

Fig. 1. Photograph of the experiments using a human whole-body phantom.

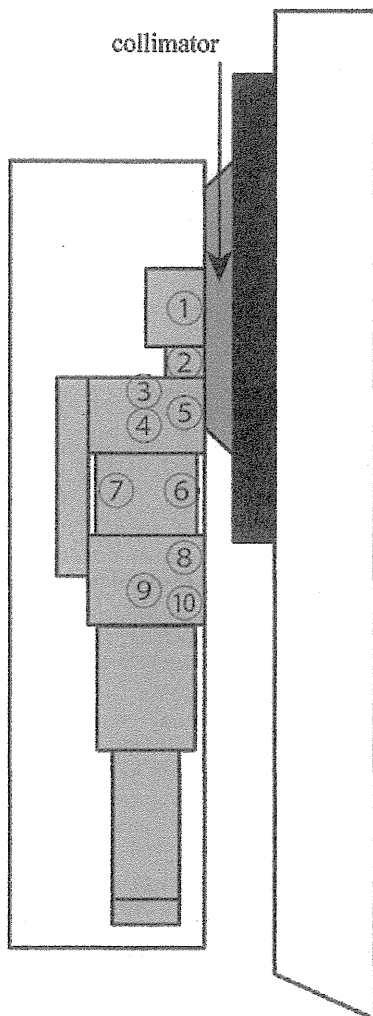


Fig. 2. Schematic layout of the irradiation tests in the supine position using a whole-body phantom. The numbers represent the assumed important organs 1, head; 2, thyroid; 3, esophagus; 4, bone marrow; 5, lung; 6, stomach; 7, liver; 8, colon; 9, bladder; and 10, gonad.

which were estimated by previous work (Tanaka et al., 2009a), were used. In the calculation, the collimator structures were modeled and the sources were modeled up to 150 cm in radius. The typical neutron spectra near the organs such as head, lung

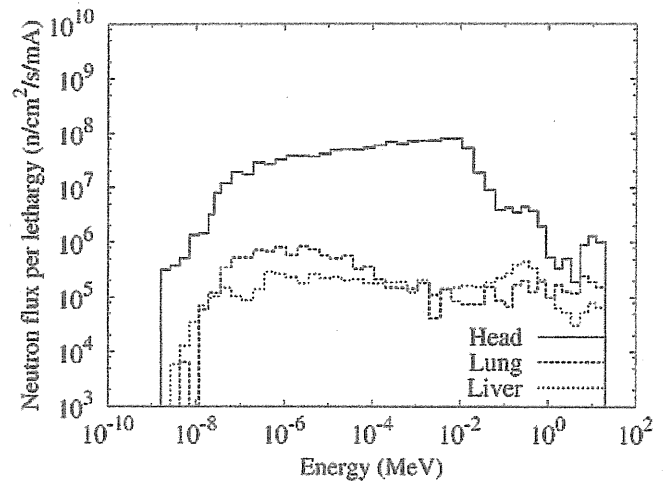


Fig. 3. Typical neutron energy spectra on the surface of head, and near lung and liver.

and liver are shown in Fig. 3. The calculated thermal and fast neutron absorbed doses were derived from the multiplication between the neutron spectrum calculated by MCNPX and kerma factors (Chadwick et al., 1999) considering the elemental components of each organ (ICRU, 1992).

#### 2.2.1. Absorbed dose for thermal neutrons

The calculated data of absorbed dose for thermal neutrons at each organ is normalized with the ratio of the measured and calculated data at the peak of the thermal neutron flux distribution in the head phantom. In this experiment, the activity at the peak of the thermal neutron distribution is highest compared with other position. Therefore, it is easy to obtain less statistical error. We select the location at the peak position to normalize.

On the other hand, to estimate the measured absorbed dose due to thermal neutrons, the calculated absorbed dose data was multiplied with the measured-to-calculated thermal neutron flux ratio.

#### 2.2.2. Absorbed dose for fast neutrons

The calculated fast neutron absorbed dose at each organ is normalized with the ratio of the measured-to-calculated indium reaction rate at the position of thyroid in the neck phantom. In this experiment, the activity at the thyroid is highest compared with other position. Therefore, it is easy to obtain less statistical error. We select the location at the position of thyroid to normalize. The calculated reaction rate was derived from the multiplication of the energy spectrum and the cross-section data of JENDL/D-99.

On the other hand, to estimate the measured fast neutron absorbed dose, the calculated absorbed dose data was multiplied with the measured-to-calculated indium reaction rate ratio.

#### 2.2.3. Gamma-ray dose

In order to estimate primary gamma-rays generated from the C-BENS components and secondary gamma-rays caused by the reactions between the neutrons and human body elements such as hydrogen, the calculations using F4 tally of MCNPX code without electron transport were performed separately with the neutron and gamma-ray sources. To derive the gamma ray dose, the flux to dose conversion factor was used. The measured primary and secondary gamma-ray doses are estimated by using the primary-to-secondary gamma-ray dose ratio calculated with

MCNFX. To estimate the calculated gamma-ray absorbed dose, data was normalized with the ratio of the measured and calculated data at the position of thyroid in the neck phantom.

3. Results and discussion

From the phantom experiments, it was confirmed that the peak of the thermal neutron flux distribution was at 2 cm depth from the left lateral surface in the head phantom, and the peak value for brain was almost  $1.0 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  per proton beam current of 1 mA. The thermal neutron flux of thyroid was  $2.8 \times 10^7 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  per proton beam current of 1 mA and was much larger than that of the other organs. Because the thyroid was located near the target volume, the influence due to the thermal neutrons produced in brain was larger. In terms of the fast neutrons,  $^{115}\text{In}(n,n')^{115\text{m}}\text{In}$  reaction rate, the value of thyroid was  $1.2 \times 10^{-19} \text{ s}^{-1} \text{ atom}^{-1}$  per proton beam current of 1 mA and was more than twice larger than that of other organs. Fig. 4 shows the calculated neutron energy spectrum of lung which is one of the sensitive organs.

