

平成 29 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

平成 29 年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)
開発 WG 報告書

平成 30 年 3 月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

平成 29 年度 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 開発ワーキンググループ委員名簿

(五十音順、敬称略、※座長)

氏名	所属
大竹 淑恵	国立研究開発法人理化学研究所 光量子工学研究領域 光量子技術基盤開発グループ 中性子ビーム技術開発チーム チームリーダー
片岡 昌治	住友重機械工業株式会社 産業機器事業部 設計部 医療戦略G グループリーダー 主席技師
鬼柳 善明	名古屋大学 大学院 工学研究科 加速器 BNCT 用システム研究講座 特任教授
※熊田 博明	筑波大学 医学医療系 生命医科学域 准教授
櫻井 良憲	京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究部門 放射線医学物理学研究分野 准教授
佐藤 岳実	住友重機械工業株式会社 産業機器事業部 設計部 医療戦略G 治験統括責任者 主席技師
鈴木 実	京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター 粒子線腫瘍学研究分野 教授
田中 憲一	広島大学大学院工学研究科 機械物理工学専攻 エネルギー工学講座 量子エネルギー工学研究室 准教授
田中 浩基	京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究部門 放射線医学物理学研究分野 准教授
中井 啓	茨城県立医療大学 保健医療学部 准教授
中村 浩之	東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 教授
林崎 規託	東京工業大学 科学技術創成研究院 先導原子力研究所 教授
平田 寛	東芝エネルギーシステムズ株式会社 磯子エンジニアリングセンター 原子力事業部 参事
藤井 亮	株式会社 CICS 取締役
増永 慎一郎	京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究部門 粒子線生物学研究分野 教授
米内 俊佑	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 加速器工学部 照射システム開発チーム チームリーダー

開発 WG 事務局

三澤 雅樹 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 セラノスティックデバイス研究グループ

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 29 年 9 月 25 日（月曜日）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 29 年 11 月 6 日（月曜日）

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 1 月 19 日（金曜日）

目次

1. 序文.....	1
1.1 開発ガイドラインの目的と位置づけ.....	1
1.2 BNCT 開発ガイドライン骨子案の策定方針.....	1
2. 検討事項.....	3
2.1 BNCT の国内外関連動向.....	3
2.2 評価指標（案）の捉え方と試験方法.....	8
2.3 望まれる技術開発.....	35
3. WG 検討過程.....	38
3.1 第1回開発 WG 委員会 概要.....	38
3.2 第2回開発 WG 委員会 概要.....	40
3.3 第3回開発 WG 委員会 概要.....	43
4. 検討結果と今後の展望.....	47
5. 参考文献・参考資料.....	48
5.1 加速器ベース BNCT 用治療装置の薬事承認に求められる非臨床試験.....	48
5.2 BNCT 学会のガイドライン(診療指針)策定活動状況について.....	51
5.3 H29 年度 BNCT 開発 WG のまとめ.....	56
5.4 関連する参考文献.....	58
5.5 関連する規格および基準.....	60
5.6 一般的名称「粒子線治療装置」の類別と定義.....	67

1. 序文

1.1 開発ガイドラインの目的と位置づけ

我が国の医療機器市場は年間 2.8 兆円とされるが、治療機器については大幅な輸入超過であるのみならず、新たなアイデアが製品として実現しにくいと言われてきた。ホウ素中性子捕捉療法(BNCT; Boron Neutron Capture Therapy)は日本発の治療機器として期待が高いものであり、2017 年 2 月には厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づく医療機器 3 品目の一つに選定されている¹。この開発ガイドライン（手引き）は、BNCT 用治療装置の開発に際して参考とするためのものである。その適用範囲は、BNCT 用治療装置とその関連品目、設備・施設の中でも、特に加速器型中性子発生源を用いるものの設計から製造、運用までに際して製造業者が検討すべき事項を扱う。ただし、医療機器製造販売承認申請のための具体的な評価項目、方法について定める際は「加速器型中性子発生源を用いたホウ素中性子捕捉療法用治療装置に関する評価指標」（仮題）を参考にすることを勧める。また、独立行政法人医薬医療機器総合機構(PMDA)の対面助言等を通じてその妥当性を確認することが推奨される。

この開発ガイドライン（手引き）で想定する読者は、BNCT 用治療装置の製品化に従事する企業、大学等の技術者および研究者、意思決定を行う規制当局関係者、臨床研究を行う研究者と関係者、倫理審査委員会の委員と関係者、臨床ガイドライン等を制定する関連学会の関係者を想定した。放射線治療と放射線治療機器・設備、放射線医学と放射線物理学、放射線障害の防止に関する技術と諸法令、国際標準に関する知識を有していることを前提としているので、この開発ガイドライン（手引き）はこれらに関する基礎知識の解説は省略している。

1.2 BNCT 開発ガイドライン骨子案の策定方針

本 BNCT 開発 WG では、有効性、安全性、品質を担保しつつ、機器開発の効率的かつ迅速な遂行を支援するため、別途並行して策定される評価指標に対応し、開発者の立場から見た評価指標の捉え方と検証の具体例を示すガイドライン作成を目指した。「2.1 BNCT の国内外関連動向」に示すように、前提とする加速器ベースの BNCT は、異なる標的材と加速器の組み合わせからなるシステムが提案されている。「2.2 評価指標（案）の捉え方と試験方法」では、これらに共通する特徴を抽出し、既存の放射線治療との差分から生じる開発上および薬事上の論点に関し、H29 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 BNCT 審査 WG と、H29 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 BNCT 開発 WG の双方で議題に挙げられた中から、特に議論された 8 項目を選択し、評価指標（案）との対応付けを行った（表 1. 1）。

¹厚生労働省 平成 29 年 2 月 28 日付プレスリリース、「先駆け審査指定制度」に基づき、医療機器（3 品目）、体外診断用医薬品（1 品目）及び再生医療等製品（3 品目）を指定、
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000153128.html>

表 1. 1 BNCT 開発 WG の論点と評価指標（案）の対応

No.	BNCT 開発 WG の論点	対応する評価指標（案）
1	治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲	(3) 臨床試験（治験）に関する事項 2) 中性子線の照射精度
2	設計の異なる装置の中性子特性に対する規定	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 （荷電粒子線、中性子ビームの安定性と再現性等）
3	中性子発生の間接的モニタリング	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ③ 標的材の健全性
4	ビーム口外からの被ばくの許容範囲	(2)非臨床試験に関する事項 1) 装置の安全性に関する評価 ⑤ビーム口外からの漏洩放射線による被曝に対する安全性
5	治療計画システム	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ⑧ 中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法
6	細胞実験による生物学的効果の確認方法	(2)非臨床試験に関する事項 3) 生物学的効果
7	動物試験計画と達成基準	(2)非臨床試験に関する事項 4) 動物試験
8	BNCT 臨床試験プロトコル	(3) 臨床試験（治験）に関する事項 1) 治療プロトコル

開発 WG の議論では、これらをさらに具体化した質問を設定し、それに委員専門家が回答する形式をとった。この作業を通して、試験・評価方法に対して徐々に専門家のコンセンサスを形成したいという期待もあった。また、合わせて根拠となる物理学および生物学的試験方法、参照すべき規格、学術文献を紹介した。

BNCT の専門家ではない研究者や技術者が、BNCT 装置開発に興味を持ち、この分野に参入しようとする場合、評価指標を満たすために具体的に何をすればよいのか迷う場面もあると想定される。そのような状況で、本開発ガイドライン（手引き）を読むことで、求められている評価技術の背景と、開発の方向性が掴めれば幸いである。

最後に、新規参入を促進し、BNCT 開発を今後より発展させるために、今後 5～10 年のうちに開発が望まれる技術テーマを提示した。

2. 検討事項

2.1 BNCT の国内外関連動向

(1) ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

悪性脳腫瘍や頭頸部がんなどの難治性がんや再発がんなど、未だに治療法が確立できていないがんに対する治療法として、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) が注目されている。BNCT は、がん細胞に集積したホウ素 10 と中性子との核反応によって放出される 2 つの粒子: α 線とリチウム原子核によってがん細胞を選択的に破壊する放射線治療である。

治療に中性子を用いる BNCT は、これまで研究用原子炉を利用して臨床研究が実施されてきた。国内では、京都大学原子炉実験所の KUR をはじめ、日本原子力研究開発機構の JRR-3、JRR-2、JRR-4、武蔵工業大学 (現・東京都市大学) の MuITR などに BNCT 用照射設備が整備され、悪性脳腫瘍や頭頸部癌、悪性黒色腫などに対して多くの臨床研究が実施されてきた[1]-[4]。特に 1990 年代には熱外中性子ビームを発生できる照射設備が KUR と JRR-4 に整備され、さらに BPA の病巣部への集積を PET で事前診断できるようになるなどの技術的確認があった。これにより悪性脳腫瘍に対しては非開頭照射が可能となり、さらに頭頸部がんや体幹部のがんへの適用拡大が行われ、BNCT は飛躍的に進歩した。しかし原子炉ベースの治療では、治療装置である原子炉を薬事登録することができないため、臨床研究から進展することができず、医療として確立することができなかった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となってしまった。2018 年初頭現在、原子炉ベースの BNCT 施設は、国内では KUR のみとなった。

(2) 加速器ベース BNCT

前節で述べた通り BNCT は、原子炉を用いた臨床研究で高い治療効果を実証されているにもかかわらず、原子炉ベースの治療では、医療として確立、普及することができなかった。この状況に対して、近年の加速器技術の進展により、病院にも併設可能な小型の加速器を使って BNCT に要求される大強度中性子を発生させることが可能となり、この加速器中性子源を用いて治療を行う“加速器ベース BNCT”が現実的となってきた。この加速器ベース BNCT が実現となれば、①病院内に治療装置を設置して BNCT を院内で実施することが可能となる。また、②治療装置を医療機器として薬事承認申請することができ、BNCT を臨床研究の段階から先進医療化の段階にステップアップすることが可能となる。これにより難治性がん、再発がんに対する有力な治療法の 1 つとして確立することが期待されている。さらには、③日本の BNCT 研究は、世界をけん引していることから、このがん治療技術、装置は国外にも輸出することができ (アウトバウンド)、日本の医療産業の再建に貢献するものである。また、1 回照射で治療が完結する利点を活かし、④国外のがん患者を日本の BNCT 施設に導いて治療を行うインバウンドも拡大できると期待されている。

(3) 国内外の加速器ベース BNCT 治療装置の開発動向

現在、国内外で新しい BNCT 用中性子源の開発研究が行われている。主な方式は、粒子線加速器を用いて平均電流：数 mA～数十 mA の荷電粒子（主に陽子）を数 MeV～30 MeV 程度まで加速し、これをベリリウムなどの標的材に照射して 2 次的に中性子線を発生する方式である。BNCT 用加速器中性子源の標的材としては、ベリリウム、リチウム、及び、タンタルが想定される。ここで融点が比較的低いリチウム（約 180℃）を用いる場合は、固体リチウムではなく液体リチウムを用いる方式も研究されている。

BNCT 用に提案されている加速器の形式としては大別するとサイクロトロン方式と直線型加速器があり、さらに直線型加速器は、リニアック（RFQ 単独、もしくは、RFQ と DTL を組み合わせたもの）と静電型加速器が用いられている。静電型加速器は加速できるエネルギーが数 MeV である一方で、大電流（平均電流：数十 mA）を加速できるため、主に標的材にリチウムを用いて“2.5 MeV 前後×大電流×リチウム”の方式の装置に採用されている。サイクロトロン方式は、小型で容易に大エネルギー（～数十 MeV）まで加速できる一方で、加速できる平均電流値が 2 mA 程度までであることから、標的材にベリリウムを用い、“高エネルギー×小電流×ベリリウム”の方式で中性子線を発生する装置に用いられている。リニアック方式は、リチウムもしくはベリリウムの両方に採用されており、大電流化が可能であるが、高エネルギー化する場合は、加速管が大きくなってしまふ。これらの方式に加えて、標的材に照射する粒子として陽子ではなく重陽子（d）を加速してベリリウムに照射して中性子線を発生させる方式も研究されている。さらに中性子線を発生させる方式として（d,d）反応、（d,t）反応の核融合反応を用いる方式も検討されている。表 2. 1 は、2018 年 3 月時点の国内外で研究開発されている加速器ベース BNCT 装置（核融合反応は除く）を示す。

表 2. 1 国内外で研究開発されている加速器ベース BNCT 治療装置（2018 年 3 月現在）

施設	加速器型式	標的材	荷電粒子、発生中性子エネルギー (MeV)	目標電流値 (mA)	中性子発生時現状電流値 (mA)	製造メーカー	状況
京都大学原子炉実験所	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
南東北 BNCT 研究センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
筑波大学	線形加速器	Be	P: 8, N: < 6	5	<2	加速管は MHIMS	物理測定
国立がん研究センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	CICS	物理測定
関西 BNCT 医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	NA	住友重機	建設中
江戸川病院 BNCT センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	NA	CICS	建設中
名古屋大学	静電加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	八神製作所	開発中
大阪大学	—	液体 Li	—	—	—	—	計画中

京都府立医科大学	—	—	—	—	—	—	—	計画中
沖縄科学技術大学院大学	線形加速器	Be	—	—	—	—	—	計画中
岡山大学	静電加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	—	—	計画中
Budker Institute (ロシア)	静電加速器	固体 Li	P:2.0, N: < 1	10	2	—	—	開発中
Neutron Therapeutics Inc. (米国)	静電加速器	固体 Li	P:2.6, N: < 1	30	20	NTI	—	開発中
Birmingham Univ. (英国)	静電加速器	固体 Li	P:2.8, N: < 1	20	1-2	加速器は IBA	—	開発中
SARAF (イスラエル)	線形加速器	液体 Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	—	—	開発中
CNEA (アルゼンチン)	静電加速器	Be × P, × d	P: 1.4, N: < 6	30	<1	—	—	開発中
Legnaro INFN (イタリア)	線形加速器	Be	P<4, N: < 2	30	NA	—	—	開発中

製造メーカー略称： 住友重機：住友重機械工業、MHIMS：三菱重工業メカトロニクス、
NTI： Neutron Therapeutics Inc.

(4) 評価指標の対象範囲

(3)の加速器ベース BNCT 装置の開発動向を踏まえて、評価指標の対象範囲は表 2. 2 に示す範囲とする。

表 2. 2 本活動で審査対象とする BNCT 用中性子源の範囲

中性子源	加速器ベース中性子源を対象とする。原子炉は対象としない。
加速する粒子	主に陽子を用いる。ただし陽子だけでなく重陽子を用いる研究も実施されており、これも範疇に入ると考える。また、核融合反応も対象に入れておくべきと考える。したがって、加速器で加速する粒子の記載は、“荷電粒子”と記載することとする。
標的材	ベリリウム、リチウム（固体、及び、液体）、タンタル、重水素（D）、三重水素（T）
ホウ素薬剤	組み合わせるホウ素薬剤は、将来、新しい薬剤が開発されることも想定し、BPA だけには限定しない。ホウ素以外の元素（ガドリニウムなど）を組み合わせた化合物は対象としない。
周辺装置	評価の対象範囲は中性子発生装置のみとする。治療計画システムや中性子線モニターなど、周辺装置は本検討の対象外とする。

(5) 現状の加速器ベース BNCT の限界と制限

BNCT は中性子線とホウ素薬剤を用いることから、治療の手技・手法、手順等が通常の放射線治療とは大きく異なる部分がある。これに起因して BNCT には、通常の放射線治療では“当たり前”となっていることが、原理的もしくは技術的に対応できないことが多数ある。以下に現状の BNCT の限界と制限を示す。

- 1) 中性子場を乱さずに正確、かつ、リアルタイムで中性子線を計測できる技術は、論文等での報告はされているが、安定的に供給できる体制には至っておらず、また、医療用機器として使用できるモニターは整備できていない。特に治療用に発生させる熱外中性子（IAEA-TECDOC-1223 参照）を高精度に計測評価できる技術は確立できていない。
- 2) 混入する γ 線を中性子線と弁別して安定的にリアルタイムで計測評価することは困難である。
- 3) 照射中の標的材の状態をリアルタイムで的確にモニターする技術は開発途上であるが、標的材の冷却水の温度モニター、荷電粒子ビーム輸送系の真空度モニターなど（いずれもリアルタイム計測が可能）を用いて代替的、間接的な標的材健全性モニタリングは可能である。ただし万が一照射中に標的材が破損等の大幅な状態変化が起きたとしても、装置の構造上、標的材の下流側には中性子エネルギーを減速するためのモデレータなどが配置されるため、荷電粒子が患者に直接照射されることはない。また、標的材の状態が変化した場合、入射する荷電粒子の電荷量に対して標的材から発生する中性子線の強度は減少傾向になると考えられる。したがって標的材の異常時に患者に対して過照射になることはなく、安全側に働くものと想定される。ただし、減速材の破損、標的材破損に対しての安全対策プロトコル整備、QA/QC での装置健全性等の確認が前提である。
- 4) 治療中に患者に照射される中性子フラックスをリアルタイムで計測評価する技術は開発途上である。
- 5) ビーム口外からの漏洩放射線、及び、残留 γ 線をリアルタイムで計測評価することは困難である。また、これら副次的放射線による医療従事者等の被ばく線量は放射線障害防止法で規定されているが、患者被ばく線量の制限に関する明確な指標はない。
- 6) 照射時間が長いため、照射開始時の線量設定条件が照射中に変化する恐れがある。また、照射中の患者の位置変動、呼吸性移動を精度よくモニターすることは困難である。もし照射中の条件変化をモニター出来ても、これに起因する線量変化に対応し、リアルタイムに照射条件を補正する技術は確立できていない。
- 7) 照射中のホウ素濃度変化を治療照射中に計測評価することは困難である。
- 8) 薬事承認された BNCT 用の治療計画システムは未だ存在しない。

