

- ・ 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。又は総合効果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。

11. 目標登録症例数と試験期間

11.1. 目標登録症例数

目標登録症例数は20例とする。

11.2. 試験期間

症例登録期間及び追跡終了日は以下のとおりとする。

症例登録期間: 承認日より1年間

追跡終了日: 最終症例登録の1年後

12. 評価項目の定義

12.1. 主要評価項目

有害事象の発現の有無と重症度

有害事象は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し、重症度の評価はCTCAE v4.0及びRTOG/EORTC遅発性放射線反応評価規準に準じる。

12.2. 副次評価項目

12.2.1. 全生存期間 (OS: Overall survival)

BNCT1回目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。

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

BNCT1回目実施日を起算日とし、増悪又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。

12.2.3. 腫瘍縮小効果 (tumor response)

BNCT1回目実施後からBNCT2回目実施後24週までのModified RECIST Criteriaによる最良総合効果。

担当医師の判定結果が中央判定の結果と異なる場合は、中央判定を最終判定結果とする。

12.2.4. 疼痛関連項目

- 1) Wong-Baker FACES Pain Rating Scale
- 2) Rest pain scale
- 3) 麻薬使用の有無

13. 統計学的考察

13.1. 目標登録症例数の設定根拠

予定登録期間での症例の集積可能性に基づき目標登録症例数を 20 症例とした。統計学的仮説および推定精度等に基づく症例数の設定は行っていない。

13.2. 解析対象集団

本試験の主要評価項目についての解析対象集団は、プロトコル治療が一部でも実施された症例全体とする。本試験の副次評価項目についての解析対象集団は、中性子照射が一部でも実施された症例全体とする。

13.3. 解析項目・方法

「12.評価項目の定義」に記載した項目について、以下の集計と解析を行う。個々の詳細は「統計解析・図表計画書」に記載する。

13.3.1. 解析対象集団の構成

登録症例数、適格症例数、治療開始症例数、解析対象症例数を算出する。プロトコル治療を開始しなかった症例および適格として登録後に不適格が判明した症例については、理由別に集計する。

13.3.2. 患者背景項目およびベースライン測定値

患者背景項目およびベースライン測定値について、適切な要約統計量を算出する。

13.3.3. 治療情報

¹⁸F-BPA PET 検査、BPA 投与および中性子照射に関する項目について、適切な要約統計量を算出する。

プロトコル治療中止の有無およびその理由について集計する。

13.3.4. 主要評価項目(有害事象の発現の有無と重症度)

有害事象の発現した症例および grade3 以上の有害事象の発現した症例の割合とその 95%信頼区間を推定する。事象ごとに発現件数およびその grade について集計する。

13.3.5. 副次評価項目

- 1) 全生存期間、無増悪生存期間
Kaplan-Meier 法を用いてそれぞれの生存曲線を推定する。
- 2) 腫瘍縮小効果
最良総合効果判定について要約統計量を算出する。最良総合効果判定が PR または CR である症例を奏効症例とし、奏効率とその 95%信頼区間を推定する。
- 3) 疼痛関連項目 (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、Rest pain scale、麻薬使用の有無)
各項目について測定時点ごとに要約統計量を算出し、経時的にまとめる。

13.4. 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。

14. 症例報告書の記入と提出

14.1. 様式と提出期限

本試験では、4 冊からなる分冊型による症例報告書を用い、症例報告書の分冊タイトルと提出期限は以下のとおりとする。

分冊タイトル	提出期限
BNCT 後 4 週時	BNCT2 回目実施後 4 週時から 4 週間以内
BNCT 後 24 週時	BNCT2 回目実施後 24 週時から 4 週間以内
一斉転帰調査	最終症例登録の 1 年後
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。

- 症例報告書の記入は、「症例報告書記入マニュアル」に従って記入する。
- 記入及び訂正は試験責任医師又は試験分担医師が行う。記入した試験責任医師又は試験分担医師は、所定の欄に署名もしくは記名捺印する。
- 訂正箇所は二重線で消し、訂正又は訂正を確認した試験責任医師又は試験分担医師は、訂正箇所に署名もしくは捺印する。
- 黒又は青色のボールペン又はペンで記入する。
- 該当するデータがない、又は記入の必要がない場合、空欄には「記入漏れ」と区別するために、斜線を入れる。
- 症例報告書の記入の際に用いる印鑑は、少なくとも症例単位で統一する。

