

Current Status of Compact Accelerator-based Neutron Sources for Boron Neutron Capture Therapy in the World

Hiroaki KUMADA¹, Yinuo Li¹, Kiyoshi Yasuoka¹, Fujio Naito², Toshikazu Kurihara², Takashi Sugimura², Masaharu Sato², Yoshitaka Matsumoto¹, Hideyuki Sakurai¹ and Takeji Sakae¹

1 Faculty of Medicine, University of Tsukuba

2 High Energy Accelerator Research Organization

(kumada@pmrc.tsukubai.ac.jp)

INTERNATIONAL CONFERENCE ON

ACCELERATORS FOR RESEARCH AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT

From good practices towards socioeconomic impact



23–27 May 2022

IAEA Headquarters, Vienna, Austria

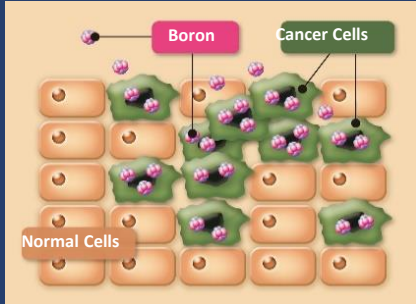


Boron Neutron Capture Therapy, BNCT



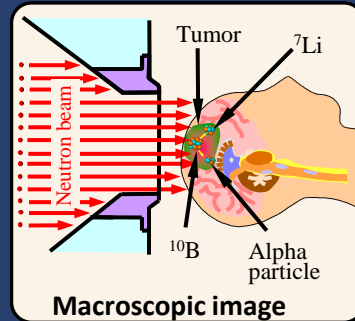
Principle of BNCT

Administer boron drug



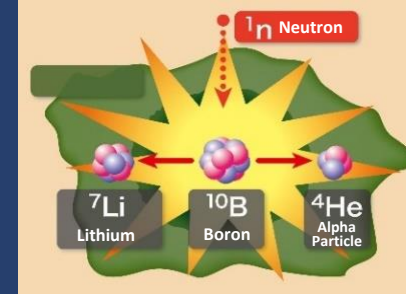
A boron-containing drug that selectively accumulates in cancer cells is used.

Neutron beam irradiation:



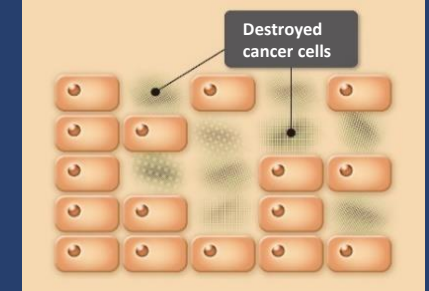
The affected regions is irradiated with low energy neutrons. The irradiation is only one session of 30 min.

Neutron reacts with boron:



Emitted alpha particles and lithium particles destroy cancer cells

Cancer cells are



These particles only travel a distance of one cell width (about 10μm), allowing for cell-level treatment.

Features & Advantages of BNCT

➤ Cell level pinpoint radiotherapy

It selectively destroys only cancer cells while protecting normal tissues.

➤ The treatment is completed only one session of 30 min. irradiation

➤ Applicable to refractory cancer and recurrent cancer

Including invasive cancer, multiple cancer, recurrent cancer, radiation-resistant cancer, cancer patients not indicated for surgery or radiation therapy, etc.