- 9) 将来的には、照射中の中性子量、患者位置変化、ホウ素濃度変化等を逐次計測し、その結果に基づいて患者に付与される線量の再評価を実施して、照射制御（時間）できる技術の確立が求められる。

2.2 評価指標（案）の捉え方と試験方法

(Q1) 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲

【対応する評価指標】

<p>(3) 臨床試験（治験）に関する事項</p> <p>2) 中性子線の照射精度</p> <p>① 照射精度の評価</p> <p>② 照射中性子フルエンスの検証</p>

<p>Q1.1</p>	<p>中性子付与線量変動幅は、計画線量の何%程度か？その変動は治療の許容範囲内か？</p>	<p>1) 一般的な放射線治療では、治療計画時の計画線量に対して照射で病巣及び周辺の正常組織に付与された線量で±5%が許容範囲と考えられている。一方、BNCTの中性子付与線量変動幅は、中性子源からのビームフラックス変動、腫瘍内のホウ素蓄積による線量変動、生物学的効果比によって変化する。変動幅の許容範囲は、治療目的によって臨床的に判断されており、妥当性評価は未だ研究段階である。</p> <p>2) 一方、原子炉中性子源の熱外中性子束測定に関して言えば測定精度が±5%程度の変動幅で測定が行われており、この精度は経験的に許容できる範囲と考えられる。</p>
<p>Q1.2</p>	<p>中性子付与線量変動を抑制するための対策として、どのような方法が考えられるか？</p>	<p>1) 中性子照射に起因する変動要因と抑制方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非臨床試験および治療前のQAにて、加速器運転条件、標的の劣化消耗等による中性子束の変動を把握する（個々の機器設計、施設内設置条件、運転等によって変わるため）。 ・ 治療計画と患者セッティング時のずれを高精度に補正する。 ・ 照射中、患者体位変化を抑制するため、固定マスク等を使用する。 ・ 無理な照射体位を避けて、適切な照射方向を選定する。 ・ 将来的には、中性子強度増強による照射時間短縮

		<p>を図る。</p> <p>2) ホウ素濃度に起因する変動要因と抑制方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ホウ素を照射中持続的に投与することで、血中ホウ素濃度および腫瘍内ホウ素濃度をほぼ一定に保つ。ただし、腫瘍内のホウ素蓄積は、対象臓器、生理状態、個人差により変わり得る。 ・ 照射前および照射中の投与量を変える減速投与を行うなどの方法で、約1時間の照射時間内でホウ素濃度を一定に維持する。 ・ 細胞内のホウ素濃度分布に起因する生物学的効果比（CBE：Compound Biological Effectiveness）は各施設で共通の値を使用することが望ましいが、最終的には臨床的判断に委ねられる。現在、各施設で臨床データを蓄積中である。
<p>Q1.3</p>	<p>現時点で投与された線量を評価する必要があるか？</p>	<p>1) 他の放射線治療でも事後評価は求められていないため、BNCTでも事後評価を要求することはない。しかし、他の放射線治療成績との比較において腫瘍への投与線量は重要となるため、事後評価を行うことは望ましい。評価方法としては、放射化箔設置による患部表面の線量（熱中性子、γ線）測定や、治療用ポートとは別に測定用ポートを設置する方法が考えられる。</p>

(Q2) 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項	
2) 装置の性能に関する評価	
①	加速器で発生・加速する荷電粒子線のエネルギー及び電流値の安定性、再現性
②	荷電粒子線の電荷量モニターの動作安定性
④	ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性
⑤	中性子ビームに混入する γ 線の特性の安定性、再現性

<p>Q2.1</p>	<p>標的材に入射する荷電粒子特性の再現性、安定性を示す指標は何か？その値は？</p>	<p>1) 加速器から標的に入射する荷電粒子特性の再現性は、ビームエネルギー(MeV)、ビーム電流(mA)、ビームサイズ(プロファイル)で評価される。加速器運転条件と荷電粒子特性の関係は、通常装置仕様として把握されており、再現性は一般的に高い。</p> <p>2) 荷電粒子エネルギーは、輸送路のマグネットの磁場強度の安定性、幾何学的条件によって変動し得る。ビームエネルギーと電流は、ビーム輸送系の励磁電流、スリット電流計等で監視することができる。発生するビーム電流(荷電粒子数)の安定性は高く、現状、大きな変動要因にはなりにくい。</p> <p>3) 再現性、安定性の許容範囲は、エネルギー幅、線量分布、線量設定に対する変動幅に依存する。安定性を示す指標としては、治療照射中のビーム特性の他、加速器の安定稼働実績を示す方法等が考えられる。</p> <p>例： 1日、1か月の連続稼働時間、日数等</p>
<p>Q2.2</p>	<p>同じ特性の荷電粒子が入射した時、中性子強度、スペクトルの再現性はどの程度か？</p>	<p>1) 装置設計(入射荷電粒子特性、標的材等)ごとに、得られる中性子特性(スペクトル、強度、高エネルギー中性子混入率、γ線混入率、方向成分)は異なる。そのため、再現性、安定性については、個別の装置ごとに評価する必要がある。</p>

		<p>2) 標的材から発生する中性子特性は、標的材の状態が同じであれば、荷電粒子の入射条件で一意に決まり、再現性は高い。標的材が同じ状態の時の中性子変動（ストラグリング）についても、情報は少ないものの一般に再現性は高いと考えられる。</p> <p>3) 標的材の状態（標的材厚さ、減速体厚さ、材質、組成等）で中性子特性が変わるため、標的材の状態を監視できる、直接または間接的なモニタリング方法が必要である。間接的なモニタリング方法としては、加速器荷電粒子ビームパワー、標的材の冷却水温度などの監視が考えられる。</p>
<p>Q2.3</p>	<p>治療に求められる中性子出力、スペクトル、混入γ線率を規定することは可能か？</p>	<p>1) 治療で求められる中性子特性は、投与線量を決定する治療計画に依存し、かつ投与線量は個人ごとの照射条件やホウ素濃度分布で変わるため、一律に規定することは難しい。仮に中性子スペクトル分布、混入γ線率を定義しても、それを実現することは現実的に困難である。</p> <p>2) しかし、標準的な治療プロトコルを想定した場合の中性子出力、スペクトル、混入γ線率は開発時の参考になりうる。IAEA-TECDOC1223（2001年5月）には、中性子出力、スペクトル、混入γ線率の参考値が記載されているが、これ以外にも治療可能なビーム特性を持つ装置は多く存在する。</p> <p>3) 治療用中性子特性に規定値を設けないとしても、中性子特性の監視と評価は必要である。入射荷電粒子特性と中性子出力の関係を把握したうえで荷電粒子常時モニタリング値、装置運転実績評価値等を提示する方法が考えられる。</p> <p>例： 電流値およびエネルギーの1日の経時変化 荷電粒子電流値：$0\text{mA} \pm \nabla\text{mA}$ 荷電粒子エネルギー：$0\text{MeV} \pm \nabla\text{MeV}$</p>

		(1日8時間稼働平均値)
		<p>4) 装置から発生する中性子の物理的特性を規定するのではなく、非臨床試験において水ファントム内の深部線量分布（ホウ素、中性子、γ線）を測定し、装置特性として記載する方法も考えられる。または、皮膚（表面）線量、Advantage Depth¹、Advantage Depth Dose Rate²等で規定する方法も考えられる。</p> <p>5) 中性子ビーム特性は、入射荷電粒子特性、減速材反射材設計、ターゲット寿命、ターゲット冷却条件、ターゲット照射位置周り遮蔽設計等の装置設計および仕様によって異なる。混入γ線は、標的材、冷却水、減速材反射材、遮蔽体により発生する一次、二次以上のγ線を考慮したモンテカルロ計算（PHITS, MCNP, GEANT4等）で評価することができる。</p>

+

《Column 1》 BNCTに関する国際規格文書

IAEA-TECDOC-1223 Current status of neutron capture therapy (May 2001)

2001年発行のIAEA文書で、おそらくBNCTに関する唯一の国際規格関連文書である。当時の開発状況に照らして、望ましいビーム特性が提示されている。上記にあるように、これを満たすことが必須とされてはいないが、開発初期の参考となる。以下、その一部を抜粋した。

1. DESIRED NEUTRON BEAM PARAMETERS

1.1.	General beam properties 一般的なビーム特性	epithermal beams best, while for target volumes near the surface, thermal beams will suffice. 熱外中性子が最適、表層には熱中性子
1.2.	Epithermal beam intensity	a desirable minimum beam intensity would be

¹ Advantage Depth : 正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ

² Advantage Depth Dose Rate : 正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さでの線量率

	熱外中性子強度	10 ⁹ epithermal neutrons cm ⁻² s ⁻¹ 10 ⁹ n/cm ² /s が望ましい
1.3.1.	The fast neutron component 高速中性子混入率	A target number should be 2x10 ⁻¹³ Gy cm ² per epithermal neutron 目標値は熱外中性子束あたり, 2x10 ⁻¹³ Gy
1.3.2.	The gamma ray component ガンマ線混入率	a target number for this should be 2x10 ⁻¹³ Gy cm ² per epithermal neutron. 目標値は熱外中性子束あたり, 2x10 ⁻¹³ Gy
1.3.3.	The ratio between the thermal flux and the epithermal flux 熱中性子混入率	A target number for the ratio of thermal flux to epithermal flux should be 0.05. 熱中性子束／熱外中性子束 は 0.05
1.3.4.	The ratio between the total neutron current and the total neutron flux 前方方向成分の中性子束／全中性子束	A target number for this ratio should be greater than 0.7. 前方方向成分の中性子束／全中性子束 0.7
1.4.	Beam size ビーム径	Circular apertures of 12 to 14 cm diameter are being used in the present clinical trials. 現状の臨床では直径 12-14cm の円形

+

(Q3) 中性子発生の間接的モニタリング

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項
2) 装置の性能に関する評価
③ 標的材の健全性（冷却システム、温度モニタリング等）
(ア) 標的材に照射するビームを能動的に広げている場合は、異常時に局所的に照射することへの安全対策が講じてあること。
(イ) ブリスタリングへの対策が講じてあること。
(ウ) 標的材の冷却が停止、あるいは冷却水が漏えい（真空側も含む）した場合を考慮した安全対策が講じてあること。

Q3.1	標的材が原因の異常停止は起こったことがあるか？あるとすれば、その頻度は？	1) 標的材損傷の頻度は、装置設計、使用条件、動作環境等によって異なる。 2) 標的材の損傷が原因で、医療システムの異常停止につながった報告例は未だないものの、標的材自体または冷却設備等の付属設備が要因となる標的材損傷が起こり得ることを想定した対策（監視装置、非常停止設備等）が望ましい。 3) 非臨床試験における標的材寿命の把握、中性子強度評価、照射前の標的健全性チェックなどは必須である。
Q3.2	中性子強度を直接監視できない場合、代わりに何を監視すればよいか？	1) 治療ビーム発生中の中性子強度をリアルタイムで直接測定できる監視技術が最も望ましいが、現状、その技術は十分確立していない。 2) 中性子発生源の間接的な監視方法として、標的材冷却水温度測定、ビーム輸送系の真空度測定、ビーム電流測定、標的材温度測定、患者から発生する即発γ線量測定等が考えられる。 3) 治療室内に設置された中性子線量計、γ線スペクトル計でも、中性子強度の大まかな変化は検知できるが、患者の照射体位設定や動きによって観測

		される中性子線量が大きく変動することを承知しておく必要がある。
Q3.3	間接的に監視するパラメータと中性子出力は関連しているか？	<p>1) 間接的な監視パラメータとなる標的材冷却水温度、標的材温度、およびビーム輸送系の真空度変化等と中性子出力との関連に関する公表データは、現状ほとんどない。したがって、中性子出力を間接的に監視する場合は、非臨床試験において監視パラメータと中性子出力の関連を確認することが望ましい。</p> <p>2) 標的材が健全という前提のもとで、ビーム電流と中性子出力は高い相関が予想される。また、患者が大きく動かなければ、即発γ線量と中性子出力の間には良い相関がある。ただし、即発γ線等のスペクトル測定は蓄積時間の分だけ、イベントとのタイムラグが出ることを認識すべきである。</p>
Q3.4	標的材の異常発生から中性子出力に影響がでるまでに時間差はあるか？	<p>1) 標的材に異常が発生した場合は、速やかに患者の安全確保の措置を取る必要があるため、標的材の異常発生から監視パラメータによる検知までの時間差を見積もっておくことが望ましい。</p> <p>2) 治療中の急激な中性子出力の変化と、経年劣化消耗による緩徐な変化を区別して考える。後者では、作業員の被ばくを考慮して、廃棄、保管の手順を定めることが必要である。また、標的材の一部破損や緩徐な劣化は、荷電粒子ビーム電流からは推定できないことを認識しておく。</p> <p>3) 仮に標的材損傷が起きると、短時間で冷却水温度が上昇する。通常、標的材異常から中性子出力に影響が現れるまでの時間は、治療時間より十分短いため、インターロックやアラームの設置が求められる。</p>

		4) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な損傷のリスクに対する対策は必要である。
--	--	--

(Q4) ビーム口外からの被ばくの許容範囲

【対応する評価指標】

<p>(2)非臨床試験に関する事項</p> <p>1) 装置の安全性に関する評価</p> <p>⑤ ビーム口外からの漏洩放射線による被曝に対する安全性</p> <p>大強度の中性子線を発生させて治療に用いることから、ビーム口外の装置、壁面からも放射線（中性子線、γ線及び残留γ線）が漏出する可能性があるため、可能な範囲で JIS T0601-2-64 を参照の上、以下の事項等に留意すること。</p> <p>(ア) 漏出する放射線の特性（線質、線量率、γ線混入率等）を把握すること。残留γ線については 10 年程度の運用履歴を仮定すること。</p> <p>(イ) 治療部位以外の被曝による患者への不利益が、治療による利益に比較して十分小さいこと。</p>

<p>Q4.1</p>	<p>ビーム口外からの漏えい 中性子線量、残留γ線 量をどのように考慮すべ きか？</p>	<p>1) 中性子に指向性がないためコリメートすることが難しく、ビーム口外からも中性子および残留γ線が漏出する。この漏えい線量は、治療線量よりかなり低いものの、被ばく要因として考慮する必要がある。</p> <p>2) 漏えい線量は、臓器の位置、照射方向、装置、建屋の構造などによって変化し、装置毎に異なるため、装置毎の評価が必要となる。治療部位以外の臓器、組織での確定的影響は、治療計画時に常に検討されるため、この検討に必要な漏洩線量に関する情報は、医療機関に提供されるべきである。</p>
<p>Q4.2</p>	<p>全身被ばくも考慮にいれ て治療計画をたてる必要 性があるか？</p>	<p>1) 治療計画策定時に、全身被ばく線量を評価することは他の放射線治療でも実施されていない。BNCTではビーム口外の一部の漏洩線も標的の線量に寄与すると考えることもできる。しかし、患者ごとに全身被ばく線量評価を実施することは、治療計画装置の計算負荷が過大になるなどの理由から、現状困難である。</p> <p>2) コミッショニングや臨床試験時等において、モンテカルロ計算やファントム実験等で漏洩線量の事</p>

		前評価を行うことは必須である。
Q4.3	設備からの残留放射線も考慮にいれて治療計画をたてる必要性はあるか？	1) BNCTでは、施設設備の放射化も起きるため、残留放射線があることの認識は必要であるが、必ずしも治療計画で考慮する必要はないと考えられる。照射後の空間線量評価は、むしろ医療従事者の被ばく評価として必要となる。
Q4.4	治療ビーム以外の被ばくを低減する方法はあるか？	1) 散乱線の低減： 治療線以外の被ばくは、照射室サイズを十分大きくとることや、治療室の工夫によって低減できる可能性がある。 2) 漏洩線の低減： ビーム口から外部に放出される放射線の低減については、研究段階ではあるが、患者セッティング後に照射部位とビーム口との隙間に埋められるような遮蔽材の開発も行われつつある。ただし、付加した遮蔽材の治療線量に及ぼす影響の評価は必要となる。一方、ビーム口外の装置壁面から漏出する放射線の低減については、装置がより大出力化し、発生する中性子強度を高くできれば装置の遮蔽をより厚くすることが可能となるため、ビーム口外からの漏洩放射線は低減できる可能性がある。 3) 不要な直接線の低減： 前述の漏洩線の低減と同様に、将来的に装置がより大出力化できて標的材から発生する中性子強度をより増加できれば、現状よりも大型のモデレータ、遮蔽体、及び、厚めの γ 線フィルターを組み合わせることが可能となり、治療ビームに混入する高エネルギー中性子や γ 線の混入率を低減することは可能である。
Q4.5	粒子線治療装置相当の漏洩線量低下は望ましいが必須でないという理解でよいか？	1) 電荷をもたない中性子は減速材通過時に散乱するため、ビーム口外の漏洩線量を粒子線治療装置のレベルに低減することは困難である。非臨床試験の段階で、ファントム試験やモンテカルロ計算で線量評価を行うことは必須と考えられるが、漏洩

		<p>線量を JIS T0601-2-64 で求められるような粒子線装置のレベルに低下させることは必須ではないと考えられる。</p> <p>2) 実測や計算による線量評価のエビデンスを提示できない場合は、漏洩ビームの治療への寄与を示すなど医学的根拠を示すことが必要となる。</p>
--	--	--

+

《Column 2》 粒子線治療装置の照射野外の副次的放射線に対する要求

日本工業規格 JIS T0601-2-64 : 2016 (IEC 60601-2-64 : 2014)

医用電気機器-第 2-64 部: 粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項

Medical electrical equipment-Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