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. 送付方法

試験責任医師又は試験分担医師は、作成した症例報告書を提出期限内にデータセンターへ郵送する。提出の際、試験責任医師は症例報告書の写しを作成し、主任研究者から試験終了の連絡があるまでカルテと共に保管する。

症例報告書の送付先

TRI データセンター

〒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

14.4. 症例報告書内容の確認と問い合わせ

- 1) データマネジメント担当者は、データセンターに送付された記入済みの症例報告書を受領し、以下の項目を確認する。
 - 記入の不備
 - 試験実施計画書との整合性
 - 症例報告書の記入内容間の整合性
- 2) データマネジメント担当者は、照会すべき点をデータ照会票にまとめ、試験責任医師又は試験分担医師に送付する。
- 3) 試験責任医師又は試験分担医師は、データ照会票に回答を記入し、署名の上データセンターに郵送又は FAX にて送付する。試験責任医師又は試験分担医師は、送付したデータ照会票（郵送の場合は写し、FAX の場合は原本）を主任研究者から試験終了の連絡があるまで保管する。

15. モニタリング

15.1. 進捗管理

データセンターは、症例登録及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、主任研究者及び統計解析責任者に報告する。

16. 各種委員会

16.1. 独立データモニタリング委員会

主任研究者は、3名以上の独立モニタリング委員を選出し、以下の事項を審議する。

1) 定期審議

①試験実施計画書に定める定期的な本試験の進捗状況報告（「15.1 進捗管理」参照）

1年毎

②試験実施計画書に定める症例登録継続の判断（「7.2.症例登録継続の判断」参照）

第3症例がBNCT2回目実施から4週経過した時点

③試験実施計画書に定める中間評価 (「13.4 中間評価」参照)

第6症例がBNCT2回目実施から24週経過した時点

2) 臨時審議

- ①本試験の進捗状況に問題が生じたとき (「15.1.進捗管理」も参照)
- ②重篤な有害事象が報告されたとき (「9.2 有害事象の評価と報告」も参照)
- ③類似薬、その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき
- ④その他、主任研究者、独立データモニタリング委員長が必要と判断したとき

詳細は、独立データモニタリング委員会の手順書に定める。

16.2. 中央効果判定委員会

16.2.1. 中央効果判定委員会

主任研究者は、3名以上の中央効果判定委員を選出し、PR及びCRの奏効例について extramural review を実施する。

16.2.2. 画像の送付先

画像データは、登録番号のみ記載し、被験者を匿名化した上で、研究事務局に送付する。

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

17. 倫理的事項

17.1. 遵守すべき諸規則

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。

17.2. 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂

試験責任医師は、説明文書・同意書(様式)を作成する。また、作成した説明文書・同意書(様式)は試験開始前に倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「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)」に定められた事項について記載しなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

同意書には、以下の事項を記載すること。

- 1) 臨床試験名

- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、試験責任医師又は試験分担医師の署名欄
- 4) 同意日、被験者の署名欄
- 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
- 6) 実施医療機関名

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書の改訂が必要と判断した場合にはそれを改訂し、所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し承認を得る。その承認を得た後、再度、被験者に説明し同意を得る。

被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報、被験者保護に関する事項の変更等を指す。

17.3. 実施医療機関における実施許可の取得

試験責任医師は、本試験を実施する前に所属する医療機関の長へ申請し、倫理審査委員会の承認及び医療機関の長の実施許可を得る。なお、当該医療機関に倫理審査委員会を設置することができないと判断した場合、倫理審査委員会は、複数の医療機関の長が共同で設置したもの及び他の医療機関の長が設置したものでもよい。

17.4. 個人情報の保護

本試験に関わる関係者は、被験者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。

試験責任医師及び試験分担医師等は、症例登録票及び症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。実施医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）は記載しない。

データセンターは、被験者識別コード又は登録番号を用いて被験者の特定を行い、医療機関へ照会する。

主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮して行う。

18. 試験の費用負担

18.1. 資金源及び財政上の関係

本試験は、主任研究者である小野公二の厚生労働科研費補助金（[医療技術実用化総合研究事業]ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を用いた悪性胸膜中皮腫に対する効果的治療法の開発研究(H21-臨床研究一般-009)や他の競争的獲得研究費及び奨学寄附金から研究経費が使用される。主任研究者及び副主任研究者と試験薬（ホウ素化合物）や研究用原子炉を製造・販売する株式会社との間には、開示すべき財政上の関係はない。