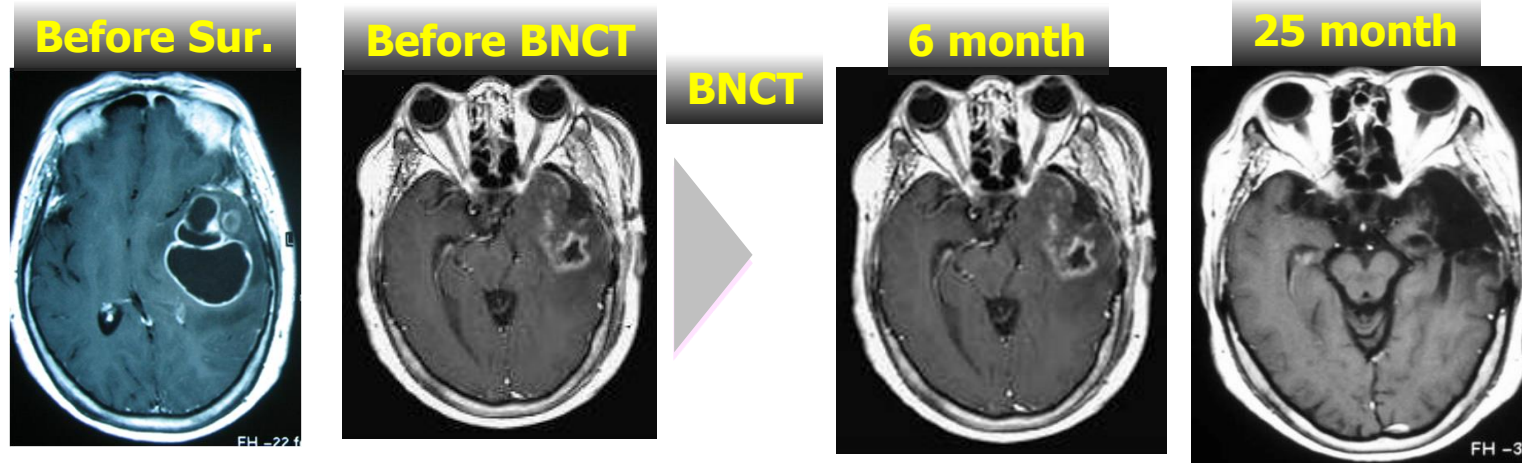




Clinical trials of BNCT in Reactor-base BNCT



Malignant brain tumor

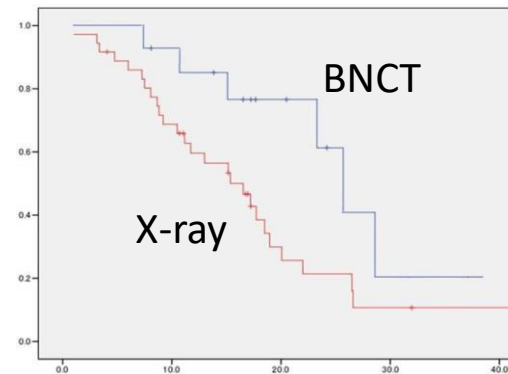


Standard X-ray therapy

- Median survival period: 13.5 M
- Survival rate 1 year: 48.0%,
2 years: 20.0%, 5 years: 4.0%

BNCT

- Median survival period: 25.7 M
- Survival rate: 1 year: 91.6%, 2 years: 57.1%



(Yamamoto, Matsumura et al. Radiother Oncol, 2009)

Head-&-neck cancer (Recurrent case)

