

4. 症例登録

患者主治医は、症例登録を行う。症例登録票(別添 1)に症例情報を記入し、データセンターへ FAX する。

送付先	TRI データセンター FAX:078-303-9117 (受付時間: 平日 9:00~17:00)
-----	---

※ 症例登録票の記載に不備があると受付できません。

症例登録票の疑義については、メール又は FAX で問い合わせを行う。

5. BNCT 及び PET 検査実施日の調整

患者主治医は、主任研究者に症例登録の連絡を入れる。

主任研究者は、副主任研究者、PET 検査実施施設、BNCT 主治医及び患者主治医と BNCT 実施日を調整し、PET 検査実施日及び BNCT 実施日を決定する。

6. ^{18}F -BPA PET 検査 (期日:登録後 28 日以内)

6.1 ^{18}F -BPA PET

^{18}F -BPA PET は西陣病院で実施する。西陣病院 PET 検査担当者は、以下の手順に従い撮像する。

- 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。

6.2 検査結果(画像)の送付

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。

6.3 検査に関する問い合わせ

^{18}F -BPA PET 検査についての問い合わせは、以下のとおり。

問い合わせ先	西陣病院 画像診断センター TEL:075-465-6116 Fax:075-465-7349 代表責任者:谷池 圭子 (画像診断センター長)
--------	---

7. 研究炉医療照射使用の申込 (期日:BNCT 実施 14 日前まで)

患者主治医は、京都大学原子炉実験所・研究炉医療照射使用申込書(別添 2)を作成し、

BNCT 実施 14 日前までに主任研究者または BNCT 主治医へ送付する。(提出先は、「12. 各文書の提出先」を参照。)

主任研究者及び BNCT 主治医は申込書を確認し、KUR へ送付する。

8. KUR 提出書類の作成 (期日:BNCT 実施 7 日前まで)

患者主治医は、以下の文書を作成し、BNCT 実施 7 日前までに主任研究者または BNCT 主治医へ送付する。(提出先は、「12. 各文書の提出先」を参照。)

- 京都大学原子炉実験所原子炉施設保安規定第 47 条に係る計画書(別添 3)
- 京都大学原子炉実験所原子炉施設保安規定第 47 条に係る主治医の承諾書(別添 4)
- 京都大学原子炉実験所原子炉施設保安規定第 47 条に係る患者又はこれに代わる者の承諾書(別添 5)
- 誓約書(別添 6)
- 説明と同意書(別添 7)

主任研究者及び BNCT 主治医は上記の文書を確認し、KUR へ送付する。

9. 画像データの送付 (期日:BNCT 実施 7 日前まで)

9.1 画像データの準備

患者主治医は、BNCT 実施 7 日前までに KUR 送付用の画像データを準備する。

データの形式等は以下のとおり。

画像データ	MRI および CT(どちらか一方でも可)
データ形式	DICOM 形式 (BMP あるいは JPEG 形式でも可能であるが、その場合、画像のサイズ、スライス間隔等も明記すること)
画像の方向	調整中
スライス間隔	調整中
画像の範囲	調整中

※ 画像データは、登録番号のみ記載し、被験者を匿名化すること。

9.2 画像の提出先

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、京都大学原子炉実験所に送付する。

提出期日	BNCT 予定週(通常木曜日)の前の週の金曜日
提出方法	メール、あるいは郵送(CD・DVD)
提出先	京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究部門 櫻井 良憲 〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西 2 丁目

	Tel: 072-451-2306 E-mail: yosakura@rri.kyoto-u.ac.jp
--	---

10. KUR 立入申請書の送付（期日: BNCT 実施 3 日前まで）

患者主治医は、KUR 立入申請書を作成し、BNCT 実施 3 日前までに主任研究者または BNCT 主治医へ送付する。（提出先は、「12. 各文書の提出先」を参照。）

＜患者主治医＞

- ①管理区域立入願（所外の放射線業務従事者用）（別添 8）
- ②臨時立入者証交付願（別添 10）

＜患者・付添家族＞

- ③管理区域立入願（一時立入者用）（別添 9）
付添家族のみ記入（患者は不要）
- ④臨時立入者証交付願（別添 10）

患者さんと付添家族を 1 枚にまとめる

主任研究者または BNCT 主治医は上記の文書を確認し、KUR へ送付する。

11. BPA の調整について（投与前までに準備）

11.1 BPA 原末の送付

BNCT 実施の 3 日前までに、主任研究者は患者主治医宛に BPA の原末を送付する。

患者担当医は、薬剤部と調整し、投与前までに BPA の準備・調製を行う。

11.2 BPA の調整

処方	BPA	0.5 g/kg (B.W.) の場合に
	フルクトース	1.11 g/kg
	DDW	15 mL/kg
	1N 水酸化ナトリウム	2.775 mL/kg
	1N 塩酸	0.4 mL/kg
	7%メイロン	2.5 mL/kg
容器	1L ギヤマン瓶（滅菌済み、点滴用）	
器具	1L ビーカー スターラー ボトルトップフィルター（0.22 μm） ※別添 11 参照	
貯法	冷所保存	

＜調製法＞

- ① 2L のビーカーに BPA、フルクトース、注射用水を入れ、次に 1N 水酸化ナトリウムを加えアルカリ性にした後、スターラーで完全に溶解させる。
- ② 溶解後、1N 塩酸を加え pH7.1～7.2 に調整し、さらに 7%メイロンを加え pH7.8 に調整する。
- ③ 0.22 μm フィルターで濾過して、1L ギヤマン瓶へ移す。濾過はクリーンベンチ内で行う。

11.3 BPA に関する問い合わせ

BPA の調製についての問い合わせは、以下のとおり。

問い合わせ先	京都大学原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター 中性子医療高度化研究部門 鈴木 実 Tel:072-451-2390 Fax: 072-451-2627 E-mail: msuzuki@rri.kyoto-u.ac.jp
--------	---