18.2. 試験治療に関する費用

ホウ素中性子捕捉療法にかかる費用（中性子照射料、ホウ素化合物の購入、¹⁸F-BPA PET検査費用及び¹⁸F-BPA PET検査・中性子照射の際の京都大学原子炉実験所までの交通費）については主任研究者である小野公二の研究費によって支弁するので患者に負担を求めることはない。その他の試験期間中に行われる画像診断（MRI等）及び採血検査等は、通常健康保険の範囲内で行われる。

なお、試験への参加にあたって食費などの費用は被験者が負担し、本試験参加による謝金はない。

18.3. 健康被害に対する補償

本試験は、保険会社が用意する補償保険に加入しており、本試験の実施に起因して、補償の必要性が生じたときには、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされた場合を除き、臨床研究保険によって補償する。なお、本試験に関する補償制度の概要は別紙に記載する。

19. プロトコルの改訂

主任研究者は、本試験開始後に試験実施計画書の改訂が必要になった場合、改訂した試験実施計画書及びその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成した上で、所属する医療機関の長に報告する。重大な改訂の場合には、実施医療機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得る。

試験責任医師は、主任研究者より試験実施計画書の改訂について報告を受けたのち、各実施医療機関の規定に従って、改訂の手続きを行う。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は試験責任医師及び試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者にその旨を連絡する。

改訂後、主任研究者は改訂後の試験実施計画書又は改訂内容を試験責任医師及び試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。試験責任医師は試験実施計画書の改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。改訂手順については、「17.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂」参照。

20. 試験の終了と早期中止

20.1. 試験の終了

追跡が終了し、データが固定された時点で本試験の終了とする。データセンターからデータ固定の連絡を受けた主任研究者は、本試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者及び独立データモニタリング委員に報告する。報告を受けた試験責任医師は、所属する医療機関の長及び医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

20.2. 試験の早期中止

20.2.1. 試験の早期中止規則

以下の場合に試験を早期中止する。

- 1) 主任研究者からの試験進捗報告を評価した結果、症例登録の遅れ、試験実施計画書逸脱の頻発等の理由により、本試験の完遂が困難と判断された場合
- 2) プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合
- 3) 論文や学会発表等、本試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、又は試験継続の意義がなくなったと判断された場合

20.2.2. 試験の早期中止決定の手順

主任研究者は、「16.1.独立データモニタリング委員会」の記載に従い、独立データモニタリング委員会の開催を依頼し、提言を受けなくてはならない。主任研究者はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する。提言に従わない場合は、主任研究者はその理由を独立データモニタリング委員に報告する。

主任研究者が本試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応を直ちに試験責任医師、統計解析責任者、データセンター及び独立データモニタリング委員に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止及びその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、所属する医療機関の長及び医療機関内の関連部門にその旨を報告し、当該医療機関に定められた手続きに従う。

21. 記録の保存

主任研究者、試験責任医師又は試験分担医師及びデータセンターは、本試験の実施に係る記録（文書及び電子記録）を本試験終了後5年間保存する。保存すべき記録は、次のとおりである。

記録の種類	主任研究者	試験責任医師 又は 試験分担医師	データセンター
試験実施計画書 同意書様式及び説明文書	○	○ (写)	○ (写)
倫理審査委員会承認書	○ (写し)	○	
施設登録関連記録 施設登録依頼書		○ (写)	○
施設登録完了連絡書		○	○ (写)
記名捺印又は署名済み同意書		○	
症例登録票		○ (写)	○
症例登録確認書		○	○ (写)
原資料		○	
症例報告書		○ (写)	○
データ照会票		○ (写)	○
重篤な有害事象に関する報告書	○	○ (写)	○ (写)
独立データモニタリング委員会に 関する記録	○		
試験終了/中止連絡書	○ (写)	○	
最終報告書 (論文)	○	○ (写)	○ (写)

22. 研究成果の帰属と結果の公表

22.1. 臨床試験登録

本試験は、医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) のデータベースへ臨床試験登録する。

22.2. 成果の帰属

本試験の成果は、主任研究者 小野 公二に帰属するものとする。

本試験の結果の発表及び出版については、主任研究者、副主任研究者、試験責任医師、試験分担医師及び統計解析責任者が協議し、国内外の癌治療、臨床腫瘍学に関する学会発表ならびに英語論文として報告する。論文作成は主任研究者が行い、correspondence author は主任研究者とする。