Before
BNCT

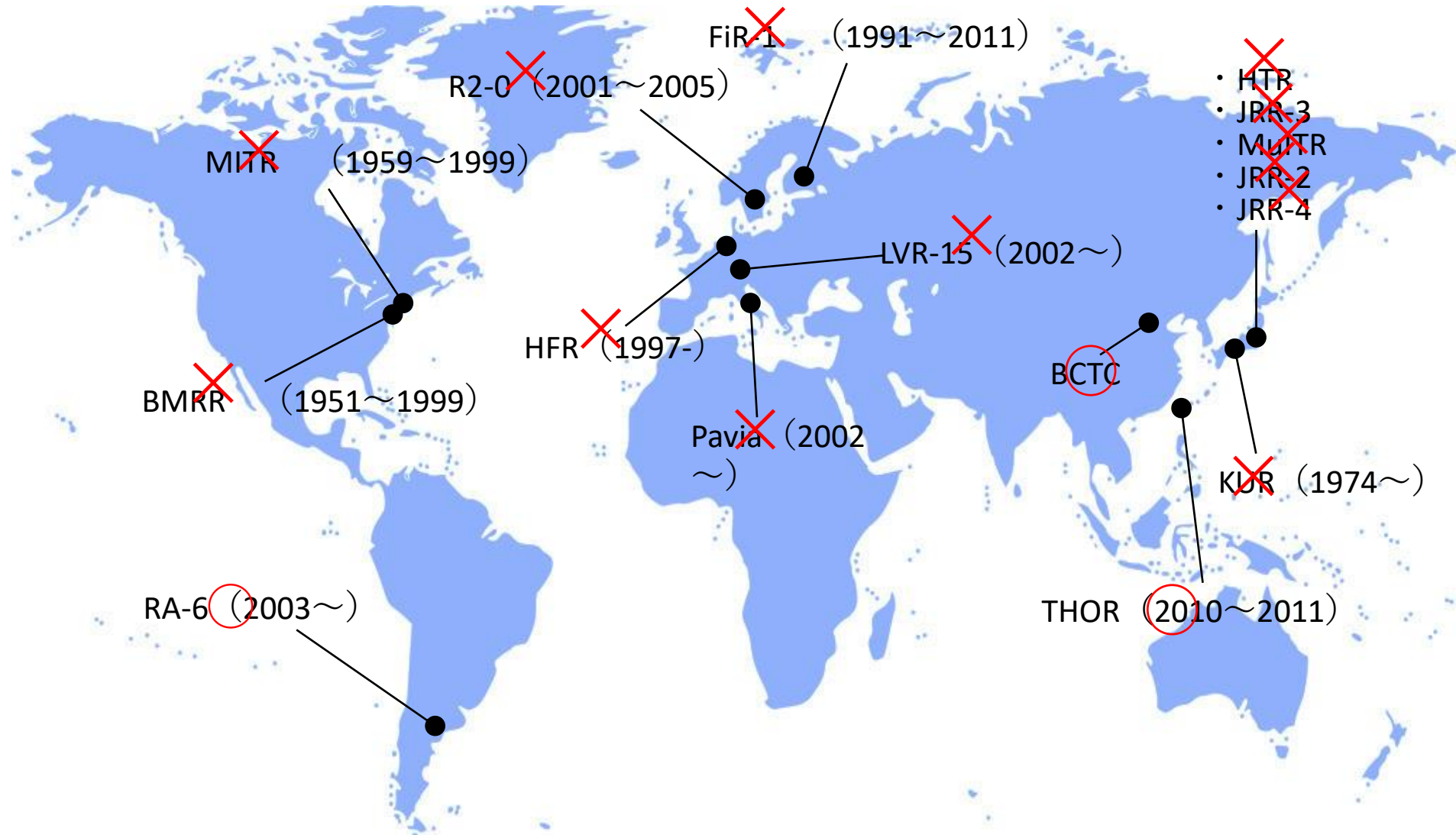


After
BNCT





Reactor-based BNCT facilities in the world

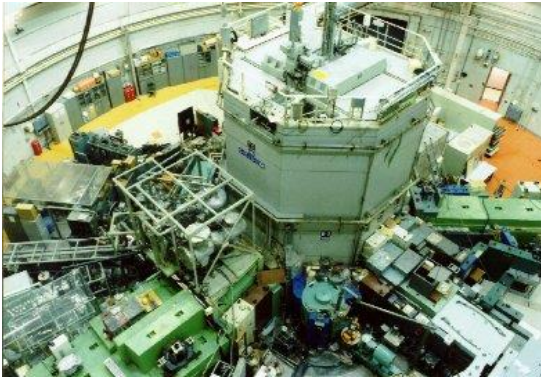




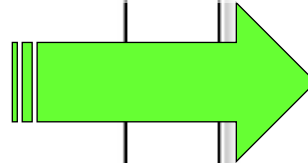
From reactors to Accelerators



Reactor based BNCT



It is need to
alternate Neutron
source for BNCT



Accelerator based BNCT



About 1,400 cases of the clinical trials of BNCT for were carried out using reactors, and excellent results have been obtained.

However,

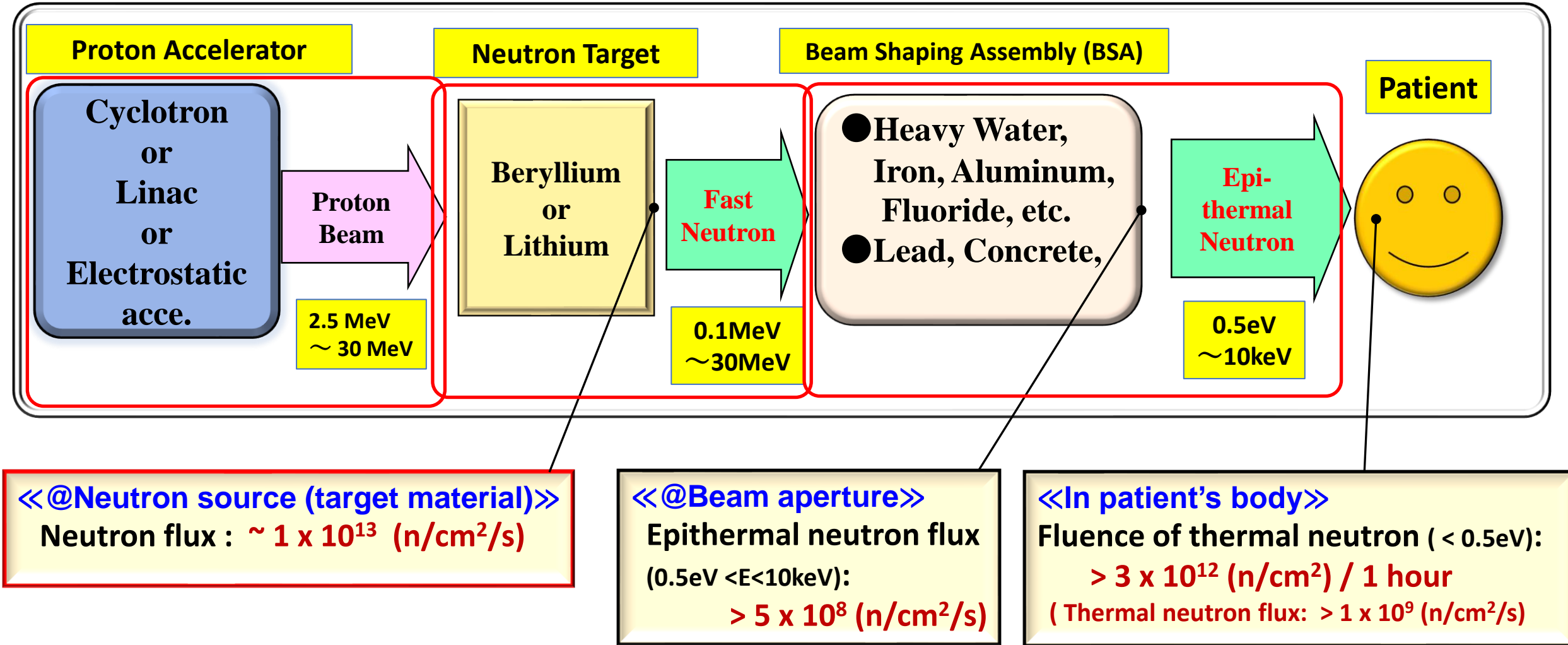
- It is impossible to be established as normal treatment. (Study only)
- It is difficult to produce new reactor based BNCT facility, in particular in Japan, impossible.
- Unfortunately, JRR-4 as a reactor with a BNCT facility was shut down by hitting the huge earthquake in 2011.

- Accelerator is not subject to nuclear related restrictions.
 - ☞ Easy and low cost operation.
- The accelerator based treatment device can be installed in a hospital.
 - ☞ Patients can receive the therapy in a hospital.
- The device can be applied for pharmaceutical approval.
 - ☞ The treatment can upgrade from a study to advanced medical care and insurance medial care.