一般的名称「粒子線治療装置」(中性子線も含む)の適合規格の一つに JIS T0601-2-64 : 2016 がある。BNCT と他の放射線治療では特性が異なるため、BNCT でこの規定に適合することはできないが、他の放射線治療では引用されている規格として参照し、治療部位以外の被曝による患者への不利益が、治療による利益に比較して十分小さいことを説明すべきである。

201.10.2.101.4.3	放射線照射野の投影の外側の副次的放射線	150 mm < L < 500 mm I.C. の 5/1000 以下
		500 mm < L < 2000 mm I.C. の 1/1000 以下
201.10.2.101.4.4	放射線照射野の投影の外側の中性子副次的放射線	150 mm < L < 2000 mm I.C. の 8/10000 以下

I.C. = Iso-Center

+

(Q5) 治療計画について

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項
2) 装置の性能に関する評価
⑧ 中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法
中性子線に関連する線量評価、生体内の線量分布評価をモンテカルロ法等による計算解析を用いる場合は、その計算手法（計算コード、輸送計算に用いる核データ、線量換算係数等）を示すこと。

Q5.1	線量計算はどのように行われるか？	<p>1) モンテカルロ計算では、水ファントム内の熱中性子束分布、γ線量分布の実測値を規格化ファクターとして中性子線、γ線源を形成した後、実測したファントム中の熱中性子束、熱外中性子束、高速中性子束、ガンマ線線量率と比較して計算結果を検証する。なお、計算結果は使用する核データ、計算アルゴリズム等に依存するため、計算結果に影響を与えるライブラリの種類や計算条件を明記する。</p> <p>計算に基づいて治療の線量評価に用いる等価線量を求める方法は、まず、モンテカルロ計算によって中性子束、及び、光子束を算出する。この算出した中性子束に各元素の KERMA 係数をエネルギー毎にかけて吸収線量を求める。BNCT の場合は、治療効果を与えるホウ素 ^{10}B と、生体を構成する元素のうち大きな線量となる窒素と水素に関して吸収線量を評価する。γ線量は、光子束に光子の線量換算係数をエネルギー毎に掛け合わせて求める。なおモンテカルロ計算では、それぞれの KERMA 係数は、計算コード内に組み込まれているため、中性子束、光子束の計算と同時に吸収線量も算出される。</p> <p>なお、^{10}B と中性子との反応に起因する“ホウ素線量”を算出する際には、一般的に ^{10}B 濃度：1ppm 当たりのホウ素線量を算出する。</p> <p>算出した各吸収線量に対応する RBE (Relative Biological Effect) および CBE (Compound</p>
------	------------------	--

		<p>Biological Effectiveness)、を掛け合わせる。さらにホウ素の等価線量を評価するためには、各組織、及び、腫瘍に集積するホウ素濃度を掛け合わせて求める。RBE 値は、特に高速中性子領域で装置ごとに異なるため、各装置において生物実験等で評価する。また、熱中性子、ガンマ線は統一した RBE 値を使用することが望ましい。CBE 値は、同じ化合物（例：BPA）であれば、統一した CBE を使うことが望ましい。これらの換算係数は使用する施設間で標準化されることが望ましい。</p>
<p>Q5.2</p>	<p>線量計算に使われる入力データは何か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) モンテカルロ計算による治療計画では、入力データとして、標的材での中性子生成反応核データ、装置・施設のジオメトリデータ、中性子およびγ線の線源データが入力される。計算コードは PHITS、MCNPX、GEANT4 等のモンテカルロ計算コード、検証済みの核データライブラリが使用される。 2) ジオメトリデータと線源データは、非臨床試験で装置や施設ごとに作成される。中性子とγ線源データは、荷電粒子と標的材の中性子生成反応、減速材透過後の中性子およびγ線スペクトルと角度分布をもとに作成される。 3) 治療に BPA 薬剤を用いる場合、正常部位に対しては一定値のホウ素濃度（例：25ppm）を入力し、腫瘍部位に対しては、事前の ^{18}F-BPA-PET 検査（可能な場合）で求めた T/N 比を掛けて算出する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で事後評価を行う。なお、H30 年 4 月現在、^{18}F-BPA-PET 検査は医薬品医療機器等法未承認の臨床研究であるため、H30 年 4 月 1 日施行の臨床研究法を遵守することが必須である。一方、PET 検査ができない場合は、臨

		床的判断に基づいて T/N 比、もしくは、腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。
Q5.3	線量計算の再現性に影響を与える要因は何か？	1) 中性子、ガンマ線量は、適切に設定されたジオメトリデータのもと、検証済みの核データ、中性子線源、 γ 線源が構築されていれば、再現性の高い線量計算が可能である。ただし、RBE、CBE の選択によって、計算結果は変わりうる。ホウ素線量は、血中ホウ素濃度、腫瘍内ホウ素濃度、T/N 比等が患者の状態および腫瘍臓器ごとに異なるので、治療計画時の投与線量と同じにならない場合があり得る。
Q5.4	腫瘍内と正常組織のホウ素線量はどのように求められるか？	1) 治療計画時は、血中、及び、正常組織、皮膚、腫瘍などの各部位に集積するホウ素の濃度を仮定して線量計算を行う。日本では一般的に血中濃度 : 25ppm を設定して評価を行っている。血中濃度に対する各組織の濃度比は、これまでの原子炉での臨床研究などに用いられている値、文献値などを用いることが多い。腫瘍内のホウ素濃度の絶対値測定は、現状では困難である。したがって腫瘍部位の濃度比は、 ^{18}F -BPA-PET 検査を実施できている場合は、その検査時のデータを活用する。 ^{18}F -BPA-PET 検査を実施できていない場合は、臨床的判断に基づいて腫瘍／血中比を設定する。 実際の治療時のホウ素濃度は、照射直前の血液サンプル中のホウ素濃度を ICP または PGA (即発 γ 線分析法) などで求め、治療計画時の仮定値 : 25ppm と置き換えて各部位の線量を評価する。
Q5.5	治療中の体位変動による投与線量の過不足を、計算に取り入れることは可能か？	1) 現状、照射中の体位変動を正確に測定する技術がなく、モンテカルロ計算も数十分かかるので、治療中の線量補正は困難である。そのため、非臨床試験時に線量変動幅の検討を実施すべきで

		<p>ある。また、事前に取り得る体位を考慮に入れて計算結果を切り替えて積算する方法も考えられる。今後、治療中の体位変動をモニターするデバイスが開発されれば、事後評価は可能になると考えられる。</p>
--	--	---

(Q6) 細胞実験による生物学的効果の確認方法

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項
3) 生物学的効果
BNCT の試験としては、BNCT 用ホウ素薬剤等の曝露後に中性子線を照射することによる生物学的効果が発揮されることを確認すること。この試験系については、in vitro における殺細胞効果試験、in vivo における腫瘍増殖抑制作用試験が文献等により報告されているため、これら報告例を参考にして構築すること。なお、中性子のみの照射による生物学的効果（有害事象）も評価すること。

Q6.1	原子炉 BNCT の in vitro 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？	1) 原子炉 BNCT と加速器 BNCT では、中性子特性、 γ 線混入率等が異なるので、生物学的効果を外挿することは困難である。しかし、同一の物理線量で比較し、細胞増殖抑制試験等で非劣性を示すなどの基礎的検討は可能と考えられる。 2) 薬事申請等ヒトに対する効果検証が求められる場合においては、ビーム特性の違いが治療にどのような影響を与えるか推定することが困難であるため、異なる装置のデータを他に外挿することはできない。
Q6.2	BNCT 特有の in vitro 試験方法や評価項目はあるか？	1) BNCT も放射線治療のモダリティの一つであるため、BNCT 特有のエンドポイントというものはなく、一般の放射線治療と同じエンドポイントを設定できる。また、同一のエンドポイントを使用することで、他の治療との生物学的効果を比較することも可能である。例として、BNCT で実施される in vitro 試験には、以下のようなものがある。 <ul style="list-style-type: none">・ 線量依存的な BNCT 抗腫瘍効果の検証試験・ 細胞内ホウ素集積試験（細胞内ホウ素濃度 25ppm 相当）・ 細胞内ホウ素製剤局在評価・ 細胞の BPA 感受性試験（LAT-1 発現量測定）・ ホウ素製剤投与方法の検証試験・ ホウ素製剤の細胞毒性試験・ 照射野外線量（漏洩線量）の検出試験

		<p>(=細胞小核発現率 (遺伝毒性試験の1つ))</p> <p>2) 2018年現在、国内の複数の加速器 BNCT 施設については治験が進行中である。病院併設型の施設では生物実験環境も最小限となるため、学術研究を目的とした生物基礎実験の機会は限られている。また、細胞実験、動物実験設備ともに管理区域内に設置され、生物を含めた放射化物と計測機器の持ち出しは、放射線障害防止法（新：放射性同位元素等規制法）の規制をうけるため、実験を行う際には、施設担当者と事前の打ち合わせが必要であることに留意すべきである。</p>
Q6.3	BNCT の抗腫瘍効果は、in vitro 実験でどのように示されるか？	<p>1) コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が10%に低下する線量比較）、Initial response としての染色体異常の出現頻度、γ線との細胞生存率比較などが考えられる。</p>
Q6.4	加速器 BNCT の公表された in vitro 実験の論文はあるか？	<p>1) 国内で臨床目的の加速器 BNCT 施設は稼働しているが、基礎試験可能な施設は限られているため、公表された学術論文は少ない[8]-[10]。海外に関しては、装置構成は本邦のものと異なるが、ロシア、中国、イタリアで、研究ベースで加速器 BNCT の生物基礎実験が行われている。</p> <p>2) すでに原子炉 BNCT をベースとした論文が多数報告されている。装置や線質が異なるため直接の比較はできないが、基礎的な生物学的効果や実験手法に関しては、報告済みの原子炉 BNCT の論文を参照できる。 [11]-[14]。</p>

+

≪Column 3≫ 原子炉 BNCT と加速器 BNCT の生物学的影響について

(京都大学原子炉実験所 増永慎一郎教授)

Q 中性子特性の違いが細胞実験や動物実験に与える影響は？

中性子スペクトル：

熱、熱外、高速の各中性子線、ガンマ線の RBE 値が異なるので、各放射線の混

合比率によって生物効果(=殺細胞効果)は変化する。

ガンマ線混入率：

同じく、ガンマ線の混入率が変化すると、熱、熱外、高速の各中性子線の比率も変化するのので、上記と同じ理由で、殺細胞効果に変化し、細胞生存率、抗腫瘍効果も変化する。

線量率：

低 LET 放射線であるガンマ線は線量率低下に従い、殺細胞効果は低下する。高 LET 放射線の熱、熱外、高速の各中性子線の外部からの照射による殺細胞効果は、線量率依存は小さいとされるが、 ^{10}B 原子と熱中性子の捕捉反応によって生じる α 線とリチウム原子核による殺細胞効果は、熱中性子線の線量率低下に従い、殺細胞効果は低下することが報告されている[15]。ただし、この原因に関しては未だ不明だが、やはり、治療標的腫瘍内における ^{10}B 原子の不均一分布がその一因と考えられる。

Q 原子炉 BNCT データを、加速器 BNCT に外挿できるだろうか？

放射線の供給装置がどのようなものであっても、基本的には、生物反応は同じように起こり得る。放射線供給装置からの放射線ビームの構成成分の比率によって生物効果に変化し得る。

仮に、構成する各放射線成分の生物効果を別々に個々に評価が可能であるならば、外挿は可能となるだろう。しかしながら、これまでに報告された原子炉 BNCT データでも、構成する各放射線成分の生物効果を別々に個々に評価した報告は極めて少ない[16]-[18]。原子炉から発生した放射線ビームを照射した際の全体の効果のみを見たデータだけでは、加速器 BNCT データに外挿することは基本的には不可能である。

^{10}B 原子の CBE factor の意味を明確に意識した際に初めて、原子炉から発生した放射線ビームを構成する各放射線成分の生物効果を別々に個々に評価する必要性がでてくるので、少なくとも CBE factor を明確に取り扱った報告でない限り、加速器 BNCT データへの外挿は不可能であろう。

(Q7) 動物試験計画と達成基準

【対応する評価指標】

<p>(2)非臨床試験に関する事項</p> <p>4) 動物試験</p> <p>動物試験は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。</p> <p>① 試験動物</p> <p>(ア) 動物の種類とヒトへの外挿可能性（解剖学的、生理学的特徴、放射線への感受性等）</p> <p>(イ) 動物への手技と臨床における手技との比較考察及びヒトへの外挿可能性</p> <p>② 試験プロトコル</p> <p>(ア) 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者</p> <p>(イ) 計測データ（生理学的、機械的及び電気的データ、放射線強度等）</p> <p>(ウ) 例数の設定</p> <p>③ 評価にあたって考慮すべき点</p> <p>(ア) 処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）</p> <p>(イ) 治療状況（治療目標の達成度）</p> <p>(ウ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度</p> <p>(エ) 動物試験で確認する項目に関わる機器不具合</p> <p>(オ) 動物試験で得られる結果とシミュレーションとの差異</p>

<p>Q7.1</p>	<p>原子炉 BNCT の in vivo 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？</p>	<p>1) 原子炉由来の中性子特性（中性子スペクトル、ガンマ線混入比率等）は、加速器 BNCT のものと異なるため、仮にホウ素濃度分布が同じであったとしても、生物学的効果の定量的な外挿はできない（Column 3 参照）。しかし、原子炉 BNCT で蓄積された in vivo 試験結果は、定性的な生物学的効果の推定やエンドポイント設定において有益であることは間違いない。</p>
<p>Q7.2</p>	<p>BNCT 特有の in vivo 試験方法や評価項目はあるか？</p>	<p>1) BNCT は中性子およびγ線の体外照射と、ホウ素薬剤からのアルファ線やリチウム原子核の体内照射を併用する放射線治療であるため、そのエンドポイントは他の放射線治療と同様に設定される。また、試験方法も他の放射線治療と同様の手法が採用される。ただし、ホウ素薬剤の体内分布や腫瘍臓器の取り込みと中性子照射が密接に関連して試験結果に影響を与えるため、実験条件の設定や試験結果の解析</p>

		<p>においては、薬剤の動態と放射線特性双方からの検討が必要となる。</p> <p>2) 非臨床の動物実験では、ホウ素薬剤の体内分布、腫瘍臓器内のホウ素濃度等を測定できるので、臨床において重要となる血中ホウ素濃度と腫瘍臓器および正常組織内のホウ素蓄積量の違いを検証できるメリットがある。しかし、2018年現在、加速器 BNCT 装置は普及段階にあり、動物実験が実施できる施設はかなり限られる。また、照射野が限定されているため、1回に実験できる動物数が限られることなどに留意すべきである。</p>
Q7.3	BNCT の抗腫瘍効果は、 <i>in vivo</i> 実験でどのように示されるか？	<p>1) 抗腫瘍効果を容易に確認できる例として、皮下移植モデルでの経時的な腫瘍サイズ測定が行われている。また、必要に応じ TCD50 アッセイ¹が行われる。照射後 2 週間または 1 か月等の観察で、腫瘍径が有意に抑制できれば、抗腫瘍効果ありと判定する。なお、<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 試験ともに急性期の応答を見るものであって、晩期の影響は予測できない。</p>
Q7.4	中型動物実験は必要か？げっ歯類の試験結果をヒトへ外挿可能か？	<p>1) 代謝、解剖、薬物動態がよりヒトに近い中型動物での正常組織反応を見る試験を実施することは望ましいが、臨床用施設の制約、管理区域内での動物飼育、体位保持の困難さなどの問題から、実施には入念な準備が必要となる。そのため、原子炉 BNCT の臨床実績を勘案したうえで、げっ歯類の試験結果からヒトへの有効性、安全性を推定することも行われている。また、抗腫瘍効果の判定に関しては、腫瘍内の生物学的な不均一性を考慮にいたした分析が必要である。</p>

¹ TCD50 assay

同一サイズの腫瘍に異なる線量を照射し、局所制御や再発を調べる。腫瘍サイズの増大を見るより適切な方法であるが、動物数が多くなり、長期間の観察が必要となるため、コストも増える。TCD50 は、腫瘍体積が 50%以下となるとき線の線量。

Q7.5	<p>加速器 BNCT の公表された <i>in vivo</i> 実験の論文はあるか？</p>	<p>1) 基礎試験可能な加速器 BNCT 施設は限られているため、国内外ともに公表された学術論文は少ない。一方、原子炉 BNCT を使った動物実験に関する論文は多数報告されている [11][13][19]。</p>

(Q8) BNCT 臨床試験プロトコルについて

【対応する評価指標】

<p>(3) 臨床試験（治験）に関する事項</p> <p>1) 治療プロトコル</p> <p>② エンドポイントの設定</p> <p>非臨床試験で検証されたホウ素薬剤の腫瘍内分布の結果を踏まえて、適応疾患・部位に応じた適切なエンドポイント（生存率、腫瘍縮小率、緩和効果等）を設定すること。また、非臨床試験で検証された正常組織におけるホウ素薬剤の微視的分布、血管内外の分布比等の結果を踏まえて、正常組織に対する有害事象の評価項目を適切に設定すること。</p> <p>③ ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、照射中性子フルエンスの決定根拠</p> <p>非臨床試験における腫瘍及び正常組織のホウ素薬剤の微視的分布、細胞内外及び血管内外の分布比等による殺細胞効果、正常組織に対する有害事象のデータを踏まえて、ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、並びに照射中性子フルエンスを決定すること。なお、それらの設定根拠についても説明すること。</p> <p>④ 設定した中性子フルエンスの根拠</p> <p>患者に照射する中性子フルエンスは、ホウ素薬剤、対象疾患、照射部位によって異なることが予想されるため、非臨床試験結果や従来の放射線治療の見解に基づき、設定根拠を科学的に説明すること。</p>
--