The gamma-ray absorbed dose in brain reached the maximum value at 2.7 cm depth from the left lateral surface. The absorbed dose for thyroid was about twice the values for the other organs.

Table 1 shows the calculated-to-measured absorbed dose ratios for thermal and fast neutrons and gamma-ray at the each organ. As a result, the measured thermal and fast neutron absorbed doses were in agreement with the calculated data within the factor of 0.4–2. The discrepancy between the calculated and measured data might be caused by the difference of angular distribution between calculation and experiment.

The estimated uncertainties of the measured thermal and fast neutron flux were 5% and 10%, respectively. The estimated uncertainties of the calculated thermal and fast neutron flux were less than 1%. The measured gamma-ray dose was in good agreement with the calculated data. The estimated uncertainties of the measured and calculated gamma-ray dose were 10% and 1%, respectively. Therefore, it is confirmed that the calculation for gamma-ray can simulate the measurements except in lung. The discrepancy between the calculated and measured gamma-ray doses for lung might be caused by the difference of experimental location of TLD compared with calculation location.

To evaluate the whole body exposure during BNCT medical irradiation, absorbed doses for thermal and fast neutrons were converted to relative biological effectiveness (RBE)-weighted dose. Fig. 5 shows the RBE-weighted dose for each organ. The

Table 1  
Calculated-to-measured dose ratios for the thermal and fast neutrons and gamma-ray.

Organ	Ratio		
	Thermal neutron	Fast neutron	Gamma-ray
Thyroid	1.72	1.00	1.00
Esophagus	0.66	1.88	0.95
Bone marrow	0.59	1.34	0.96
Lung	1.11	0.89	1.52
Stomach	0.65	1.13	1.00
Liver	0.46	1.21	1.03
Colon	0.52	0.92	1.01
Bladder	0.43	0.86	0.93
Gonad	0.36	0.66	1.06

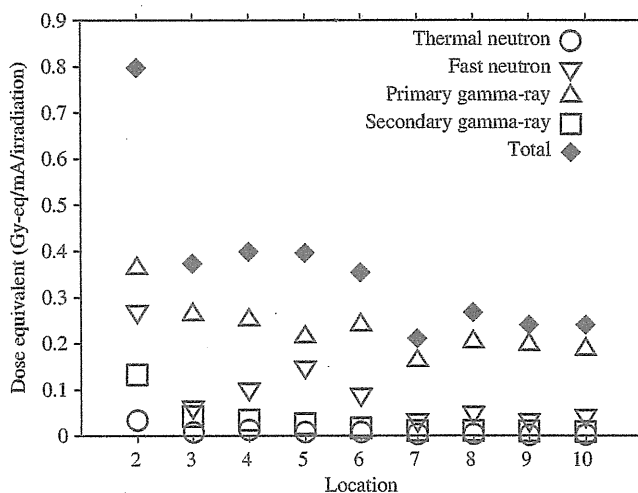


Fig. 5. RBE-weighted doses at locations of 2, thyroid; 3, esophagus; 4, bone marrow; 5, lung; 6, stomach; 7, liver; 8, colon; 9, bladder; and 10, gonad.

irradiation time was assumed 40 min considering typical irradiation. Both of RBEs for thermal and fast neutrons are 3.0, respectively (Tanaka et al., 2009b). It was found that the gamma-ray dose was larger than the other dose components. At the position of thyroid, primary gamma-ray dose accounted for 45% of total dose and fast neutron dose accounted for 34%. And secondary gamma-ray dose accounted for 17% of total dose, because thyroid was located near the target volume with the distance of 13 cm, and thermal neutrons generated at the target was reduced during reaching into thyroid.

On the other hand, at other positions, the total dose of primary gamma-ray and fast neutron accounted for a large fraction of total dose. Hence it is guessed that the whole body exposure can be reduced by shielding the primary gamma-rays generated from the C-BENS components and fast neutrons.

4. Conclusions

The whole body exposure was experimentally evaluated using the activation foils for thermal and fast neutrons and TLDs for gamma-rays. It is confirmed that the calculated MCNFX simulation results for whole body exposure were in agreement with the measured data within the factor of 0.4–2. It was also found that the primary gamma-ray dose and fast neutron dose were main components of the whole body exposure. Based on this research, the additional shields, polyethylene containing LiF and lead plate, were already set outside the aperture in the gap between a

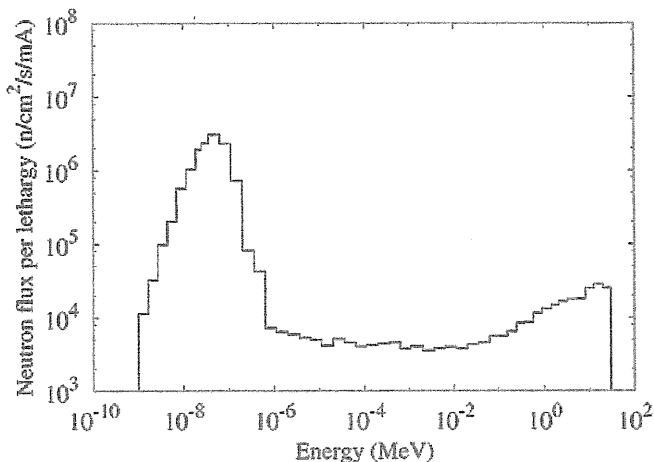


Fig. 4. Calculated neutron energy spectrum at the position of lung.

patient and C-BENS to reduce primary gamma-ray and fast neutron dose. The shielding also has halved the thermal neutron fluence and dose.