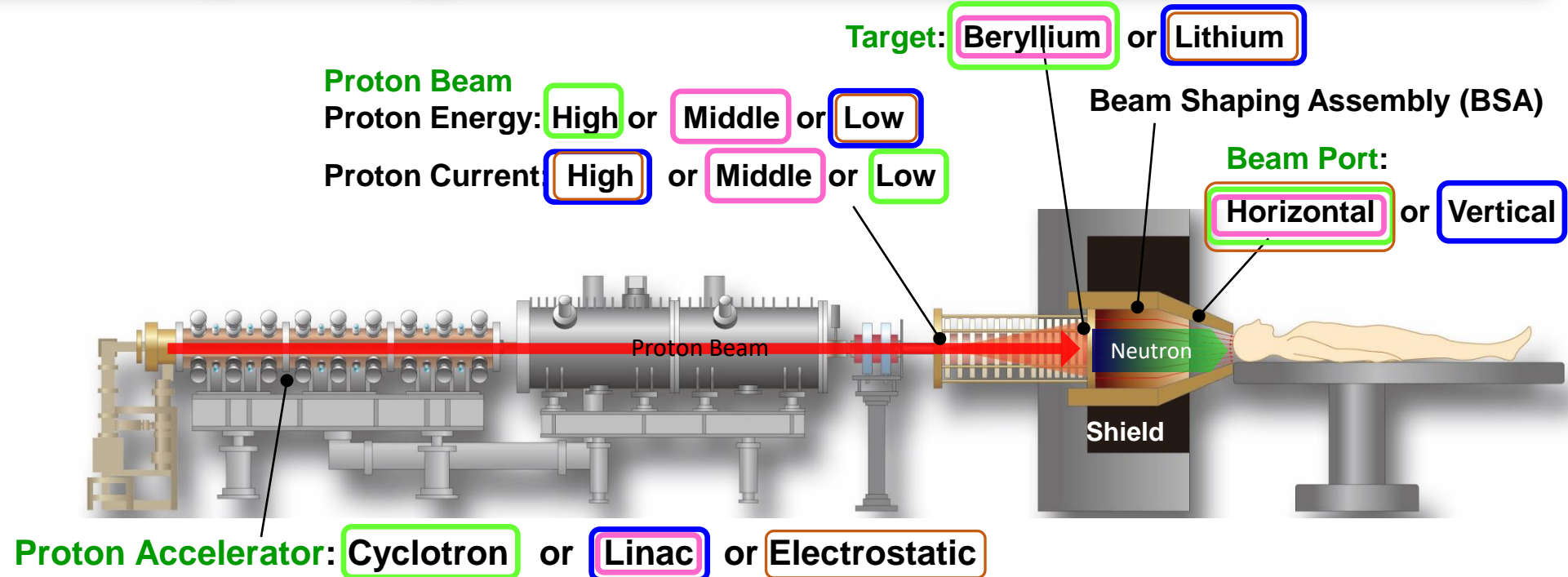


Methodology of accelerator-based neutron source





Conceptual design of accelerator-based neutron source for BNCT



SHI NeuCure



Tsukuba University



Nagoya Dynamitron-based



National Cancer Center





Current status of the developments for the accelerator based neutron source in the world





Development status of accelerator-based BNCT in the world



| | Facility | Acc. Type | Target | Particle and Neutron Energy (MeV) | Current (mA) | At present (mA) | Current Status | Manufacture | Commercial device |
|----|---------------------------------------|---------------|--------------|-----------------------------------|--------------|-----------------|--|----------------------|-------------------|
| 1 | Kyoto University | Cyclotron | Be | P: 30, N: < 28 | 1 | 1 | Treatment (Insurance Care) /Clinical Study | Sumitomo H.I. | ○ |
| 2 | Southern Tohoku BNCT research center | | | | | | Clinical Study | | |
| 3 | Kansai BNCT Medical Center | | | | | | | | |
| 4 | National Cancer Center Hospital | Linac | Li | P: 2.5, N: < 1 | 20 | 12 | Clinical Study | CICS | ○ |
| 5 | University of Tsukuba | Linac | Be | P: 8, N: < 6 | > 5 | 1.8 | Prepare Clinical Study | TOYAMA | ○ |
| 6 | Nagoya University | Electrostatic | Li | P: 2.8, N: < 1 | 15 | NA | Developing | Yagami, (IBA) | — |
| 7 | Shonan-Kamakura Hospital | Electrostatic | Li | P:2.6, N: < 1 | 30 | 20 | Construction | Neutron Therapeutics | ○ |
| 8 | Edogawa Hospital BNCT Center | Linac | Li | P: 2.5, N: < 1 | 20 | NA | Developing | CICS | ○ |
| 9 | Osaka University | — | Liq. Li | — | — | — | Planning | — | × |
| 10 | Kyoto Prefectural University Medicine | — | — | — | — | — | Developing | Fukushima, SiC | × |
| 11 | Helsinki University Hospitl | Electrostatic | Li | P:2.6, N: < 1 | 30 | 20 | Construction | Neutron Therapeutics | ○ |
| 12 | Budker Institute (Rossia) | Electrostatic | Li | P:2.0, N: < 1 | 10 | 2 | Developing | — | × |
| 13 | Loma Linda University Center | Electrostatic | Li | P:2.6, N: < 1 | 30 | 20 | Planning | Neutron Therapeutics | ○ |
| 14 | Birmingham Univ. (UK) | Electrostatic | Li | P:2.8, N: < 1 | 20 | 1-2 | Project Finished | IBA | × |
| 15 | SARAF (Israel) | Linac | Liq. Li | P<4, N: < 1 | 20 (?) | 1-2 | Developing? | — | × |
| 16 | CNEA (Argentina) | Electrostatic | Be ×P, ×d | P: 1.4, N: < 6 | 30 | <1 | Construction | — | × |
| 17 | Legnaro INFN (Italy) | Linac | Be | P<4, N: < 2 | 30 | NA | Developing | — | × |
| 18 | China NeuBoron | Electrostatic | Li | P: 2.5, N: < 1 | 10 | ? | Developing, construction | NeuBoron, TEA Tech. | ○ |
| 19 | China Acc. Institute (IHEP) | ? | ? | ? | ? | ? | Generate Neutrons | — | × |
| 20 | Korea, KIRAMS | Cyclotron? | Be | P: 13, N: <11 | ? | — | Planning | — | × |
| 21 | Korea, Downsys | Linac | Be | P:10, N<8 | 8 | ? | Developing | Dawonsys, Korea | ○? |