共同著者は、投稿規定による制限に従って、登録症例数の多い順に試験責任医師又は施設分担医師を施設ごとに選ぶ。

23. 研究組織

スケジュール	担当者	実施施設
試験説明・同意	試験責任/分担医師	各医療機関
↓		
スクリーニング検査	試験責任/分担医師	各医療機関
↓		
症例登録	試験責任/分担医師	TRIデータセンター
↓		
¹⁸ F-BPA PET検査	西陣病院 担当者	西陣病院
↓		
BNCT	主任研究者 副主任研究者 試験責任/分担医師	京都大学原子炉実験所
↓		
追跡調査 症例報告書記入	試験責任/分担医師	各医療機関

23.1. 主任研究者

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
〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目
TEL：072-451-2475 FAX：072-451-2627
E-mail：onokoji@rri.kyoto-u.ac.jp

役割：

- ・試験全体の総括
- ・中性子照射の実施
- ・BNCT及びPET検査実施日の調整

23.2. 副主任研究者

鈴木 実 京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター
〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目
TEL：072-451-2390 FAX：072-451-2627
E-mail：msuzuki@rri.kyoto-u.ac.jp

役割：

- ・中性子照射の実施
- ・BNCT及びPET検査実施日の調整

23.3. 研究事務局及び担当者

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

E-mail : onokoji@rri.kyoto-u.ac.jp

担当者 小野 公二

役割 :

- ・ BNCT 及び PET 検査実施日の調整

23.4. 中性子照射施設

京都大学原子炉実験所

〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西 2 丁目

TEL : 072-451-2300

役割 :

- ・ 中性子照射の実施

23.5. PET 検査実施施設

西陣病院 画像診断センター

〒602-8319 京都市上京区五辻通六軒町西入溝前町 1035 番地

TEL : 075-461-8800

放射線科医師 2名

画像診断センター長 谷池 圭子 (放射線科専門医、PET 核医学認定医)

放射線科部長 山川 稔隆 (放射線科専門医、PET 核医学認定医)

診療放射線技師 9名

PET 責任者 古谷 充

薬剤師 1名

^{18}F -BPA の合成・調剤 中西 裕智

臨床検査技師 3名

医療アシスタント 3名

役割 :

- ・ ^{18}F -BPA PET 検査の実施

23.6. プロトコル作成者

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

鈴木 実 京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター

福島 雅典 財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

小島 伸介 財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

役割 :

- ・ 試験実施計画書作成及び改訂の支援

23.7. 統計解析責任者

都田 桂子 財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター

役割:

- ・解析計画書・解析報告書の作成、統計解析業務

23.8. 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

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: TRIMESO1006@tri-kobe.org

プロトコル担当者 柏木 直子

データマネジメント担当者 河野 健一

役割:

- ・登録業務
- ・データマネジメント業務
- ・統計解析業務

23.9. 独立データモニタリング委員

井上 俊彦 医療法人新明会 都島放射線科クリニック

永田 靖 広島大学大学院医学医歯薬総合研究科・創生医科学専攻・放射線ゲノム医科学
(放射線腫瘍学)

吉村 健一 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部

役割:

- ・本試験の進捗状況、安全性情報、中間評価結果等の評価・検討
- ・本試験の継続、変更、中断または早期中止の提言、

23.10. 中央効果判定委員会委員

村田 喜代史 滋賀医科大学 放射線医学講座

富山 憲幸 大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 放射線医学講座

加藤 勝也 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学講座

役割:

- ・Modified RECISTに基づく腫瘍縮小効果判定の実施

23.11. 実施医療機関及び試験責任医師

別紙参照

役割:

- ・症例登録及び症例報告書記入
- ・中性子照射以外のプロトコル治療の実施
- ・追跡調査の実施

24. 文献

- 1) Lochner GL. Biological effects and the therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol.* 1936; 36: 1-13.
- 2) Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma. *Am. J. Roentgenol.* 1954; 71: 279-93.
- 3) Hatanaka H, Nakagawa Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30: 1061-6.
- 4) Mishima Y, Ichihashi M, Hatta S, et al. New thermal neutron capture therapy for malignant melanoma: melanogenesis-seeking ^{10}B molecule-melanoma cell interaction from in vitro to first clinical trial. *Pigment Cell Res.* 1989; 2: 226-34.
- 5) Y. Mishima, C. Honda, M. Ichihashi, et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ^{10}B -compound. *Lancet.* 1989; 12: 388-389.
- 6) 中村浩之. がん中性子捕捉療法と次世代ホウ素デリバリーシステム. *臨床血液.* 2008; 49: 294-301.
- 7) Kato I, Ono K, Sakurai Y, et al. A Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *pp1 Radiat Isot.* 2004; 61(5): 1069-73.
- 8) Suzuki M, Sakurai Y, Hagiwara S, et al. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; 37(5): 376-81.
- 9) NCI PDQ 悪性中皮腫の治療 (PDQ®) : 治療
http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/japanese.jsp?Pdq_ID=CDR0000062895 [available at Sep 16 2010]
- 10) Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC: The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102(1): 1-9.
- 11) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2636-44.
- 12) van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al.: Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6881-9.
- 13) Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al.: Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1698-704.
- 14) Bissett D, Macbeth FR, Cram I: The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3 (6): 315-7.

- 15) Ball DL, Cruickshank DG: The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13(1): 4-9.
- 16) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™): Malignant Pleural Mesothelioma
<http://www.nccn.org/index.asp> [available at Sep 16 2010]
- 17) Suzuki M, Endo K, Satoh H, et al.: A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). *Radiother Oncol*. 2008; 88(2): 192-5.
- 18) Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Shinichiro Masunaga, Yuko Kinashi, Kenji Nagata, Akira Maruhashi, Koji Ono. Preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2007; 37(4): 245-249.
- 19) Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Shinichiro Masunaga, Yuko Kinashi, Kenji Nagata, Akira Maruhashi, and Koji Ono
Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 66(5), 1584-1589, 2006.
- 20) M. Suzuki, H. Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, Y. Liu, S. Masunaga, Y. Kinashi, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, T. Sato, A. Maruhashi, K. Ono, Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 89-95.
- 21) 新美三由紀他 統計解析報告書(第二報)悪性脳腫瘍、頭頸部腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法に関する調査, 2008
- 22) Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004; 15(2): 257-60.

25. 付録

- 付録 1. NCI-CTC AE Ver4.0 日本語版 (抜粋)
- 付録 2. RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準
- 付録 3. 施設登録依頼書
- 付録 4. 症例登録票
- 付録 5. 匿名化番号対照表
- 付録 6. 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル

付録 1. NCI-CTC AE Ver4.0 日本語版(抜粋)

MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 SOC	CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
10049182	臨床検査	白血球減少	<LLN-3000/mm ³	<3000-2000/mm ³	<2000-1000/mm ³	<1000/mm ³	-
10029386	臨床検査	好中球数減少	<LLN-1500/mm ³	<1500-1000/mm ³	<1000-500/mm ³	<500/mm ³	-
10025256	臨床検査	リンパ球数減少	<LLN-800/mm ³	<800-500/mm ³	<500-200/mm ³	<200/mm ³	-
10002272	血液およびリンパ系障害	貧血	ヘモグロビン(Hgb)が<LLN-10.0 g/dL	Hgb<10.0-8.0 g/dL	Hgb<8.0-6.5 g/dL	生命を脅かす結果: 輸血を要する	死亡
10035528	臨床検査	血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³	<75,000-50,000/mm ³	<50,000-25,000/mm ³	<25,000/mm ³	-
10028813	胃腸障害	悪心	食事習慣に変化のない食欲低下	顕著な体重減少, 脱水または栄養失調を伴わない経口摂取の減少を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分: 経管栄養/TPN入院を要する	-	-
10047700	胃腸障害	嘔吐	24時間に1-2エピソード(1エピソード5分)の嘔吐	24時間に3-5エピソード(1エピソード5分)の嘔吐	24時間に≥6エピソード(1エピソード5分)の嘔吐: 経管栄養, TPNまたは入院を要する	生命を脅かす結果: 緊急処置を要する	死亡
10002646	代謝および栄養障害	食欲喪失	食事習慣に変化のない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない経口摂取の変化: 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分): 経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす結果: 緊急処置を要する	死亡
10011224	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	咳嗽	軽症: 非処方薬による治療を要する	中等症: 医学的治療を要する: 日常生活関連動作に支障あり	重症: 基本的日常生活動作に支障あり	-	-
10013963	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	呼吸困難	中等度の労作による息切れ	わずかな労作による息切れ: 日常生活関連動作に支障あり	安静時の息切れ: 基本的日常生活動作に支障あり	生命を脅かす結果: 緊急処置を要する	死亡
10001551	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	無症状で, ALTが>3.0-5.0×ULN: >3×ULNで疲労, 悪心, 嘔吐, 右上腹部痛または圧痛, 発熱, 発疹, 好酸球増加症の悪化が認められる	>5.0-20.0×ULN: >2週間にわたって>5×ULN	>20.0×ULN	-
10003481	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	無症状で, ASTが>3.0-5.0×ULN: >3×ULNで疲労, 悪心, 嘔吐, 右上腹部痛または圧痛, 発熱, 発疹, 好酸球増加症の悪化が認められる	>5.0-20.0×ULN: >2週間にわたって>5×ULN	>20.0×ULN	-
10059885	臨床検査	尿量減少	-	-	乏尿(8時間で<80 mL)	無尿(24時間で<240 mL)	-
10061103	傷害, 中毒および処置合併症	放射線性皮膚炎	淡い紅斑または乾性落屑	中等度一鮮明な紅斑: 大部分が間擦部に限局した斑状の湿性落屑: 中等度の浮腫	間擦部以外の湿性落屑: 軽度の外傷や擦過傷により出血	生命を脅かす結果: 真皮全層の皮膚壊死または潰瘍: 病変からの自然出血: 植皮を要する	死亡
10013786	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	BSAの<10%を占め, 紅斑またはそう痒を伴わない	BSAの10-30%を占め, 紅斑またはそう痒を伴う: 日常生活関連動作に支障あり	BSAの>30%を占め, そう痒を伴う: 基本的日常生活動作に支障あり	-	-
10037087	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	軽度または限局性: 局所的処置を要する	激しいまたは広範囲: 間欠的: 掻くことによる皮膚の変化(例: 浮腫, 丘疹形成, 擦過傷, 苔癬化, 毛細血管性出血/瘡皮): 経口薬を要する: 日常生活関連動作に支障あり	激しいまたは広範囲: 不変: 基本的日常生活動作または睡眠に支障あり: 経口コルチステロイドまたは免疫抑制療法を要する	-	-
10018256	全身障害および投与局所様態	疲労	休息により軽減する疲労	休息により軽減しない疲労: 日常生活関連動作に支障あり	休息により軽減しない疲労: 基本的日常生活動作に支障あり	-	-
10018558	全身障害および投与局所様態	発熱	38.0-39.0°C (100.4-102.2°F)	>39.0-40.0°C (102.3-104.0°F)	>40.0°C (>104.0°F) が≤24時間持続	>40.0°C (>104.0°F) が>24時間持続	死亡
10008531	全身障害および投与局所様態	悪寒	軽度の冷感: 戦慄: 歯がガタガタ鳴る	中等度の全身振戦: 麻薬を要する	高度または持続的, 麻薬に反応しない	-	-

