

平成 30 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 30 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 31 年 3 月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

平成 30 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 光量子工学研究センター 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	京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター 粒子線医学物理学研究分野 准教授
鈴木 実	京都大学複合原子力科学研究所 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	京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター 粒子線医学物理学研究分野 准教授
谷崎 直昭	住友重機械工業株式会社 産業機器事業部 主席技師
中井 啓	筑波大学医学医療系 臨床医学域 放射線腫瘍科 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 原子力事業部 技術統括 参事
藤井 亮	株式会社 CICS 取締役
増永 慎一郎	京都大学複合原子力科学研究所 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 31 年 2 月 15 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（手引き）原案の策定.....	1
2. 検討事項.....	3
2.1 用語の統一.....	3
2.2 開発の経緯と装置構成.....	5
2.3 開発における留意事項.....	7
2.4 今後望まれる技術開発.....	19
3. WG 検討過程.....	21
3.1 H30 の開発 WG 活動内容.....	21
3.2 第 1 回開発 WG 委員会 概要.....	22
4. 検討結果と今後の展望.....	28
5. 参考文献・参考資料.....	58
5.1 学会からの指摘事項.....	58
5.2 H30 年度 BNCT 開発 WG のまとめ.....	73
5.3 関連する参考文献.....	75
5.4 関連する規格および通知.....	76

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「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標（案）-暫定版-」（平成 29 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）審査 WG 報告書）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（手引き）原案の策定

これまで臨床実績を積んできた原子炉型 BNCT では薬事申請が困難であることから、加速器型 BNCT 装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠となる論文、通知および規格等を整理し、BNCT 開発ガイドライン（手引き）原案を作成した（H30.8.9）。また、本事業のカウンターパートである国立衛研側の取りまとめている評価指標（案）項目と、医療機器の基本要件適合性に沿って抽出した論点を対応付けて整理し、委員専門家の意見およびコメントを集約した後に、開発ガイドライン WG としてのガイドライン原案を作成した（H30.9.28）。

しかしながら、中性子を医療用として使用する、ホウ素薬剤と併用するという、従来の放射線治療から外挿できない、新規な論点や評価手法を含む医療技術であることから、WG

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>

委員以外の専門家の意見およびコメントを求めべく、装置開発に関連する関連する 3 学会（日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会）に査読を依頼した（H30.10.11）。その結果、用語統一や記載整備等の軽微な変更にとどまらず、開発ガイドライン構成全体の見直しや専門家の判断を要する論点が指摘されたため、平成 31 年 2 月 15 日に第 1 回の開発ガイドライン WG 委員会を開催し、事務局が準備した修正案に対して、文章全体にわたって討議し、概ね了承を得た。その後、当該委員会での指摘事項を反映させた最終版を作成し、WG 委員の承諾を得て、最終版を完成させた（H31.3.20）。

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、厚生労働省側の評価指標（案）に対応づけながら、要求事項の検証方法を示す内容とした。既存の放射線治療との差分から生じる開発および薬事上の論点に対する専門家意見を精査し、装置開発に関連する以下の 7 項目に関して評価指標（案）との対応付けを行った。（表 1）。H29 年度に議論した 8 項目目の臨床プロトコルに関しては、薬剤投与方法などが装置開発と直接の関連がないことから、開発ガイドラインから除外した。

表 1 開発ガイドラインの評価項目と評価指標（案）の対応

No.	BNCT 開発 WG の論点	対応する評価指標（案）
1	BNCT 開発の論点	対応する評価指標（案）*
2	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
3	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えい放射線による被ばくに対する安全性
4	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）
5	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えい放射線による被ばくに対する安全性
6	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 中性子ビームおよ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

7	in vitro 試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
---	---------------------------	-----------------------------

2. 検討事項

2.1 用語の統一

(1) 略語表

議論を進めなるなかで、用語に対する概念の食い違い等が見られたため、主な略語や専門用語に関して略語表を作成し、専門家のチェックを受けた（表2）。

表2 略語表

略語	用語	備考
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BPA	L-4-Boronophenylalanine	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
BSH	Disodium <i>ortho</i> -mercaptoundecahydrododecaborate	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
CBE	Compound Biological Effectiveness	ホウ素化合物生物学的効果比
DTL	Drift Tube Linac	ドリフトチューブリニアック
¹⁸ F-BPA	[¹⁸ F]-L-4-Borono-2-fluorophenylalanine	フルオロボロノフェニルアラニン、FBPA ともいう
GEANT4	GEometry ANd Tracking 4	モンテカルロ計算コードの一つ
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ発光分光分析
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ質量分析
KERMA	kinetic energy released in matter	カーマ
MCNP*	A General Monte Carlo N-Particle Transport Code	中性子、光子、電子またはそれらを組み合わせた粒子輸送計算のためのモンテカルロコードの一つ
MCNPX*	Monte Carlo N-Particle Transport Code System for Multiparticle and High Energy Applications	中性子、陽子、150MeV までの核反応ライブラリを備えた上記 MCNP の拡張版
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影

PGA	Prompt Gamma-ray Analysis	即発 γ 線分析
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport Code System	モンテカルロ計算コードの一つ
PPM	Parts Per Million	百万分の 1 (0.0001%)。SI 単位系でのホウ素濃度は $\mu\text{g/mL}$ 等で記載
QA/QC	Quality Assurance / Quality Control	品質保証、品質管理
RFQ	Radio Frequency Quadrupole	高周波 4 重極型
RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単一光子放射断層撮影
TCD50 アッセイ	Tumor Control 50 アッセイ	TCD50 (50%腫瘍制御線量) 測定
T/B 比**	Tumor / Blood Ratio	腫瘍と血液中の薬剤濃度比
T/N 比**	Tumor / Normal Tissue Ratio	腫瘍と正常組織の薬剤集積比
N/B 比**	Normal Tissue / Blood Ratio	正常組織／血中の薬剤濃度比

*MCNP と MCNPX は、現在 MCNP6 として統合されている。

**ここではホウ素薬剤の濃度（集積）比を示す。

(2) 専門用語と評価指標（案）記載名との統一

加速器と標的材を組み合わせて中性子を発生させる加速器ベースの中性子照射装置を、評価指標（案）と整合性をとり、「BNCT 用加速器型中性子照射装置」または「BNCT 用加速器型中性子照射装置システム」と表現した。また、治療計画で決定される線量を「処方線量」、実際に照射された線量を「投与線量」と定義した。治療計画や線量評価で重要となる CBE (Compound Biological Effectiveness : ホウ素化合物生物学的効果比)、RBE (Relative Biological Effectiveness : 生物学的効果比)、T/B 比 (Tumor / Blood Ratio : 腫瘍と血液中の薬剤濃度比)、T/N 比 (Tumor / Normal Tissue Ratio : 腫瘍と正常組織の薬剤集積比)、N/B 比 (Normal Tissue / Blood Ratio : 正常組織／血中の薬剤濃度比) 等の専門用語についても、全体を通して統一した。

2.2 開発の経緯と装置構成

(1) 開発の経緯

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（現 京都大学複合原子力科学研究所）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（定義は IAEA-TECDOC-1223 参照）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進展があった。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。しかし原子炉型の治療では、治療装置としての原子炉を薬事申請することができないため、臨床研究から進展できないという困難さがあった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となったため、2019 年現在、原子炉ベースの BNCT 施設は、国内では KUR のみとなっている。

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、原子炉型の治療では、原子炉自体の薬事承認申請ができないため、医療機器として普及させることが困難であった。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型 BNCT が現実的となってきた。この BNCT 用加速器型中性子照射装置は、

- 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
- ② 中性子発生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および薬事承認申請の段階にステップアップすることが可能
- ③ 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できる
- ④ 日本の BNCT 研究が世界をけん引していることから、BNCT 技術および装置を国外にも輸出可能（アウトバウンド）

などのメリットが期待でき、日本の医療産業の発展に大きく貢献するものとなる。また、1 回照射で治療が完結する利点を活かし、国外のがん患者を日本の BNCT 施設に招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。

(2) BNCT 用加速器型中性子照射装置の構成

現在、国内外で加速器を用いた新しい 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～30MeV 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二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、および、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°C）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“2.5MeV 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 2mA 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 3 は、2018 年 11 月時点の国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（核融合反応は除く）を示す。

表 3 国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（2018 年 11 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	非臨床試験終了
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
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
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.

*18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT-18、2018/11/06 台北)より追記

2.3 開発における留意事項

(1) 粒子線治療装置との違い

BNCT では、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、従来の放射線治療ほどの厳密な外部照射位置精度が求められていない。しかし、1 回照射であっても長時間の照射が必要となるため、患者の治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要となる。中性子も粒子線の一種であることから、粒子線治療装置と BNCT の治療法や装置の特性を比較したものを表 4 に示す。有効性、安全性が評価済みの粒子線治療装置との差分から BNCT 固有の論点が生じ、この論点から評価指標と開発ガイドラインの評価項目が抽出され、これらに対する専門家の見解が開発の指針を与える。

表 4 粒子線治療と BNCT の主な違い

評価項目	粒子線治療	BNCT
照射回数、治療時間	1 回数分で、複数回照射する	30 分から 1 時間の照射だが、基本 1 回で済む
患者位置	照射口から数十センチ	患部を照射口に可能な限り近づける
投与線量の変動要因	ビーム位置精度、患者の動き（治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される）	ビーム強度、患者の動き、腫瘍内のホウ素濃度（粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい）
治療ビーム特性の変動要因	加速器および照射機器	加速器および照射機器、中性子発生標的材、減速材構成
照射放射線の種類と中性子の評価	荷電粒子で単一または可変のエネルギー。中性子は二次的な放射線として影響評価する	熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子および γ 線。中性子の医療における影響を評価する
薬剤投与	必須ではない	ホウ素薬剤を投与する
治療計画システム	単体で薬事承認済みのもの	薬事申請準備中

	のが有る	
設備の放射化対策	加速器および照射機器	建物の残留放射能の管理（ γ 線管理）が必要

(2) 開発および評価の論点

表 4 に示す各項目について、さらに具体的な評価ポイントを質問形式で設定し、これに対する開発 WG の専門家の考えを示した。

(2-1) 投与線量および線量変動

処方線量をどのように決定するか？¹

- 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、現状の 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を規定している。加えて照射回数が 1-2 回であるので、放射線治療の中でも、ガンマナイフなどと同様の注意が必要となる。また、BNCT 用加速器型中性子発生装置には、患者ごとに異なる処方線量に対応可能な照射時間や線量率の制御機能を持つことが求められる。
- 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照射中に正確に測定する方法は確立されていないため、現状では照射前の血中ホウ素濃度とあらかじめ決定した T/B 比から腫瘍内ホウ素濃度を推定する。ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞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。

投与線量を評価することは必要か？

- 1) BNCT では、事後評価は行わない。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な判断材料である。評価方法としては、放射化箔設置により患部表面の放射線（熱中性子、 γ 線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。

投与線量の変動要因は何か？

- 1) BNCT の投与線量変動幅は、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の変動によって変化する。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。

¹ 投与線量：実際に照射された線量（ホウ素線量を含む）。処方線量：治療計画に基づき処方される線量。

投与線量変動を抑制するために、どのような方法が考えられるか？

- 1) 中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法として以下の方法が考えられる。
 - ・ 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）。
 - ・ 治療計画と患者位置合わせ時のずれを補正する。
照射中の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を図る。

なお、今後の機器および薬剤開発次第では、投与線量をダイナミックに制御することが最適な転帰につながる新しい治療方法が提案される可能性もあり得る。

(2-2) 中性子発生モニタリング

標的材が原因の異常停止は起こり得るか？

- 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（モニタ装置、非常停止設備等）が望ましい。
- 3) 非臨床試験あるいは設計計算によ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。

中性子発生源の異常を直接モニタできない場合は、間接的に何をモニタすればよいか？

- 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モニタすることが最も望ましいが、現状、その技術は十分確立していない。中性子発生源異常の間接的なモニタ方法として、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。
- 2) 治療室内に設置された中性子および γ 線エリアモニタでも、中性子強度の大まかな変化は検知できるので、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の変動幅を事前に把握しておくことが望ましい。