<p>Q8.1</p>	<p>処方する線量をどのように決定するか？ 正常組織への影響をどう考慮するか？</p>	<p>1) BNCT 以外の放射線治療では、処方する線量は腫瘍線量で規定されるが、BNCT では正常組織に対する耐容線量によって処方する線量の上限が規定される。したがって、放射線治療の中でも、Radiosurgery (1 回照射)と同様の注意が必要となる。</p> <p>2) BNCT の線量は、外部照射による非ホウ素線量（窒素、水素、γ 線量）と、ホウ素濃度分布に依存するホウ素線量からなる。しかし、腫瘍内のホウ素濃度を正確に測定する方法は確立されていないため、治療前後の血中ホウ素濃度と、^{18}F-BPA-PET 診断で得られた T/N 比から腫瘍内ホウ素濃度を推定し、腫瘍線量を求める方法がとられている。ただし、腫瘍内ホウ素分布の不均一性までを考慮した測定ではないので、腫瘍内ホウ素濃度を厳密に予測するものではない点に注意が必要である。</p>
--------------------	--	---

		<p>3) 現状、BNCT の対象患者は、他に有効な治療手段がない患者で、正常組織に対する急性期の有害事象がないことが前提であるが、治療技術の発展により、適用範囲が拡大する可能性がある。また、臨床経験から、投与できるホウ素濃度に上限がある。ホウ素投与量は、標準的には500mg/kg だが、過去には900mg/kg の症例もある。</p>																													
<p>Q8.2</p>	<p>使用する CBE 値および RBE 値のコンセンサスはあるか？</p>	<p>1) 治療計画や事後評価で用いられている CBE 値と RBE 値は、臓器、薬剤ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で共通の値が使用されているわけではない。現場の医師の判断により、患者や症例に応じて適切と判断された値が使用されている。</p> <p>2) RBE 値（特に高速中性子）については、装置ごとに異なるので、それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子やガンマ線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。なお、CBE 値については、同じ化合物であれば、装置に関係なく同じ CBE を使うべきである。しかし、投与線量の決定で重要となる CBE 値については、これまで使用されてきた動物実験由来の値に代わる、ヒトでの最適な CBE 値の探索が現在も続けられている[26]</p> <p>3) 現在、臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の例を、出典とともに以下の表に示す。</p> <p>RBE 値[28]</p> <table border="1" data-bbox="600 1509 1366 1709"> <thead> <tr> <th></th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>水素線量</td> <td>2.5~3.0</td> </tr> <tr> <td>窒素線量</td> <td>2.5~3.0</td> </tr> <tr> <td>ガンマ線量</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>CBE 値[25]</p> <table border="1" data-bbox="600 1756 1366 1955"> <thead> <tr> <th></th> <th>脳</th> <th>皮膚</th> <th>粘膜</th> <th>肺</th> <th>肝臓</th> <th>腫瘍細胞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA</td> <td>1.35[20]</td> <td>2.5[22]</td> <td>4.9[24]</td> <td>2.3[26]</td> <td>4.25[27]</td> <td>3.8[28]</td> </tr> <tr> <td>BSH</td> <td>0.37[21]</td> <td>0.8[23]</td> <td>0.3[25]</td> <td>—</td> <td>0.94[27]</td> <td>2.5[28]</td> </tr> </tbody> </table>		組織	水素線量	2.5~3.0	窒素線量	2.5~3.0	ガンマ線量	1.0		脳	皮膚	粘膜	肺	肝臓	腫瘍細胞	BPA	1.35[20]	2.5[22]	4.9[24]	2.3[26]	4.25[27]	3.8[28]	BSH	0.37[21]	0.8[23]	0.3[25]	—	0.94[27]	2.5[28]
	組織																														
水素線量	2.5~3.0																														
窒素線量	2.5~3.0																														
ガンマ線量	1.0																														
	脳	皮膚	粘膜	肺	肝臓	腫瘍細胞																									
BPA	1.35[20]	2.5[22]	4.9[24]	2.3[26]	4.25[27]	3.8[28]																									
BSH	0.37[21]	0.8[23]	0.3[25]	—	0.94[27]	2.5[28]																									

<p>Q8.3</p>	<p>治療中の体位変化で付与線量はどれくらい変動するか？</p>	<p>1) 治療に寄与する熱および熱外中性子成分は、空気中での減衰が無視できないため、患部をできるだけビーム口に近接させる必要がある。そのため、基本的には体位変化が起きないセッティングを考慮すべきだが、約1時間の治療中に変化しうる。最近の報告では[31]、頭頸部病変の仰臥位に対する疑似治療体位での変位量は、最大51.2mm、最小5.7mm、変位量が10mm以上となる体表面上の点が17点であった。治療中の変位量と変位時間が測定できれば、照射された線量の変動量も推定できると予想される。これをもとに、患者セットアップ前後の変位を事前に予測し補正するモデルの構築も試みられている。</p>
<p>Q8.4</p>	<p>治療効果をどのように判定しているか？</p>	<p>1) 治療効果の判定は、他の放射線治療と同様、対象疾患ごとに医師の判断によって適切に判定される。評価項目としては、長期生存率を含め、2年、3年、5年生存率等を Kaplan-Meier 法で求めるなどの方法がある。</p> <p>2) 最近の事例では、再発悪性神経膠腫症例に対し、ペバシズマブを併用し、放射線脳壊死の発生予防または遅延の可能性を検討した[28]。この事例では、主要評価項目として有害事象の発生、放射線脳壊死の発生、全生存期間(OS)、副次評価項目として、無増悪生存期間を設定した。また、再発頭頸部癌、頭頸部粘膜悪性黒色腫に BNCT を施行し、奏効率、5年以内の再発率にて評価した臨床研究例もある[33]。</p>
<p>Q8.5</p>	<p>BNCT 特有の留意すべき有害事象があるとすれば何か？</p>	<p>1) BNCT では、正常組織の耐用線量を上限としているが、1回線量が高いため、正常組織の浮腫は起こりうる。また、この他、BNCT 特有ではなく、放射線治療一般にみられる有害事象は起こりうる。過去の報告では、対象症例にもよるが、BNCT 施行後に見られた有害事象[34]は、以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 放射線照射に関連する有害事象：皮膚反応（発赤（Grade I）、浮腫）、脱毛、一過性眼窩腫脹による複視（Grade II）、痙攣後の脳腫脹（Grade IV） ・ 薬剤に関連する有害事象：重篤なものではなく、軽

		<p>度発熱、血管収縮、掻痒、BSH 点滴による血管痛、BPA 投与量が多い場合に乏尿、腎障害など。</p> <p>なお、有害事象出現後は適宜加療するとともに、治療後、定期的に採決を行い、肝機能、腎機能チェック、正常能に対する安全性評価として、1-2 か月ごとに神経学的評価が行われた。</p>
--	--	---

《Column 4》 BNCT 診療の流れ

(京都大学原子炉実験所 櫻井良憲准教授)

BNCT 治療は、ホウ素薬剤を腫瘍に集積させ、外部から中性子ビームを照射して標的とする腫瘍の局所的な線量を高める新しい放射線治療である。BNCT 治療は 2018 年 3 月現在、本邦の薬事法上、承認されていない。そのため、これまでいくつかの施設で行われてきた BNCT 治療は臨床研究として行われており、保険医療と異なる申請や審査が必要となる[35]。

1. 治療計画の事前審査

病院の臨床研究倫理委員会にて BNCT 実施計画書の承認を取得後、臨床研究を申請して医療部会で事前審査をうける。

・ 選択基準

年齢、生活上の自立度、病理組織学的判断、初発か再発か、腫瘍の局在、腫瘍の大きさと深さ、期待できる生命予後、全身状態の評価など

・ 除外基準

全身合併症の評価、腫瘍の大きさ・深さの規定、腎機能評価など

・ 事前評価における照射条件決定

線量評価システムで腫瘍部、腫瘍辺縁部、正常組織、皮膚・粘膜線量などの事前評価を行い、目標線量¹と規定線量²を設定する。

・ ホウ素化合物の種類と使用量、投与方法

ホウ素化合物の投与量、投与方法、投与後の血中ホウ素濃度の測定方法、測定間隔、測定時期を決める。CT や MRI で GTV と CTV を定義し、これらの最低線量を設定する。安全性評価として皮膚や重要臓器などの正常組織に対する最大線量を定める。

2. 該当症例の個別審査

選択基準、除外基準を満たし、かつ、線量評価から目標線量と規定線量の基準を満た

¹目標線量：腫瘍本体ならびに腫瘍辺縁部に対しての線量

²規定線量：皮膚・粘膜などの正常組織に対しての線量

した場合、BNCT 治療の適応ありと判断し、症例審査申請を行う。また、患者に対して臨床試験参加の同意を得る。その後、医療部会に BNCT 治療申請を行い、承認された後に BNCT 治療が可能となる。

3. 医療照射の流れ

術後の CT/MRI 画像を使い、BNCT 専用線量評価システムで事前評価し、腫瘍中心部、辺縁部、皮膚・粘膜などの正常組織の線量を計算する。

- 1) 正常部位で通常 25ppm を設定し、経験的に体位推定し、線量計画シミュレーションを行う。¹⁸F-BPA-PET (H30 年 4 月現在、未承認) が可能な場合は、T/N 比を乗じて腫瘍部位のホウ素濃度を推定する。
- 2) 治療当日は、照射開始後 10 分後の患部表面に入射する熱外中性子束を測定する。また、照射直前に採取した血中ホウ素濃度を即発ガンマ線分析または ICP-AES によって測定し、シミュレーション結果を再規格化して、照射時間を決定する。照射全時間中にも、放射化箔を患部に留置して、全照射時間中の熱外中性子束を測定する。
- 3) 照射時間は GTV または CTV の最低目標線量から算出する。ただし、この照射時間で正常脳組織・皮膚・粘膜・重要臓器に対する線量が、規定線量以下でなければならない。
- 4) 通常、BSH は 100 mg/kg、BPA は 250–500 mg/kg を末梢静脈から投与する。BSH は照射開始 10-12 時間前、BPA は照射開始直前に点滴投与を開始する。
- 5) 照射中は照射室外に設置されたモニターを観察し、血圧、心電図、患部と照射孔の位置に変化が無いか観察する。規定していた照射時間終了後、速やかに患者を照射室から退出させる。
- 6) 照射当日の照射前後に採血した患者の血中ホウ素濃度測定値を用いて事後評価を行う。

4. 治療後のフォロー

安全性確認のため、定期的に採血を行い、肝機能、腎機能などのチェックを行う。照射部位の皮膚反応として、発赤、腫脹などの急性期障害が出ていないか確認する。脳腫瘍の場合は、1-2 か月ごとに、神経学的評価および MRI による治療効果検証と正常脳の安全性評価を行う。

なお、平成 30 年 4 月 1 日の臨床研究法¹施行によって、現在の臨床研究プロトコルも大きく変わる可能性がある点に留意すべきである。

2.3 望まれる技術開発

現在の加速器 BNCT 治療をさらに効果的、効率的に実施するために、今後 5～10 年にわたって開発されることが期待されている技術を、開発 WG 委員会の議論から抜粋して取りまとめたものを、以下の表に示す。

No.	技術項目	内容
1	ホウ素濃度モニター	照射中のホウ素濃度を逐次計測できる技術が望まれている。これには、血中ホウ素濃度を質量分析計で測定する方法と、476keV の即発 γ 線を使う方法がある。加速器 BNCT では ICP-AES、ICP-MS 等が用いられている。一方、PGA 法や PG-SPECT 法などの即発 γ 線計測は主として原子炉 BNCT で用いられており、発生源（腫瘍）から 1～2m 離れた場所で 476keV のみの γ 線を検出する。そのため機器として超高感度（エネルギー分解能、空間分解能ともに）の γ 線検出器（半導体またはシンチレータ）が必要となる。また耐放射線性、高中性子線（ $\sim 10^9$ [n/cm ² /s]）環境での動作保証、511keV ガンマ線とエネルギー弁別能が求められる。
2	患者照射用中性子モニター	現状、荷電粒子の電流値から、中性子フラックスを推定している。中性子束を直接測定する中性子モニター（特に熱外中性子を高精度に測定できる

¹ 臨床研究法：平成 29 年 4 月 14 日公布、平成 30 年 4 月 1 日より施行。臨床研究法は、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めている。そのため、これまで臨床研究を実施してきた研究機関、医療施設及び研究者においても、施行後は、厚生労働省が整備するデータベース（jRCT:Japan Registry of Clinical Trials）への登録や疾病等報告、治験と同等の実施基準順守、実施計画届け出の義務化と認定委員会での審査、製薬企業の資金提供公表義務付けなどにおいて、必要に応じた見直しが求められる。

		モニター)の開発が求められる。中性子場を乱さず、極端に劣化せず、ガンマ線が弁別可能、高い中性子フラックス ($\sim 10^9$ [n/cm ² /s]) への対応が求められる。
3	患者姿勢・位置モニター	患者の位置合わせに従来の X 線透視などを持ちる場合、耐放射線性、高中性子線環境での動作保証が求められるので、照射室内での実際の照射位置への位置合わせに通常の X 線治療や粒子線治療モニターが使えない。照射中の患者の位置変動、姿勢変化をモニタリングする技術の開発が望まれる。呼吸性移動が問題となる体幹部など新規適応部位では、呼吸性移動に応じた線量評価、照射制御が必要となる。
4	モンテカルロ計算の高速化	中性子輸送計算に時間を要する。現状、100CPU 並列計算で 20 分程度が実現している。今後、他の放射線治療の計画システムと同程度(数分以内)を目指す。
5	装置発生中性子モニター	体系内、体系近くで周辺状況が一定な場所に中性子検出器を設置する。実績のある ³ He を PE&PB 付きの容器に入れることも可能と考えられる。
6	輸送計算用核データ開発	より正確なシミュレーションのためには、中性子断面積ライブラリの開発、 γ 線生成断面積の高精度化が望ましい。
7	遮蔽材	患者セッティング後に照射口とのすき間に埋められるような遮蔽材の開発が望まれる。
8	体位変動測定技術	照射中の体位変動を正確に計測する技術の確立が必要。
9	体位変動を取り入れた線量計画	治療中の体位変動の監視・取得システム開発、シミュレーション計算コードの高速化、処理データ量の大容量化等が望ましい。

10	治療計画装置	全身被ばく線量評価が可能な装置
11	患者位置合わせ、患者位置モニター技術	大線量でも安定して動作可能な、より高精度な患者位置合わせ装置、照射中の患者位置変動をモニターし、照射制御にフィードバックする装置、呼吸性移動モニター技術の開発
12	投与された線量の評価手法開発	投与された線量の評価手法の研究開発が望まれる。
13	共通ファントムによる線量評価の標準化	各施設で共通の線量評価ファントムを使用することで、線質や線量の標準的な測定プロトコルが確立し、装置間での比較も可能となる。このようなファントムを学会等が管理し、貸し出すことで、治療技術の均質化が図られる。

3. WG 検討過程

3.1 第1回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時： 平成29年9月25日(月) 14:00 ~ 16:10
- (2) 開催場所： オフィス東京 2階 L2会議室
(東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル)

出席者(敬称略)

委員：大竹淑恵、片岡昌治、鬼柳善明、熊田博明、鈴木実、佐藤岳実、田中憲一、
田中浩基、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、米内俊佑

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、田光公康

経産省：中島教順

医薬品食品衛生研究所：植松美幸、薮島由二、野村祐介

医薬品医療機器総合機構：今川邦樹

開発WG事務局：三澤雅樹、鎮西清行

(3) 配布資料

議事次第

- 資料1 【座席表】H29-第1回 BNCT
- 資料2 委員名簿
- 資料3 医療機器開発ガイドラインについて
- 資料4 加速器ベース BNCT 用治療装置の薬事承認に求められる非臨床試験
- 資料5 BNCT 学会のガイドライン(診療指針)策定活動状況について
- 資料6 審査WG評価指標案
- 資料7 BNCT 開発WG目標および活動計画
- 資料8 基本要件適合性対応状況(加速器システムとの比較)
- 資料9 H29 BNCT 開発ガイドライン骨子(案)

参考資料1 陽子線治療システム審査報告書

参考資料2 粒子線治療装置(炭素イオン/陽子タイプ)添付文書

参考資料3 加速器システム承認基準の制定について

参考資料4 IEC_SC62C publications generated on 2017-09-22

参考資料5 コンピュータ診断支援装置に関する評価指標

参考資料6 コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン 2015

参考資料7 IAEA-TECDOC-1223 BNCT part 1

(4) 議事録

- ・事務局挨拶・座長挨拶・委員紹介後、配布資料を確認。
- ・事務局より審査WGと開発WGの違いについて説明。
- ・事務局より開発WG方針と進め方の説明が行われた。