## References

- Chadwick, M., Barschall, H., Caswell, R., DeLuca, P., Hale, G., Jones, D., MacFarlane, R., Meulders, J., Schuhmacher, H., Schrewe, U., Wambersie, A., Young, P., 1999. A consistent set of neutron kerma coefficients from thermal to 150 MeV for biologically important materials. *Med. Phys.* 26 (6), 974–991.
- ICRU, 1992. Photon, electron, proton, and neutron interaction data for body tissues, ICRU Report 46, Bethesda, MD.
- Sakurai, Y., Kobayashi, T., 2002. The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the heavy water neutron irradiation facility of Kyoto University Research Reactor. *Med. Phys.* 29 (10), 2328–2337.
- Tanaka, H., Sakurai, Y., Suzuki, M., Masunaga, S., Kinashi, Y., Kashino, G., Liu, Y., Mitsumoto, T., Yajima, S., Tsutsui, H., Maruhashi, A., Ono, K., 2009a. Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIFF for boron neutron capture therapy. *Nucl. Instrum. Methods B* 267, 1970–1977.
- Tanaka, H., Sakurai, Y., Suzuki, M., Takata, T., Masunaga, S., Kinashi, Y., Kashino, G., Liu, Y., Mitsumoto, T., Yajima, S., Tsutsui, H., Takada, M., Maruhashi, A., Ono, K., 2009b. Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be(p,n) reaction using a 30 MeV proton cyclotron accelerator. *Appl. Radiat. Isot.* 67, S258–S261 (13th International congress on neutron capture therapy BNCT: a new option against cancer).



## Study on optimization of multiionization-chamber system for BNCT

T. Fujii<sup>a,\*</sup>, H. Tanaka<sup>b</sup>, A. Maruhashi<sup>b</sup>, K. Ono<sup>b</sup>, Y. Sakurai<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kyoto University, Graduate School of Engineering, Yoshidahonmachi, sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

<sup>b</sup> Research Reactor Institute, Kyoto University, Asashiro-nishi 2-1010, Kumatori-cho, Osaka 590-0494, Japan

### ARTICLE INFO

Available online 3 April 2011

#### Keywords:

Ionization-chamber  
Accelerator-based neutron source  
Beam monitor

### ABSTRACT

In order to monitor stability of doses from the four components such as thermal, epi-thermal, fast neutron and gamma-ray during BNCT irradiation, we are developing a multiionization-chamber system.

This system is consisted of four kinds of ionization chamber, which have specific sensitivity for each component, respectively. Since a suitable structure for each chamber depends on the energy spectrum of the irradiation field, the optimization study of the chamber structures for the epi-thermal neutron beam of cyclotron-based epi-thermal neutron source (C-BENS) was performed by using a Monte Carlo simulation code "PHITS" and suitable chamber-structures were determined.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In irradiation fields of BNCT, many radiation components such as thermal (–0.5 eV), epi-thermal (0.5 eV–40 keV) and fast (40 keV–) neutron, and gamma-ray exist. Considering that the biological effectiveness of those components are different, accurate evaluation methods at real-time regarding the doses from 4-components have to be established for the quality assurance of BNCT. Based on this background, we suggested a "multiionization-chamber system" to monitor the stability of doses from the 4-components at real time during the irradiation. In this system, four kinds of ionization chambers (IC) having specific response for each component, are used in current mode. They are preferred to be small enough to have negligible effect on the beam, when placed at the edge of the beam collimator in the BNCT facility.

To complete this system, the structural optimizations of each IC for wall material, wall thickness and gas, are necessary for every irradiation fields. In this paper, the optimization study for the epi-thermal neutron spectrum of the cyclotron-based epi-thermal neutron source (C-BENS) in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) is reported.

### 2. Material and methods

The optimization study was performed by using a Monte Carlo simulation code PHITS "Particle Heavy Ion Transport code System". This code can treat all ion transports and their deposit

energy distribution (Iwase and Niita, 2002). The ionization chambers were modeled based on 2cc-chamber of the IC-17 series manufactured by Far West Technology (FWT). Combinations of each IC considered in this study is shown in Table 1.

For the IC of gamma-ray component (Gamma-IC), the surveys were performed for wall materials such as graphite (G), magnesium (Mg) and aluminum (Al), and gases such as argon (Ar) and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>). For the IC of thermal component in neutron (Thermal-IC), the surveys were performed for silicon nitride wall (Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>) and nitrogen gas (N<sub>2</sub>) to enhance thermal response via <sup>14</sup>N(n,p) reaction. For the IC of epi-thermal component (Epi-IC), polyethylene wall (Poly) was selected as the effective moderator from epi-thermal to thermal, and N<sub>2</sub> gas was selected in the same way as on Thermal-IC. In addition, the sensitization in case that <sup>10</sup>B is coated at 1.8 μm thickness on inner wall was investigated for Epi-IC. For the IC of fast component (Fast-IC), Poly wall and methane gas (CH<sub>4</sub>) were selected to enhance fast response via recoil proton generated in wall and gas.

The optimization surveys for wall thickness were performed from 0 to 10 mm in 1 mm increment, for Gamma-IC, Thermal-IC, and Fast-IC. As for Epi-IC, the survey was performed from 0 to 100 mm in 10 mm increment to confirm the thermalization of epi-thermal neutron in Poly-wall. The IC responses were evaluated as the electric-currents (hereinafter called the current) generated from respective components.