間接的にモニタするパラメータと中性子出力は関連しているか？

- 1) 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、中性子発生源の異常を間接的に検知するには、非臨床試験においてこれらのパラメータと中性子出力の関連を調べておくことが望ましい。
- 2) 標的材が健全という前提のもとでは、ビーム電流と中性子出力の相関は一般的に高い。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高い相関がある。

ただし、即発 γ 線スペクトル測定では、蓄積時間の分だけ、発生イベントとのタイムラグが生じるため、その時間差を事前に把握しておくことが望ましい。

標的材の異常発生から中性子出力変化を検出するまでの時間はどの程度か？

- 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モニタ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。
- 2) 異常発生時には、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が想定される。標的材損傷が起きると、冷却水温度が短時間で上昇するなどの事象が発生し得る。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場合があることにも留意する。
- 3) 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、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、熔融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。

(2-3) 照射野外の被ばく

BNCTにおいて治療による照射野（病巣および周辺臓器）への線量（計画線量）付与以外の被ばく線量の原因としては、以下の漏えい放射線と残留放射線の2つが想定される。

漏えい放射線には、

- 1) ビーム口外の装置から漏えいする中性子線や γ 線、および、これらの放射線が照射室の壁等で散乱して再び患者に入射する散乱線
- 2) ビーム口と患者との間の隙間からすり抜ける治療ビームによって照射野外の部位に照射される放射線

の2種類が考えられる（以下、漏えい放射線と呼ぶ）。2)には、直接患者には照射されず、ビーム口の隙間から漏出した治療ビームが照射室内で散乱して患者に付与される放射線も含む。残留放射線は、照射中に装置が発生した中性子によって、装置を構成する部材が放射化して発生する γ 線などの放射線であり、構成部材によって短寿命核種と長寿命核種の両方が発生する。長寿命核種による残留放射線は長期間装置を使用することで蓄積していく可能性があり、治療直後だけでなく、定常的なバックグラウンドの線量として影響する可能性がある。

これらを踏まえて、これらの放射線による被ばくの低減について以下に示す。

ビーム口外からの漏えい放射線、残留放射線に対してどう対処すべきか？

- 1) BNCT用中性子照射装置は大強度の中性子を発生させる必要がある。しかし、中性子は指向性が低くコリメートすることが難しいため、ビーム口外から漏出する中性子をゼロにすることは難しい。この漏えい放射線による患者への付与線量は、照射野内の病

巣部への線量（計画線量）よりかなり低いものの、患者の被ばく要因として考慮する必要がある。

- 2) 漏えい放射線による患者への付与線量は、患者の照射体位、照射方向、装置および建屋の構造などによって変化するため、装置ごとの評価が必要となる。この漏えい放射線による付与線量データも考慮に入れて治療計画を立てることが望ましい。
- 3) 照射装置からの大強度の中性子による構成部材の放射化を避けることはできない。しかし、特にビーム口付近は患者に近接する部分であり、かなりの量の中性子束になるため、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい。

全身被ばくも考慮に入れて治療計画をたてる必要性があるか？

- 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では治療計画時の評価範囲を広く設定することで、漏えい放射線による線量付与を治療計画の一部として評価することは可能である。
- 2) ビーム口外の漏えい放射線による全身被ばくの線量評価は、モンテカルロ計算に基づく治療計画の計算負荷が過大になるため、現状実施されていないものの、コミッションング時に人体模擬ファントムを用いた実測もしくは計算によって、事前に一般的な線量を把握することが推奨される。

設備からの残留放射線も考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？

- 1) BNCTでは、治療するたびに装置が放射化され、残留放射線が発生する。また、長寿命核種による残留放射線は、定常的に存在するようになり、治療開始前から患者および医療従事者に影響を及ぼす可能性がある。しかし、残留放射線による線量率は、治療線量率よりもかなり低いため、現状、患者の治療計画では考慮されていない。施設の空間線量評価は、医療従事者の被ばく管理として必要となる。

治療ビーム以外の被ばくをどのように低減すべきか？

- 1) 漏えい放射線による被ばくの低減： 治療ビームの照射野以外への被ばくの低減については、可能な限りビーム口と患者との間の隙間ができないような工夫が必要であり、研究段階ではあるが、患者位置合わせ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。この追加の遮蔽材も含めた治療計画を実施できることが望ましい。
- 2) ビーム口外の装置壁面から漏出する漏えい放射線の低減： 装置がより大出力化でき、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えい放射線は低減できる可能性がある。また、照射室サイズを十

分大きくとることや、治療室の設計によって低減できる可能性がある。

- 3) 残留放射線の低減： 残留放射線を低減するためには、装置を構成する部材に長寿命核種の生成断面積が小さい材料を使用することが望ましい。また、発生する中性子のエネルギーによっても放射化反応の断面積が異なるため、これらを踏まえた装置設計が必要である。なお、装置の放射化による残留放射線の線量率は、治療ビームによる線量率に比べると十分に低い。したがって残留放射線による被ばくは照射室内での作業を行う医療従事者に対する考慮が主となる。
- 4) 大強度中性子発生技術の高度化による総合的な被ばく線量の低減： 将来的には、中性子発生技術の高度化により、標的材から発生する中性子強度をより増強できれば、現状よりも大型のモデレータ、遮蔽体および厚めの 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 線混入率を低減できる。これにより漏えい放射線と残留放射線による被ばくを抑えられる可能性がある。また、中性子の高強度化によってビーム口外の遮蔽体もより厚くすることが可能となり、漏えい放射線も低減できる。

粒子線治療装置のレベルまで照射野外線量を低下させることは可能か？

- 1) 中性子発生効率の低い現状の加速器型中性子源では十分な遮蔽を設置できないため、ビーム口外の漏えい放射線による線量を X 線や粒子線治療装置のレベル (JIS T0601-2-64) に低減することができない。そのため、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漏えい線量を評価しておく必要がある。

(2-4) 中性子特性に対する規定

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？

- 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。
- 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、ビーム輸送経路に設置されたマグネットの励磁電流、スリット電流計等でモニタすることができる。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。
- 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。

同じ特性の荷電粒子が入射した時の、中性子発生源の再現性はどの程度か？

- 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、個別の装置ごとの評価が必要となる。

- 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。
- 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、標的材の状態を直接または間接的にモニタする必要がある。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モニタがある。

治療に求められる中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率等の特性を規定することは可能か？

- 1) 治療で求められる中性子特性は、処方線量を決定する治療計画に依存し、かつ処方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、それを現状の技術で調整することはできない。
- 2) 一方で、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。
- 3) 治療装置の中性子特性に規定値を設けなくても、中性子特性のモニタと評価は必要となる。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、1日稼働した場合の電流値およびエネルギーの平均値と変動値など、荷電粒子モニタリング値、運転実績評価値等を提示する方法が考えられる。
- 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(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 Depth(正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ)、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)等で規定する方法も考えられる。
- 5) 中性子特性は、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, MCNPX, GEANT4等)で評価することができる。

(2-5) 治療計画システム

BNCTの線量計算はどのように行われるか？

- 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、 γ 線線量率と比較して計算結果を検証する。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ことが望ましい。

治療線量評価に用いる等価線量を求めるには、まず、モンテカルロ計算によって中性子束、および、光子束を算出し、これらに各元素の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。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。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。

次に、算出した各吸収線量にRBE値を掛けて生物学的等価線量（以下、等価線量）を求める。ホウ素線量の等価線量は、血中ホウ素濃度と各正常組織で規定されているCBE値を掛け合わせて求める。RBE値は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in vitro試験等で評価する。熱中性子、 γ 線に対しては、施設によらずほぼ共通したRBE値が使用される。CBE値は、ホウ素薬剤（例：BPA）、腫瘍／正常組織、反応のエンドポイントが同じであれば同一のCBE値が使用される。

線量計算にはどのような入力データが使われるか？

- 1) モンテカルロ計算コードとしては、PHITS、MCNP、MCNPX、GEANT4等がある。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、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、適切なT/N比またはホウ素濃度を用いて腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で再評価を行う。
- 4) ^{18}F -BPA-PET検査の有効性が示された場合、腫瘍部位のホウ素濃度に本検査のパラメータを利用することも想定される。

線量計算結果に影響を与える要因は何か？

- 1) 中性子、 γ 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、再現性の高い物理線量計算が可能である。た

だし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、治療当日の血中ホウ素濃度での補正が必要となる。

腫瘍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、および、正常組織、皮膚、腫瘍などの各部位に集積するホウ素濃度の予測値を用いて線量計算を行う。血中濃度としては 25ppm 等の値を仮定して評価することが一般的である。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で用いられた値や文献値を用いることが多い。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質量分析または即発 γ 線分析法などで求め、治療計画時の仮定値（25ppm 等の値）と置き換えて各部位の線量を再評価する。

使用する CBE 値および RBE 値にコンセンサスはあるか？

- 1) これまでの原子炉型 BNCT においては、治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。何故なら、高速中性子については、中性子発生装置によってエネルギーのスペクトルが異なるので、RBE 値に差が生まれるからである。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 γ 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。また、加速器型の BNCT では、中性子スペクトルが変わるので、原子炉型 BNCT での RBE 値をそのまま使用することはできない。
- 2) CBE 値については、同じ化合物、同じ臓器であれば、装置に関係なく同じ値を使うべきである。しかし、臓器によっては CBE 値が N/B 比によって支配されるものもあり、将来は固定した値ではなく N/B 比の変動を勘案した値を使うことが望ましい。また、加速器型の BNCT では、装置ごとにスペクトルと大きく異なる可能性があるので、RBE 値（特に高速中性子）については、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 γ 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 値を使うべきである。しかし、処方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。
- 3) 現在、臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例を、出典とともに以下の表 5 に示す。

表 5 臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例[4][5]

中性子のRBEとBPAおよびBSHの諸組織に対するCBE値

Radiation	Tumor	Brain	Skin	Mucosa	Lung	Liver
Thermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Epithermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$						
BPA	3.8	$0.32+N/B \times 1.65$	2.5 (0.73)	4.9	$0.32+N/B \times 1.80$	4.3 (不明)
BSH	2.5	0.4	0.8 (0.86)	0.3		0.9 (不明)
γ -ray	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(・・) : CBE factors for late response

The formulas and values for the brain and lung were published in JRR57(S1), i83-i89, 2016

* 中性子エネルギーの範囲に関しては、IAEA-TECDOC-1223 “Current status of neutron capture therapy” (May 2001)を参照。

治療中の体位変化によって投与線量はどの程度変動するか？

- 1) 治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは、並行ビームではないので、距離による減衰が大きい。基本的には体位変化が起きない位置合わせを考慮すべきだが、約 1 時間の治療中に変化しうる。特に、ビーム口から腫瘍までの距離が変わるような患者の動きは、中性子の強度変化が大きくなりやすいので、出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである

体位変動による投与線量変化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モニタする技術が確立しておらず、モンテカルロ計算も数十分かかるので、治療中に線量補正していない。事前に、治療中の取り得る体位を考慮に入れて線量計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する技術が開発されれば、線量補正は可能になるかもしれない。

(2-6) in vitro 試験

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

- 1) 原子炉型 BNCT と加速器型 BNCT では、中性子特性、 γ 線混入率等が異なるので、生物

影響の外挿はできない。構成する各放射線成分の生物学的効果を個別に評価できれば、外挿も可能となるかも知れないが、構成する各放射線成分の生物効果を個別に評価した報告は多くない[6]-[8]。ただ、中性子に随伴あるいは二次的に発生する γ 線と中性子の生物効果における相互作用をも考えると、単純にして強引な効果の弁別は誤った結論を誘導する危険もあり、成分毎の効果評価の意義付けは見解の分かれるところでもある。方や多くの場合に線量の大半を占めるホウ素線量を等価線量に変換するに必要な CBE 値は、熱中性子とホウ素原子核の反応に由来するので、中性子ビームの試験結果から加速器中性子ビームの試験結果を外挿することには問題はない。ただ、CBE なる概念は *in vitro* の培養細胞実験で生まれたものではなく、正常組織に対する有害事象、とくに晩期有害事象の発生をできる限り抑えるために、正常組織に対する *in vivo* 試験の結果をホウ素線量と関係付けるために考案されたものである。