- ・ ガイドラインでは医療機器開発を効率的かつ迅速に進めることを支援するために、工学的な試験方法、その試験の根拠となる規格基準を明示する。
- ・ ガイドライン策定のための調査や、既存の粒子線治療装置との差分、BNCT という放射線治療を見たときの違い、それが医療機器としてどのように認められるべきかについて議論をしていく。
- ・ 厚労省作成の評価指標の案について、具体的にどう試験して示していくか等、平成 29 年度を目標として、開発ガイドラインの骨子案をまとめる。
- ・ 筑波大 熊田委員より求められるべき BNCT 非臨床試験について説明があった。
- ・ 中性子線を使用することと薬を扱うということで測定などが非常に難しい部分がある。
- ・ BNCT は 1 回の照射で行われる。普通の放射線治療が数分で終わるのに対して、30 分～1 時間程度と非常に長い。
- ・ BNCT の場合は患者さんと装置が干渉するので、安全性の問題が出てくる。
- ・ 長時間照射のために照射の条件が変化するおそれがある。
- ・ BNCT は、打ちっ放しが現状で行われる。
- ・ 中性子線を使用しスペクトルが単一エネルギーではなく、連続エネルギーである。様々な中性子を打つのが可能なため、装置ごとに特性が異なる場合があるので注意が必要である。
- ・ 中性子の特徴で当たっている場所によりスペクトルが違う。
- ・ ターゲットに何を扱うかによりメーカーごと、装置ごとに特性が変わる可能性がある。
- ・ 治療計画システムが薬機法の改正によって薬事承認申請の対象になっているが、BNCT 専用のもので現時点でまだ存在していない。
- ・ 中性子のモニターやホウ素濃度の測定、患者の位置合わせなどの周辺装置が、薬事的に対応可能なものがまだ十分に開発、整備できていない。現状の限られた中でいかにして治療可能な装置を組み立てていくか。
- ・ 京大炉 田中委員より BNCT 学会の活動状況について説明があった。
- ・ 総合討論 審査 WG での評価指標（案）に対する試験・評価方法について
- ・ 開発ガイドラインの骨子案に相当する部分である以下の質問について各委員の専門により事務局で分担を決め、回答を依頼することとなった。質問内容は以下の通り。
 - 1) 治療中の照射安定性、再現性と許容範囲
 - 2) 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定
 - 3) 中性子強度の間接的モニタリングの妥当性
 - 4) ビーム口外からの被ばくの許容範囲
 - 5) 治療計画の妥当性
 - 6) 非臨床生物学的効果の確認方法
 - 7) 動物試験計画と達成基準
 - 8) BNCT 臨床試験プロトコルの具体例

- ・ 本日の議論において入れるべき項目、追加で議論してほしい項目があれば、次回のミーティングまでに提示してもらうこと。

3.2 第2回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時： 平成29年11月6日(月曜日) 14:00~17:00
- (2) 開催場所： オフィス東京 4階 L4会議室
(東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル)

(3) 出席者(敬称略)

委員：大竹淑恵、片岡昌治、熊田博明、鬼柳善明、佐藤岳実、鈴木実、田中憲一、
田中浩基、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、米内俊佑

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、扇谷悟

経産省：尾畑英格

医薬品食品衛生研究所：野村祐介

開発WG事務局：三澤雅樹、鎮西清行

(4) 配布資料

議事次第

- 資料1 【座席表】H29-第2回 BNCT
- 資料2 委員名簿
- 資料3 BNCT開発WG目標および活動計画
- 資料4 BNCT論点整理の質問
- 資料5 BNCT論点整理回答_まとめ
- 資料6 BNCT審査WG評価指標(案)
- 資料7 H29第1回BNCT開発WG議事録

(5) 議事録

- ・ 配布資料を確認後、資料5を中心として進行し、以下のコメントと議論があった。
- ・ 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲」について

正常組織線量で+5%までが許容範囲。通常の放射線治療の計画に対しての精度は5%という指標があると思うが、BNCTはこれを掲げるのは難しいのではないか。水ファントムを使用した中性子分布の測定とγ線に対する測定の誤差を書ければよい。CTV、CTVの設定は、治療計画の装置とも関係してくるため、ここで照射の範囲などを決めるのは難しい。

- ・ 正常部位でのホウ素濃度25ppmで治療計画を立てるという数値について。

全部の患者に25ppmを仮定するという事ではない。数値を入れなくても、あるホウ素濃度や血中の濃度を仮定するレベルでいいのではないか。

- ・ 正常組織のホウ素濃度や、腫瘍組織のホウ素濃度について

血中濃度は薬剤の剤形により異なる。例えばリポソーム製剤のように、何かに包ま

れている薬剤だと、血中濃度の正常組織に与える影響は全く異なってくるため、値を入れるのは好ましくない。

- ・現時点で投与された線量を評価する必要があるか。事後評価は必要か？可能か？
事後評価も可能であれば、ホウ素薬剤の評価も含めた上での事後評価は必要。
線量の出し方には、ホウ素濃度をリアルタイムに測る、中性子をリアルタイムに測る必要がある。事後評価するには、事後に血液採取し、その間の平均値を使えば出せないことはない。また、照射中にずっと張っておいた金箔で、総照射量がどれぐらいかは出せるが、そこまで厳密にやるのは厳しい。少々ずれたときに「何パーセントの誤差を含んだ事後結果」という評価はできるかもしれない。
- ・「Q2 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定」について
IAEA TECDOC に指標は出ているがそれだけでは決められない。トータルの線量、中性子も結局、治療側にも寄与していることになるので、照射時間を 1 時間以内にするのは 1 つの指標になり得る。その際、発生する熱外中性子の強度、若しくは生体内で熱中性子の強度は出せるがそれ以外の指標はかなり難しいのではない。
- ・粒子線に求められるビームの特性は規定できるものがあるのか
レンジがどのぐらい臨床的に欲しいかで決めている。線量率に関しては、ビームが狭くても広くても余り関係ない。むしろ狭くしてサイズを小さくし、ペナンプラを小さくしたい。規定の意味が、それぞれ皆で違ったり、場合によって変わったりするため、それらを包含して最低のものを決めていくか、治療時間をここまでにしたら、この辺のものは必要というレベルでは決められると思う。
- ・治療時間について
BPA 蓄積は、治療部位によりばらつきが出る。構成物が変われば変化するので、どこまで書き込むのかは非常に疑問。あえて照射時間を決める必要があるか疑問。
- ・この開発ガイドラインで想定する 5 年の間に新しい薬が出てくる可能性があるのか
既に臨床に入っていないと 5 年は難しいので、可能性はなさそう。学会のガイドラインでも、BPA、BNCT でガイドラインを作成しており、薬剤ごとによりかなり変わってくる。
- ・Advantage Depth はどういう考えか、規定する指標になり得るか
正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ。Advantage Depth より深いと、正常組織線量が大きくなり、治療が成立しない。深さは各々部位により異なるので、具体的な数字は言えないが、このような評価をなささいということはいいのではないと思う。また、多門照射が入ってきた場合は、Depth が変わるおそれがある。またイントロオペラティブな治療を行った場合、深部線量の考え方が変わるかもしれない。
- ・治療計画の中では、残留 γ 線の影響を考慮した上で治療計画を立てるのか？
患者の被ばくは治療計画に入れなくてよいと思うが、従事者の被ばく量の評価は必

要と思われる。現状は、減速体系が非常に大きいこと、壁が離れているので、影響は小さい。建物の影響は水ファントムで確認して、体の中の熱中性子の分布がビームだけで合うことを確認している。壁からの反射は、全身のファントムをおいて各部位がどれぐらいの線量になるのか、別途評価している。反射の影響は、水ファントム中の分布が治療計画どおりであることから、線量精度が担保できている。

- ・中性子強度の間接的なリアルタイムモニタリングについて。

ターゲット側でモニターするよりも中性子側を間接的に測る方法のほうが、技術的に楽であるが、実用的な測定方法は確立していない。現状は、 ^3He の中性子検出器を照射位置ではない所に置いて、リアルタイムで全部モニターして、データを全部セーブしている。もちろんこの場合、患者や、照射部位などの条件が変わると、その中で大きく変わる。最初の位置設定を決めてしまえば、そこからの変化という形で治療中の異常をモニターできるのではないか。

- ・間接的モニターで異常な数字が出たら、治療を止めることはあるか。

ターゲットが損傷したということを示すことがあれば止めなければならない。J-PARC では電流モードで測ったが、 ^3He ではやったことがない。患者への線量をダイレクトに測るのはかなり大変だが、離れた所であれば測定可能だろう。

- ・標的材に損傷が起きた場合、中性子ビームが止まる以外に考えられる被害はあるか。

温度異常のときには即座に加速器が止まる。中性子強度が緩慢に変化したときの検出が問題である。将来、プロトンの電荷量から中性子のモニタリングに移行できれば望ましい。

- ・同じ患者で一度照射した人は、もう一度計画を立て直して行うことはあり得るか。

臨床的にはあり得るが、線量設定が難しい。通常使用では、薬の一回投与が基本なので、後で再投与して照射するという選択肢はない。

- ・ビーム口外からの線量評価は装置ごとに必要か

京大の先生方がBNCT学会で発表している。今は承認の中には入っていないが、PMDAからは事前評価を求められている。学会のオープンな場で審議していくということで進んでいる状況。今後他社についても同じようなことが必要になるとと思われる。

- ・粒子線装置相当の漏洩線量低下は望ましいが必須でないという理解でよいか

粒子線ではビームで照射野を決めるので、照射野から外に出たものは完全に副次的と考えて不要なものになる。しかし、BNCTでは、照射野外のコリメータからの中性子も線量に寄与すると考えることもできる。漏洩線量まで治療計画に入れていくのであれば、線量として評価し、シーベルトではなくグレイで評価するのがよいかと思う。回り込んできたビームが治療に寄与するかどうかは、治療計画での線量評価で確認する。もしその確認ができなければ、別の医学的理由が要る。

- ・治療計画に使うパラメータの値にコンセンサスがあるか

CBE や RBE の出典を明記し、ビーム線量は各装置毎に計算することが必要。京大と南東北病院は、同じ値を使っている。RBE は装置毎に変わるが、CBE はホウ素薬剤に起因するので、使う場合は値を規定することができる。治療計画に一番影響するのは計算アルゴリズムではなく、線源とジオメトリのインプットが正確かということ。ファントム実験で同じ計算値が再現できるかを検証する必要がある。治療計画を提出しないと BNCT も成立しないので、治療計画装置を独自に開発している。今後治療計画装置は単独で承認を取る予定である。

・原子炉 BNCT の in vitro 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？

ビーム特性の評価は必ず装置ごとにやらなければならない。腫瘍線量は付与線量がホウ素に強く依存するため、加速器でも原子炉でも違いは少ないと思う。ホウ素を入れない in vivo、in vitro 試験は、線質依存が大きいので代用はできない。BNCT の抗腫瘍効果を見る場合には、定性的には同じではないか。しかし、正常細胞に対する副作用など、細かい部分はビーム特性が違っていると、結果も異なるだろう。KUR はスペクトルを変えられるので、加速器ベースのスペクトルに近付けられるが、重水でやっている限り限界がある。

・ほかにこの場で専門的議論が必要な事項はあるか

人体標準ファントムを保管したりレンタルすることはできないか。ファントム自体は放射化しないのか。基準となるファントムをレンタルできれば相互比較が可能となる。まだ、標準の水ファントムはない。ホールボディカウンターという内部被ばくを測ったときの線源モデルを使用できる。それを標準化の 1 つとして貸与することも可能だろう。ボナー球など測定系の標準化も将来的に役立つ。それは学会などで所有し管理して貸出ができると有効かもしれない。

3.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 平成 30 年 1 月 19 日(金) 14:00 ~ 17:00

(2) 開催場所： オフィス東京 4 階 L4 会議室
(東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋ビル)

(3) 出席者 (敬称略)

委員：片岡昌治、熊田博明、鬼柳善明、櫻井良憲、佐藤岳実、鈴木実、田中憲一、
田中浩基、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、米内俊佑

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

医薬品食品衛生研究所：葩島由二、野村祐介

開発 WG 事務局：三澤雅樹

(4) 配布資料

議事次第

資料 1 【座席表】 H29-第 3 回 BNCT

- 資料 2 委員名簿
- 資料 3 H29 第 2 回 BNCT 開発 WG 議事概要 (案)
- 資料 4 BNCT 開発 WG 目標および活動計画
- 資料 5 評価指標案_第 4 回会議修正_確定版
- 資料 6 H29 BNCT 開発ガイドライン骨子 (案)
- 資料 7 評価指標の捉え方と試験方法 (案)

(5) 議事録

- ・ 配布資料確認後、H29 活動計画と H30 の予定について事務局より説明された。
- ・ 開発ガイドラインの最終形態は、経産省の開発ガイドライン策定事業と厚労省の評価指標策定事業があり、それぞれガイドラインと評価指標を作成する。合同検討委員会で議論されるテーマのひとつに BNCT も入っており、テーマごとに委員会を開き、活動報告をまとめたものを関係機関に送る。ガイドラインがまとまり、了承されれば、2018 年の後半には経産省の Web に掲載される予定。
- ・ 中性子医療応用の性能・安全・品質に関する国際規格、国内規格が存在しない。学会主導で作成されることを期待する。
- ・ 皆が共通認識の下で使用できるように BNCT 用語の統一と JIS 規格への登録を期待する。
- ・ 評価指標 (案) の確認が事務局よりなされ、以下のコメントがあった。
- ・ 報告書は 3 月末までに厚生労働省に出す必要がある。報告書の中に入れる評価指標は、本日配った暫定版であるが、平成 31 年 3 月に最終的な評価指標を報告書に盛り込む。
- ・ H29 BNCT 開発ガイドライン骨子 (案) について以下のようにコメントと議論があった。
- ・ 事務局で文献や規格を探し、できるだけ最新のものをまとめている。各委員には適切な文献か確認すると同時に、より良い文献があればコメントを頂きたい。
- ・ 3 項と 4 項の内容が重複している。Q & A でまとめることが可能ではないか。13485 の品質マネジメントの規格も追記したほうがよい。
- ・ 評価指標の捉え方と試験方法 (案) について以下のようにコメントと議論があった。
- ・ Q1 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲について Q1-1 計画線量 $\pm 5\%$ の変動幅を記載してもよいか。
- ・ BNCT ではボロンの影響があるので、ここは線源としての中性子束の変動幅であることを記述したほうがよい。また、時間を掛けたフルエンスで書いたほうがよい。
- ・ Q1-3 事後評価されているのか。
原子炉 BNCT では事後評価を行っている。
- ・ Q2 「設計の異なる装置の中性子特性に対する規定」について
- ・ Q2-1 「ビーム特性は、ベンディングマグネットの磁場強度の安定性、輸送路の幾何学的条件によって変動し得る」と書いてあるが、エネルギー自体は変わらないのではないか。

- Q2-3 IAEA-TECDOC1223 の要求事項は、今の技術と照らし合わせて適切と言えるか。 Advantage Depth などのほうが、臨床に近く指標としてはよい。日本でも改訂版を考えおき、今の高速中性子の混入率や γ の混入率、基準が 2×10^{-13} と出ている値を守らなければならないわけではないので、今後は改訂されていくべきだ。実際とかけ離れているので推奨値とする捉え方がよい。あくまで参考として、この資料が存在することとする。
- Q2-2 は荷電粒子に対して、治療に使う中性子が安定しているかというような質問のほうはよいのではないか。
- Q3 「中性子強度の間接的モニタリング」について、中性子強度は現状モニタリングしているか。
リアルタイムではしていない。冷却水温度、真空度、ビーム電流は測定可能なので、ビーム電流と中性子のフラックスは1対1の関係であることを、QAで確認するのが前提になる。照射中では、ターゲットの状態は分からないので、中性子のモニターが欲しいところ。
- リアルタイムの線量モニターはあるか。
開発中で研究段階では使用しているが、線量をきちんと測れるモニターはない。即発 γ 線を測るときは、現状のもので測れるが、それを治療に使うのは難しい。
- Q4 「ビーム口外からの被ばくの許容範囲」について
BNCTの場合は、コリメーター＝照射野なのか、離れた所のビームの広がった所が照射野なのか定義できていない。用語の定義も含めて、学会で適切な表現を作ることを目指す。また、Q4-1 に、確率的影響も考慮することを追記する。
- Q5 「治療計画について」において、RBE・CBEは共通で使われている値か。
代表的な値はあるが、実際使うときは出典を明記する。CBE値はエンドポイントで変わる。メーカーごとに調べた値であり、ロジックがある。RBE値は施設ごとにそれぞれ求めて、その値を使用する。CBE値に関しては、数字を出し、出典を明記することとする。CBEは、出典の実験状況と患者の状態が合っているかどうか等、適正に評価できる人がいない限り、それをそのまま使うのはとてもリスクが高い。特に新しい放射性薬剤を使ったときなどは、大変な問題が起こりうる。容易に扱える数字ではない。治験のときの臨床研究のプロトコルの評価が大変重要となる。
- BPA-PET検査は現在、臨床的に必ず行われているのか。
基本的には行う。BPAそのものは承認を取れていないので、治験の中ではPETを使うことは一切書かない。核医学会からは、BPA-PETのガイドラインは出来つつある。申請に向けた動きもある。
- Q6 「細胞実験による生物学的効果の確認方法」について
普通の外照射は、外照射している放射線そのものの安全性と治療効果だと思う。ポロンを使ってポロンを入れたときと、中性子の安全性を評価するとか。項目を少し増や

したほうがよいと思う。細胞内のホウ素集積試験などは、外照射だけの実験項目にはない。薬剤の特徴にあった試験が必要である。

- ・ Q8 「BNCT 臨床試験プロトコルについて」

コラム 2 について BNCT は局所療法であるなどの概要を入れておいたほうがよい。また、4 月に施行される臨床研究法も加味したほうがよい。

- ・ 「今後 5~10 年で望まれる開発課題」について

中性子モニターの高度化も追加しておく。

- ・ その他（事務連絡、学会等 WG 進捗報告等）

現在、学会WGのたたき台が集まったところである。3 月いっぱいまで内容をブラッシュアップしていく。審査報告書のあとに学会から出す予定。審査 WG の評価指標案は、3 月に本省へ提出、4 月にホームページにアップする予定。パブリックコメントや学会の意見などで評価指標が大きく変わることはないだろう。

4. 検討結果と今後の展望

本開発 WG 委員会では、加速器 BNCT を医療機器として開発し、運用するにあたって求められる法規制、薬事承認申請、臨床上の要求事項を総合的に議論した。そのため、委員として、放射線物理、医学物理、放射線生物学、薬学、臨床を専門とする、BNCT の専門家にご参加いただいた。これに加えて、現在装置開発に取り組んでいる産業界の方々にもご参加いただき、開発現場の視点からみた指標のあり方や、現実的で対応可能なガイドラインづくりにご協力いただいた。