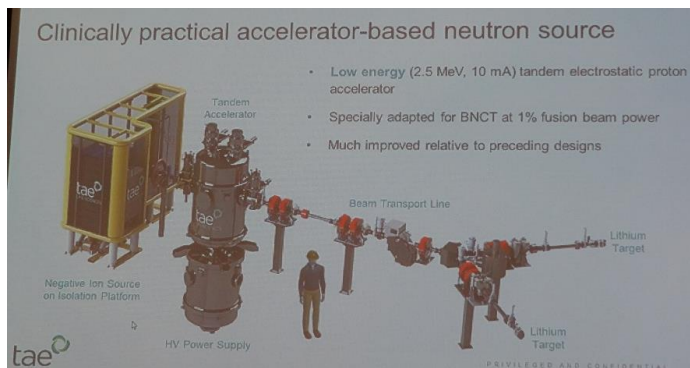
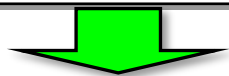


Helsinki University Hospital in Finland

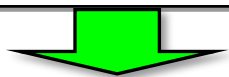




Li Target × Tandem Acc. @ Novosibirsk, Russia



TAE Life Science (USA)



CNAO in Italy is planning



Xiamen Humanity Hospital BNCT Center

- AAA General Hospital
- 1000-bed Scale

BNCT Center

- The 1st one in China
- 4-story high and 2 under
- Floor area: ~800 m²
- An International BNCT research center

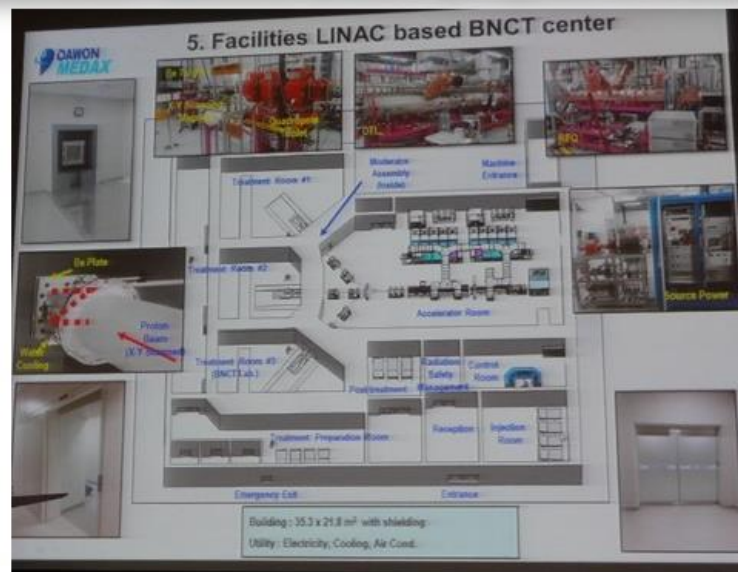
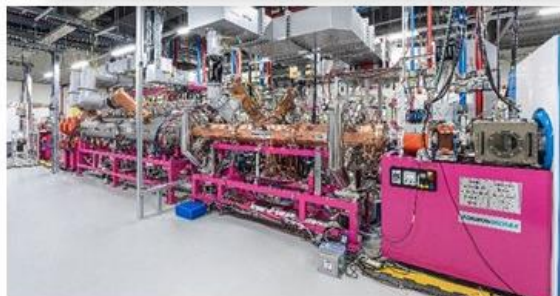


Li Target + 2.5MeV Tandem (NeuBoron) @ Xiamen, China





Accelerator-based BNCT project in Asia



Be Target + 10MeV Linac by Dawon MEDAX @Korea

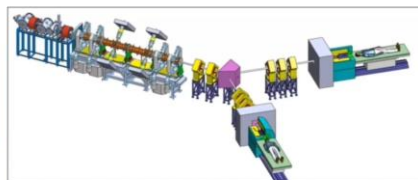
D-BNCT Project

By the courtesy of Dr. Tianjiao Liang, IHEP, CAS

IHEP has planned to build a new RFQ AB-BNCT facility in the DongGuan People's Hospital, and complete the installation in 2022. The new RFQ accelerator (D-BNCT02) has a proton beam energy of 2.8-MeV and beam current of 20 mA. The target will be made of a rotational lithium disk.



