

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03631

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対するBNCT投与線量適正化のための第一相線量増加臨床試験

研究課題名(英文) Phase I dose escalation study for optimizing prescribed mucosa dose in BNCT for head and neck cancer

研究代表者

高井 良尋 (Takai, Yoshihiro)

一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北BNCT研究センター・センター長

研究者番号：50107653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：局所領域再発頭頸部扁平上皮癌に対する線量適正化のための第I相線量増加試験を行った。治療は腫瘍最小線量が25 Gy-Eq以上となる、咽頭喉頭粘膜線量処方として12/15/18 Gy-Eqのうちの最小の線量を選択した。主要評価項目はBNCT施行日から90日以内の急性期有害事象の発生頻度であった。途中解析結果として登録/患者は全部で25例、28病変であった。G/3以上の急性期有害事象は、口内炎5例(13%)、高アミラーゼ血症G3 8例(21%)、G4 8例(21%)であった。線量増加BNCTは安全に施行可能であるとする結論が出される可能性が高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりBNCTの適正な線量が決定され、有効性がより高められれば、これらのPSの不良な患者に対する治療にも、さらにPSの良好な患者に対してはこれまでにない、より有効な治療が可能となる。

研究成果の概要(英文)：A phase I dose escalation study for dose optimization for locoregional recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck was conducted. Treatment was selected at the lowest dose of 12/15/18 Gy-Eq as the pharyngolaryngeal mucosa dose prescription, with a minimum tumor dose of 25 Gy-Eq or higher. The primary endpoint was the frequency of acute adverse events within 90 days from the date of BNCT. The enrollment/patients were 25 in total (28 lesions), and acute adverse events greater than G/3 were stomatitis in 5 patients (13%), hyperamylasemia G3 in 8 patients (21%), and G4 in 8 patients (21%). It is likely to be concluded that dose-increasing BNCT can be safely performed.

研究分野：放射線治療

キーワード：頭頸部癌 放射線治療 BNCT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加速器 BNCT システムと 10B-boronophenylalanine(10B-BPA, 一般名 borofalan(10B))を用いた再発・局所進行頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法の第 II 相臨床試験では、BNCT に感受性の高い粘膜への線量を処方線量として規定したはずなのに、Grade 3 粘膜炎が 1 例たりとも認められなかった。これは治療可能な線量増加域がまだ残されている可能性がある。

2. 研究の目的

局所領域再発頭頸部扁平上皮癌に対する線量適正化のための第 I 相線量増加試験を行い、粘膜線量処方としてさらに高い線量が適正線量であることを明らかにし、頭頸部癌に対する BNCT の治療力価を向上させることを目的とした。

3. 研究の方法

局所領域再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした加速器を用いた BPA-BNCT による線量増加試験を行った。治療は borofalan(10B)を L-BPA として 200 mg/kg/hr で 2 時間投与後、100 mg/kg/hr に減速投与し、当該減速投与中に中性子照射を施行し、当該照射終了と同時に borofalan(10B)の投与を終了した。試験期間：2020 年 9 月～2022 年 9 月(仮)とした。照射線量は腫瘍部位に応じて、腫瘍最小線量が 25 Gy-Eq 以上となる、咽頭喉頭粘膜線量処方として 12 Gy-Eq, 15 Gy-Eq, 18 Gy-Eq のうちの最小の線量を選択することとした。

エンドポイントとしては、

主要評価項目:BNCT 施行日から 90 日以内の急性期有害事象の発生

副次評価項目:

- 1) 腫瘍縮小効果(奏効率)
- 2) 奏功期間
- 3) 病勢コントロール率
- 4) 全生存期間
- 5) 無増悪生存期間
- 6) 局所領域無増悪生存期間
- 7) 晩期有害事象の発生