会議運営では、先行する審査 WG の議論をフィードバックし、評価指標（案）に対応した論点を抽出して専門家の意見を集約した。審査 WG でも争点となった論点については、開発 WG でも慎重に検討し、科学的根拠に基づいたガイドライン骨子案の策定に努めた。

本年度は、まず、国内外の加速器 BNCT 開発動向を調査し、既存の放射線治療と BNCT 治療の違いを明らかにした後、評価指標（案）の背景にある技術的限界や法規制から来る制約、臨床上の要求等を委員会で共有しながら、開発ガイドラインとして提示すべき事項に検討を加えた。その過程で、現在の BNCT 装置開発をさらに迅速化、効率化するための、医療用中性子源に対する規格基準策定、共通ファントムによる放射線計測標準化、患者体位変化のモニタリングシステム開発、治療計画システムの高性能化などの開発課題も明らかになってきた。これらの要素技術開発は今後数年にわたって解決策が検討され、新規参入の呼び水となることを期待している。

H29 年度は、審査 WG および開発 WG 委員会活動のほかに、日本中性子捕捉療法学会が中心となって WG を立ち上げ、学会としてのガイドライン作りが始まっている。また、鈴木 実京都大学教授を議長とする AllJapan 体制 BNCT 戦略会議も発足し、治療環境の整備に向けた動きが加速しつつある。本開発ガイドラインも、これらの動きと同期しながら、より効果的で効率的な BNCT 技術開発に寄与することを目指し、H30 年度の開発ガイドライン発行に向けて検討結果を収斂させていく予定である。

5. 参考文献・参考資料

5.1 加速器ベース BNCT 用治療装置の薬事承認に求められる非臨床試験

加速器ベースBNCT用治療装置の 薬事承認に求められる非臨床試験

平成29年度 第1回ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)
開発ワーキンググループ

平成29年9月25日(月)

筑波大学 陽子線医学利用研究センター
熊田博明

他の放射線外照射とBNCTとの差異、BNCTの特殊性

- ① BNCTは基本的に1回照射で行われる。
- ② 照射時間が30分～1時間程度と長い。
- ③ 患者は可能な限りビーム孔に密着させて照射を行う。
- ④ 長時間照射のため、中性子照射を行っている間に照射条件が変化する可能性がある。特に患者の照射体位、各組織内のホウ素濃度など。この変化に起因して照射野に付与される線量率及び分布が変化する可能性がある。
- ⑤ 上記に関連して、体幹部に対する照射では腫瘍及び周辺臓器が呼吸によって位置変動する可能性がある。
- ⑥ 照射に用いる(ビーム口から放出される)中性子のスペクトルは単一エネルギーではなく高エネルギー中性子から低エネルギー中性子までの混合スペクトル(白色)の中性子である。さらに生体内に入射した中性子は、スペクトルが変化し、場所ごとにスペクトルが異なる。
- ⑦ ビーム口から放出される中性子は、ビーム口面で強度が異なり分布を持っている。また、生体内に入射した中性子も強度が変化し、治療効果を与える熱中性子の強度も場所ごとに異なる(分布を持っている)。
- ⑧ 標的材に入射させる荷電粒子のエネルギー、標的材、及び、標的材後の減速体系等の形状と部材、配置によって発生する中性子特性が変化する。したがってビーム口から放出される中性子のスペクトル及び強度は、治療装置毎に異なる。
- ⑨ 現在、BNCT用に薬事承認、商用化されている治療計画システムはない。
- ⑩ 中性子モニター、ホウ素濃度測定、患者位置合わせ等、周辺機器・装置も開発途上であり医療機器として商用化されていない。

対象範囲、制限事項

- BNCT用加速器ベース中性子発生装置を対象とする。(原子炉は対象外とする)
- 標的材に入射する粒子は、陽子以外に重水素を用いた研究も行われている。また、核融合反応(D-D反応、D-T反応)を用いた治療装置の開発も表明されていることから、これらの反応を用いる治療装置も対象の範囲内とする。
- 中性子を発生する標的材は、主にリチウム、ベリリウムを想定する。リチウムは固体だけでなく液体も対象とする。
- 組み合わせるホウ素薬剤は、将来、新しいホウ素薬剤が開発されることも想定し、BPAだけには限定しない。

BNCT分野における現状の技術的課題、限界

- 場を乱さずに正確、かつ、リアルタイムで中性子をモニタすることが困難。
- 照射中の標的材の状態を的確にモニタすることが困難。
 - 患者に付与される中性子をリアルタイムで計測評価が困難。
- ビーム口外からの漏洩放射線、及び、残留 γ 線の計測評価が困難。
また、これらの副次的放射線による被ばく線量の制限に関する明確な指標がない。
- 照射時間が長いため、照射開始時の条件が変化する恐れがある。照射中の患者の位置変動、呼吸性移動のモニタが困難。これに基づく線量変化への対応が困難。
- 照射中のホウ素濃度変化を的確に計測評価できる技術が確立できていない。
- 薬事承認されたBNCT用治療計画システムが未だない。

非臨床試験項目(1)

【装置の安全性に関する評価】

「加速器装置を中心とした電気的安全性、電磁両立性、機械的安全性等」

☞ JIS T 0601~を参考。

「放射線に対する安全性」

☞ 治療に用いる放射線:荷電粒子、中性子、 γ 線に対する安全性

「生物学的安全性に関する評価」

☞ 患者とビーム口との干渉に対する安全性等

「ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性」

☞ 患者とビーム口との干渉に対する安全性等

「装置の放射化による残留 γ 線に対する安全性」

☞ 装置の放射化による残留 γ 線に対する患者及び医療従事者の被ばくに対する安全性

「中性子発生標的材の化学的安全性、荷電粒子照射による劣化、損傷に対する安全性」

- ☞ 標的材(主にベリリウム、リチウム)の取り扱いに関する安全性。
- ☞ 荷電粒子照射による劣化、損傷による特性変化に対する安全性。
- ☞ 標的材の交換時期の妥当性、交換作業の手順等の妥当性、安全性。

「装置の保守点検時、標的材交換作業時の運転員、従事者の被ばくに対する安全性」

☞ 治療以外の作業において、装置の放射化等に対する従事者の安全性

非臨床試験項目(2)

【装置の性能に関する評価】

「加速器で発生する荷電粒子のエネルギー及び電流値の安全性、再現性」

- ☞ 標的材に入射する荷電粒子の特性が変化すると発生する中性子の特性が変化する。したがって標的材に入射する荷電粒子の特性が常に一定であること。

「荷電粒子の電荷量モニターの動作安定性」

「ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性」

- ☞ 患者に付与される中性子ビームの特性:スペクトル、強度、分布、方向成分が常に一定で変化しないこと。

「ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性」

- ☞ 患者とビーム口との干渉に対する安全性等

「混入する γ 線の特性の安定性、再現性」

「照射中の中性子ビーム、及び、混入 γ 線の監視、制御方法に関する安全性、再現性」

- ☞ 患者に付与される中性子を直接計測する場合は、中性子モニターの信頼性と安定性を示す。
- ☞ ビーム口の中性を計測する場合は、モニターの信頼性、安定性と、患者の位置の担保。
- ☞ 標的材に入射する荷電粒子をモニターして間接的に制御する場合は、電流値に対する発生中性子の相関性を把握し、電流値に対して常に同質の中性子を発生することを示す。もし発生中性子が大きく変化する場合は、中性子発生量を的確に推定できることを示す。

「中性子の照射野サイズ、治療可能深さ、及び、照射時間」

- ☞ 照射する中性子による治療範囲、深さを示す。また、中性子強度に基づく照射時間を示す。

非臨床試験項目(3)

【装置の性能に関する評価】(つづき)

「中性子の照射野サイズ、治療可能深さ、及び、照射時間」

「中性子ビーム、及び、線量評価に用いる計算解析手法(モンテカルロ法)の妥当性」

- ☞ 中性子に関する特性、生体内の線量分布をモンテカルロ法などによる計算解析を用いる場合、その計算手法(計算コード、核データ、線量換算係数等)の妥当性を示す。

「治療計画で設定された照射条件の実際の治療での実現性」

- ☞ 事前の治療計画で決定された照射条件:ビーム口に対する照射範囲、ビーム入射角度、患者体位、単位時間当たりの発生中性子強度、及び、照射時間を実際の治療で実現できることを示す。

【*in vitro* 評価】

「発生する中性子ビーム(混入 γ 線含む)の線質に関する評価」

「中性子ビーム(混入 γ 線含む)の安全性に関する評価」

「中性子ビーム(混入 γ 線含む)の有効性に関する評価」

【*in vivo* 評価】

「中性子ビーム(混入 γ 線含む)の安全性に関する評価」

「中性子ビーム(混入 γ 線含む)の有効性に関する評価」

※*in vivo*評価に用いる動物としてマウス等の小動物のみで良いかは注意が必要。

5.2 BNCT学会のガイドライン(診療指針)策定活動状況について

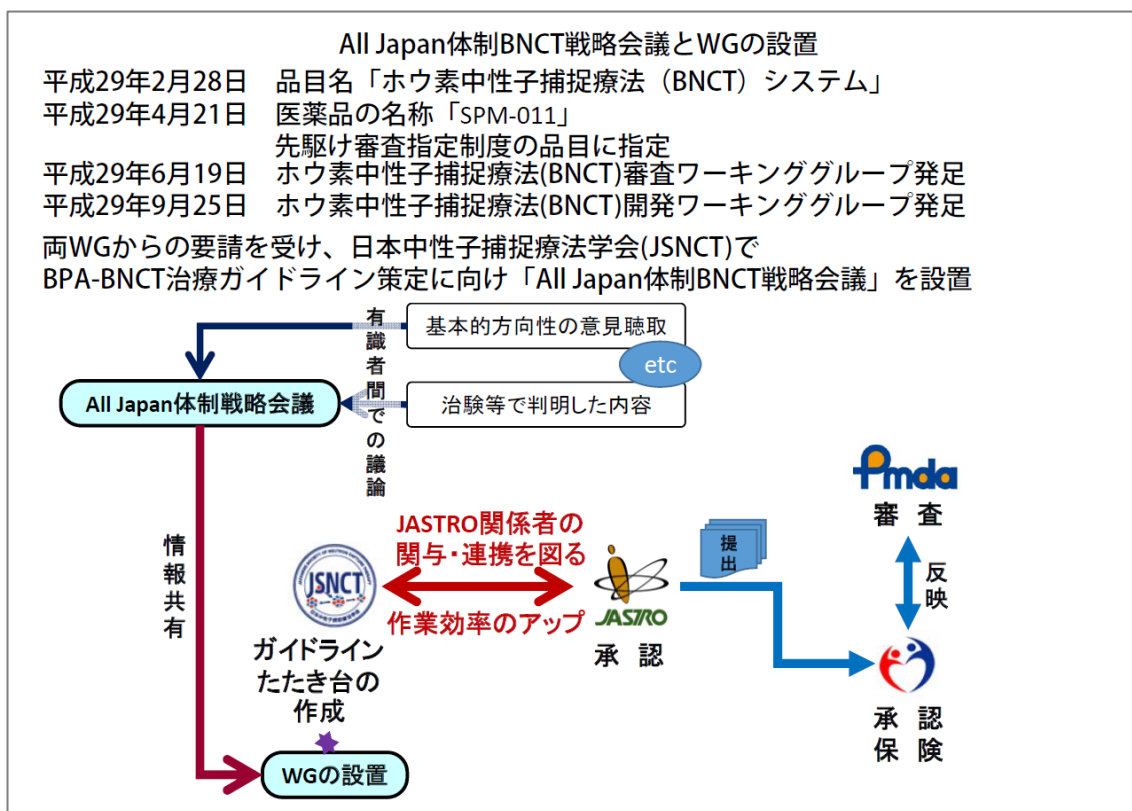
BNCT学会のガイドライン(診療指針)策定活動状況について

機器開発に関わるトピック (計測方法、モニタリング方法、安全対策等)

平成29年度 第1回ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)
開発ワーキンググループ

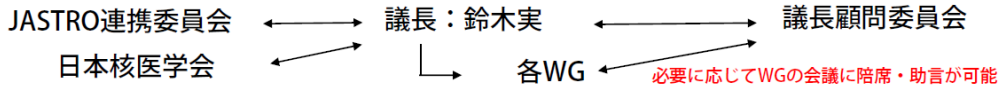
平成29年9月25日 (月)

京都大学原子炉実験所
田中浩基
東京工業大学
中村浩之



All Japan体制BNCT戦略会議とWGの設置

All Japan体制BNCT戦略会議



WG名	検討項目
WG1：治療法に係る運用評価WG	BNCTが適応となる腫瘍、患者の（一般的）条件、腫瘍および周辺正常組織のホウ素濃度・濃度比、ホウ素化合物の投与方法および投与量、血中ホウ素濃度測定、RBE係数・CBE係数を用いた生物学的等価線量、生物学的等価線量による適応の決定
WG2：実施医療施設基準策定WG	加速器システムの基準、ビーム性能評価、照射中性子場評価、治療計画及び計画策定時に使用するシステムの基準、建物基準（照射時の安全性の確保）
WG3：医師・医学物理師要件策定WG	臨床医師等の要件、医学物理士等の要件
WG4：FBPA-PET検査連携WG	18F-FBPA PET検査法とホウ素濃度・濃度比の予測
WG5：治療効果基準策定WG	抗腫瘍効果判定の手法と基準、照射野内正常組織反応の判定の手法と基準(WG6と合同)、治療後の追跡調査について(WG6と合同)
WG6：治療安全性基準策定WG	全身影響の評価と手法
WG7：薬剤基準WG	薬剤の考え方、薬剤形
WG8：国際戦略WG	国際標準化について

非臨床試験に対する計測方法、モニタリング方法、安全対策等 【装置の安全性に関する評価】

「加速器装置を中心とした電気的安全性、電磁両立性、機械的安全性等」

☞ JIS T 0601～を参考

「放射線に対する安全性」

☞ 水ファントム中の熱中性子束、速中性子束を放射化法により測定。
測定した中性子束（反応率）をモンテカルロ計算の規格化ファクターとし、線量を導出。
TLDによりガンマ線量を測定。

「生物学的安全性に関する評価」

☞ JIS T 0993-1 を参考

「ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性」

☞ 水ファントムを設置せず、照射野外の中性子束を放射化法により測定。
TLDによりガンマ線量を測定。

「装置の放射化による残留γ線に対する安全性」

☞ 従事者が作業する位置において、照射後の空間線量をサーベイメータを用いて測定

「中性子発生標的材の化学的安全性、荷電粒子照射による劣化、損傷に対する安全性」

☞ 標的材（主にベリリウム、リチウム）の取り扱いに関する安全性。法令準拠

☞ 荷電粒子照射による劣化、損傷による特性変化に対する安全性。
治療前に水ファントム中の熱中性子束を放射化法により測定し、
荷電粒子の電荷量との関係を確認。

☞ 標的材の交換時期の妥当性、交換作業の手順等の妥当性、安全性。
作業環境の空間線量をサーベイメータにより測定

「装置の保守点検時、標的材交換作業時の運転員、従事者の被ばくに対する安全性」

☞ 治療以外の作業において、装置の放射化等に対する従事者の安全性
作業環境の空間線量をサーベイメータにより測定

非臨床試験に対する計測方法、モニタリング方法、安全対策等
【装置の性能に関する評価】

「加速器で発生する荷電粒子のエネルギー及び電流値の安全性、再現性」

- ☞ 標的材に入射する荷電粒子の特性が変化すると発生する中性子の特性が変化する。
したがって標的材に入射する荷電粒子の特性が常に一定であること。
ベンディングマグネットの励磁電流値、及びスリットでの電流値をモニターすることで、
既定のエネルギーである荷電粒子が標的材に入射することを確認。

「荷電粒子の電荷量モニターの動作安定性」

電荷量モニター校正を実施。

「ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性」

- ☞ 患者に付与される中性子ビームの特性：スペクトル、強度、分布、方向成分が常に一定で変化しないこと。
治療前に水ファントム中の熱中性子束を放射化法により測定し、
荷電粒子の電荷量との関係を確認。

「ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性」

- ☞ 患者とビーム口との干渉に対する安全性等
金箔及びTLDを患者に設置し、金の放射化量及びガンマ線線量を測定。

「混入する γ 線の特性の安定性、再現性」

治療前に水ファントム中のガンマ線線量をTLDにより測定し、
荷電粒子の電荷量との関係を確認。

非臨床試験に対する計測方法、モニタリング方法、安全対策等
【装置の性能に関する評価】（つづき）

「照射中の中性子ビーム、及び、混入 γ 線の監視、制御方法に関する安全性、再現性」

- ☞ 患者に付与される中性子を直接計測する場合は、中性子モニターの信頼性と安定性を示す。
リアルタイム中性子モニターの開発が必要。
- ☞ ビーム口の中性を計測する場合は、モニターの信頼性、安定性と、患者の位置の担保。
リアルタイム中性子モニターの開発が必要。
- ☞ 標的材に入射する荷電粒子をモニターして間接的に制御する場合は、電流値に対する発生中性子の相関性を把握し、電流値に対して常に同質の中性子を発生することを示す。
もし発生中性子が大きく変化する場合は、中性子発生量を的確に推定できることを示す。
治療前に水ファントム中の熱中性子束を放射化法により測定し、
荷電粒子の電荷量との関係を確認。
治療時には冷却水温度、真空度をモニターし、異常発生時にはインターロックで照射を停止する。可能であれば標的材の温度をモニターする。