D-BNCT02 Illustration Model



D-BNCT02 3D drawing

CIAE BNCT Project

By the courtesy of Dr. Tianjue Zhang, CIAE

Currently the 14-MeV prototype cyclotron has been built and is under commissioning ($>200 \mu\text{A}$). It is expected to reach 1 mA by the end of 2021. The target station and beam shaping assembly was built in June 2021 as well. The integration test will be performed soon.



Illustration of the CIAE cyclotron-based BNCT project



Illustration of the CIAE cyclotron-based BNCT system prototype

Lanzhou Uni. – Mazu Hospital Project



Lanzhou University and Mazu Hospital (Putian City, Fujian Province) have started an AB-BNCT project. The project includes an RFQ accelerator and a rotational lithium target. The RFQ accelerator is designed to deliver 2.6 MeV proton beam. They plan to install the system in 2022.





Current status for accelerator-based BNCT in Japan



Kyoto Prefecture University of Medicine

Osaka University

Osaka Medical Collage

Southern Tohoku
Hospital

University
of Tsukuba

National Cancer
Center Hosp.

Edogawa Hosp.

Shonan-Kamakura Hosp.

Nagoya University

Kyoto Univ. R.R.I.

Planning, Constructing



Southern Tohoku BNCT Research
Center, SHI



Osaka Medical Collage – SHI



University of Tsukuba
RFQ+DTL Based BNCT Device



Kyoto Univ. – SHI
Cyclotron Based BNCT Device



National Cancer Center Hospital,
CICS Co. RFQ Based BNCT Device



Nagoya Univ. Tandem





BNCT treatment with insurance medical care is being carried out since June, 2020



News Release

2019年10月15日
ステラファーマ株式会社

**B N C T 用ホウ素薬剤の
製造販売承認申請のお知らせ**

ステラファーマ株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：浅野智之、以下当社）は、この度、ホウ素中性子捕捉療法（以下 BNCT（補足※））用ホウ素薬剤（一般名：ボロファラン（¹⁰B）、開発コード：SPM-011、以下本剤）の製造販売承認申請を行いましたのでお知らせいたします。

本剤は、当社設立以降手がけてきた初めての開発品目であり、同剤の開発においては、親会社であるステラケミファ株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役会長：深田純子）が国内で唯一保有するホウ素同位体濃縮技術（補足※）を基盤技術として、大阪府立大学（所在地：堺市中央区、学長：辰巳昌弘）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（所在地：東京都千代田区、理事長：末松誠）などの支援を受けながら、産学官連携で開発を進めてまいりました。また、2017年4月には、厚生労働省より「先駆け審査指定制度」の対象品目に指定されました。

本申請は、頭頸部癌（補足※）（切除不能な局所再発頭頸部癌及び切除不能な進行頭頸部癌扁平上皮癌）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（補足※）の結果に基づいて行いました。なお、本剤は、いずれの国・地域においても未承認であり、本申請は、世界に先駆け日本で初めて承認申請を行うものです。

当社は、BNCTの開発にあたって様々な関係者の皆様のご尽力を賜り、医薬品の製造販売承認申請という BNCT の実用化に向けた重要な一歩を踏み出すことができたと考えております。当社は、がんで苦しむ方達へ新たな希望を届けるべく、関係者の皆様とともに BNCT の早期実用化に向けて引き続き努力してまいります。

以上

お問合せ 2019年9月

加速器を用いたBNCT 治療システムならびにBNCT 線量計算プログラムの医療機器製造販売承認申請のお知らせ

2019年10月15日

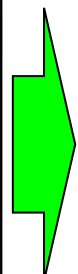
住友重機工業株式会社（社長 下村 真司）は、加速器（サイクロトロン）を用いたBNCT※1）（ホウ素中性子捕捉療法）治療システムに関して、ステラファーマ株式会社（社長 浅野 智之）と共同で当該がんを対象とする第Ⅱ相臨床試験を実施した結果を受けて、世界初のBNCT 治療システムとBNCT 線量計算プログラムの医療機器製造販売承認のために、先駆け審査指定制度※2）による先駆け審査評価制度を実施して参りました。

この度、切除不能な局所再発頭頸部癌及び切除不能な進行頭頸部癌扁平上皮癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき、BNCT 治療システム、ならびに、BNCT 線量計算プログラム それぞれについて、製造販売承認申請を行いましたのでお知らせいたします。