12. BNCT 実施（期日： ^{18}F -BPA PET 検査後 28 日以内）

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。

9.1.1. BPA 投与

患者担当医は、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

9.1.2. 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。

測定個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。

$$\text{生物効果が等しい光子線量 (Gy-Eq)} = \text{物理線量 (Gy)} \times \text{係数}$$

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、残半分の照射開始直前、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。

13. 経過報告書の提出 (BNCT 実施 1 週間後)

BNCT 主治医は、照射後 1 週程度で KUR から腫瘍(最小)線量の連絡が入るので、これを患者担当医へ知らせる。

患者担当医は、1 週間の経過観察後速やかに医療照射一週後の経過報告(別添 12)を作成し、主任研究者へ提出する。(提出先は、「12. 各文書の提出先」を参照。)

14. 各文書の提出先

「6. 研究炉医療照射使用の申込」、「7. KUR 提出書類の作成」、「9. KUR 立入申請書の送付」、「12. 経過報告書の提出」で作成した文書については、メールまたは郵送にて以下の宛先に送付する。

送付先	<p><メール></p> <p>京都大学原子炉実験所、附属粒子線腫瘍学研究センター</p> <p>小野 公二 E-mail: onokoji@rri.kyoto-u.ac.jp</p> <p>鈴木 実 E-mail: msuzuki@rri.kyoto-u.ac.jp</p> <p><郵送></p> <p>京都大学原子炉実験所、附属粒子線腫瘍学研究センター</p> <p>〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西 2 丁目</p> <p>小野 公二 、 鈴木 実</p>
-----	--

15. KUR に関する Q&A

Q1. 複数例照射する際、原子炉所長宛の書類(別添 3,4,6)は複数部(患者毎に 1 部)必要ですか？

A1. これは患者毎に作成してください。2 例の場合は 2 部必要です。

Q2. 別添 3,4,6 及び説明と同意書の医師署名欄ですが、これは誰の署名が必要ですか？

A2. 所長からの原子炉使用許可証は申請者宛に出されます。これは今後も変わらないと思います。ただ、BNCT を実施する責任者は BNCT 主治医ですから、こうした事情を勘案して、別添 3 の署名または記名・押印は申請者、BNCT 主治医、患者主治医の全員が署名することによしましょう。

別添 4 の署名は、明確に主治医の承諾書となっているので、BNCT 主治医と患者主治医が署名することによしましょう。

Q3. 申請書の申請者は、主任研究者に限られますか？

A3. 申請書は KUR の共同利用研究の課題の申請者が出すことになっていますので、申請書の申請者は主任研究者(小野)に限られます。

Q4. 説明と同意書の説明者は、BNCT 照射医師団のうち照射の主治医と一致させる必要がありますか？

A4. 少なくとも、BNCT 主治医は含まれるべきでしょう。患者主治医と BNCT 主治医が異なる場合、両人が同一の施設なら二人で説明し同意を得た形の文書にして、両人が署名するのが良いと思います。

また、施設が異なる場合は、それぞれが説明し同意を得る必要があります。

Q5. 患者主治医と BNCT 主治医が異なる場合、別添 3,4,6 の署名は誰が行いますか。

A5. A2 のとおりである。

Q.6 多施設共同研究に参加頂いている BNCT が初めての先生方は、照射の主治医としては申請できない認識でよろしいでしょうか？

A6. KUR の内規上、主治医として 5 例 BNCT を見学頂かなければ BNCT 主治医になれません。それまでは、小野、鈴木が立ち会います。

Q7. Q6 の場合、同意取得医師と照射の際の主治医の名前に不一致が生じます。

A7. 説明と同意の文書は、BNCT 主治医と患者主治医が署名しましょう。

16. 連絡先

16.1 主任研究者

小野 公二 京都大学原子炉実験所、附属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: 072-451-2300 FAX: 072-451-2600
E-mail: onokoji@rri.kyoto-u.ac.jp

16.2 副主任研究者

鈴木 実 京都大学原子炉実験所、附属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

16.3 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、072-451-2306
FAX: 072-451-2600

16.4 ^{18}F -BPA 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
TEL: 075-465-6116 Fax: 075-465-7349
代表責任者: 谷池 圭子 (画像診断センター長)

16.5 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 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 TEL: 078-303-9115
FAX: 078-303-9117 E-mail: TRIMESO1006@tri-kobe.org

17. 別添

- 別添 1 症例登録票
- 別添 2 京都大学原子炉実験所・研究炉医療照射使用申込書
- 別添 3 京都大学原子炉実験所原子炉施設保安規定第 47 条に係る計画書
- 別添 4 京都大学原子炉実験所原子炉施設保安規定第 47 条に係る主治医の承諾書
- 別添 5 京都大学原子炉実験所原子炉施設保安規定第 47 条に係る患者又はこれに代わる者の承諾書
- 別添 6 誓約書
- 別添 7 説明と同意書
- 別添 8 管理区域立入願(一時立入者用)
- 別添 9 管理区域立入願(所外の放射線業務従事者用)
- 別添 10 臨時立入者証交付願
- 別添 11 Vacuum filtration System and Bottle Top
- 別添 12 医療照射一週後の経過報告

別紙 実施医療機関及び試験責任医師

施設名	科名	試験責任医師
大阪大学医学部附属病院	呼吸器外科	奥村 明之進
近畿大学医学部附属病院	腫瘍内科	中川 和彦
兵庫医科大学病院	呼吸器・RCU科	中野 孝司
兵庫県立尼崎病院	呼吸器内科	遠藤 和夫
川崎医科大学附属病院	放射線科	平塚 純一