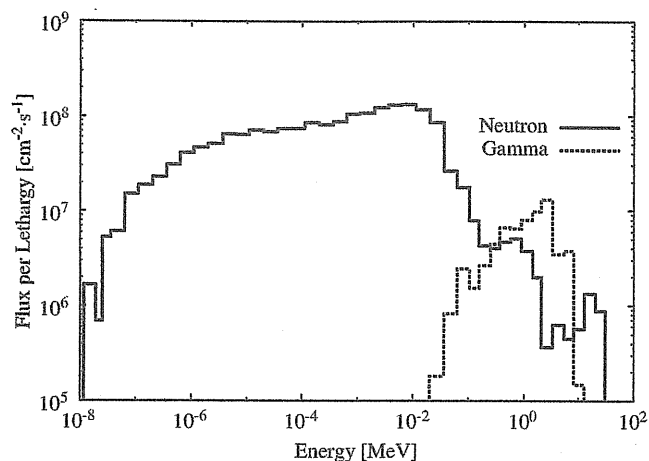
In the PHITS-simulation, all ICs were handled in the same manner. The energy deposited in gas by charged particle (proton, electron, alpha etc.) is calculated with a tally called Deposit Tally [T-deposit]. The unit of output obtained in a tally is MeV/cm<sup>3</sup>, which can be converted into number of electron-ion pairs by using the gas volume in the chamber and its W-value for mainly generated-particles needed to create such a pair (ICRU, 1979).

\* Corresponding author. Tel./fax: +81 72 451 2604.

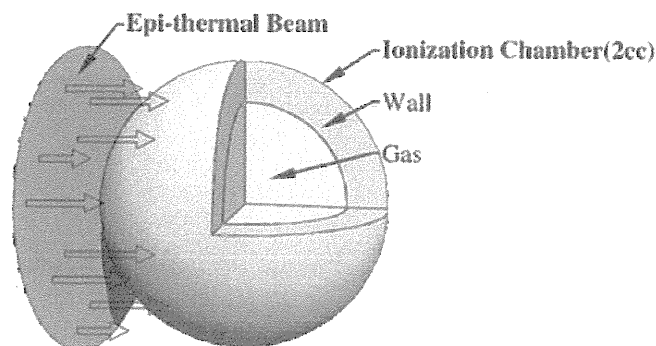
E-mail address: [f.takaaki@f7.ecs.kyoto-u.ac.jp](mailto:f.takaaki@f7.ecs.kyoto-u.ac.jp) (T. Fujii).

**Table 1**  
Combinations of ionization chamber.

IC-type	Wall (Gas)	Wall thickness (mm) (Increment (mm))
Gamma-IC	G/Mg/Al (Ar/CO <sub>2</sub> )	0–10 (1)
Thermal-IC	Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub> (N <sub>2</sub> )	0–10 (1)
Epi-IC	Poly(N <sub>2</sub> )+ <sup>10</sup> B	0–100 (10)
Fast-IC	Poly(CH <sub>4</sub> )	0–10 (1)



**Fig. 1.** Energy spectra of epi-thermal neutron beam (solid line: neutron and dash line: gamma-ray).

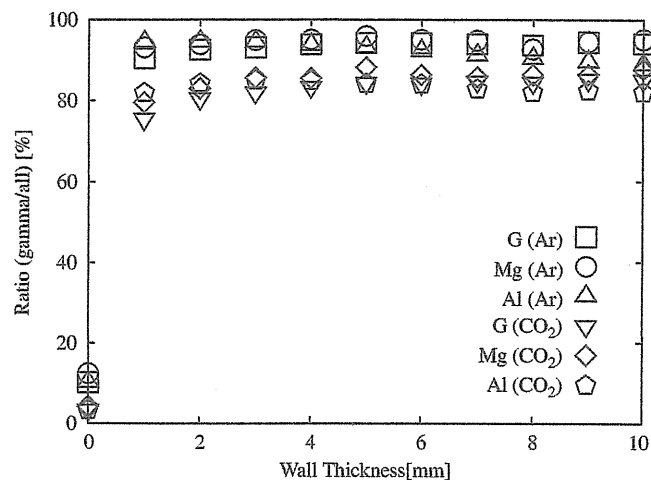


**Fig. 2.** Geometry in PHITS calculation.

The number of electron per second, namely current, is finally obtained using the beam intensity and the elementary charge in gas. The energy spectrum data obtained at the collimator aperture of C-BENS (Tanaka and Sakurai, 2009) were set as the source data of neutron and gamma-ray. The energy spectra of the epi-thermal neutron beam at C-BENS used in this study are shown in Fig. 1 (solid line: neutron and dash line: gamma-ray). The neutron spectrum was divided into three components (thermal, epi-thermal and fast), and each component was used as a neutron source for its energy range. The geometry used in the PHITS is shown in Fig. 2. A chamber is placed facing with the surface source for gamma-ray and neutron from C-BENS. The directionality of the source is assumed to be parallel. The diameter of the surface source is the same as that of the chamber outside-wall in order to reduce the calculation time.

### 3. Simulation results

The calculated currents for all ICs were in the pA-level, which is a sufficiently measurable level using an ammeter.



**Fig. 3.** The relationship between gamma-ray ratio and wall thickness.

#### 3.1. Gamma-IC

Chambers filled with argon gas showed higher sensitivity ratio than that of CO<sub>2</sub> gas for gamma component by 20%, since deposited energy from charged particles produced by reaction with fast component is suppressed by the low cross section in argon.

This shows that a Graphite wall of 4-mm thickness and argon gas is the best combination in the three wall materials. The ratio of gamma-ray to all components is approximately 95% in the electric current using this combination (see Fig. 3.)

#### 3.2. Thermal-IC

It is difficult to obtain a higher current compared to the other three components. Because, there is low thermal component at C-BENS originally (see Fig. 4(a)). The ratio of thermal to all components did not depend on the wall thickness but mainly depend on gas type. So the optimum thickness of Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> wall is between 1 and 10 mm in terms of this study, and the ratio of thermal to all components at these thicknesses is approximately 20%.

#### 3.3. Epi-IC

The 30 mm thick of Poly generates the peak electric-current for epi-thermal component due to the reaction with N<sub>2</sub> gas and neutron moderated in wall, and the <sup>10</sup>B-coated chamber generates two order higher current than the no-coated one due to the large energy-transfer by alpha and lithium particle from <sup>10</sup>B(n, α)<sup>7</sup>Li reaction (see Fig. 4(b)). This means that the wall also plays a role as epi-thermal moderator, and the thermalized epi-thermal component reacts with the coating <sup>10</sup>B and the N<sub>2</sub> gas. The ratio of epi-thermal to all components at 30 mm is approximately 96%.