中性子特性の違いが *in vitro* / *in vivo* 試験にどのような影響を与えるか？

- 1) 中性子スペクトル： 熱、熱外、高速の各中性子線、 γ 線の RBE 値が異なるので、各放射線の混合比率によって殺細胞効果は変化する。
- 2) γ 線混入率： γ 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。上記と同じ理由で、殺細胞効果も変化し、細胞生存率、抗腫瘍効果も変化する。
- 3) 線量率： 低 LET 放射線である γ 線は線量率低下に伴い、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殺細胞効果の線量率依存性は小さいとされる。

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となる。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。
 - ・ 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）
 - ・ 細胞内ホウ素薬剤局在評価
 - ・ 細胞のホウ素薬剤感受性試験
 - ・ ホウ素薬剤投与法の検証試験
 - ・ ホウ素薬剤の細胞毒性試験
 - ・ 照射野外線量（漏えい線量）の検出試験
（＝細胞小核発現率（遺伝毒性試験の 1 つ））

細胞実験、動物実験設備と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

BNCTの抗腫瘍効果は、in vitro 試験でどのように検証されるか？

- 1) コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が10%に低下する線量や D_0 値の γ 線照射との比較）、Initial response としての染色体異常の出現頻度 X線・ γ 線とのがん細胞生存率などが考えられる。
- 2) 国内で臨床目的の加速器 BNCT 施設は稼働しているが、その為の基礎データは治験のための非臨床試験として行われたという事情もあって公表されていない。こうした事情の束縛を受けないもののみが、国内外で公表されているが、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[9]-[11]。海外に関しては、装置構成は本邦のものとは異なるが、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。一方で、原子炉型 BNCT をベースとした論文は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、生物学的効果の基礎実験や実験手法は、X線の効果検証と異なるところはないのでそれらを参照することができる。

(2-7) in vivo 試験

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

- 1) 原子炉由来の中性子特性（中性子スペクトル、 γ 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、生物学的効果の単純な外挿はできない。しかし、等価ホウ素線量による in vivo 試験結果は原子炉型 BNCT で蓄積されたものを使い得る。

BNCT に特有の in vivo 試験方法や評価項目はあるか？

- 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が、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。
- 2) in vivo 試験では、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におけるホウ素濃度のホウ素薬剤による違いを検証できる。

BNCT の抗腫瘍効果は、in vivo 試験でどのように検証されるか？

- 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 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、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を調べるものであって、最終の腫瘍制御効果を確認するものではない。ただ、TCD50 アッセイは、腫瘍制御効果に代用可能ともされる。

- 2) 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、原子炉型 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、抗腫瘍効果の解釈には、腫瘍内のホウ素薬剤分布の不均一や腫瘍細胞の形態学的特徴を考慮にいれた分析が必要である[12]。
- 3) 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、原子炉型 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ため、ビーム特性の違いを認識する上で参照可能である[13]。

2.4 今後望まれる技術開発

現在の加速器型 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、以下に示す。

1) リアルタイムホウ素濃度モニタ

照射中のホウ素濃度をリアルタイム計測できる技術が望まれている。これまで、原子炉型 BNCT では、照射前に採血した血液サンプル中のホウ素濃度を測定し、この結果に基づいて照射中のホウ素濃度を推定していた。この血液サンプル中のホウ素濃度を測定する方法としては、質量分析やオージェ電子で測定する ICP-MS または ICP-AES と、478keV の即発 γ 線を使う PGA 法が使用されていた。加速器型 BNCT では、設備の整備性の観点から、主に ICP-MS もしくは ICP-AES による測定が行われる。

これに対し、PG-SPECT 法は、治療（照射）中の生体中（主に病巣内）のホウ素と中性子との反応で発生する 478keV の即発 γ 線を 1~2m 離れた場所で検出することで、リアルタイムで病巣周辺のホウ素の濃度分布および経時変化を測定することができる。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、高強度の中性子場（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）での動作保証、および、対消滅によって放出される 511keV の γ 線との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

現状、荷電粒子の電流値から、中性子束を推定している。中性子束を直接測定する中性子モニタ（特に熱外中性子を高精度に測定できるモニタ）、混入する γ 線と中性子線が弁別可能なモニタなどの開発が求められる。さらに、装置のビーム口外からの漏えい放射線、および、装置の放射化による残留 γ 線を高精度に測定する計測技術も望まれる。患者に照射される放射線のモニタには、中性子場を乱さず、極端に劣化せず、高い中性子束（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）への対応が求められる。

3) 照射中の患者姿勢・位置モニタ

BNCTでは治療時間が長く、患者の負担も大きいため、照射位置が初期セッティングから動く可能性がある。照射中の患者の位置変動、姿勢変化モニタリングでは、耐放射線性、高強度の中性子場での動作保証が求められるので、従来のX線治療用モニタ、粒子線治療用モニタが使えない。照射中の患者の位置変動、姿勢変化をモニタリングするとともに、リアルタイムに照射条件を担保できる制御技術などの開発が期待されている。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、照射制御技術の開発が求められる。

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

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³Heをポリエチレン付きの容器など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および γ 線生成断面積の高精度化が望ましい。また、用いる断面積ライブラリも可能な限り施設毎で共通化、統一化することが望ましい。

7) 遮蔽材

患者と照射口とのすき間からのすり抜け放射線を低減するため、この隙間を埋められるようなBNCT用マルチリーフ照射技術や、遮蔽手法、遮蔽材などの開発が望まれる。

8) 標的材のリアルタイムモニタリング

標的材の冷却水温度モニタ、荷電粒子ビーム輸送系の真空度モニタなど（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。しかし、照射中の標的材状態をリアルタイムで的確にモニタする技術を確立することで、より高精度の治療が可能となる。

9) 体位変動を取り入れた線量計画

治療中の体位変動のモニタ・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れる。

10) 治療計画装置

全身被ばく線量評価が可能な装置、技術、手法。

11) 加速器型中性子発生技術の高度化

ビーム口外からの漏えい放射線を低減するための遮蔽材の開発や、ビーム強度を増強するための中性子発生技術の高度化が望まれる。中性子ビーム強度を上げることで、遮蔽体の厚みを厚く設計できるため、漏えい放射線が低減するとともに、治療時間の短縮にもつながる。

12) 投与線量の評価手法開発

治療計画での処方線量と治療後の投与線量を評価する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 H30 の開発 WG 活動内容

・ H30 年 8 月 9 日

これまで臨床実績を積んできた原子炉型 BNCT では薬事申請が困難であることから、加速器型 BNCT 装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠となる論文、通知および規格等を整理し、事務局にて BNCT 開発ガイドライン（手引き）原案を作成した。

・ H30 年 9 月 28 日

本事業のカウンターパートである国立衛研側の取りまとめている評価指標 WG に出席し（合計 3 回）、評価指標（案）項目と、医療機器の基本要件適合性に沿って抽出した論点を対応付けて整理し、委員専門家の意見およびコメントを集約した後に、開発ガイドライン WG としてのガイドライン原案を作成した。

・ H30 年 10 月 19 日

しかしながら、中性子を医療用として使用する、ホウ素薬剤と併用するという、従来の放射線治療から外挿できない、新規な論点や評価手法を含む医療技術であることから、WG 委員以外の専門家の意見およびコメントを求めべく、装置開発に関連する関連する 3 学会（日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会）に査読を依頼した。

・ H31 年 1 月 14 日

日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会からの査読結果を回収した。用語統一や記載整備等の軽微な変更にとどまらず、開発ガイドライン構成全体の見直しや専門家の判断を要する論点が指摘されたため、開発ガイドライン WG 委員会を開催す

ることとし、熊田委員長と事務局で修正案を作成して討議資料とした。

・ H31 年 2 月 15 日

第 1 回開発ガイドライン WG 委員会を開催した（討議内容は 3.2 に記載の通り）。

・ H31 年 3 月 20 日

第 1 回の開発ガイドライン WG 委員会を開催し、事務局が準備した修正案に対して、文章全体にわたって討議し、概ね了承を得た。その後、当該委員会での指摘事項を反映させた最終版を作成し、WG 委員の承諾を得て、最終版を完成させた（H31.3.20）。

3.2 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1)開催日時： 2019 年 2 月 15 日(金) 14:00～17:00

(2)開催場所： オフィス東京 4 階 L 会議室

〒104-0031 東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋ビル

(3)出席者

委員： 熊田博明（座長）、片岡昌治、櫻井良憲、鈴木実、田中浩基、
谷崎直昭、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、
米内俊祐

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 浅沼直樹、栗原宏之

国立医薬品食品衛生研究所： 齋島由二、野村祐介、森下裕貴

医薬品医療機器総合機構： 今川邦樹

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】 H30-第 1 回 BNCT 開発 WG

資料 2： H30 委員名簿（BNCT）一覧

資料 3： BNCT 開発ガイドライン（案）最新_190209

資料 4： 3 学会コメント集

資料 5： BNCT 評価指標案更新版_20181219

参考資料 1： CBE 論文 1

参考資料 2： CBE 論文 2

(5) 議事録

略語表「N/B」について

（熊田）「N/B 比」に変更要。

略語表「MCNP」および「MCNPX」について

(米内) 現在は統合され、「MCNP6」となっている。「MCNP」として、注意書きで対応が良いのでは。

(熊田) 「MCNP6」が手に入らず「MCNPX」を使用している場合もあるが、現状は「MCNP」と「MCNPX」は統合されている。

(三澤) 「MCNP」と「MCNPX」が統合されたならば、「注」でMCNP6を記載する。

略語表「T/B比」、「T/N比」、「N/B比」について

(中井) 言葉そのものには「ホウ素」という意味は含まれないため、「ここではホウ素の比を示す」等の記載が必要。用語で備考というのは表書きなので、この用語に対してはホウ素ということにはならないということを明記しておくべきと思う。

(三澤) 備考欄に「ここではホウ素の濃度を示す」という注意書きで対応する。

略語表追記事項について

(中井) 「SI単位系」を追記すべきと思う。

(櫻井) 「ppm」も追記すべきと思う。

(三澤) 双方追記とする。SI単位系はホウ素重量に対して $\mu\text{g}/\text{mL}$ 等での濃度記載。

「薬事申請」「薬機申請」について

(鎮西) H26年に薬事法が薬機法に改正されたが、未だ「薬事申請」は聞くが、「薬機申請」は聞かない。「薬事申請」も「薬機申請」も正式な言い方ではない。ここは「製造販売承認申請」ではどうか。

(平田) 「医療機器製造販売承認申請」という言葉も使用されているので、略称を使用するのであれば、「以下〇〇とする」と記載したらどうか。

(三澤) 「薬事申請」「薬機申請」については、「製造販売承認申請」という言葉を使用する方向で検討し、正式名称記載後、略称を使用するのであれば、「以下〇〇とする」で対応することも念頭におき事務局にて調整とする。

「特長」「特徴」について

(三澤) 利点という意味で「特長」とする。異論がなければこのままで進める。

「中性子」について

(三澤) 言葉に違和感がなければこのままで進める。

「表2 粒子線治療装置とBNCT治療装置の違い」について

(櫻井)「リスクマネジメント」の「高強度中性子」の部分について、「高強度」は意味・程度ともにあいまいであるため、不要と思う。単に「中性子を医療に用いる場合」のみで良いのではないか。

(三澤)「リスクマネジメント」の「高強度中性子」において、「高強度」は削除とする。

(片岡)「リスクマネジメント」というタイトルであると、本来はリスク管理を意味するのでは。

(三澤)「リスクマネジメント」という言葉を別の言葉(中性子の利用、利用法、等)に置き換える方向で検討とする。ここは、中性子に限定し、標的材の健全性というのは省略する形にする。