付録 2. RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
膀胱- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の上皮萎縮/ 軽度の毛細血管拡張 (顕微鏡的血尿あり)	中等症の頻尿/ 全体的な毛細血管拡張 /間歇的な肉眼的血尿	重症の頻尿と排尿障害 /高度の全体的な毛細 血管拡張(しばしば点状 出血を伴う); 頻繁な血尿;膀胱容積 減少(<150ml)	壊死/膀胱萎縮 (容積<100ml)/ 重症の出血性膀胱炎
骨- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	症状がなく成長遅延を 来さない骨密度の低下	中等度の疼痛・圧痛 成長遅延あり 不規則な骨硬化像	重症の疼痛・圧痛 完全な骨成長停止 濃度の濃い骨硬化像	壊死/ 特異性骨折
脳- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の頭痛; 軽度の傾眠傾向	中等度の頭痛; 高度の傾眠傾向	重症の頭痛; 重症のCNS 機能障害 (部分的な脱力又は 運動障害)	痙攣又は麻痺 昏睡
食道- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の線維症; 固形物の嚥下が軽度困難; 嚥下時痛なし	固形物を正常に飲み込 めない;半固形物は 飲み込める; 拡張術の適応がある	重症の線維症;流動食 しか飲み込めない;嚥下 時の疼痛があってもよい ;拡張術を要する	壊死/穿孔;瘻孔
眼- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	症状がない白内障; 軽症の角膜潰瘍又は 角膜炎	重症のある白内障; 中等症の角膜潰瘍; 軽症の網膜症又は 線内障	重症の角膜炎; 重症の網膜症又は網膜 剥離;重症の線内障	全眼球炎; 盲目
心臓- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	症状がない又は軽い症 状がある; 一過性のT 波逆転とST 変化; 洞性頻脈>110(安静時)	中等症の労作性狭心 症;軽症の心嚢炎; 心拡大なし;持続性の 異常T 波とST 変化; QRS の減高	重症の狭心症; 心嚢液貯留; 収縮性心外膜炎; 中等症の心不全; 心拡大;ECG 異常	心不全/心嚢液貯留; 重症の収縮性 心外膜炎
関節- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の関節硬直; 軽度の運動制限	中等症の関節硬直; 間歇的又は中等症の 関節痛; 中等度の運動制限	重症の関節硬直; 重症の運動制限を伴う 疼痛	壊死/完全固定
腎- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	一過性のアルブミン尿症; 高血圧なし; 軽度の腎機能障害; 尿素>25-≦35 mg/dl; クレアチニン >1.5-≦2.0mg/dl; クレアチニンクリアランス≧75%	持続的な中等症のアルブ ミン尿症(2+); 軽症の高血圧; 関連する貧血なし; 中等度の腎機能障害; 尿素>35-≦60mg/dl; クレアチニン >2.0-≦4.0mg/dl; クレアチニンクリアランス ≧50-≦75%	重症のアルブミン尿症; 重症の高血圧; 持続的な貧血 (<10g/dl); 重症の腎不全; 尿素>60mg/dl; クレアチニン>4mg/dl; クレアチニンクリアランス<50%	悪性高血圧; 尿毒症性昏睡/ 尿素>100mg/dl
喉頭- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	嚔声; 軽度の披裂浮腫	中等症の披裂浮腫; 軟骨炎	重症の浮腫; 重症の軟骨炎	壊死
肝- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度のだるさ; 悪心;消化不良; 軽度の肝機能異常	中等度の症状あり; 中等度の肝機能異常; 血清アルブミンは正常	活動不能を招く肝不全; 著明な肝機能異常; 血清アルブミン低下; 浮腫又は腹水	肝壊死/ 肝性昏睡又は脳症
肺- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	症状がない又は軽度の 症状あり(乾性咳) 軽度のX線異常陰影	中等度の症状(重症の 咳)のある肺線維症又は 肺炎;軽度の発熱; 斑状のX線異常陰影	重症の症状のある 肺線維症又は肺炎 濃いX 線異常陰影	重症の呼吸不全/ 持続的酸素吸入/ 補助換気
粘膜- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の萎縮及び乾燥	中等症の萎縮及び毛細 血管拡張; 粘液の減少	完全な乾燥を伴う著明 な萎縮; 高度の毛細血管拡張	潰瘍
唾液腺- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の口内乾燥; 刺激に対する反応は 良好	中等症の口内乾燥; 刺激に対する反応不良	口内の完全な乾燥; 刺激に反応しない	線維症
皮膚- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の萎縮; 色素変化; 一部脱毛	斑状萎縮 中等度の毛細血管拡張 完全脱毛	著明な萎縮; 著明な毛細血管拡張	潰瘍
小腸/大腸- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	遅発性放射線反応スコア 軽症の下痢; 軽度の差し込み; 1 日排便回数が日常の ≦5 倍; わずかな直腸分泌物又 は出血あり	中等症の下痢及び仙痛 1 日排便回数が日常の >5 倍; 多量の直腸粘液又は 間歇的な出血	閉塞又は出血 手術を要する	壊死/穿孔;瘻孔形成
脊髄- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽症の Lhermitte 症候群※	重症の Lhermitte 症候群※	治療部位又はより下位 の脊髄レベルにおける 他覚的な神経学的所見	単麻痺、対麻痺、 四肢麻痺
皮下組織- 遅発性放射線反応スコア	治療前から不変	軽度の硬結(線維化) 及び皮下脂肪消失	中等度の線維化だが 症状なし;直線的測定で <10%の短縮を伴う 照射部位の拘縮	重症の硬結と皮下組織 の喪失;直線的測定で >10%の短縮を伴う 照射部位の拘縮	壊死

