発現した有害事象（グレード 3 または 4、かつ発現率 5% 以上）
 - 中枢神経壊死
 - 体重減少
 - 神経障害・運動性
 - 疼痛
 - 呼吸困難（息切れ）
 - 白血球
 - 好中球
 - 血小板
 - アミラーゼ

9.3. 有害事象の緊急報告と対応

9.3.1. 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、¹⁸F-BPA PET の検査開始から BNCT2 回目実施後 24 週までに発現したものとする。但し、BNCT 後 25 週以降であっても、プロトコル治療との因果関係を否定できないものは報告対象とする。明らかな原病死及び事前に予定された入院（BNCT 実施前後の観察による入院）については、報告対象に該当しない。

9.3.2. 報告手順

各施設の試験責任医師又は試験分担医師は、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 6 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照。

9.3.3. 対応手順

主任研究者及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6 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」参照。

緊急時の連絡先

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
〒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. 被験者の試験期間

各被験者における¹⁸F-BPA PETの検査開始からBNCT2回目実施までを「治療期間」とし、その後24週までを「観察期間」とする。

10.2. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

10.2.1. 登録前

- ① 患者背景情報 : 文書同意取得日、生年月日、性別、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、
- ② 身体所見 : 身長、体重、PS (ECOG)、NYHA分類
- ③ 生理学的検査 : 脈拍、血圧(収縮期、拡張期)、SpO₂
- ④ 血液学的検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ⑤ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、AMY、血清クレアチニン、CRP
- ⑥ 画像検査 : 胸部CT又は胸部MRI、頭部CT、腹部CT
- ⑦ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale

10.2.2. ¹⁸F-BPA PET 検査

- ① ¹⁸F-BPA PET : 検査日、4-ボロノ-2-フルオロ-L-フェニルアラニン投与量
- ② 有害事象 : CTCAE v4.0

10.2.3. ホウ素中性子捕捉療法実施日(BNCT 実施)

- ① ホウ素中性子捕捉療法 : BPA投与日、BPA投与量、照射日、総照射線量、照射回数、
血中ホウ素濃度(肺上部の照射前後及び肺下部の照射前後の計4回)
- ② 身体所見 : PS (ECOG)、NYHA分類
- ③ 生理学的検査 : 脈拍、血圧(収縮期、拡張期)
- ④ 血液学的検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数

- ⑤ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、AMY、血清クレアチニン、CRP
- ⑥ 有害事象 : CTCAE v4.0
- 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)

※ ②～⑦の観察・検査は、BNCT実施後に行うこととする。

10.2.4. ホウ素中性子捕捉療法後(BNCT実施後)

- ① 身体所見 : PS (ECOG)、NYHA 分類
- ② 生理学的検査 (1・4・24週*のみ): 脈拍、血圧 (収縮期、拡張期)、SpO₂
- ③ 血液学的検査 (1・4・24週*のみ): 白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 生化学検査 (1・4・24週*のみ): ALT、AST、T-Bil、ALP、AMY、血清クレアチニン、CRP
- ⑤ 有害事象 : CTCAE v4.0、RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準
- ⑥ 画像検査 (1週を除く): 胸部 CT 又は MRI、腫瘍効果判定(RECIST)
- ⑦ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale
- ⑧ 転帰調査 (4・24週*のみ)
 - 1) 増悪の有無
増悪確定の根拠となった検査日又は臨床的判断日
確認方法
(増悪の場合) 後治療の内容
 - 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)

※ 1・4週と規定される観察・検査は、BNCT1回目・2回目共に実施する。24週と規定される観察・検査は、BNCT2回目のみ実施する。

10.2.5. 中止時 (可能な限り実施)

- ① 身体所見 : PS (ECOG)、NYHA 分類
- ② 生理学的検査 : 脈拍、血圧 (収縮期、拡張期)、SpO₂
- ③ 血液学的検査 : 白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ④ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、AMY、血清クレアチニン、CRP
- ⑤ 有害事象 : CTCAE v4.0、RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準
- ⑥ 画像検査 : 胸部 CT 又は MRI、腫瘍効果判定(RECIST)
- ⑦ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale
- ⑧ 転帰調査
 - 1) 増悪の有無
増悪確定の根拠となった検査日又は臨床的判断日

10.4. 観察・検査・報告項目に関連する基準の定義

10.4.1. 腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果は、Modified RECIST Criteriaに基づいて評価する。²²⁾

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（リンパ節）

- CT又はMRIにてスライス厚の2倍以上、かつ最長径が10mm以上である病変

➤ 測定不能病変(Non-measurable Lesion)

- ・上記測定可能病変の基準を満たさない病変
- ・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瘍、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基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

- 横断像で1スライスあたり可能な限り2病変まで
- 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）
- 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及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（リンパ節）

- 合計4病変まで
- 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。又は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。又は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・非標的病変の効果及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又は増悪・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)の基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」であるとする。

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、確定の基準を満たした場合。

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又はCR)が得られ、確定の基準を満たした場合。

2回目の総合効果PR又は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が確定の基準を満たした場合