(中井)「患者の負担」というタイトルにも違和感がある。患者の負担は、治療期間や日数だけではない。

(谷崎)「患者の負担」と「照射回数、治療時間」は内容が重複しているのではと思う。

(三澤)「患者の負担」は削除し、「照射回数、治療時間」の項目に内容を入れ込む方向で検討とする。

(谷崎)「薬剤投与」の部分で、「粒子線治療装置では投与しない」とあるが、化学放射療法では投与する場合もある。投与が必須かどうかという意味合いにすべきと思う。

(三澤)「薬剤投与」の部分は、粒子線治療装置では「必須ではない」とする。

(林崎)表2のタイトルで「BNCT治療装置」とあるが、表の項目では「BNCT」となっており、タイトルと表の項目が一致していない。

(中井)表の中身は「装置」に限っていない。

(熊田)「装置」を削除し、「粒子線治療」とした方が良いと思う。

(三澤)評価指標との兼ね合いも考慮し、表のタイトル、項目タイトル双方を、「粒子線治療」および「BNCT」で統一する。

(熊田)表2のタイトルについて、「～違い」よりも「～主な違い」の方が良いと思う「治療の違い」だと広がりすぎてこれだけでは済まなくなる。

(三澤)表2のタイトルについては「粒子線治療とBNCTの主な違い」とする。

(米内)「リスクマネジメント」の項目で、「粒子線治療」で「中性子の二次放射線としての影響評価」とあるが、もっと直接的に書く方が良いと思う。

(三澤)粒子線治療では中性子を治療には使用しないという意味であるが、分かりにくいため、直接的な文章を検討する。

「3.2 加速器型 BNCT 開発の現状」について

(林崎)大部分が別箇所と重複している。

(片岡)タイトルの「加速器型 BNCT」という名称は認知されていない。

(三澤)「装置の構成」と重複している部分は不要とする。「加速器型 BNCT」についての説明を最初に追記することを検討とする。

「表3 国内外で研究開発されている加速器型 BNCT 治療装置」について

(田中) 記載されているものに大きな変化があり、現状とはかなり異なる。再調査が必要と思う。

(鎮西) 状況は常に変化する。国内の情報は調査は容易。出版するに当たり、海外のものは「何月何日時点」と区切る必要がある。あるいは海外のもののみを掲載するか。変更が確認できているものについては断りを書くか。

(熊田) 外国のものは、いつの学会の情報であるかを注釈を入れるのはどうか。

(三澤) 今のところ、大阪、京都府立、沖縄、岡山、バーミンガムは削除。追記があれば、再度連絡を依頼。

「投与線量の変動要因と変動幅はどの程度か？」について

(中井) 「原子炉中性子源の場合の熱外中性子束の変動幅±5」記載について、加速器の話で原子炉の変動の話は不要ではと思う。

(櫻井) 記載不要に同意。

(三澤) 制御の方法や構造が異なるものがあるため、原子炉はあまり参考にならないのなら、「変動幅±5」については削除とする。

「3. 3. 3 照射野外の被ばく」について

(櫻井) すり抜け放射線、漏えい放射線、残留放射線、この中のすり抜け放射線について、これを「被ばく」と言ってよいのか。

(熊田) 「すり抜け放射線」という言葉は、壁から抜けるものやビーム口から入るものを明確に分類するために作った新しい言葉である。

(米内) 装置側からみると漏洩、散乱、残留の三つにしか対策ができない。それ以外は装置側から対応できる問題ではない。「すり抜け」という言葉がそぐわない。「漏洩放射線の中に2つの種類がある」という程度で残してはどうか。

(三澤) 「漏洩放射線には2種類ある」という形で記載とする。

「粒子線治療装置のレベルまで照射野外線量を低下させることは可能か？」について

(鎮西) 被ばくは当然不可避のため、被ばくをしても医学的メリットはあることを書きたい。

(米内) 「照射野外線量」を「漏えい線量」とすれば、メーカー側が評価せざるを得なくなる。必ず提示することになる。

(三澤) 末尾の「仮に、実測や～」以下は削除とする。

「3. 3. 5 治療計画システム」について

(鈴木)「ホウ素線量の等価線量は血中のホウ素濃度に各正常組織に規定されている CBE を掛け合わせて求める」というのが正しい。

(三澤) 上記のとおり修正。

「線量計算結果に影響を与える要因は何か？」について

(櫻井)「1)」について当日図るのは血液の濃度のみで、それを補正するため、そう記載した方が良いと思う。

(三澤)「当日の血中のホウ素濃度で補正する」と記載する。

「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？」について

(鈴木) タイトルについて「腫瘍内」ではなく「腫瘍と正常組織の～」でよいのではと思う。

(三澤) 上記のとおり修正。

(櫻井)「治療時の主要部ホウ素濃度に関しては、適切な『T/B 比』が正しい。

(三澤)「T/N 比」を「T/B 比」に修正。

(中村)「治療時の腫瘍部ホウ素濃度に関しては、適当な T/N 比またはホウ素濃度を使用する」とあるが、T/N 比は出せないため、削除すべきと思う。

(三澤) 上記、削除とする。

「表5 臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値」について

(櫻井) RBE、Epithermal が 3.0 と書いてあるが、加速器や装置によって変化する。京大炉の数値がすべてではない。表にも幅を持たせるべきでは。

(熊田) 論文掲載の表を引用しているので、表5のタイトルに「一例」と記載するのはどうか。

(三澤) 表5は「一例」ということで引用を付けることとする。

「APPENDIX 1」について

(中村) 装置開発者が原子炉ベースの治療の流れをみて、こうやるものだと思いき可能性を排除したい。

(鈴木) この手順が一般化されるべきものではないと但し書きを書いたとしても、一般の読者がこの手順を精査できるか懸念される。一方、治療の流れは、学会のガイドラインには載せる予定。

(中井) 現状は、臨床研究法に則り、審査をうけてから施行すべきなので、医療従事者でない読者が原子炉の手順をみて、簡単に実施できるという印象を与えることを危惧する。

(三澤) 現在の加速器型 BNCT と異なるため、削除する。

「H30 年度ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 開発 WG 委員」名簿について

(櫻井) 櫻井・田中、両名の分野名および部門名に変更有。

(三澤) 修正しておく。

4. 検討結果と今後の展望

本開発 WG 委員会では、BNCT 用加速器型中性子照射装置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、評価指標（案）と整合性のとれた開発ガイドライン（案）の策定に努めた。

本年度は、開発ガイドラインの最終案策定のため、H29 年度の議論をもとに原案を作成したが、新規な論点や専門家の意見集約が必要な項目が多数あるとの判断から、装置開発に関連の深い、日本原子力学会、日本医学物理学会、日本中性子捕捉療法学会の 3 学会に査読を依頼し、専門家委員以外から、広く意見およびコメントを募った。その結果、用語統一や専門用語の定義のほか、当該 WG で議論していなかった論点や概念の指摘等があったため、開発 WG 委員会を開催し、事務局が準備した対応案の文章全体にわたって、詳細に議論した。その結果として、上記に記載した開発ガイドライン（案）がまとまった。学会査読は、従来の開発ガイドラインでも行ってこなかった試みであったが、これによって論点の整理と記載内容の精度が大幅に向上した。今後は、行政関連各所の査読を経て、公表に向けた最終段階に移行する予定である。

H31 年現在、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ブック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 戦略会議においても、治療環境の整備に向けた動きが加速している。本開発ガイドラインが、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、H31 年度の開発ガイドライン公表に向けて検討結果を整理していく予定である。

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）開発ガイドライン（手引き）（案）

1. 序文

1.1 目的

本開発ガイドライン（手引き）は、ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy、以下 BNCT）用加速器型中性子照射装置開発における背景、現状の技術的到達点、運用の制約と課題、開発の方向性等を、評価指針と対応付けながら述べたものである。ここでは、中性子照射装置とその関連品目、設備・施設の中でも、原子炉中性子源ではなく、加速器型中性子発生源を用いた治療機器が対象であり、その設計から製造、運用に際して、製造業者が留意すべき事項を扱う。BNCT で併用されるホウ素薬剤は医療機器ではないことから、本ガイドラインの対象外とし、その取扱いに関しては、関連学会などから公表される指針等を参照することを推奨する。また、医療機器製造販売承認申請（以下、薬事申請）のための評価項目、試験方法については 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（厚生労働省）で定める「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標（案）-暫定版-」を参考にしていきたい。薬事申請の個別の試験方法や試験結果の妥当性については、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確認することを推奨する。

1.2 想定する利用者

この開発ガイドライン（手引き）で想定する読者は、BNCT 用中性子照射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である。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）ではこれらに関する基礎知識の解説は省略している。BNCT の基礎に関しては、APPENDIX 3 参考文献をご参照いただきたい [1]-[3]。

2. 適用範囲

2.1 原理と開発の経緯

（1）原理

BNCT は、がん細胞に集積したホウ素 ^{10}B と熱中性子との核反応によって放出される 2 つの粒子：アルファ線とリチウム原子核 (^7Li) 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。この治療では、ホウ素薬剤をあらかじめ投与しておき、腫瘍にホウ素が集まったときに中性子線を照射する。ホウ素薬剤の取り込みが少ない正常細胞のダメージは少なく、ホウ素を多く取り込んだ腫瘍細胞内部でホウ素と熱中性子の核反応によって、

飛程が短いアルファ線とリチウム原子核が腫瘍細胞を選択的に殺傷する。ホウ素薬剤の投与と、外部中性子照射を組み合わせることによって、正常組織を温存し、腫瘍のみを選択的に治療できる点が大きな特長である。

(2) 開発の経緯

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（現 京都大学複合原子力科学研究所）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（定義は IAEA-TECDOC-1223 参照）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進展があった。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。しかし原子炉型の治療では、治療装置としての原子炉を薬事申請することができないため、臨床研究から進展できないという困難さがあった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となったため、2019 年現在、原子炉ベースの BNCT 施設は、国内では KUR のみとなっている。

(3) BNCT 用加速器型中性子照射装置の利点

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、原子炉型の治療では、原子炉自体の薬事承認申請ができないため、医療機器として普及させることが困難であった。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型 BNCT が現実的となってきた。この BNCT 用加速器型中性子照射装置は、

- 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
- ② 中性子発生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および薬事承認申請の段階にステップアップすることが可能
- ③ 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できる
- ④ 日本の BNCT 研究が世界をけん引していることから、BNCT 技術および装置を国外にも輸出可能（アウトバウンド）

などのメリットが期待でき、日本の医療産業の発展に大きく貢献するものとなる。また、1 回照射で治療が完結する利点を活かし、国外のがん患者を日本の BNCT 施設に招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。

2.2 BNCT 用加速器型中性子照射装置の構成

現在、国内外で加速器を用いた新しい 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～30MeV 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二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、および、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“2.5MeV 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 2mA 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 1 は、2018 年 11 月時点の国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（核融合反応は除く）を示す。

表 1 国内外で研究開発されている BNCT 用加速器型中性子発生装置（2018 年 11 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	非臨床試験終了
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
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

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：三菱重エメカトロニクス、NTI：Neutron Therapeutics Inc.

*18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT-18、2018/11/06 台北)より追記

2.3 適用範囲

BNCT用加速器型中性子照射装置の国内外の開発動向を踏まえて、本ガイドラインの適用範囲を表2に示す。

表2 本ガイドラインで対象とするBNCT用加速器型中性子照射装置の範囲

中性子源	加速器型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、および、液体）、タンタル等重金属、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など、周辺装置は本検討の対象外とする。

* ホウ素薬剤の開発および製造に関する事項は、本ガイドラインの対象外とする。

3. 開発における留意事項

3.1 粒子線治療装置との違い

BNCTでは、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、従来の放射線治療ほどの厳密な外部照射位置精度が求められていない。しかし、1回照射であっても長時間の照射が必要となるため、患者の治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要となる。中性子も粒子線の一種であることから、粒子線治療装置とBNCTの治療法や装置の特性を比較したものを表3に示す。有効性、安全性が評価済みの粒子線治療装置との差分からBNCT固有の論点が生じ、この論点から評価指標と開発ガイドラインの評価項目が抽出され、これらに対する専門家の見解が開発の指針を与える。

表 3 粒子線治療と BNCT の主な違い

評価項目	粒子線治療	BNCT
照射回数、治療時間	1 回数分で、複数回照射する	30 分から 1 時間の照射だが、基本 1 回で済む
患者位置	照射口から数十センチ	患部を照射口に可能な限り近づける
投与線量の変動要因	ビーム位置精度、患者の動き（治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される）	ビーム強度、患者の動き、腫瘍内のホウ素濃度（粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい）
治療ビーム特性の変動要因	加速器および照射機器	加速器および照射機器、中性子発生標的材、減速材構成
照射放射線の種類と中性子の評価	荷電粒子で単一または可変のエネルギー。中性子は二次的な放射線として影響評価する	熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子および γ 線。中性子の医療における影響を評価する
薬剤投与	必須ではない	ホウ素薬剤を投与する
治療計画システム	単体で薬事承認済みのものが有る	薬事申請準備中
設備の放射化対策	加速器および照射機器	建物の残留放射能の管理（ γ 線管理）が必要

