

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ため、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: 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、臓側胸膜にも散在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)
- 胸膜直下筋実質浸潤

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
- 縦隔脂肪浸潤
- 切除可能な胸壁軟部組織の孤立性進展腫瘍巣
- 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

＜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

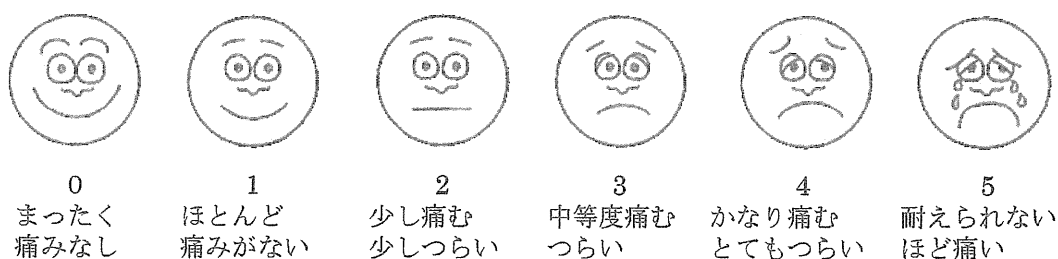
グレード	ECOG
0	問題なく活動することができ、発病前のすべての動作を制限なく行える。
1	身体的に活発な活動は制限されるが、歩行可能で、負荷の軽い作業や座ってする作業（例えば負荷の軽い家事や事務作業）は行える。
2	歩行可能で、身の回りの基本的な動作はすべてできるが、作業は全く行えない。覚醒時間の 50%以上はベッドから離れ活動している。
3	一部の身の回りの基本的な動作しかできず、覚醒時間の 50%以上はベッド上又は椅子上から離れられない。
4	完全に活動不能である。身の回りの基本的な動作は全く行えない。ベッド上又は椅子上から離れられない。
5	死亡

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。
 - － 経横隔膜の腹腔浸潤
 - － 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 ヶ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

BNCT を実施した第 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、以降の症例登録の可否を審議する。

なお、 ^{18}F -BPA PET にて 2.25 以上の集積が確認された症例が 3 症例に達した際は、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。

^{18}F -BPA の腫瘍：大動脈の集積比 ($T_{\text{max}}/B_{\text{mean}}$) が 2.25 以上であれば BNCT を実施する。集積比が 2.25 未満であっても、後日以下の所見を確認した場合は ^{18}F -BPA PET の再検査を可とする。但し、待機容認期間は初回 PET 実施日から 7 ヶ月間とする。

- ・ 胸膜病変または及びリンパ節病変において、画像上の増悪 (20%以上の増大) が認められた場合
- ・ 胸腔内に新病変が確認された場合
- ・ 画像検査で確認できない原病の増悪 (臨床的増悪) が認められた場合

再検査によって集積比 2.25 以上が確認できれば BNCT を実施してよいが、再検査までの間に抗腫瘍治療は実施しないこととする。(但し、除痛などの対症療法はその限りではない。)

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
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$: 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 回日の照射では、1 回日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 / μL 以上
	ヘモグロビン	8.0g/dL 以上
	血小板数	100,000 / μL 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
	e-GFR	60 ml/min/1.73m ² 以下
	尿所見	膿尿が認められないこと (以下のいずれかの基準により判定) ・試験紙法：白血球反応陰性 ・尿中白血球：正常値上限以下

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
(但し、 ^{18}F -BPA PET 再検査待機中に確認された増悪では中止しなくてよい)
- 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 未満の場合
(抗腫瘍治療等を実施せずに ^{18}F -BPA PET 再検査まで待機できれば中止しなくてもよい。但し、待機容認期間は初回 PET 実施日から 7 ヶ月間とする。)
- 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を入手し、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、 ^{18}F -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 ^{18}F -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、e-GFR、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、腫瘍：大動脈の集積比 (Tmax/Bmean)
- ② 有害事象 : CTCAE v4.0

10.2.3. ¹⁸F-BPA PET 検査集積確認時

- ① 画像検査 : 胸部 CT 又は MRI、TNM 分類、Stage
- ② 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale

10.2.4. ホウ素中性子捕捉療法実施当日

1) BNCT 実施前

- ① 身体所見 : PS (ECOG)、NYHA 分類
- ② 生理学的検査 : 体温、脈拍、血圧（収縮期、拡張期）
- 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、e-GFR、CRP
- ⑤ 尿検査 : 尿定性（白血球、蛋白、糖、潜血）、色調、pH、比重、尿沈渣

2) BNCT 実施中

- 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（患側肺、健側肺、腫瘍、肝臓、心臓）、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 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）

3) BNCT 実施後

- ① 生理学的検査 : 体温、脈拍、血圧（収縮期、拡張期）
- ② 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

- ③ 生化学検査 : ALT、AST、T-Bil、ALP、AMY、血清クレアチニン、e-GFR、CRP
- ④ 尿検査 : 尿定性（白血球、蛋白、糖、潜血）、色調、pH、比重、尿沈渣
- ⑤ 有害事象 : CTCAE v4.0
- ⑥ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale

10.2.5. ホウ素中性子捕捉療法実施後

- ① 身体所見 : PS (ECOG)、NYHA 分類
- ② 生理学的検査 : (1週※のみ) 体温
(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週※のみ) e-GFR
(1・4・24週※のみ) ALT、AST、T-Bil、ALP、AMY、血清クレアチニン、CRP
- ⑤ 尿検査 : (1週※のみ) 尿定性（白血球、蛋白、糖、潜血）、色調、pH、比重、尿沈渣
- ⑥ 有害事象 : CTCAE v4.0、RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準
- ⑦ 画像検査（1週を除く）: 胸部 CT 又は MRI、腫瘍効果判定(RECIST)
- ⑧ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale
- ⑨ 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週と規定される観察・検査は、BNCT1回目・2回目共に実施する。4・24週と規定される観察・検査は、BNCT2回目のみ実施する。

10.2.6. 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 : 体温、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、e-GFR、CRP
- ⑤ 尿検査 : 尿定性（白血球、蛋白、糖、潜血）、色調、pH、比重、尿沈渣
- ⑥ 有害事象 : CTCAE v4.0、RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準
- ⑦ 画像検査 : 胸部 CT 又は MRI、腫瘍効果判定(RECIST)

⑧ 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale

⑨ 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

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)

10.2.7. 一斉転帰調査(最終症例登録の1年後)

① 疼痛関連項目 : Wong-Baker FACES Pain Rating Scale、麻薬の有無、Rest pain scale

② 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

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)

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 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規準を満たさない病変

・ 真の測定不能病変

病変、 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

— 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 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」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、総合効果SDが確定の基準を満たした場合

- ・ PD(Progressive disease)：進行
最良総合効果CR PR SDの何れにも該当せず、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。

10.4.2. e-GFR

下記の計算式に基づいて算出する。²³⁾

$$\text{性：GFR(ml/分/1.73m}^2\text{)}=194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$$

$$\text{女性：GFR(ml/分/1.73m}^2\text{)}=\text{GFR(性)} \times 0.739$$

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：承認日から 2 年間（2011 年 5 月 11 日～2013 年 4 月 30 日）

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 ^{18}F -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