当社は、引き続き、関係者の皆様と共にBNCTの早期実用化に向けて努力を続けてまいります。

※1 BNCTは、がんの放射線治療の一種であり、その治療法は、がん患者にBNCT用ホウ素薬剤を投与することで、がん細胞内にホウ素（Boron-10）を選択的に取り込み、体外からエネルギーの低い中性子を照射するというものです。このとき、体内ではホウ素（Boron-10）が中性子が中性子を捕獲して核分裂反応（10B (n, α) 7Li）を起こし、この核反応により細胞にダメージを与えるエネルギーをもつα粒子（ヘリウム原子核）とLi 反跳核（リチウム原子核）が放出されます。これらの高エネルギー、体内ではそれぞれ約9μmおよび約5μmの飛程しか持たず、この飛程はおよそ細胞1個分の大きさに相当します。これらの特徴により、理論的には、周囲の正常な細胞等をほとんど傷つけることなく、ホウ素（Boron-10）を取り込んだがん細胞を細胞レベルで選択的に破壊することが可能となります。

※2 先駆け審査指定制度は、「世界に先駆けて、有効な治療法がなく命に係わる疾病等（希少がん、難病等重篤な疾病）に対し、創製の新薬品、医療機器・再生医療製品等を日本発で早期に実用化すべく、基礎研究から臨床研究・治験・審査・安全対策、保険適用、国際展開までを一貫して国が支援する戦略パッケージ」として、平成27年から実施されています。本課題は、「ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）システム」の名称で、平成29年2月29日付で先駆け審査対象品目に指定されました。



次世代放射線がん治療「BNCT」 福島
初実施

2020/05/27 13:30

6月9日撮影 提供 BNCTによる治療イメージ（東北北グループ提供）

東北北グループの脳神経疾患研究所が運営する福島県郡山市の東北北BNCT研究センターは26日、次世代の放射線がん治療として注目されるホウ素中性子捕捉療法（BNCT）による治療を民間医療機関として世界で初めて行なったと発表した。

BNCTはエネルギーの低い中性子とがん細胞に集まるホウ素化合物の反応を利用して、がん細胞をピンポイントで破壊する治療法。体への負担が少なく、口腔（こうくう）がんや喉頭（こうとう）がんなどの「腫瘍部（けいしん）がん」では、既存の放射線治療や外科手術では治療が難しかったがんにも有効とされている。

国内では2015年11月に開設された同センターのほか、京都大や大阪医科大で治療が行われていた。同センターが導入した病院併設型のBNCT装置と薬剤が今年3月に薬事承認され、この日初めての治療を行った。

同センターによると、治療を受けたのは左中咽頭（いんとう）がんの50代の男性。数年前から手術や放射線治療を行ってきたが再発を繰り返していた。今回は国立がん研究センター中央病院（東京都）の依頼を受け、保険適用前の評価療養としてBNCTによる治療を行い、無事終了した。保険適用は6月からの見通しという。

記者会見した同センターの高井良寿センター長はBNCTについて「これまでは治療法がなかったような難しいがんでも根治した



Southern Tohoku BNCT Research Center

Pharmaceutical clinical trial head and neck cancer had been conducted by combination with the cyclotron based treatment device produced by SHI and BPA, a boron drug manufactured by Stella-Pharma. And based on the results, both of the device and the drug have been got the license for the pharmaceutical approval in the Spring in 2020.

BNCT treatment by combination with the device and the drug for head and neck cancer has been just begun in 2020 as a insurance medical care. More than 100 patients were already treated.



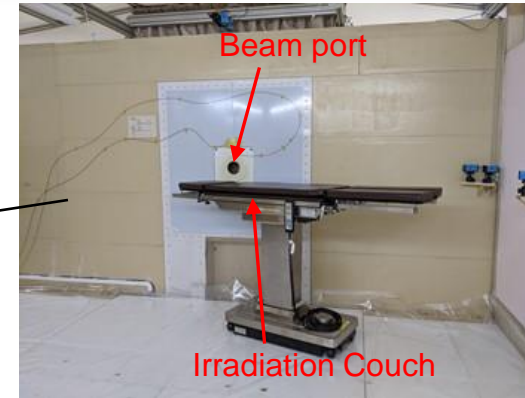
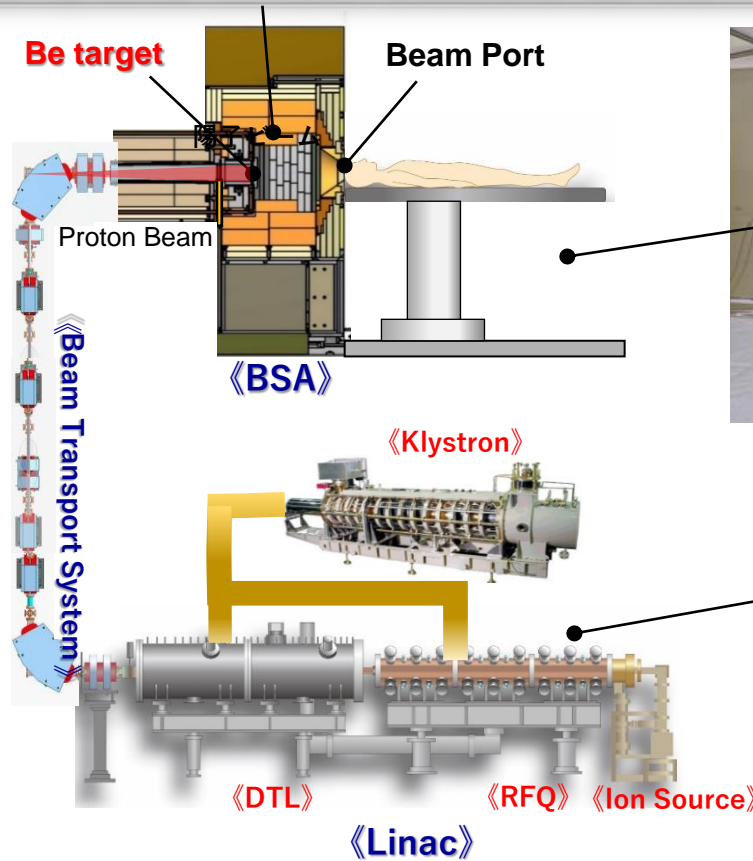
iBNCT, the linac-based BNCT project of Tsukuba