3.2 開発および評価の論点

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 年度医療機器等に関する開発ガイドライン（手引き）策定事業 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 7 項目を選択し、評価指標（案）との対応付けを行った（表 4）。

表 4 開発ガイドラインの評価項目と評価指標（案）の対応

No.	BNCT 開発の論点	対応する評価指標（案）*
1	治療の投与線量安定性、再現性	(3) 臨床試験（治験）に関する事項 2) 中性子線の照射精度
2	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

3	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えい放射線による被ばくに対する安全性
4	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)
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 中性子ビームおよ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	in vitro 試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	in vivo 試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 4) 動物試験

* 項目番号については、平成 29 年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査 WG 報告書 の「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標 (案) -暫定版-」参照のこと。

表 4 に示す各項目について、さらに具体的な評価ポイントを質問形式で設定し、これに対する開発 WG の専門家の考えを示した。

3.2.1 投与線量および線量変動

処方線量をどのように決定するか？¹

- 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、現状の 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を規定している。加えて照射回数が 1-2 回であるので、放射線治療の中でも、ガンマナイフなどと同様の注意が必要となる。また、BNCT 用加速器型中性子発生装置には、患者ごとに異なる処方線量に対応可能な照射時間や線量率の制御機能を持つことが求められる。
- 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照射中に正確に測定する方法は確立されていないため、現状では照射前の血中ホウ素濃度とあらかじめ決定した T/B 比から腫瘍内ホウ素濃度を推定する。ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞内ホウ素濃度を厳密に予

¹ 投与線量：実際に照射された線量 (ホウ素線量を含む)。処方線量：治療計画に基づき処方される線量。

測するものではない点に注意が必要である。

投与線量を評価することは必要か？

- 1) BNCT では、事後評価は行わない。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な判断材料である。評価方法としては、放射化箔設置により患部表面の放射線（熱中性子、 γ 線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。

投与線量の変動要因は何か？

- 1) BNCT の投与線量変動幅は、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の変動によって変化する。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。

投与線量変動を抑制するために、どのような方法が考えられるか？

- 1) 中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法として以下の方法が考えられる。
 - ・ 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）。
 - ・ 治療計画と患者位置合わせ時のずれを補正する。
照射中の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を図る。

なお、今後の機器および薬剤開発次第では、投与線量をダイナミックに制御することが最適な転帰につながる新しい治療方法が提案される可能性もあり得る。

3.2.2 中性子発生のモニタリング

標的材が原因の異常停止は起こり得るか？

- 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（モニタ装置、非常停止設備等）が望ましい。
- 3) 非臨床試験あるいは設計計算によ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。

中性子発生源の異常を直接モニタできない場合は、間接的に何をモニタすればよいか？

- 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モニタすることが最も望ましいが、現状、その技術は十分確立していない。中性子発生源異常の間接的なモニタ方法として、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。

- 2) 治療室内に設置された中性子および γ 線エリアモニタでも、中性子強度の大まかな変化は検知できるので、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の変動幅を事前に把握しておくことが望ましい。

間接的にモニタするパラメータと中性子出力は関連しているか？

- 1) 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、中性子発生源の異常を間接的に検知するには、非臨床試験においてこれらのパラメータと中性子出力の関連を調べておくことが望ましい。
- 2) 標的材が健全という前提のもとでは、ビーム電流と中性子出力の相関は一般的に高い。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高い相関がある。ただし、即発 γ 線スペクトル測定では、蓄積時間の分だけ、発生イベントとのタイムラグが生じるため、その時間差を事前に把握しておくことが望ましい。

標的材の異常発生から中性子出力変化を検出するまでの時間はどの程度か？

- 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モニタ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。
- 2) 異常発生時には、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が想定される。標的材損傷が起きると、冷却水温度が短時間で上昇するなどの事象が発生し得る。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場合があることにも留意する。
- 3) 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、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。

3.2.3 照射野外の被ばく

BNCTにおいて治療による照射野（病巣および周辺臓器）への線量（計画線量）付与以外の被ばく線量の原因としては、以下の漏えい放射線と残留放射線の2つが想定される。

漏えい放射線には、

- 1) ビーム口外の装置から漏えいする中性子線や γ 線、および、これらの放射線が照射室の壁等で散乱して再び患者に入射する散乱線
- 2) ビーム口と患者との間の隙間からすり抜ける治療ビームによって照射野外の部位に照射される放射線

の2種類が考えられる（以下、漏えい放射線と呼ぶ）。2)には、直接患者には照射されず、ビーム口の隙間から漏出した治療ビームが照射室内で散乱して患者に付与される

放射線も含む。残留放射線は、照射中に装置が発生した中性子によって、装置を構成する部材が放射化して発生する γ 線などの放射線であり、構成部材によって短寿命核種と長寿命核種の両方が発生する。長寿命核種による残留放射線は長期間装置を使用することで蓄積していく可能性があり、治療直後だけでなく、定常的なバックグラウンドの線量として影響する可能性がある。

これらを踏まえて、これらの放射線による被ばくの低減について以下に示す。

ビーム口外からの漏えい放射線、残留放射線に対してどう対処すべきか？

- 1) BNCT 用中性子照射装置は大強度の中性子を発生させる必要がある。しかし、中性子は指向性が低くコリメートすることが難しいため、ビーム口外から漏出する中性子をゼロにすることは難しい。この漏えい放射線による患者への付与線量は、照射野内の病巣部への線量（計画線量）よりかなり低いものの、患者の被ばく要因として考慮する必要がある。
- 2) 漏えい放射線による患者への付与線量は、患者の照射体位、照射方向、装置および建屋の構造などによって変化するため、装置ごとの評価が必要となる。この漏えい放射線による付与線量データも考慮に入れて治療計画を立てることが望ましい。
- 3) 照射装置からの大強度の中性子による構成部材の放射化を避けることはできない。しかし、特にビーム口付近は患者に近接する部分であり、かなりの量の中性子束になるため、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい。

全身被ばくも考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？

- 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 では治療計画時の評価範囲を広く設定することで、漏えい放射線による線量付与を治療計画の一部として評価することは可能である。
- 2) ビーム口外の漏えい放射線による全身被ばくの線量評価は、モンテカルロ計算に基づく治療計画の計算負荷が過大になるため、現状実施されていないものの、コミッション時に人体模擬ファントムを用いた実測もしくは計算によって、事前に一般的な線量を把握することが推奨される。

設備からの残留放射線も考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？

- 1) BNCT では、治療するたびに装置が放射化され、残留放射線が発生する。また、長寿命核種による残留放射線は、定常的に存在するようになり、治療開始前から患者および医療従事者に影響を及ぼす可能性がある。しかし、残留放射線による線量率は、治療線量率よりもかなり低いため、現状、患者の治療計画では考慮されていない。施設の空間線量評価は、医療従事者の被ばく管理として必要となる。

治療ビーム以外の被ばくをどのように低減すべきか？

- 1) 漏えい放射線による被ばくの低減： 治療ビームの照射野以外への被ばくの低減については、可能な限りビーム口と患者との間の隙間ができないような工夫が必要であり、研究段階ではあるが、患者位置合わせ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。この追加の遮蔽材も含めた治療計画を実施できることが望ましい。
- 2) ビーム口外の装置壁面から漏出する漏えい放射線の低減： 装置がより大出力化でき、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えい放射線は低減できる可能性がある。また、照射室サイズを十分大きくとることや、治療室の設計によって低減できる可能性がある。
- 3) 残留放射線の低減： 残留放射線を低減するためには、装置を構成する部材に長寿命核種の生成断面積が小さい材料を使用することが望ましい。また、発生する中性子のエネルギーによっても放射化反応の断面積が異なるため、これらを踏まえた装置設計が必要である。なお、装置の放射化による残留放射線の線量率は、治療ビームによる線量率に比べると十分に低い。したがって残留放射線による被ばくは照射室内での作業を行う医療従事者に対する考慮が主となる。
- 4) 大強度中性子発生技術の高度化による総合的な被ばく線量の低減： 将来的には、中性子発生技術の高度化により、標的材から発生する中性子強度をより増強できれば、現状よりも大型のモデレータ、遮蔽体および厚めの 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 線混入率を低減できる。これにより漏えい放射線と残留放射線による被ばくを抑えられる可能性がある。また、中性子の高強度化によってビーム口外の遮蔽体もより厚くすることが可能となり、漏えい放射線も低減できる。

粒子線治療装置のレベルまで照射野外線量を低下させることは可能か？

- 1) 中性子発生効率の低い現状の加速器型中性子源では十分な遮蔽を設置できないため、ビーム口外の漏えい放射線による線量を X 線や粒子線治療装置のレベル (JIS T0601-2-64) に低減することができない。そのため、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漏えい線量を評価しておく必要がある。

3.2.4 中性子特性に対する規定

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？

- 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。
- 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、ビーム輸送経路に設置されたマグネットの励磁電流、スリット電流計等でモニタすることができる。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。

- 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。

同じ特性の荷電粒子が入射した時の、中性子発生源の再現性はどの程度か？

- 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、個別の装置ごとの評価が必要となる。
- 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。
- 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、標的材の状態を直接または間接的にモニタする必要がある。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モニタがある。

治療に求められる中性子出力、スペクトル、混入 γ 線率等の特性を規定することは可能か？

- 1) 治療で求められる中性子特性は、処方線量を決定する治療計画に依存し、かつ処方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、それを現状の技術で調整することはできない。
- 2) 一方で、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。
- 3) 治療装置の中性子特性に規定値を設けないとしても、中性子特性のモニタと評価は必要となる。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、1日稼働した場合の電流値およびエネルギーの平均値と変動値など、荷電粒子モニタリング値、運転実績評価値等を提示する方法が考えられる。
- 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（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 Depth（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ）、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）等で規定する方法も考えられる。
- 5) 中性子特性は、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, MCNPX, GEANT4 等) で評価することができる。

3.2.5 治療計画システム

BNCT の線量計算はどのように行われるか？

- 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、 γ 線線量率と比較して計算結果を検証する。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ことが望ましい。

治療線量評価に用いる等価線量を求めるには、まず、モンテカルロ計算によって中性子束、および、光子束を算出し、これらに各元素の 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。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。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。

次に、算出した各吸収線量に RBE 値を掛けて生物学的等価線量（以下、等価線量）を求める。ホウ素線量の等価線量は、血中ホウ素濃度と各正常組織で規定されている CBE 値を掛け合わせて求める。RBE 値は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 in vitro 試験等で評価する。熱中性子、 γ 線に対しては、施設によらずほぼ共通した RBE 値が使用される。CBE 値は、ホウ素薬剤（例：BPA）、腫瘍／正常組織、反応のエンドポイントが同じであれば同一の CBE 値が使用される。

線量計算にはどのような入力データが使われるか？

- 1) モンテカルロ計算コードとしては、PHITS、MCNP、MCNPX、GEANT4 等がある。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、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、適切な T/N 比またはホウ素濃度を用いて腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で再評

価を行う。

- 4) ^{18}F -BPA-PET 検査の有効性が示された場合、腫瘍部位のホウ素濃度に本検査のパラメータを利用することも想定される。

線量計算結果に影響を与える要因は何か？

- 1) 中性子、 γ 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、再現性の高い物理線量計算が可能である。ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、治療当日の血中ホウ素濃度での補正が必要となる。

腫瘍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、および、正常組織、皮膚、腫瘍などの各部位に集積するホウ素濃度の予測値を用いて線量計算を行う。血中濃度としては 25ppm 等の値を仮定して評価することが一般的である。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で用いられた値や文献値を用いることが多い。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質量分析または即発 γ 線分析法などで求め、治療計画時の仮定値（25ppm 等の値）と置き換えて各部位の線量を再評価する。

使用する CBE 値および RBE 値にコンセンサスはあるか？

- 1) これまでの原子炉型 BNCT においては、治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。何故なら、高速中性子については、中性子発生装置によってエネルギーのスペクトルが異なるので、RBE 値に差が生まれるからである。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 γ 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。また、加速器型の BNCT では、中性子スペクトルが変わるので、原子炉型 BNCT での RBE 値をそのまま使用することはできない。
- 2) CBE 値については、同じ化合物、同じ臓器であれば、装置に関係なく同じ値を使うべきである。しかし、臓器によっては CBE 値が N/B 比によって支配されるものもあり、将来は固定した値ではなく N/B 比の変動を勘案した値を使うことが望ましい。また、加速器型の BNCT では、装置ごとにスペクトルと大きく異なる可能性があるので、RBE 値（特に高速中性子）については、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 γ 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 値を使うべきである。しかし、処方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。