を設定した。

4. 研究成果

以下は途中解析結果となる。登録された患者は全部で 25 例、28 病変、病変 2 つを有する症例は 3 例であった。登録時の年齢は 70 (52-84) 才、男性 17 名/女性 8 名、全ての組織型が扁平上皮癌であった。腫瘍局在は、下咽頭 6 例、口腔 5 例、レベル II リンパ節 4 例、外耳道 3 例、ルビエールリンパ節 3 例、副咽頭間隙 2 例、上顎洞 2 例、喉頭 1 例、咀嚼筋間隙 1 例、中咽頭 1 例であった。症例ごとに設定された BNCT の粘膜処方線量の内訳は、12 Gy-Eq 処方が 11 例、15 Gy-

Eq 処方が 7 例、18 Gy-Eq 処方が 7 例であった。

安全性評価の結果は以下。急性期有害事象は、口内炎：G1-2 例 (5%)、G2-15 例 (39%)、G3-5 例 (13%)、脱毛：G1-10 例 (26%)、G2-9 例 (24%)、高 Amy：G1-2 例 (5%)、G2-1 例 (3%)、G3-8 例 (21%)、G4-8 例 (21%)、食欲低下：G1-6 例 (16%)、G2-11 例 (29%)、耳下腺炎：G1-14 例 (37%)、顎下腺炎：G1-13 例 (34%)、嘔気：G1-4 例 (11%)、G2-8 例 (21%)、味覚障害：G1-12 例 (32%) 等であった。

標的病変の評価は最良総合効果(best overall response)として評価され、完全奏効 CR は 15 例 (56%)、部分奏功 PR は 3 例 (12%)、安定 SD は 8 例 (32%)、奏効率は 68% であった。ビームの照射方向は、顔面の前方からが 5 例、顔面の側方からが 10 例、頸部の側方からが 10 例であった。25 例の腫瘍体積の和は 12.5 (0.53-116.7) cm³ であった。

表. 急性期有害事象の発症頻度

有害事象	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
口内炎	17 例 (45%)	5 例 (13%)	0 例 (0%)
脱毛	19 例 (50%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
高 Amy	3 例 (8%)	8 例 (21%)	8 例 (21%)
食欲低下	17 例 (45%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
耳下腺炎	14 例 (37%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
顎下腺炎	13 例 (34%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
嘔気	12 例 (32%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
味覚障害	12 例 (32%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
腫瘍痛	9 例 (24%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
口渇	6 例 (16%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
咽頭炎	6 例 (16%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
嘔吐	5 例 (13%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
全身倦怠	5 例 (13%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
嚥下障害	4 例 (11%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
発熱	4 例 (11%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
軟部組織壊死・感染	2 例 (5%)	1 例 (3%)	0 例 (0%)
結晶尿	3 例 (8%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
開口障害	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
結合組織炎	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
皮膚炎	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
結膜炎	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
顔面腫脹	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
誤嚥性肺炎	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
嘔声	2 例 (5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
聴力低下	1 例 (3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
歯肉腫脹	1 例 (3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
喉頭炎	1 例 (3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

鼻出血	1 例 (3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
外耳炎	1 例 (3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
血尿	1 例 (3%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katsumi Hirose, Mariko Sato, Takahiro Kato, Kanako Takayama, Motohisa Suzuki, Hisashi Yamaguchi, Ichiro Seto, Yasuhiro Kikuchi, Masao Murakami, Yoshihiro Takai	4. 巻 63
2. 論文標題 Profile analysis of adverse events after boron neutron capture therapy for head and neck cancer: a sub-analysis of the JHN002 study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 393-401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrac012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 廣瀬勝己、佐藤まり子、原田麻由美、本柳智章、小森慎也、成田優輝、竹内瑛彦、原田崇臣、山崎雄平、加藤亮平、加藤貴大、高井良尋
2. 発表標題 頭頸部癌に対するBNCTの有害事象プロファイル解析
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 まり子 (Sato Mariko) (30645263)	一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北BNCT研究センター・ 医長 (81603)	
研究分担者	廣瀬 勝己 (Hirose Katsumi) (60623767)	一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北BNCT研究センター・ 診療所長 (81603)	
研究分担者	加藤 貴弘 (Kato Takahiro) (90778804)	福島県立医科大学・保健科学部・教授 (21601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------