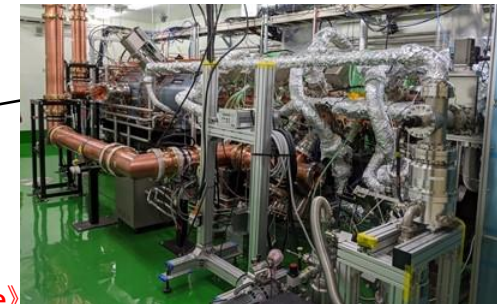
Facility building



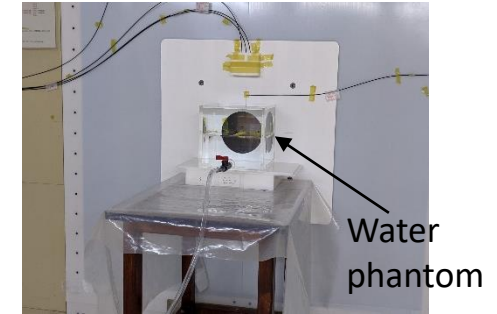
Biological Experimental Room



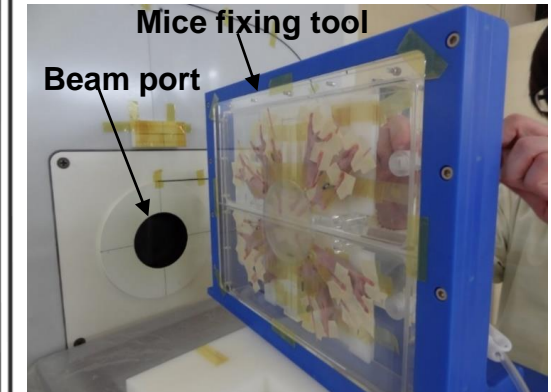
Irradiation room



Accelerator room



Physics Experiment



Non-clinical study

- 2021 ~ Non-clinical test with mice irradiation is currently being performed.
- 2023 ~ Clinical study for malignant brain tumor is planned to be conducted.

Details for the physics measurements of the beam are introduced in the poster session today.

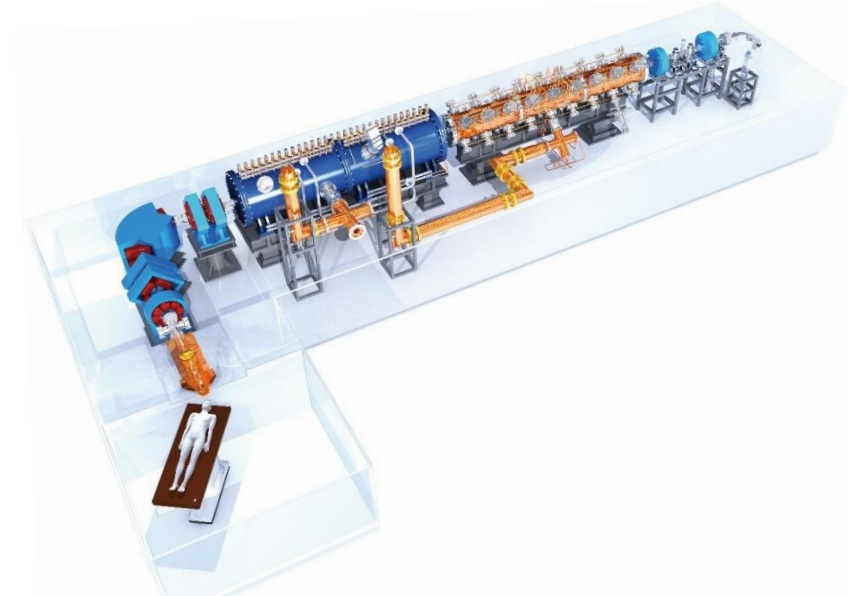




Conclusions



- ✓ BNCT, new radiotherapy combined with neutrons and boron drug is expected to establish as a treatment against refractory cancers.
- ✓ Currently, many development projects for accelerator-based neutron sources for BNCT are ongoing in the world.
- ✓ The cyclotron-based BNCT device produced by SHI has got the license of regulatory approval and then, BNCT for head and neck cancer is being performed at two hospitals in Japan since 2020.
- ✓ In the future, it is expected that various devices will be produced and BNCT treatment using these devices will be started.
- ✓ Some relevant presentations are planned today after my presentation.



Thank you for your kind attention



Acknowledgements

INTERNATIONAL CONFERENCE ON
**ACCELERATORS FOR RESEARCH
AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT**
From good practices towards socioeconomic impact



23–27 May 2022

IAEA Headquarters, Vienna, Austria