- 3) 現在、臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例を、出典とともに以下の表 5 に示す。

表 5 臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の一例[4][5]

中性子のRBEとBPAおよびBSHの諸組織に対するCBE値

Radiation	Tumor	Brain	Skin	Mucosa	Lung	Liver
Thermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Epithermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$						
BPA	3.8	$0.32+N/B \times 1.65$	2.5 (0.73)	4.9	$0.32+N/B \times 1.80$	4.3 (不明)
BSH	2.5	0.4	0.8 (0.86)	0.3		0.9 (不明)
γ -ray	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(・・): CBE factors for late response

The formulas and values for the brain and lung were published in JRR57(S1), i83-i89, 2016

* 中性子エネルギーの範囲に関しては、IAEA-TECDOC-1223 "Current status of neutron capture therapy" (May 2001)を参照。

治療中の体位変化によって投与線量はどの程度変動するか？

- 1) 治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは、並行ビームではないので、距離による減衰が大きい。基本的には体位変化が起きない位置合わせを考慮すべきだが、約 1 時間の治療中に変化しうる。特に、ビーム口から腫瘍までの距離が変わるような患者の動きは、中性子の強度変化が大きくなりやすいので、出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである。

体位変動による投与線量変化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モニタする技術が確立しておらず、モンテカルロ計算も数十分かかるので、治療中に線量補正していない。事前に、治療中の取り得る体位を考慮に入れて線量計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する技術が開発されれば、線量補正は可能になるかもしれない。

3.2.6 in vitro 試験

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

- 1) 原子炉型 BNCT と加速器型 BNCT では、中性子特性、 γ 線混入率等が異なるので、生物影響の外挿はできない。構成する各放射線成分の生物学的効果を個別に評価できれば、外挿も可能となるかも知れないが、構成する各放射線成分の生物効果を個別に評価した報告は多くない[6]-[8]。ただ、中性子に随伴あるいは二次的に発生する γ 線と中性子の生物効果における相互作用をも考えると、単純にして強引な効果の弁別は誤った結論を誘導する危険もあり、成分毎の効果評価の意義付けは見解の分かれるところでもある。方や多くの場合に線量の大半を占めるホウ素線量を等価線量に変換するに必要な CBE 値は、熱中性子とホウ素原子核の反応に由来するので、中性子ビームの試験結果から加速器中性子ビームの試験結果を外挿することには問題はない。ただ、CBE なる概念は *in vitro* の培養細胞実験で生まれたものではなく、正常組織に対する有害事象、とくに晩期有害事象の発生をできる限り抑えるために、正常組織に対する *in vivo* 試験の結果をホウ素線量と関係付けるために考案されたものである。

中性子特性の違いが *in vitro* / *in vivo* 試験にどのような影響を与えるか？

- 1) 中性子スペクトル： 熱、熱外、高速の各中性子線、 γ 線の RBE 値が異なるので、各放射線の混合比率によって殺細胞効果は変化する。
- 2) γ 線混入率： γ 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。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。
- 3) 線量率： 低 LET 放射線である γ 線は線量率低下に伴い、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殺細胞効果の線量率依存性は小さいとされる。

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となる。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。
 - ・ 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）
 - ・ 細胞内ホウ素薬剤局在評価
 - ・ 細胞のホウ素薬剤感受性試験
 - ・ ホウ素薬剤投与法の検証試験
 - ・ ホウ素薬剤の細胞毒性試験
 - ・ 照射野外線量（漏えい線量）の検出試験
（＝細胞小核発現率（遺伝毒性試験の 1 つ））

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

BNCTの抗腫瘍効果は、in vitro 試験でどのように検証されるか？

- 1) コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が10%に低下する線量やD₀値のγ線照射との比較）、Initial responseとしての染色体異常の出現頻度 X線・γ線とのがん細胞生存率などが考えられる。
- 2) 国内で臨床目的の加速器BNCT施設は稼働しているが、その為の基礎データは治験のための非臨床試験として行われたという事情もあって公表されていない。こうした事情の束縛を受けないもののみが、国内外で公表されているが、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[9]-[11]。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。一方で、原子炉型BNCTをベースとした論文は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、生物学的効果の基礎実験や実験手法は、X線の効果検証と異なるところはないのでそれらを参照することができる。

3.2.7 in vivo 試験

原子炉型BNCTのin vivo 試験結果を加速器BNCTに外挿できるか？

- 1) 原子炉由来の中性子特性（中性子スペクトル、γ線混入比率等）は、加速器BNCTのものとは異なるため、仮にホウ素濃度分布が同じであったとしても、生物学的効果の単純な外挿はできない。しかし、等価ホウ素線量によるin vivo 試験結果は原子炉型BNCTで蓄積されたものを使い得る。

BNCTに特有のin vivo 試験方法や評価項目はあるか？

- 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が、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。
- 2) in vivo 試験では、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におけるホウ素濃度のホウ素薬剤による違いを検証できる。

BNCTの抗腫瘍効果は、in vivo 試験でどのように検証されるか？

- 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 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、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を調べるものであって、最終の腫瘍制御効果を確認するものではない。ただ、TCD50 アッセイは、腫瘍制御効果に代用可能ともされる。

- 2) 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、原子炉型 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、抗腫瘍効果の解釈には、腫瘍内のホウ素薬剤分布の不均一や腫瘍細胞の形態学的特徴を考慮にいった分析が必要である[12]。
- 3) 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、原子炉型 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ため、ビーム特性の違いを認識する上で参照可能である[13]。

4. 今後望まれる技術開発

現在の加速器型 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、以下に示す。

1) リアルタイムホウ素濃度モニタ

照射中のホウ素濃度をリアルタイム計測できる技術が望まれている。これまで、原子炉型 BNCT では、照射前に採血した血液サンプル中のホウ素濃度を測定し、この結果に基づいて照射中のホウ素濃度を推定していた。この血液サンプル中のホウ素濃度を測定する方法としては、質量分析やオージェ電子で測定する ICP-MS または ICP-AES と、478keV の即発 γ 線を使う PGA 法が使用されていた。加速器型 BNCT では、設備の整備性の観点から、主に ICP-MS もしくは ICP-AES による測定が行われる。

これに対し、PG-SPECT 法は、治療（照射）中の生体中（主に病巣内）のホウ素と中性子との反応で発生する 478keV の即発 γ 線を 1~2m 離れた場所で検出することで、リアルタイムで病巣周辺のホウ素の濃度分布および経時変化を測定することができる。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、高強度の中性子場（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）での動作保証、および、対消滅によって放出される 511keV の γ 線との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

現状、荷電粒子の電流値から、中性子束を推定している。中性子束を直接測定する

中性子モニタ（特に熱外中性子を高精度に測定できるモニタ）、混入する γ 線と中性子線が弁別可能なモニタなどの開発が求められる。さらに、装置のビーム口外からの漏えい放射線、および、装置の放射化による残留 γ 線を高精度に測定する計測技術も望まれる。患者に照射される放射線のモニタには、中性子場を乱さず、極端に劣化せず、高い中性子束（ $\sim 10^9$ [n/cm²/s]）への対応が求められる。

3) 照射中の患者姿勢・位置モニタ

BNCTでは治療時間が長く、患者の負担も大きいいため、照射位置が初期セッティングから動く可能性がある。照射中の患者の位置変動、姿勢変化モニタリングでは、耐放射線性、高強度の中性子場での動作保証が求められるので、従来のX線治療用モニタ、粒子線治療用モニタが使えない。照射中の患者の位置変動、姿勢変化をモニタリングするとともに、リアルタイムに照射条件を担保できる制御技術などの開発が期待されている。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、照射制御技術の開発が求められる。

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

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³Heをポリエチレン付きの容器など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および γ 線生成断面積の高精度化が望ましい。また、用いる断面積ライブラリも可能な限り施設毎で共通化、統一化することが望ましい。

7) 遮蔽材

患者と照射口とのすき間からのすり抜け放射線を低減するため、この隙間を埋められるようなBNCT用マルチリーフ照射技術や、遮蔽手法、遮蔽材などの開発が望まれる。

8) 標的材のリアルタイムモニタリング

標的材の冷却水温度モニタ、荷電粒子ビーム輸送系の真空度モニタなど（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。しかし、照射中の標的材状態をリアルタイムで的確にモニタする技術を確立することで、より高精度の治療が可能となる。

9) 体位変動を取り入れた線量計画

治療中の体位変動のモニタ・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れる。

10) 治療計画装置

全身被ばく線量評価が可能な装置、技術、手法。

11) 加速器型中性子発生技術の高度化

ビーム口外からの漏えい放射線を低減するための遮蔽材の開発や、ビーム強度を増強するための中性子発生技術の高度化が望まれる。中性子ビーム強度を上げることで、遮蔽体の厚みを厚く設計できるため、漏えい放射線が低減するとともに、治療時間の短縮にもつながる。

12) 投与線量の評価手法開発

治療計画での処方線量と治療後の投与線量を評価する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。



APPENDIX

APPENDIX 1 関連する規格および基準

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

2001年発行のIAEA文書で、BNCTに関する唯一の国際規格関連文書。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。これを満たすことが必須とされていないが、開発初期の参考となる。以下、その一部を抜粋した。

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 熱外中性子強度	a desirable minimum beam intensity would be 10^9 epithermal neutrons $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ 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 2×10^{-13} Gy cm^2 per epithermal neutron 目標値は単位熱外中性子あたり 2×10^{-13} Gy cm^2
1.3.2.	The gamma ray component γ 線混入率	a target number for this should be 2×10^{-13} Gy cm^2 per epithermal neutron. 目標値は単位熱外中性子あたり 2×10^{-13} Gy cm^2
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 より大きいこと
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

1.2 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。

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、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 0.001Gy/s と 1Gy/s 間にあって、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。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 の翻訳

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 1MeV-50MeV の範囲、線源から 1 m の位置での吸収線量率の最大値が 0.001Gy/s-1Gy/s の範囲、線源からの定格治療距離 (NTDS) が 0.5m-2m 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 T0601-1: 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 T 0601-1-2: 2018 (IEC 60601-1-2: 2014)

医用電気機器—第 1 - 2 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項—副通則：
電磁妨害—要求事項及び試験

Medical electrical equipment -- Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance -- Collateral Standard: Electromagnetic disturbances -- 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、10MeV/n~500MeV/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。

JIS Q13485: 2018

医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes

JIS Z4705: 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

1.3 粒子線治療装置に関する国際規格

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

1.4 IEC サブコミTEE-SC 62C (Equipment for radiotherapy, nuclear medicine and radiation dosimetry) で公表の放射線治療、核医学、放射線計測関連国際規格
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

APPENDIX 2 関連通知

- ・薬食監麻発 0827 第 4 号 平成 26 年 08 月 27 日「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う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の改正について」
- ・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 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日「医療機器の製造販売承認申請について」
- ・薬食安発 1002 第 1 号 平成 26 年 10 月 2 日「医療機器の添付文書の記載要領（細則）について」
- ・平成 25 年厚生労働省令第 11 号 「薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」

APPENDIX 3 参考文献

- [1] 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）
- [2] RADIOISOTOPES, Japan Radioisotope Association. 64(1) (2015.1)

- [3] Neutron Capture Therapy-Principles and Applications, Editors: Sauerwein W.A.G, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, (Eds.), Springer. (2012)
- [4] Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. *J Radiat Res.*57(S1),i83-i8,(2016)
- [5] 小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 *Isotope News* 756, 24-27(2018)
- [6] Coderre JA, Button TM, Micca PL, Fisher CD, Nawrocky MM, Liu HB, Neutron capture therapy of 9L rat gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30: 643–652 (1994)
- [7] Hopewell JW, Morris GM, Schwint A, Coderre JA, The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: A critical review. *Applied Radiation and Isotopes.* 69: 1756–1759 (2011)
- [8] 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)
- [9] Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S, Volkova O, Mechetina L, Tarantin 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.* 59(2): 101-107 (2018)
- [10] Yu H, Tang X, Shu D, Liu Y, Geng C, Gong C, Hang S, Chen D, Influence of Neutron Sources and ^{10}B Concentration on Boron Neutron Capture Therapy for Shallow and Deeper Non-small Cell Lung Cancer, *Health Phys.* 112(3): 258-265 (2017 Mar)
- [11] Bortolussi S, Postuma I, Protti N, Provenzano L, Ferrari C, Cansolino L, Dionigi P, Galasso O, Gasparini G, Altieri S, Miyatake S, González SJ, Understanding the potentiality of accelerator based-boron neutron capture therapy for osteosarcoma: dosimetry assessment based on the reported clinical experience, *Radiat Oncol.* 12(1): 130 (2017 Aug 15)
- [12] Koji Ono, Hiroki Tanaka, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy-the effect of ^{10}B (n, α) ^{13}C by neutroneutronnucleocytoplasmic ratio or the cell size, *JRR* 2018, rry080, <https://doi.org/10.1093/jrr/rry080>, Published: 05 November 2018.
- [13] S.Masunaga, K.Ono, Y.Sakurai, M.Takagaki, T.Kobayashi, M.Suzuki, Y.Kinashi, M.Akaboshi, Response of quiescent and total tumor cells in solid tumors to neutrons with various cadmium ratios, *Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41(5), 1163-1170, 1998.