#### 3.4. Fast-IC

The current derived from epi-thermal component is dominant in smaller wall thickness, and it decreases with increases in wall thickness (see Fig. 4(c)). The ratio of fast to all components at 10 mm is approximately 50%.

## 4. Experimental results

Experiments were performed at the C-BENS facility to verify the PHITS simulations and currents calculation methods. As the



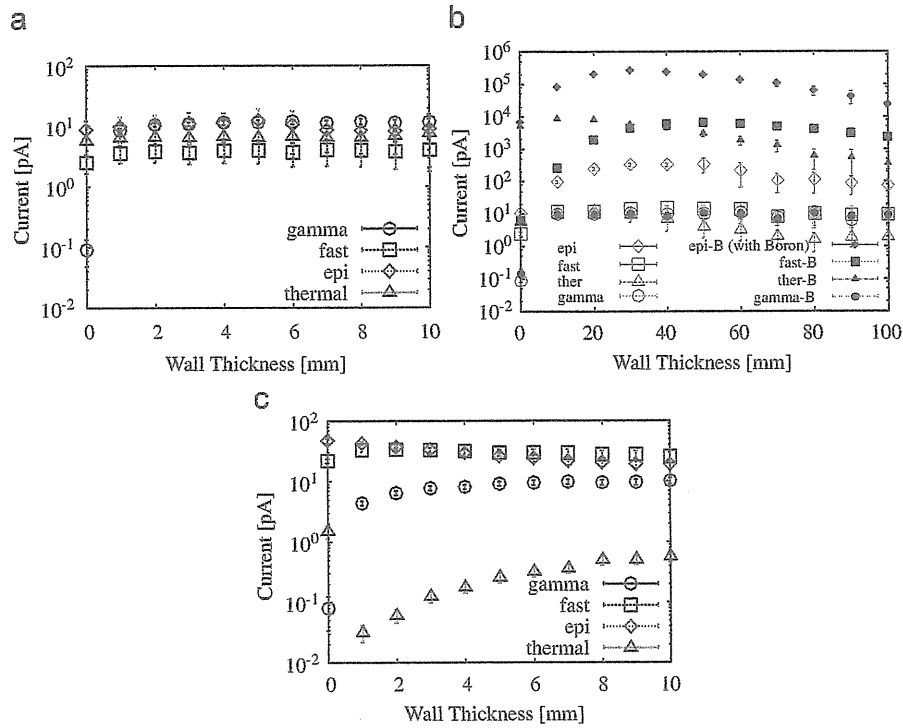


Fig. 4. Comparison of current for each neutron chamber: (a) thermal-IC, (b) epi-IC, and (c) fast-IC.

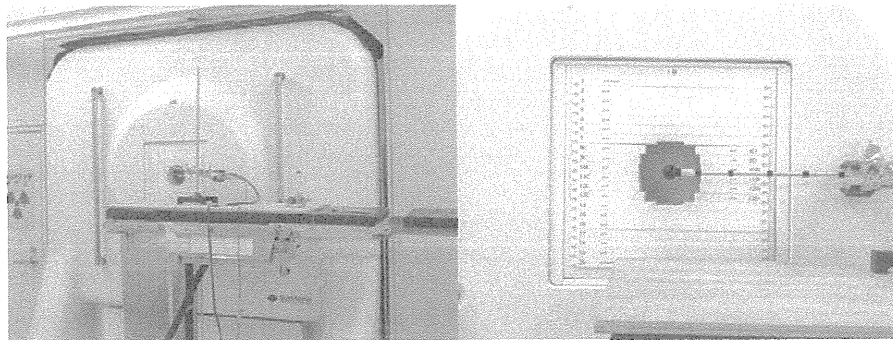


Fig. 5. Experimental settings for the ionization chambers at C-BENS.

**Table 2**  
Comparison for the obtained currents at C-BENS between the experiments and PHITS-simulations.

IC-type	PHITS (pA)	Exp (pA)	PHITS/Exp
Fast-IC (1cc)	26.6 ± 2.0	28 ± 2	0.95 ± 0.15
Gamma-IC (2cc)	30.1 ± 2.5	42 ± 3	0.71 ± 0.13

Gamma-IC and Fast-IC, commercially available chambers (IC-17G(2cc) and IC-17P(1cc) manufactured by FWT) were used. Fig. 5 shows the experimental settings at the C-BENS facility. The ionization chambers were placed at the center of the epithermal beam collimator (Fig. 5). Neutron beam spectrum is the same configuration of the simulation source.

Table 2 shows the results of current comparison between experiments and calculation using PHITS. The experiment and the simulation results were in good agreement for Fast-IC chambers within 5%. For Gamma-IC, however, calculation showed 30%

disagreement compared with experiments. The differences between calculation and experiment seems to derive from charge estimation methods or gamma-ray data we used.

### 5. Conclusions

The optimization surveys for wall and gas of ICs using multi-ionization chamber system were performed for the C-BENS facility. For Gamma-IC, it is concluded that graphite wall of 4 mm thickness and argon gas is the best combination. The ratio of gamma-ray to all components is approximately 95% using this combination.

For Thermal-IC, the optimum thickness of IC wall is 1–10 mm of Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> in terms of this study due to independence from wall thickness. The ratio of thermal to all components at these thicknesses is approximately 20%. For Epi-IC, 30 mm of Poly generates the peak of current for epi-thermal component. But, this size of Poly increases thermal component at 9% in the

neutron beam when the IC is placed at the edge of the collimator aperture for the C-BENS side. The optimum thickness of Poly was determined to 10 mm in this study, because the ratio of epithermal to all components is large (approximately 90%) enough to get the sufficient current and the increase of thermal components is negligible by the Poly of this thickness. For Fast-IC, the optimum thickness of Poly-wall is 10 mm, and the ratio of fast to all components is approximately 50%.