付録 3. 施設登録依頼書

Fax: 078-303-9117
 TRI データセンター (TRIMESO1006)
 (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丁目5番地4
 Tel: 078-303-9116 E-mail: TRIMESO1006@tri-kobe.org

年 月 日

施設登録依頼書

下記の試験について、倫理審査委員会(又はIRB)の承認が得られたことを連絡します。

記

施設情報

試験名	悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法 多施設臨床試験
試験コード	TRIMESO1006
倫理委員会承認日	年 月 日
予定登録症例数	例/年 (計 例)
施設名	
診療科名	
試験責任医師名	
職業賠償責任保険の加入	有 ・ 無
E-MAIL	
TEL	
FAX	

様式 1A
 作成年月日: 2010 年 ● 月 ● 日

付録 4. 症例登録票

FAX

Fax: 078-303-9117

TRIデータセンター (株)元禄西 医療情報部 臨床研究情報センター
〒650-0047 神戸市中央区築港南町17丁目4番地
Tel: 078-303-9118 E-mail: TRIMESO1006@tri-hobe.org

TRIデータセンター
受付時間: 9:00~17:00
月曜日~金曜日
(土日祝日及び年末年始除く)

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	TRIMESO1006 症例登録票
--------------------------------------	------------------------------

患者基本情報			
施設名		診療科名	
登録医師名		E-mail	
被験者識別コード*		性別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
生年月日**	19 年 月 日 <input type="checkbox"/> 生年月のみ	文書同意取得日	20 年 月 日
組織型	<input type="radio"/> 上皮型 <input type="radio"/> 肉腫型 <input type="radio"/> 二相型(混合型) <input type="radio"/> その他		
TNM分類	T因子:	<input type="radio"/> T1a <input type="radio"/> T1b <input type="radio"/> T2 <input type="radio"/> T3 <input type="radio"/> T4	
	N因子:	<input type="radio"/> NX <input type="radio"/> N0 <input type="radio"/> N1 <input type="radio"/> N2 <input type="radio"/> N3	
	M因子:	<input type="radio"/> MX <input type="radio"/> M0 <input type="radio"/> M1	
病期分類	<input type="radio"/> Stage Ia <input type="radio"/> Stage Ib <input type="radio"/> Stage II <input type="radio"/> Stage III <input type="radio"/> Stage IV		

*被験者識別コード: 各担当医師が被験者ごとに任意に割り振る番号で、カルテ番号や名前など個人を特定するものは使用しないでください。
**倫理審査委員会等で生年月のみの記載が承認された場合は1日と記入の上、「生年月のみ」にチェックしてください。

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。	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ
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。	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ
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。	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ
4) 同意取得時年齢が20歳以上75歳以下である。	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ
5) ECOG Performance Status (PS) が0又は1である。	PS : <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
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	() / μ L
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)	() g/dL
血小板数 100,000 / μ L以上	() / μ L
AST(GOT) 100 IU/L以下	() IU/L
ALT(GPT) 100 IU/L以下	() IU/L
血清クレアチニン 1.5 mg/dL以下	() mg/dL
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。	<input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ

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

付録 5. 匿名化番号対照表

No	被験者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	被験者識別コード*1	登録番号	登録日	登録担当医師
1		男女	年 月 日				年 月 日	
2		男女	年 月 日				年 月 日	
3		男女	年 月 日				年 月 日	
4		男女	年 月 日				年 月 日	
5		男女	年 月 日				年 月 日	
6		男女	年 月 日				年 月 日	
7		男女	年 月 日				年 月 日	
8		男女	年 月 日				年 月 日	
9		男女	年 月 日				年 月 日	
10		男女	年 月 日				年 月 日	
11		男女	年 月 日				年 月 日	
12		男女	年 月 日				年 月 日	
13		男女	年 月 日				年 月 日	
14		男女	年 月 日				年 月 日	
15		男女	年 月 日				年 月 日	
16		男女	年 月 日				年 月 日	
17		男女	年 月 日				年 月 日	
18		男女	年 月 日				年 月 日	
19		男女	年 月 日				年 月 日	
20		男女	年 月 日				年 月 日	

*1 カルテ番号や名前など個人を特定するものは使用しないでください。

注 1)：各施設の試験責任医師もしくは、それに代わる方が責任を持って保管してください。

注 2)：この用紙が足りない場合は、TRIデータセンターまでご連絡ください