略語表

略語	用語	備考
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BPA	L-4-Boronophenylalanine	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
BSH	Disodium <i>ortho</i> -mercaptoundecahydrododecaborate	BNCT 用ホウ素薬剤の一つ
CBE	Compound Biological Effectiveness	ホウ素化合物生物学的効果比
DTL	Drift Tube Linac	ドリフトチューブリニアック
¹⁸ F-BPA	[¹⁸ F]-L-4-Borono-2-fluorophenylalanine	フルオロボロノフェニルアラニン、FBPA ともいう
GEANT4	GEometry ANd Tracking 4	モンテカルロ計算コードの一つ
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ発光分光分析
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry	誘導結合高周波プラズマ質量分析
KERMA	kinetic energy released in matter	カーマ
MCNP*	A General Monte Carlo N-Particle Transport Code	中性子、光子、電子またはそれらを組み合わせた粒子輸送計算のためのモンテカルロコードの一つ
MCNPX*	Monte Carlo N-Particle Transport Code System for Multiparticle and High Energy Applications	中性子、陽子、150MeV までの核反応ライブラリを備えた上記 MCNP の拡張版
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PGA	Prompt Gamma-ray Analysis	即発 γ 線分析
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport Code System	モンテカルロ計算コードの一つ
PPM	Parts Per Million	百万分の 1 (0.0001%)。SI 単位系でのホウ素濃度は $\mu\text{g/mL}$ 等で記載
QA/QC	Quality Assurance / Quality Control	品質保証、品質管理
RFQ	Radio Frequency Quadrupole	高周波 4 重極型

RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単一光子放射断層撮影
TCD50 アッセイ	Tumor Control 50 アッセイ	TCD50 (50%腫瘍制御線量) 測定
T/B 比**	Tumor / Blood Ratio	腫瘍と血液中の薬剤濃度比
T/N 比**	Tumor / Normal Tissue Ratio	腫瘍と正常組織の薬剤集積比
N/B 比**	Normal Tissue / Blood Ratio	正常組織／血中の薬剤濃度比

*MCNP と MCNPX は、現在 MCNP6 として統合されている。

**ここではホウ素薬剤の濃度（集積）比を示す。



5. 参考文献・参考資料

5.1 学会からの指摘事項

・日本中性子捕捉療法学会

番号	対応箇所 (行番号)	ご意見等の内容	開発ガイドライン WG 修正内容
1	70	BPA の正式名称を用語欄に記載する。 L- <i>p</i> -Boronophenylalanine もしくは L-4-Boronophenylalanine	L-4-Boronophenylalanine に修正
2	70	Disodium <i>ortho</i> -mercaptoundecahydodeca borate に修正	Disodium <i>ortho</i> -mercaptoundecahydodecabo rate に修正
3	70	[¹⁸ F]-L- <i>p</i> -Borono- <i>o</i> -fluorophenyl alanine もしくは、 [¹⁸ F]-L-4-Borono-2-fluorophenyl alanine	[18F]-L-4-Borono-2-fluorophenyl alanine に修正
4	70	PGA の用語: Prompt Gamma Emission→Prompt Gamma-ray Analysis	Prompt Gamma-ray Analysis に修正
5	70	PGA の備考: 即発ガンマ線→即発ガン マ線分析	即発γ線分析 に修正
6	70	RFQ の略語: Linac (リニアック) 除く	Linac (リニアック) 削除
7	70	RBE の用語: Relative Biological Effect→Relative Biological Effectiveness	Relative Biological Effectiveness に 修正
8	70	RBE の備考: 生物学的効果比率→生 物学的効果比	生物学的効果比 に修正
9	70	SPECT の用語: Single Photon Emission Computer Tomography →Single Photon Emission Computed Tomography	Single Photon Emission Computed Tomography に修正
10	70	T/B 比を追加 Tumor/Blood Ratio 腫瘍と血液中のホウ素薬剤比	Tumor/Blood Ratio 腫瘍と血液中の薬 剤濃度比 を追記
	70		N/B 比を追記。CBE 値の算出に使用。
11	86	薬機申請	H26 年薬機法改正後も、「薬事申請」が 一般的

12	108	特徴→特長ではどうか？	特長 に修正
	141		JSNCT23をうけて、追記。「BNCTでは、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、～可能な限り減らす配慮が必要である。」
	146, 表 2		「患者の負担」は追記せず。「照射回数、治療時間」に併合。
13	146, 表 2	(治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される) を追加	「治療精度はこの 2 要素によってのみ保証される」を追加
14	146, 表 2	(粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい) を追加	「粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい」を追加
15	146, 表 2	荷電粒子で単一または可変のエネルギー	荷電粒子で単一または可変のエネルギーに修正
16	146, 表 2	建物の残留放射能の管理 (ガンマ線管理) が必要	建物の残留放射能の管理 (ガンマ線管理) が必要 を追記
17	148	「3. 2 現状の加速器ベース BNCT の限界と制限」は体的にネガティブな記述であり、こんな状況で BNCT は問題ないのかと思われることが危惧されます。むしろ、3.2 は「4. 今後望まれる技術開発」に盛り込んではいかがでしょうか？	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
18	148	「BNCT 技術の現状と将来の開発課題を示す。」に修正	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
19	148	また、→なお、	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
20	148	こうした条件変化をモニタ出来ても	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
21	148	補正する技術は将来の開発課題である。	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
22	148	ホウ素濃度の測定方法は確立されている。照射中のホウ素濃度測定も治療において不可欠とは考えられず、5) は不要ではないか。	3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
	148		3. 2 全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合

23	141	通常の放射線療法と異なり、BNCTは腫瘍とコリメーターの位相体位置関係の厳密性がそこまで求められないことである。一番の要素は長時間の照射が求められることから患者さんの治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要であることである。このことを全ての論点の原点にすることを記載しておくことを推奨する。	「BNCTでは、ホウ素薬剤の分布で決まるホウ素線量が支配的であることから、従来の放射線治療ほどの厳密な外部照射位置精度が求められていない。しかし、1回照射であっても長時間の照射が必要となるため、患者の治療中の負担を可能な限り減らす配慮が必要となる。」を追記
24	197	重複しているので、削除	「3.3 開発および評価の論点」削除した
	202		「処方線量」に修正
25	203	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、現状の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を規定している。加えて照射回数が1-2回であるので、放射線治療の中でも、Radiosurgery（1回照射）に類似の注意が必要となる	「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、現状の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を規定している。加えて照射回数が1-2回であるので、放射線治療の中でも、ガンマナイフなど同様の注意が必要となる。」を追記
26	205	「Radiosurgery（1回照射）」→一般にわかりやすい用語を用いてください。	ガンマナイフを例に示した
27	208	本ガイドラインでの対象となる中性子源は加速器ベースと宣言されている。他方、本項目は原子炉BNCTを思わせるF-BPA-PET診断によるT/N比の記載があり内容がそぐわないと考える。「治療前の血中ホウ素濃度とあらかじめ決定した値から腫瘍内ホウ素濃度を推定し」とするのが妥当ではないか。14ページ404行以降の内容とも整合性がないとみえます。	18F-BPA-PET診断によるT/N比の記載を削除
28	210	ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞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。	「ただし、主に間質成分の多寡による腫瘍内ホウ素分布の不均一を含んだ測定なので、腫瘍細胞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。」を追記
29	214	本内容は中性子の測定に限定している。前項ではホウ素濃度のことに言及しており、不一致が生じている。「投与した中性子線量を評価することは・・・」ではいかがでしょうか？	ここでの線量は、中性子線量とホウ素線量を含むものとし、そのままの記載としました。
30	214	「他の放射線治療同様に、」は削除	「他の放射線治療同様に、」を削除
31	220	「中性子付与線量変動幅」と「熱外中性子束変動幅」の文言の統一をお願いします。	中性子投与線量、変動幅で統一。原子炉の熱外中性子束変動幅の記載は加速器型と異なるため、削除

32	221	「線量変動、生物学的効果比」を入れると生物線量の変動要因になり、ここでの記載として相応しくないので削除。→「1) 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の変動によって変化する。」	「投与線量の変動要因は何か？ 1) BNCT の投与線量変動幅は、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の変動によって変化する。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。」に修正
33	227	「中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法」ではないでしょうか？	「中性子照射に関わる変動要因とその抑制方法」に修正
34	231	「照射中の患者体位変化を・・・」ではないでしょうか？	「照射中の患者体位変化を・・・」に修正
35	234	「ホウ素薬剤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、同種の腫瘍でも個々の腫瘍によって一定の幅で変わり得る。照射前および照射中に投与量速度を変える減速投与を行うなどの方法で、約 1 時間の照射時間内の血中、正常組織および腫瘍のホウ素濃度を一定に維持する。」	この項目は、中性子線量の変動抑制なので、ホウ素濃度に起因する変動要因と抑制方法を削除
36	234	「細胞内・・・蓄積中である」→ 物理線量の変動の節に生物学的ファクターを含んだ記述は不適切であるので、削除してはどうか？	この項目は、中性子線量の変動抑制なので、ホウ素濃度に起因する変動要因と抑制方法を削除
37	291	「治療室内に設置された中性子線量計、γ線スペクトル計」とは、中性子及びガンマ線エリアモニタのことを指しているのでしょうか？もしそうであれば、他の物と誤解を招きやすいかと思しますので、記載を変更した方が良いかと思します。	「治療室内に設置された中性子線量計、γ線スペクトル計」を、「施設内の中性子及びガンマ線エリアモニタからも」に修正
38	292-293	「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は大きく変動し得るため、その変動幅を事前に把握しておくことが望ましい」→ この文章は必要ですか？『・・・検知できる。』でよいのではないのでしょうか？	「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は大きく変動し得るため、その変動幅を事前に把握しておくことが望ましい」に変更。検知した後のアクションが必要として、残しました。
39	327	「異常発生モード」→「異常発生時」	「異常発生時」に変更
40	330-331	「損傷」は具体的にどんなことを想定しているのでしょうか？想定しているものによっては、冷却水の温度が短時間で上昇するとは限らないと思します。	損傷の具体例を追記。「3) 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、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶解、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。」に変更。
	281		3. 2. 3 照射野外の被ばくにおいて、「漏えい線量」と「残留放射線」線量を分類し、定義した。