As works in the near future, response factors for 4-components of 4-ICs have to be determined, respectively, based on experimental results from several fields having different neutron

spectra, and we will finally make the optimized-ICs and complete the multiionization-chamber system for C-BENS.

## References

- ICRU, 1979. Average energy required to produce an ion pair. ICRU Report 31, Bethesdas, MD.
- Iwase, H., Niita, K., 2002. Development of general-purpose particle and heavy ion transport Monte Carlo code. *J. Nucl. Sci. Technol.* 39 (11), 1142–1151.
- Tanaka, H., Sakurai, Y., 2009. Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be(p,n) reaction using a 30 MeV proton cyclotron accelerator. *Appl. Radiat. Isotop.* 67, 258–261.

悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法の実施計画書

試験実施計画書

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

副主任研究者： 京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター  
鈴木 実

2011年 5月 11日 京都大学医の倫理審査委員会承認（第 1.0 版）  
2012年 2月 29日 京都大学医の倫理審査委員会承認（第 1.1 版）  
2012年 XX月 XX日 京都大学医の倫理審査委員会承認（第 1.2 版）



機密保持に関する供述：

本試験実施計画書に含まれる情報は、本試験に直接係わる者及び倫理審査委員会委員以外の者に開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者 小野公二の承諾なしに本試験の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

(遵守すべき諸規則)

本試験に関与するすべての者は「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）」に従う。

## 略語一覧

略語	語形	
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartic Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BNL	Brookhaven National Laboratory	米国ブルックヘブン国立研究所
BPA	p-boronophenylalanine	パラボロノフェニールアラニン
BSH	sodium borocaptate	ボロカプテイト
CBE	compound biological effectiveness	化合物の微視的集積パターンに依存する生物学的効果比
CRP	C-Reactive Protein	C反応性蛋白
F-BPA-PET	fluoride-labeled boronophenylalanine-PET	フッ素で標識した BPA を用いた PET
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors	医学雑誌編集者国際委員会
IMIG	International Mesothelioma Interest Group	-
IMRT	intensity modulated radiation therapy	強度変調放射線治療
KUR	Kyoto university reactor	研究用京都大学原子炉
LET	inear energy transfer	線エネルギー付与
MPM	malignant pleural mesothelioma	悪性胸膜中皮腫
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PEM	pemetrexed	ペメトレキセド
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
RBE	relative biological effectiveness	生物学的効果比
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SERA	Simulation Environment for Radiotherapy Applications	BNCT 用線量計画システム
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン

## 目次

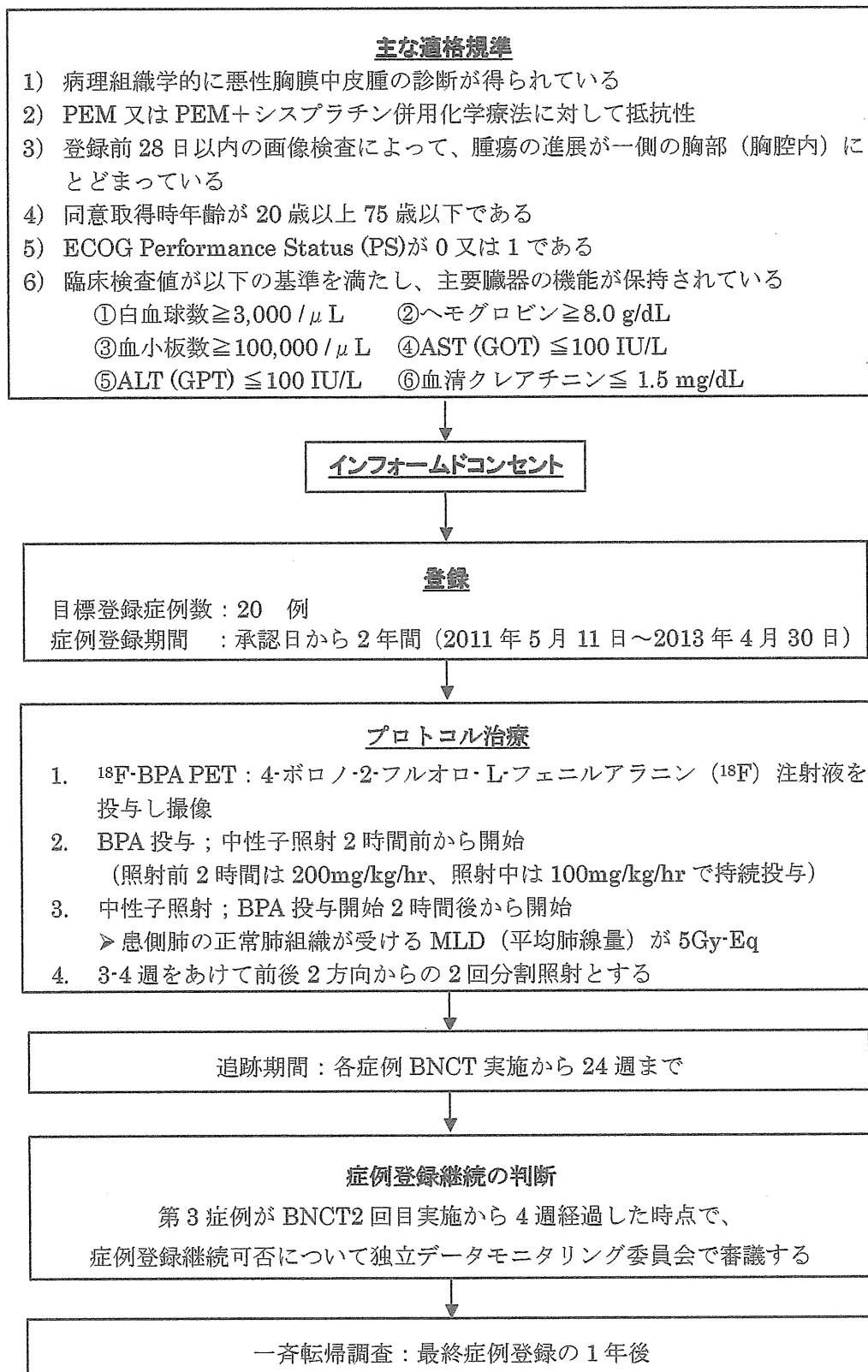
0. 概要	1
0.1. シェーマ	1
0.2. 目的	2
0.3. 主な適格規準	2
0.4. 目標登録症例数	2
0.5. 試験期間	2
0.6. 試験デザイン	2
0.7. 評価項目	2
0.8. 中間評価	3
0.9. 連絡先	3
1. 目的	4
2. 背景と根拠	4
2.1. 中性子捕捉療法について	4
2.2. 悪性胸膜中皮腫(MPM: MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA)について	5
2.3. 悪性胸膜中皮腫(MPM)に対する中性子捕捉療法について	6
3. ホウ素中性子捕捉療法情報及び薬物情報	6
3.1. ホウ素中性子捕捉療法(BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY, BNCT)	6
3.2. 試験薬: パラボロフェニールアラニン (p-BORONOPHENYLALANINE ; BPA)	7
3.3. 4-ボロノ-2-フルオロ-L-フェニールアラニン( <sup>10</sup> F)注射液	7
4. 診断基準と病期・病型分類	8
4.1. 組織型	8
4.2. 病期分類	9
4.3. ECOG PERFORMANCE STATUS (PS) スコア	10
4.4. NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)の心機能分類	10
4.5. WONG-BAKER FACES PAIN RATING SCALE	10
4.6. REST PAIN SCALE	11
5. 適格規準	11
5.1. 選択規準	11
5.2. 除外規準	11
6. 説明と同意	12
7. 試験参加の手続きと症例登録	12
7.1. 試験参加の手続き	12
7.2. 症例登録継続の判断	13
8. 治療計画	14
8.1. プロトコル治療	14
8.2. 用量・スケジュール変更規準	16
8.3. 治療の中止	17