「中性子の照射野サイズ、治療可能深さ、及び、照射時間」

- ☞ 照射する中性子による治療範囲、深さを示す。また、中性子強度に基づく照射時間を示す。
水ファントム中の熱中性子束を放射化法により測定し、ガンマ線量をTLDにより測定。
測定値にもとづき、治療を想定した線量計算を実施し、治療可能深さ及び照射時間を評価。

非臨床試験に対する計測方法、モニタリング方法、安全対策等

【装置の性能に関する評価】 (つづき)

「中性子ビーム、及び、線量評価に用いる計算解析手法 (モンテカルロ法) の妥当性」

- ☞ 中性子に関する特性、生体内の線量分布をモンテカルロ法などによる計算解析を用いる場合、その計算手法 (計算コード、核データ、線量換算係数等) の妥当性を示す。
水ファントム中の熱中性子束を放射化法により測定し、また TLD によりガンマ線量を測定し、計算手法で得られたデータの規格化を行う。

「治療計画で設定された照射条件の実際の治療での実現性」

- ☞ 事前の治療計画で決定された照射条件：ビーム口に対する照射範囲、ビーム入射角度、患者体位、単位時間当たりの発生中性子強度、及び、照射時間を実際の治療で実現できることを示す。
マスク、患者固定具を用いることで照射中の患者体位を保持する。
 患者体位の設定後、CR撮影を行い、DRR画像と比較を行う。

【in vitro 評価】

「発生する中性子ビーム (混入γ線含む) の線質に関する評価」

「中性子ビーム (混入γ線含む) の安全性に関する評価」

「中性子ビーム (混入γ線含む) の有効性に関する評価」

【in vivo 評価】

「中性子ビーム (混入γ線含む) の安全性に関する評価」

「中性子ビーム (混入γ線含む) の有効性に関する評価」

※ in vivo 評価に用いる動物としてマウス等の小動物のみで良いかは注意が必要。

機器開発に関わるトピック (計測方法、モニタリング方法、安全対策等)

水ファントム中の熱中性子束、速中性子束を放射化法により測定する。
 TLDによりガンマ線量を測定する。
 水ファントムを設置せず、照射野外の中性子束を放射化法により測定。



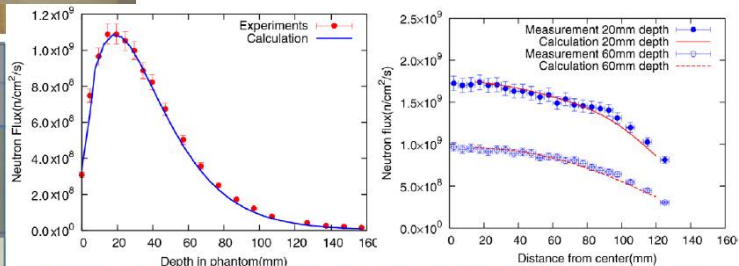
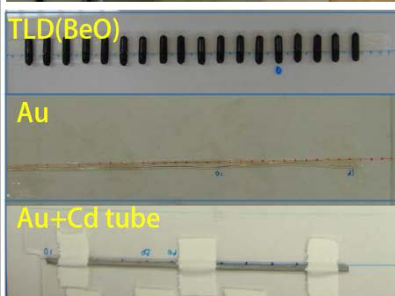
$$R = \frac{\text{Detection efficiency} \times \text{Decay factor}}{\text{Gamma emission ratio} \times \lambda C \times \text{Counts of photo peak}}$$

$$R = \frac{\epsilon \gamma e^{-\lambda T_c} (1 - e^{-\lambda T_m})}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{\epsilon_i}{\Delta t} (1 - e^{-\lambda \Delta t_i}) e^{-\lambda (T_m - i) \Delta t_i} \right)}$$

Correction of cooling time Correction of measuring time Correction of irradiation time

$$CR = \frac{R_{Au}}{R_{Cd}} \quad R_{thermal} = R_{Au} \left(1 - \frac{1}{CR} \right)$$

Cadmium ratio Reaction rate of thermal neutrons

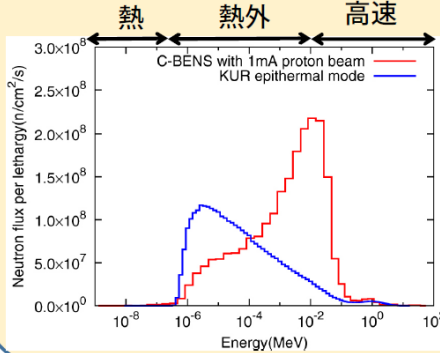


水ファントム中の熱中性子分布実測値と計算値の誤差範囲内の一致を確認→中性子スペクトル、強度、分布、方向成分の妥当性の確認

機器開発に関わるトピック (計測方法、モニタリング方法、安全対策等)

中性子スペクトル、強度、分布、方向成分の計測方法
 (モンテカルロ計算の結果の妥当性確認のため必要)
 現状では確立した手法はまだなく、研究開発が継続して実施されている。

中性子スペクトル、強度



熱中性子、高速中性子は多重放射化箔を用いることで測定することは可能。
 熱外中性子特異的に反応断面積を有する放射化箔がない
 熱外中性子に特異的な応答関数が必要で、商用のボンナー球が適応できない。
 減速材を通過してくるため、飛行時間法が適応できない。
 標的材と荷電粒子との反応で放出される中性子スペクトルは飛行時間法を用いて測定可能

分布、方向成分

二次元、三次元の分布測定が必要となるが、中性子スペクトルも同時に取得する必要があり、直接計測するのは現状困難である。
 中性子に感度を有する、イメージングプレート、ゲル線量計、などが開発されている。

機器開発に関わるトピック (計測方法、モニタリング方法、安全対策等)

リアルタイム中性子モニター、ホウ素濃度モニター、患者モニター
 現状では確立した手法はまだなく、研究開発が継続して実施されている。

ホウ素濃度モニター

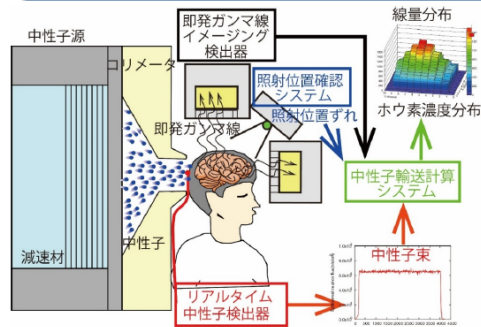
- ・照射中にホウ素薬剤を投与し続けることでホウ素濃度を一定に保つことが可能
 →新規薬剤、照射中にホウ素濃度が変動する投与方法に対応できない
- ・高ガンマ線バックグラウンド (~数百mSv/hr)
- ・放射線耐性
- ・511keVのガンマ線とのエネルギー弁別
- ・高中性子線バックグラウンド

患者モニター

- ・マスク、患者固定具により体位を保持可能
 →呼吸性移動が課題となる体患部などへの新規適応部位への線量評価の高度化が必要
- ・高ガンマ線バックグラウンド (~数百mSv/hr)
- ・放射線耐性
- ・高中性子線バックグラウンド
- ・X線治療、粒子線治療用のモニターが使用不可

中性子モニター

- ・マスク、患者固定具により体位を保持し、荷電粒子の電荷量から間接的に中性子をモニターすることが可能
 →液体リチウム、回転方式などの動的に不安定な可能性を有する新規標的材からの中性子変動に対応できない。
- ・中性子場を乱さない
- ・放射線耐性
- ・高中性子強度 10^9 (cm⁻²s⁻¹)
- ・ガンマ線弁別



中性子輸送計算

- ・モンテカルロ中性子輸送計算に時間を要する

5.3 H29 年度 BNCT 開発 WG のまとめ

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会 / 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)開発WG 平成29年度報告

WGメンバー：16名 ※産長

※熊田 博明 筑波大学 准教授	田中 浩基 京都大学原子炉実験所 准教授
大竹 淑恵 理化学研究所 チームリーダー	中井 啓 茨城県立医療大学 准教授
片岡 昌治 住友重機械工業株式会社 主席技師	中村 浩之 東京工業大学 教授
鬼柳 善明 名古屋大学 大学院 特任教授	林崎 規託 東京工業大学 准教授
榎井 良憲 京都大学原子炉実験所 准教授	平田 寛 株式会社東芝 原子力先端システム設計部 部長
佐藤 岳実 住友重機械工業株式会社 主席技師	藤井 亮 株式会社CICS 取締役
鈴木 実 京都大学原子炉実験所 教授	増永 慎一郎 京都大学原子炉実験所 教授
田中 志一 広島大学大学院 准教授	米内 俊祐 放射線医学総合研究所 チームリーダー

敬称略・50音順

平成29年度の活動

- WG: 3回開催 (9/25, 11/6, 1/19)
- 5-10年先の技術動向を含め、安全性、有効性、品質管理の観点で粒子線治療装置との差分を評価し、課題を整理した。
- 薬事申請の基本要件適合性に沿って論点を抽出し、評価指標に対する工学試験方法と評価基準を提示した。
- これらをもとに、BNCT開発ガイドラインの骨子案を作成し、根拠となる論文、規格、ガイドライン等を調査した。

平成29年度における検討内容

- 有効性、安全性、品質を担保しつつ、機器開発の効率的かつ迅速な遂行を支援するため、評価指標に対応し、開発者の立場に立ち、検証の具体例を示すガイドライン作成をめざした。
- 加速器BNCTに共通する特徴を抽出し、既存の放射線治療との差分から生じる開発上および薬事上の具体的な質問を設定し、開発WG委員の専門家が回答する形式をとった。
- また、根拠となる物理学および生物学的試験方法、参照すべき規格、学術文献を紹介した。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)開発WG 粒子線治療装置(既存)とBNCT治療装置の差異

比較項目	粒子線治療装置	BNCT
照射回数、治療時間	複数回、数分	基本1回、30分から1時間程度
患者位置	ビーム口と患者表面の照射野の距離は数十センチ	ビーム口を患者表面の照射野に密着
発生する放射線と治療に寄与する放射線	荷電粒子(単一エネルギー)	中性子(熱、熱外、高速)、ガンマ線、α線、Li原子核
ビーム特性の主な影響因子	荷電粒子エネルギー、平均電流	荷電粒子エネルギー、平均電流、中性子発生標的材、減速材
全投与線量の主な変動要因	患者のセットアップ精度、呼吸性移動	患者のセットアップ精度、呼吸性移動、中性子ビーム強度、腫瘍内ホウ素濃度
薬剤投与	投与しない	ホウ素薬剤を投与する
治療計画システム	単体で承認済みのもの有り	承認申請準備中
設備の放射化対策	加速器の残留ガンマ線管理が必要	加速器、中性子照射装置、照射室の残留ガンマ線管理が必要

設定した質問と評価指標(案)の対応

評価指標(案)に対応し、加速器BNCTと既存の放射線治療との差分から生じる開発上および薬事上の具体的な質問を設定し、開発WG委員の専門家が回答する形式とした。

開発WGで設定した質問

- Q1 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲
- Q2 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定
- Q3 中性子強度の間接的モニタリング
- Q4 ビーム口外からの被ばくの許容範囲
- Q5 治療計画について
- Q6 細胞実験による生物学的効果の確認方法
- Q7 動物試験計画と達成基準
- Q8 BNCT臨床試験プロトコルについて

対応する評価指標(案)

- 中性子線の照射精度
- 中性子ビーム、混入するγ線の安定・再現性
- 標的材の健全性を把握する方法
- ビーム口外漏洩放射線による被曝安全性
- 併用する治療計画システムの性能
- 生物学的効果と有害事象の評価
- 動物の種類とヒトへの外挿性
臨床における手技との比較考察
- 中性子線量、ホウ素薬剤の投与方法、
照射タイミング、照射中性子フルエンス
適応疾患・部位エンドポイントの適切な設定

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に関する ガイドライン(手引き)(案)

- ・加速器BNCT装置の設計製造、運用から廃棄まで、製造業者が検討すべき事項を扱う。
- ・本開発ガイドライン(手引き)では、製品化に従事する企業大学等の技術者、研究者、意思決定を行う方、臨床研究関係者、倫理審査委員会関係者、関連学会関係者を想定

● BNCT開発ガイドライン骨子案:

目次:

1. 開発ガイドラインの目的と位置づけ
2. BNCTの概要と開発の現状
3. BNCT開発ガイドラインの策定方針
4. 評価指標の捉え方と試験方法
5. Appendix
 - 5.1 BNCTの概要を知るための参考文献
 - 5.2 BNCT装置の一般的名称
 - 5.3 根拠となる規格/基準
 - 5.4 粒子線治療装置の国際規格

● 関連団体

日本中性子捕捉療法学会
日本医学物理学会
日本加速器学会
日本原子力学会
日本放射線腫瘍学会
開発企業
設置病院

● 参考資料

・IAEA Tech Doc 1223
・粒子線治療装置JIS規格
・粒子線治療装置IEC規格
・電気安全性規格
・生物学的安全性規格 他
・放射線障害防止法
・原子炉BNCT学術論文
・加速器BNCT学術論文

平成30年度検討項目(案)

- ・評価指標(案)を充足するための具体的試験方法、参照すべき規格やガイドライン、参考となる実験に関する論文等のうち、ガイドラインとして最適なものを選択し、ガイドラインの最終形式を整備する。
- ・現在未整備の医療用中性子照射装置の安全性、有効性、品質管理に必要な規格基準項目を整備する。

5.4 関連する参考文献

5.4.1 2.1 の参考文献

- [1] Y. Nakagawa, K. Pooh, et al., Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams, *Journal of Neuro-Oncology*, 62, 87-99, 2003
- [2] M. Suzuki, I. Kato, et al., Boron neutron Capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer, *Journal of Radiation Research*, 55, 146-153, 2014
- [3] 小野浩二, 鈴木実, 他, 放射線治療 ホウ素中性子捕捉療法, *RADIOISOTOPES*, 61(4), 209-222, 2012
- [4] T. Yamamoto, K. Nakai, et al., Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma, *Radiotherapy and Oncology*, 91, 80-84, (2009)

5.4.2 BNCT の概要を知るための参考文献

- [5] BNCT の基礎から臨床応用まで —BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト— (財) 医用原子力技術研究振興財団 2011.9
- [6] *RADIOISOTOPES*, Japan Radioisotope Association, Vol.64, No.1, 2015.1
- [7] *Neutron Capture Therapy -Principles and Applications*, Editors: Sauerwein, W.A.G., Wittig, A., Moss, R., Nakagawa, Y. (Eds.), Springer, 2012

5.4.3 Q6.4 の参考文献

- [8] Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S6, Volkova O, Mechetina L, Taranin A, Kanygin V, Isobe T, Mathis BJ, Matsumura A., Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy, *J Radiat Res*. 2017 Dec 21.
- [9] Yu H, Tang X, Shu D, Liu Y, Geng C, Gong C, Hang S, Chen D., Influence of Neutron Sources and ¹⁰B Concentration on Boron Neutron Capture Therapy for Shallow and Deeper Non-small Cell Lung Cancer, *Health Phys*. 2017 Mar;112(3):258-265.
- [10] Bortolussi S, Postuma I, Protti N, Provenzano L, Ferrari C, Cansolino L, Dionigi P, Galasso O, Gasparini G, Altieri S, Miyatake SI, González SJ., Understanding the potentiality of accelerator based-boron neutron capture therapy for osteosarcoma: dosimetry assessment based on the reported clinical experience, *Radiat Oncol*. 2017 Aug 15;12(1):130.
- [11] Manabu Ueno, Hyun SeungBan, Kei Nakai, Ryu Inomata, Yasufumi Kaneda, Akira Matsumura, Hiroyuki Nakamura, Dodecaborate lipid liposomes as new vehicles for boron delivery system of neutron capture therapy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.18, Issue 9, 3059-65 (2010).
- [12] H. Nakamura, H. Koganei, T. Miyoshi, Y. Sakurai, K. Ono, M. Suzuki, Antitumor Effect of Boron Nitride Nanotubes in Combination with Thermal Neutron Irradiation on BNCT,

Bioorg. Med. Chem. Lett. 25(2), 172-174 (2015).

[13] Kikuchi S, Kanoh D, Sato S, Sakurai Y, Suzuki M, Nakamura H, Maleimide-functionalized closo-dodecaborate albumin conjugates (MID-AC): Unique ligation at cysteine and lysine residues enables efficient boron delivery to tumor for neutron capture therapy, *J Control Release*, 237:160-7 (2016).

[14] Yoshida F, Matsumura A, Shibata Y, Yamamoto T, Nakauchi H, Okumura M, Nose T. Cell cycle dependence of boron uptake from two boron compounds used for clinical neutron capture therapy, *Cancer Lett. Dec 10;187(1-2):135-41.* (2002).

5.4.4 Column 3 の参考文献

[15] Kinashi Y, Okumura K, Kubota Y, et al. Dose-rate effect was observed in T98G glioma cells following BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*, 88 (2014) 81–85.

[16] Coderre JA, Button TM, Micca PL, Fisher CD, Nawrocky MM, Liu HB (1994) Neutron capture therapy of 9L rat gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:643–652.

[17] Hopewell JW, Morris GM, Schwint A, Coderre JA (2011) The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: A critical review. *Applied Radiation and Isotopes* 69:1756–1759.

[18] Masunaga, S., Sakurai, Y., Tanaka, H. et al. The dependency of compound biological effectiveness factors on the type and the concentration of administered neutron capture agents in boron neutron capture therapy. *Springerplus* 3, 128 (2014).

5.4.5 Q7.5 の参考文献

[19] Nakamura S, Imamichi S, Masumoto K, Ito M, Wakita A, Okamoto H, Nishioka S, Iijima K, Kobayashi K, Abe Y, Igaki H, Kurita K, Nishio T, Masutani M, Itami J., Evaluation of radioactivity in the bodies of mice induced by neutron exposure from an epi-thermal neutron source of an accelerator-based boron neutron capture therapy system, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(10):821-831.