8.4. 併用療法.....	17
8.5. 後治療.....	17
9. 有害事象の評価・報告.....	18
9.1. 有害事象の定義.....	18
9.2. 有害事象の評価と報告.....	18
9.3. 有害事象の緊急報告と対応.....	19
10. 観察・検査・報告項目とスケジュール.....	19
10.1. 被験者の試験期間.....	19
10.2. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報.....	20
10.3. 観察・検査・報告スケジュール.....	23
10.4. 観察・検査・報告項目に関連する基準の定義.....	24
11. 目標登録症例数と試験期間.....	27
11.1. 目標登録症例数.....	27
11.2. 試験期間.....	27
12. 評価項目の定義.....	27
12.1. 主要評価項目.....	27
12.2. 副次評価項目.....	27
13. 統計学的考察.....	28
13.1. 目標登録症例数の設定根拠.....	28
13.2. 解析対象集団.....	28
13.3. 解析項目・方法.....	28
13.4. 中間評価.....	29
14. 症例報告書の記入と提出.....	29
14.1. 様式と提出期限.....	29
14.2. 紙症例報告書の記入方法.....	29
14.3. 送付方法.....	30
14.4. 症例報告書内容の確認と問い合わせ.....	30
15. モニタリング.....	30
15.1. 進捗管理.....	30
16. 各種委員会.....	31
16.1. 独立データモニタリング委員会.....	31
16.2. 中央効果判定委員会.....	31
17. 倫理的事項.....	31
17.1. 遵守すべき諸規則.....	31
17.2. 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂.....	31
17.3. 実施医療機関における実施許可の取得.....	32
17.4. 個人情報の保護.....	32
18. 試験の費用負担.....	33

18.1. 資金源及び財政上の関係 .....	33
18.2. 試験治療に関する費用 .....	33
18.3. 健康被害に対する補償 .....	33
19. プロトコルの改訂 .....	33
20. 試験の終了と早期中止 .....	34
20.1. 試験の終了 .....	34
20.2. 試験の早期中止 .....	34
21. 記録の保存 .....	35
22. 研究成果の帰属と結果の公表 .....	35
22.1. 臨床試験登録 .....	35
22.2. 成果の帰属 .....	35
23. 研究組織 .....	36
23.1. 主任研究者 .....	36
23.2. 副主任研究者 .....	36
23.3. 研究事務局及び担当者 .....	36
23.4. 中性子照射施設 .....	37
23.5. PET 検査実施施設 .....	37
23.6. プロトコル作成者 .....	37
23.7. 統計解析責任者 .....	37
23.8. データセンター .....	38
23.9. 独立データモニタリング委員 .....	38
23.10. 中央効果判定委員会委員 .....	38
23.11. 実施医療機関及び試験責任医師 .....	38
24. 文献 .....	39
25. 付録 .....	41
付録 1. NCI-CTC AE VER4.0 日本語版(抜粋) .....	42
付録 2. RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準 .....	43
付録 3. 施設登録依頼書 .....	44
付録 4. 症例登録票 .....	45
付録 5. 匿名化番号対照表 .....	46
付録 6. 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル .....	48

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



## 0.2. 目的

標準的な治療では効果が不十分な進行性悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma; MPM）を対象として、ホウ素中性子捕捉療法（boron neutron capture therapy; BNCT）の安全性及び臨床効果を評価する。

## 0.3. 主な適格規準

- 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おいて、腫瘍の進展が一側の胸部（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 / $\mu$ 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 / $\mu$ 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

## 0.4. 目標登録症例数

目標登録症例数： 20 例

## 0.5. 試験期間

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

## 0.6. 試験デザイン

試験の相： 第 I 相

試験のデザイン： 単群試験

対照の有無： 無

## 0.7. 評価項目

主要評価項目：有害事象の発現の有無と重症度

副次評価項目：全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、疼痛の重症度



### 0.8. 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 週が経過した時点で、モニタリングのため各項目の集計を行う。

### 0.9. 連絡先

➤ 試験内容に関する問い合わせ

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

➤ 登録・CRF に関する問い合わせ

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  
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

## 1. 目的

標準的な治療では効果が不十分な進行性悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma; MPM) を対象として、ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT) の安全性及び臨床効果を評価する。

## 2. 背景と根拠

### 2.1. 中性子捕捉療法について

本研究計画で MPM に対する有効性を検索する中性子捕捉療法の概念は、Chadwick による中性子発見 (1932 年) から間のない 1936 年に米国人物理学者 Locher によって最初に提唱された。

① 中性子の中でもエネルギーが 0.5eV 以下で、平均が 0.025eV の熱中性子はエネルギーが 10keV 以上の速中性子と異なり原子核に捕獲され易く、捕獲されると原子核の分裂を誘発する。人体構成元素では  $^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$  の中性子捕獲断面積が 1.81 barn ( $10^{-24}\text{cm}^2$ ) で最も大きく、陽子が放出される。ホウ素 (Boron, B) の安定同位体である  $^{10}\text{B}$  (天然存在比: 19.9%) は、中性子捕獲断面積が 3595 barn と  $^{14}\text{N}$  の約 2000 倍も大きく、中性子を捕獲した  $^{10}\text{B}$  原子核はヘリウム原子核 ( $\alpha$  粒子) と反跳リチウム原子核に直ちに分裂する。加えて、これらの粒子の飛程は一般的な細胞の直径よりも小さく、各々  $9\mu\text{m}$  と  $4\mu\text{m}$  を走り停止するので反応が生じた細胞にのみエネルギーを付与し細胞を破壊する。 $^{10}\text{B}$  原子核との反応による二つの粒子の平均線エネルギー付与 (linear energy transfer; LET) は各々  $163\text{keV}/\mu\text{m}$ 、 $210\text{keV}/\mu\text{m}$  と非常に高く、放射線医学総合研究所で臨床使用中の炭素イオン線の LET を遙かに凌ぐ。高 LET 放射線であるので殺細胞効果も極めて大きい。ちなみに生物学的効果比 (RBE) は先述の炭素イオン線の約 2 倍である。更に酸素増感比は 1.0 となり、その殺細胞効果は酸素圧の影響を受けないので腫瘍内の低酸素がん細胞の破壊にも効果的である。高 LET 放射線であるので亜致死障害 (sublethal damage; SLD) の大きい腫瘍細胞や休止期にあって潜在性致死障害 (potentially lethal damage; PLD) が大きな腫瘍細胞にも効果が大きい。但し、 $^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$  反応の陽子の平均 LET も  $54.6\text{keV}/\mu\text{m}$  で高 LET 放射線である。生体組織では単位体積に含まれる窒素の原子数は非常に多い。従って、両反応の確率と原子数を勘案すると、 $^{10}\text{B}$  が 15ppm を超える濃度で選択的に集積すればほぼ癌細胞選択的な殺細胞効果が生まれることになる。従って、マクロの病巣は勿論のこと顕微鏡レベルの散在性病巣をも周囲の正常細胞に有意な損傷を与えることなく破壊できる。

BNCT は、1951 年から米国ブルックヘブン国立研究所 (BNL) において悪性神経膠腫を対象として最初の臨床試験が行われた。その結果を報告した 1954 年の論文は期待を裏切るものであったが、その最大の理由は用いたホウ素化合物の腫瘍集積の選択性が悪かった点にあった。<sup>2)</sup> その後、米国での臨床試験は中断され、ホウ素化合物に開発に大きな努力が払われた。一方、我が国では米国の試験にも参加し帰国後も研究を継続していた帝京大学の畠中らが、1968 年に非常に低毒性であり腫瘍に選択性良く浸透・滞留する結果、腫瘍と正常脳組織間で大きな濃度差を生むホウ素イオンクラスター (BSH: mercaptoundecahydrododecaborate) を用いて脳腫瘍の BNCT を実施した。<sup>3)</sup> 悪性神経膠腫と並んで X 線低感受性腫瘍の代表である悪性黒色腫に対する BNCT の研究を進めていた神戸大学の三島等は、1987 年にアミノ酸誘導体である BPA を用いて悪性黒色腫の BNCT を実施し、成功させた。<sup>4,5)</sup> BPA は開発当初は黒色腫に特異的なホウ素化合物と見

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。<sup>6)</sup> 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。<sup>7)</sup> 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。<sup>8)</sup>

## 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。<sup>9)</sup> 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。<sup>10)</sup>

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。<sup>11)</sup> 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 B<sub>12</sub> 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。<sup>12)</sup>

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。<sup>13)</sup> 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。<sup>14,15)</sup>

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 PDQ<sup>®</sup>)においても NCCN ガイドライン<sup>16)</sup>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 <sup>18</sup>F-BPA PET で確認出来た症例に対して 2005 年に BNCT を実施した。<sup>17)</sup> 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、<sup>18</sup>F 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うものの、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。<sup>18)</sup> 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<sup>18</sup>F-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。<sup>19)</sup>

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。

<sup>10</sup>B 濃度=96%以上 エンドトキシン=0.02EU/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 <sub>2</sub> 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(<sup>18</sup>F)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、<sup>18</sup>F-BPA PET 検査実施の際に使用される。<sup>18</sup>F-BPA PET の検査手順については、「8.1.1<sup>18</sup>F-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( <sup>18</sup> F) ([ <sup>18</sup> 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