5.4.6 Q8.1-5 の参考文献

[20] Morris GM, Coderre JA, Hopewell JW, Micca PL, Nawrocky MM, Liu HB, Bywaters A. Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation: evaluation using rat spinal cord model. *Radiother Oncol.* 1994 Sep;32(3):249-55

[21] Gavin PR, Kraft SL, Huiskamp R, Coderre JA. A review: CNS effects and normal tissue tolerance in dogs. *J Neurooncol.* 1997;33(1-2):71-80.

[22] Fukuda H, Hiratsuka J, Honda c, Kobayashi T, Yoshino K, Karashima H, Takahashi J, Abe Y, Kanda K, Ichihashi M, Mishima Y. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ¹⁰B-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat Res.* 1994;138(3):435-42

[23] Morris GM, Coderre JA, Hopewell JW, Micca PL, Rezvani M. Response of rat skin to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine or borocaptate sodium. *Radiother Oncol.* 1994;32(2):144-53.

[24] Coderre JA, Morris GM, Kalef-Ezra J, Micca PL, Ma R, Youngs K, Gordon CR. The effects of boron neutron capture irradiation on oral mucosa: evaluation using a rat tongue model. *Radiat Res.* 1999;152(2):113-8.

[25] Moms GM, Smith DR, Patel H, Chandra S, Morrison GH, Hopewell JW, Rezvani M, Micca PL, Coderre, JA. Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy. *Br J Cancer.* 2000;82(II):1764-71.

[26] Kiger JL, Kiger ws 3rd, Riley KJ, Binns PJ, Patel H, Hopewell JW, Harling OK, Busse PM, Coderre JA. Functional and histological changes in rat lung after boron neutron capture therapy. *Radiat Res.* 2008;170(I):60-9.

[27] Suzuki M, Masunaga SI, Kinashi Y, Takagaki M, Sakurai Y, Kobayashi T; Ono K. The effects of boron neutron capture therapy on liver tumors and normal hepatocytes in mice. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91(10):1058-64.

[28] 熊田博明、山本哲哉、JRR-4における中性子捕捉療法の線量評価、保健物理、42 1 : 23, 2007

[29] 「BNCTの基礎から臨床応用まで (財)医用原子力技術研究振興財団 H23.9」(p.53, p.141)

[30] 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会予稿集 p.28-29、2017.9.29-30 郡山、福島

[31] 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会予稿集、p.77、2017.9.29-30、郡山、福島

[32] 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会予稿集、p.81、2017.9.29-30、郡山、福島

[33] 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会予稿集、p.75、2017.9.29-30、郡山、福島

[34] 「BNCTの基礎から臨床応用まで (財)医用原子力技術研究振興財団 H23.9」(p.53)

5.4.7 Column 4 の参考文献

[35] 「BNCTの基礎から臨床応用まで (財)医用原子力技術研究振興財団 H23.9」(p.78)

5.5 関連する規格および基準

5.5.1 構成するシステムに関連する規格/基準

システムを構成する、患者照射台、放射線計測モニタ、治療計画システム等の性能、品質等については、必要に応じて関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価する。以下、関連規格の定義と目的を一部、抜粋した。

JIS Z4714 : 2001

医用電子加速装置-性能特性

Medical electron accelerators-Functional performance characteristics

この規格は、公称エネルギーが 1MeV から 50MeV の範囲で、放射線源から 1m の距離で最大吸収線量率が 0.001Gys⁻¹ と 1Gys⁻¹ 間にあつて、さらに、定格治療距離が放射線源から 50cm と 200cm の間の、X 線又は電子線の放射線ビームを照射する電子加速装置に適用。性能特性の決定及び公表のための試験手順を規定する。

JIS Z4705 : 2006

医用電子加速装置-安全

Medical electrical equipment Part 2-1: Particular requirements for the safety of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

この個別規格は、形式試験及び現地試験を含んでおり、それぞれ次に示す電子加速装置の製造及び設置のある段階に適用する。X 線及び／又は電子線の放射線ビームを投与する装置・定格エネルギーが 1 MeV~50 MeV の範囲、線源から 1 m の位置での吸収線量率の最大値が 0.001 Gy/s~1 Gy/s の範囲、線源からの定格治療距離 (NTDS) が 0.5 m~2 m の間。電子加速装置の電離放射線からの安全性、並びに強化された機械的及び電気的な安全性を確実にするための要求事項を定め、それらの要求事項への適合性を確認するための試験を規定する。

JIS T 0601-1 : 2017

医用電気機器-第 1 部: 基礎安全及び
基本性能に関する一般要求事項

この規格は、医用電気機器 (以下、ME 機器という。) 及び医用電気システム (以下、ME システムという。) の基礎安全及び基本性能について規定する。

JIS T14971 : 2012 (ISO 14971 : 2007)

医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用

Medical devices-Application of risk management to medical devices

この規格は、製造業者が体外診断用医療機器を含む医療機器に関連するハザードを特定し、リスクの推定及び評価を行い、これらのリスクをコントロールし、そのコントロールの有効性を監視する手順について規定する。この規格の要求事項は、医療機器のライフサイクルのいずれの段階にも適用することができる。この規格は、臨床的判断には適用しない。

JIS T0601-1-1 : 2005 (IEC 60601-1-1 : 2000)

医用電気機器-第 1 部: 安全に関する一般的要求事項-

第 1 節: 副通則-医用電気システムの安全要求事項

Medical electrical equipment Part 1-1: General requirements for safety Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems

この規格は、医用電気システムの安全について規定する。この規格は、患者、操作者及び環境を保護するために必要な安全の要求事項を規定する。

JIS T0601-1-2 : 2012 (IEC 60601-1-2 : 2001, Amd.1 : 2004)

医用電気機器-第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験
Medical electrical equipment-Part 1-2: General requirements for safety-Electromagnetic compatibility-Requirements and tests

この規格は、医用電気機器及び医用電気システム（以下、機器及びシステムという。）に対してだけ適用する。

機器及びシステムの電磁両立性の一般的要求事項及び試験を規定しかつ個別規格の電磁両立性の要求事項及び試験を追加する必要がある場合に基礎を与えることにある。

JIS T0601-2-64 : 2016(IEC 60601-2-64 : 2014

医用電気機器-第 2-64 部 : 粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項

Medical electrical equipment-Part 2-64:Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

この規格は、患者の治療に用いる粒子線 ME 機器（以下、特に断らない限り、ME 機器は粒子線 ME 機器を指す。）の基礎安全及び基本性能について規定する。

この個別規格の目的は、10 MeV/n~500 MeV/n の範囲の粒子線 ME 機器の基礎安全及び基本性能の要件を規定し、これらの要件の適合性を確認する試験を規定する。

厚生労働省令 第 169 号 平成 16 年 12 月 17 日

医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

薬食発第 0401046 号 平成 17 年 4 月 1 日

加速器システム承認基準の制定について

薬食発第 号 0310003 平成 17 年 3 月 10 日

医療機器の添付文書の記載要領について

IAEA-TECDOC-1223 (May 2001)

Current status of neutron capture therapy

JIS13485

5.5.2 加速器システムに引用されている規格基準等

JIS_T_0601-1-1:2005 (IEC 60601-1-1 : 2000)

医用電気機器-第 1 部 : 安全に関する一般的要求事項-第 1 節 : 副通則-医用電気システムの安全要求事項

Medical electrical equipment Part 1-1: General requirements for safety Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems

JIS_T_0601-1-2:2012 (IEC 60601-1-2 : 2001, Amd.1 : 2004)

医用電気機器第 1-2 部 : 安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験

Medical electrical equipment–Part 1-2: General requirements for safety–Electromagnetic compatibility–Requirements and tests

JIS_T_0601-1:2017

医用電気機器–第 1 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項

Medical electrical equipment-Part 1: General requirements for basic safety and essential performance

JIS_T_14971:2012/訂正票 1:2012 (ISO 14971 : 2007)

医療機器–リスクマネジメントの医療機器への適用

Medical devices-Application of risk management to medical devices

JIS_Z_4705:2015

医用電子加速装置–安全

Medical electrical equipment Part 2-1: Particular requirements for the safety of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

JIS_Z_4714:2001

医用電子加速装置–性能特性

Medical electron accelerators–Functional performance characteristics

この規格は、1989 年に第 1 版として発行された IEC 60976, Medical electrical equipment–Medical electron accelerators–Functional performance characteristics 翻訳

厚生労働省令第 169 号:平成 16 年 12 月 17 日

「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」

薬食発第 0216002 号:平成 17 年 2 月 16 日

「医療機器の製造販売承認申請について」

薬食発第 0310003 号:平成 17 年 3 月 10 日

「医療機器の添付文書の記載要領について」

平成十七年三月二十三日厚生労働省令第三十六号

「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」

5.5.3 粒子線治療装置の国際規格

1) X-ray therapy :

IEC 60601-2-1: Linear accelerator safety

IEC 60976 and 60977: Linear accelerator

2) Performance :

IEC 60601-2-68: IGRT safety

IEC 61217: Coordinates, movements and scales⁶

3) Particle therapy :

IEC 60601-2-64: Light ion safety

IEC 62667: Light ion performance

4) Treatment planning :

IEC 62083: Treatment planning systems

IEC 62274: Safety of radiotherapy record and verify systems

IEC-61852: DICOM-Radiotherapy objects

5) Radiotherapy simulators :

IEC 60601-2-29: Radiotherapy simulator safety

IEC 61168: Radiation therapy simulators performance

6) Electronic brachytherapy :

IEC 60601-2-8: kV X-ray therapy system safety

5.5.4 IEC サブコミTEE—SC 62C (Equipment for radiotherapy, nuclear medicine and radiation dosimetry) で公表されている放射線治療、核医学、放射線計測の国際規格

http://www.iec.ch/dyn/www/f?p=103:22:15863561213597:::FSP_ORG_ID,FSP_LANG_ID:1362,25 (2018/03/04 アクセス)

IEC 60580:2000 Edition 2.0 2000-01-14

Medical electrical equipment - Dose area product meters

IEC 60601-2-1:2009+AMD1:2014 Edition 3.1 2014-07-21

Medical electrical equipment - Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

IEC 60601-2-1:2009 Edition 3.0 2009-10-13

Medical electrical equipment - Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

IEC 60601-2-1:2009/AMD1:2014 Edition 3.0 2014-07-21

Amendment 1 - Medical electrical equipment - Part 2-1: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electron accelerators in the range 1 MeV to 50 MeV

IEC 60601-2-8:2010+AMD1:2015 CSV Edition 2.1 2015-09-29

Medical electrical equipment - Part 2-8: Particular requirements for the basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV

IEC 60601-2-8:2010 Edition 2.0 2010-11-10

Medical electrical equipment - Part 2-8: Particular requirements for basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to

1 MV

- IEC 60601-2-8:2010/AMD1:2015 Edition 2.0 2015-09-29
Amendment 1 - Medical electrical equipment - Part 2-8: Particular requirements for the basic safety and essential performance of therapeutic X-ray equipment operating in the range 10 kV to 1 MV
- IEC 60601-2-11:2013 Edition 3.0 2013-01-16
Medical electrical equipment - Part 2-11: Particular requirements for the basic safety and essential performance of gamma beam therapy equipment
- IEC 60601-2-17:2013 Edition 3.0 2013-11-27
Medical electrical equipment - Part 2-17: Particular requirements for the basic safety and essential performance of automatically-controlled brachytherapy after loading equipment
- IEC 60601-2-29:2008 Edition 3.0 2008-06-11
Medical electrical equipment - Part 2-29: Particular requirements for the basic safety and essential performance of radiotherapy simulators
- IEC 60601-2-64:2014 Edition 1.0 2014-09-03
Medical electrical equipment - Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment
- IEC 60601-2-68:2014 Edition 1.0 2014-09-04
Electrical medical equipment - Part 2-68: Particular requirements for the basic safety and essential performance of X-ray-based image-guided radiotherapy equipment for use with electron accelerators, light ion beam therapy equipment and radionuclide beam therapy equipment
- IEC 60731:2011+AMD1:2016 Edition 3.1 2016-04-08
Medical electrical equipment - Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy
- IEC 60731:2011 Edition 3.0 2011-02-25
Medical electrical equipment - Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy
- IEC 60731:2011/AMD1:2016 Edition 3.0 2016-04-08
Amendment 1 - Medical electrical equipment - Dosimeters with ionization chambers as used in radiotherapy
- IEC 60976:2007 Edition 2.0 2007-10-16
Medical electrical equipment - Medical electron accelerators - Functional performance characteristics
- IEC TR 60977:2008 Edition 2.0 2008-07-09

- Medical electrical equipment - Medical electron accelerators - Guidelines for functional performance characteristics
IEC 61168:1993 Edition 1.0 1993-12-22
Radiotherapy simulators - Functional performance characteristics
- IEC TS 61170:1993 Edition 1.0 1993-12-22
Radiotherapy simulators - Guidelines for functional performance characteristics
- IEC 61217:2011 Edition 2.0 2011-12-07
Radiotherapy equipment - Coordinates, movements and scales
- IEC 61267:2005 Edition 2.0 2005-11-09
Medical diagnostic X-ray equipment - Radiation conditions for use in the determination of characteristics
- IEC 61303:1994 Edition 1.0 1994-10-12
Medical electrical equipment - Radionuclide calibrators - Particular methods for describing performance
- IEC 61303:1994/COR1:2016 Edition 1.0 2016-06-15
Corrigendum 1 - Medical electrical equipment - Radionuclide calibrators - Particular methods for describing performance
- IEC 61674:2012 Edition 2.0 2012-11-29
Medical electrical equipment - Dosimeters with ionization chambers and/or semiconductor detectors as used in X-ray diagnostic imaging
- IEC 61675-1:2013 Edition 2.0 2013-09-25
Radionuclide imaging devices - Characteristics and test conditions - Part 1: Positron emission tomographs
- IEC 61675-2:2015 Edition 2.0 2015-08-06
Radionuclide imaging devices - Characteristics and test conditions - Part 2: Gamma cameras for planar, whole body, and SPECT imaging
- IEC 61676:2002+AMD1:2008 Edition 1.1 2009-01-26
Medical electrical equipment - Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology
- IEC 61676:2002 Edition 1.0 2002-09-17
Medical electrical equipment - Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology
- IEC 61676:2002/AMD1:2008 Edition 1.0 2008-11-27
Amendment 1 - Medical electrical equipment - Dosimetric instruments used for non-invasive measurement of X-ray tube voltage in diagnostic radiology
- IEC TR 61852:1998 Edition 1.0 1998-04-15

Medical electrical equipment - Digital imaging and communications in medicine (DICOM) - Radiotherapy objects

IEC TR 61859:1997 Edition 1.0 1997-05-09
Guidelines for radiotherapy treatment rooms design

IEC TR 61948-1:2016 Edition 2.0 2016-03-24
Nuclear medicine instrumentation - Routine tests - Part 1: Gamma radiation counting systems

IEC TR 61948-2:2001 Edition 1.0 2001-02-13
Nuclear medicine instrumentation - Routine tests - Part 2: Scintillation cameras and single photon emission computed tomography imaging

IEC TR 61948-3:2005 Edition 1.0 2005-07-18
Nuclear medicine instrumentation - Routine tests - Part 3: Positron emission tomographs

IEC TR 61948-4:2006 Edition 1.0 2006-11-14
Nuclear medicine instrumentation - Routine tests - Part 4: Radionuclide calibrators

IEC 62083:2009 Edition 2.0 2009-09-23
Medical electrical equipment - Requirements for the safety of radiotherapy treatment planning systems

IEC 62274:2005 Edition 1.0 2005-05-27
Medical electrical equipment - Safety of radiotherapy record and verify systems

IEC 62467-1:2009 Edition 1.0 2009-06-09
Medical electrical equipment - Dosimetric instruments as used in brachytherapy - Part 1: Instruments based on well-type ionization chambers

5.6 一般的名称「粒子線治療装置」の類別と定義

名称等: 粒子線治療装置 別表 1-883, クラスⅢ, コード 70603010, GHTF ルール : 9-①⁸

⁸薬食発0510第8号(平成25年5月10日)

高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器に係るクラス分類ルールについて

(中略)

III. 能動型機器に関する追加ルール

9. エネルギーを投与または交換するように意図したすべての能動型治療機器は、クラスⅡである。

9-①

例外：人体へ、あるいは人体からエネルギーを投与または交換するような特性を備えた際、エネルギーの性質、密度および使用部位によっては、潜在的に危険な場合はクラスⅢである。

保守等：特定保守：該当，設置管理：該当，修理区分：G1, QMS：該当

類別：器 09 医療用エックス線装置及び医療用エックス線装置用エックス線管

中分類：治療用粒子加速装置

製品群：

別表第 2 放射線治療又は温熱治療の用に供する医療機器第 1 号イ(電離放射線利用能動)

別表第 2 放射線治療又は温熱治療の用に供する医療機器第 1 号ロ(電離放射線利用能動)

別表第 2 放射線治療又は温熱治療の用に供する医療機器第 1 号ハ(電離放射線利用能動)

別表第 2 放射線治療又は温熱治療の用に供する医療機器第 1 号ニ(電離放射線利用能動)

定義：

「陽子、中性子、炭素イオン等の粒子からなる高エネルギービームを生成し、この粒子ビームを照射することで治療線量を患部へ付与する装置をいう。主にがん治療に使用する。粒子を高エネルギーに加速する加速器と、その出力となるビームを成形して患者へ照射する照射ノズルと、患部を高精度に位置決めする機器からなる。一般に、イオン源、加速器、回転式又は固定式ガントリ、位置決め装置、可動式治療台、オペレータコンソール等を装備している。」

以上

この報告書は、平成 29 年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成 29 年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)
ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <http://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市並木 1-2-1
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器開発ガイドライン事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : md-guidelines@aist.go.jp