	286		「臓器の位置」を「患者の照射体位」に変更
41	318	「漏洩線量」→「照射野外線量」	「漏洩線量」を「照射野外線量」に変更
42	322	「仮に、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などの対策が必要となる。」→メーカーは示せないのではないのでしょうか？	「そのため、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漏えい線量を評価しておく必要がある。」に変更
43	322	したがって、「仮に、・・・可能である・」は削除することが望ましい。	削除
44	390	「次に、算出した各吸収線量に RBE (Relative Biological Effectiveness) を掛けて生物学的等価線量 (以下、等価線量) を求める。ホウ素線量の等価線量は、各正常組織や腫瘍に集積するホウ素濃度と CBE (Compound Biological Effectiveness) を掛け合わせて求める。RBE 値は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 in vitro 試験等で評価する。熱中性子、ガンマ線に対しては、施設によらずほぼ共通した RBE 値が使用される。CBE 値は、ホウ素薬剤 (例: BPA)、腫瘍/正常組織、反応のエンドポイントが同じであれば同一の CBE 値が使用される。」	提案文を採用
45	404	18F-BPA-PET 検査の実施が前提の記載となっているが、現状に即した場合には 18F-BPA-PET はオプションとしての位置付けで記載されるべきと思います。したがって、3)では、「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、臨床的判断に基づいて T/B 比、もしくは、腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。」とし、18F-BPA PET に関して記述する場合は、新たに項目を設け、4) 18F-BPA-PET 検査の有効性が示めされた場合、本検査のパラメータを利用することも想定される。と加えてはどうでしょうか？	「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、適切な T/N 比またはホウ素濃度を用いて腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で再評価を行う。」と「4) 18F-BPA-PET 検査の有効性が示された場合、腫瘍部位のホウ素濃度に本検査のパラメータを利用することも想定される。」に分けて記載
46	413	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、再現性の高い物理線量計算が可能である。ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、その結果、計算結果は変わりうる。	「ただし、ホウ素線量は、腫瘍や正常組織内のホウ素濃度が治療計画時の予測値と異なる場合があるので、治療当日の血中ホウ素濃度での補正が必要となる。」と変更

47	413	「ホウ素線量は……場合がある。」は削除。ホウ素濃度決定にはT/B比が用いられることに注意。	委員会での討議を経て、上記46の記載に変更
48	419	「予測値」	「推定値」を「予測値」に変更
49	422	「18F-BPA-PET 検査が実施できる場合は、その検査時の T/N 比を使用し」と書いてあるのですが、421～422 行目では、「現状、治療前の腫瘍内ホウ素濃度を高精度に測定する方法は確立していない」と書かれているので、削除されてはいかがでしょうか？	「18F-BPA-PET 検査が実施できる場合は、」の一文を削除
50	429	本ガイドラインでの対象となる中性子源は加速器ベースと宣言されている。他方、本項目は原子炉 BNCT の内容が記載されている。序文として記載するのではあれば原子炉 BNCT では、と断りが必要ではないか。	「1）これまでの原子炉型 BNCT においては、治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。」と記載を変更
51	429	「1）治療計画や事後評価で用いられている RBE 値は、臓器ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で同じ値が使用されているわけではない。何故なら、高速中性子については、中性子発生装置によってエネルギーのスペクトルが異なるので、RBE 値に差が生まれるからである。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。」	ご提案の記載を採用。
52	432	「2）なお、CBE 値については、同じ化合物、同じ臓器であれば、装置に関係なく同じ値を使うべきである。しかし、臓器によっては CBE 値が N/B 比によって支配されるものもあり、将来は固定した値ではなく N/B の変動を勘案した値を使うことが望ましい。また、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。」	ご提案の記載を採用。
53	438	RBE 値の最新のものに差し替えてください。同時に引用文献[5]を更新してください。	以下の文献[4][5]を追記。 [4]小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27 (2018) [5]Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res. 57(S1),i83-i8 ,(2016)
54	443	「1）治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは並行ビームでないで、距離による減衰が大きい。」	「1）治療に寄与する熱および熱外中性子ビームは並行ビームでないで、距離による減衰が大きい。」に変更

55	445	BNCTでは、腫瘍に対し、上下左右の動きはそれほど治療効果に影響はないが、深度が変わるような患者の動きは出来るだけ排除できるセッティングが必要であります。「最近の報告・・・試みられている。」は削除し、「特に、腫瘍に対し深度が変わるような患者の動きは出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである」と加えてはどうか？	「特に、腫瘍に対し深度が変わるような患者の動きは出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである」に修正
56	550-562	「構成する各放射線成分の生物学的効果（RBE）を個別に評価できれば、外挿も可能となるかも知れないが、構成する各放射線成分の生物効果を個別に評価した報告は多くない[14]-[16]。ただ、中性子に随伴あるいは二次的に発生するガンマ線と中性子の生物効果における相互作用をも考えると、単純にして強引な効果の弁別は誤った結論を誘導する危険もあり、成分毎の効果評価の意義付けは見解の分かれるところでもある。方や多くの場合に線量の大半を占めるホウ素線量を等価線量に変換するに必要なCBE値は、熱中性子とホウ素原子核の反応に由来するので、原子炉中性子ビームの試験結果から加速器中性子ビームの試験結果を外挿することには問題はない。ただ、CBEなる概念はin vitroの培養細胞実験で生まれたものでなく、正常組織に対するin vivo試験の結果をホウ素線量と関係付けるために考案されたものである。」	ご提案の記載を採用。
57	472	論文17はデータの解釈に問題を含んでいる様に思うのでこの記述と引用は削除した方が好ましい。この点を第一著者に確認した（1月9日）	WG委員会の議論を経て、「3）線量率：低LET放射線であるγ線は線量率低下に伴い、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殺細胞効果の線量率依存性は小さいとされる。」に変更し、参考文献[17]を削除。
58	485	他の項目では、「ホウ素製剤」と書かれますが、ここだけ「BPA」となっています。ホウ素製剤に統一した方が良いのではないかと→「細胞のホウ素薬剤感受性試験」	評価指標（案）と整合性をとり、「ホウ素薬剤」に統一
59	496	「1）コロニー形成法による細胞生存率（細胞生存率が10%に低下する線量やD0値のγ線照射との比較）、Initial responseとしての染色体異常の出現頻度などが考えられる。」	ご提案の記載を採用。

60	498	「その為の基礎データは治験のための非臨床試験として行われたと云う事情もあって公表されていない。斯うした事情の束縛を受けないもののみが、国内外で公表されているが、」を追加。	ご提案の記載を採用。
61	502	3)を2)に統合し、「一方で、原子炉 BNCT をベースとした論文は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、生物学的効果の基礎実験や実験手法はX線の効果検証と異なる処はないのでそれ等を参照すれば良い。」とする。	ご提案の記載を採用。
62	510	「生物学的効果の単純な外挿はできない。しかし、等価ホウ素線量による in vivo 試験結果は原子炉 BNCT で蓄積されたものが使い得る。」	ご提案の記載を採用。
63	520	「2) in vivo 試験では、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薬剤による違いを検証できる。」	ご提案の記載を採用。
64	528	「なお、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を調べるものであって、最終の腫瘍制御効果を確認するものではない。」	ご提案の記載を採用。
65	531	「また、抗腫瘍効果の解釈には、腫瘍内のホウ素薬剤分布の不均一や腫瘍細胞の形態学的特徴を考慮にいれた分析が必要である [xx]。』とし、文献として「K. ONO et al. JRR 2018 Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy—the effect of $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ dose can be predicted from the nucleocytoplasmic ratio or the cell size .rry080,https://doi.org/10.1093/jrr/rry080 Published: 05 November 2018」を引用。	ご提案の記載を採用し、引用文献として、左記の論文を[12]として参照。
66	537	「…する上で参照可能である」とし、論文として「Response of quiescent and total tumor cells in solid tumors to neutrons with various cadmium ratios. S. Masunaga, K. Ono, Y. Sakurai, M. Takagaki, T. Kobayashi, M. Suzuki, Y. Kinashi, M. Akaboshi, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41(5) ,1163-1170,1998」を引用。	ご提案の記載を採用し、引用文献として、左記の論文を[13]として参照。

	542		従前の「3. 2 加速器ベースBNCT開発の現状」の内容を「4. 今後望まれる技術開発」に統合
67	598	これから開発をする方にイメージしてもらえよう appendix として付与していると推察するが、原子炉 BNCT は特定臨床研究に該当するが故にこういったガイドラインに appendix として添付すると一般化された医療手順として受け取られることを危惧します。全く不要と考えます。	原子炉ベースの治療プロトコルは、現在の新しい臨床研究法に基づく治療の流れにすぐわれない部分が多く、読者の誤解を招く可能性があるとの委員会での討議の結果、削除。
68	880	最近の論文に差し替えてください。[4] Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res. 57(S1), i83-i8 ,(2016)	参考文献[4]として参照
69	880	最近の論文に差し替えてください。[5] 小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27 (2018)	参考文献[5]として参照
70	903	削除	削除
71	922	削除	削除
72	936	削除	削除

(対応箇所空欄は、ガイドライン案に対するコメントのみあった部分)

・日本医学物理学会

番号	対応箇所 (行番号)	ご意見等の内容	開発ガイドライン WG 修正内容
1	135	「表 1 本ガイドラインで対象とする BNCT 装置の範囲」の「水素 (D) 」と「三重水素 (T) 」の間が改行されていますが、改行を解除されてはいかがでしょうか？	左記のとおり修正
2	151	「“当たり前”となっていること」を「当然とされていること」などに修正をお願いします。	従前の「3. 2」全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合
3	168	「安全側に働くもの」を「安全側に作動するもの」などに修正をお願いします。	従前の「3. 2」全体を削除し、「4. 今後望まれる技術開発」に統合

4	190	「評価指標（案）」とありますが、この（案）は公開されるときに外されるのでしょうか？	評価指標(案)は通知として確定される際に外される予定。
5	192	「評価指標（案）」とありますが、この（案）は公開されるときに外されるのでしょうか？表内も同様。	評価指標(案)は通知として確定される際に外される予定。
6	221	略語表内では「生物学的効果比率」と書かれていますが、ここでは「生物学的効果比」となっています。ここは「RBE」ではいけませんでしょうか？また、「生物学的効果比」だけにとどまらず、用語の統一をお願いします。	略語表を作成し、RBEが生物学的効果比であることを明記。CBEについても同様俊、文章全体の用語を統一
7	全体	略語表に記載されている用語が本文に現れた時の記載法が全体を通して統一されておりません。特に、RBE、生物学的効果、生物学的効果比率の記載法のばらつきが目立ちます。アルファも α かアルファか、Li もリチウムか Li かの記載方法にばらつきが目立ちます。他にもございますので、表記法の統一について、ご確認ください。	略語表を作成し、RBEが「生物学的効果比」であることを明記。アルファ線、リチウム原子核、ベリリウム、リチウム、タンタル等はカタカナで統一。
8	365-367	「Advantage Depth（正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ）、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）」の（）内のフォントサイズが他と異なる	左記のとおり修正
9	437	文末に句点を付す。	左記のとおり修正
10	571	「PE&PB 付き」の「PE」と「PB」をスペルアウトする、もしくは日本語で記載する。	「ポリエチレン付きの容器などに」に変更
11	683-684	「基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項」の「及び」の後ろの改行を解除する。	左記のとおり修正
12	全体	本文全体を通じて「および」と「及び」が混在しています。統一ください。	および、またはを、ひらがなで統一。ただし、APPENDIX 規格類はオリジナルに合わせて漢字とした。
13	70	PGA は誤りか。正しくは PG もしくは PGE か。PGA は prompt gamma analysis のことだと思われる。	PGA Prompt Gamma Analysis に修正
14	70	正しくは Relative Biological Effectiveness	左記のとおり修正

15	101	76 ページ目で BNCT は既出のため、BNCT のみに修正。	左記のとおり修正
16	102	中性子→熱中性子に修正	左記のとおり修正
17	216	“治療用ポートとは別に測定用ポートを設置する方法”とあるが、どういことかこれだけでは理解が難しい。	測定用ポート設置は一般的な方法ではないため、「評価方法としては、放射化箱設置により患部表面の放射線（熱中性子、γ線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。」に変更
18	259	文末に句点を付す。	左記のとおり修正
19	286	臓器の位置によって漏洩線量は変化しないのではないか。漏洩線量による被曝線量は変わり得る。修正が必要。	「患者の照射体位」に変更
20	286	臓器の位置は、ビーム口外からではなく照射口からのすり抜け線量に対する記載と思われる。ビーム口外からの漏えい線量の場所に記載するのは誤解を招く。	「3. 2. 3 照射野外からの被ばく」において、被ばく線量の原因を大きく以下 2 つに定義し、それぞれを分けて記載。 ①漏えい放射線（「照射室の壁等で散乱後再び患者に入射する散乱線」と「ビーム口と患者との間からすり抜け照射野外に照射される放射線」が含まれる。） ②残留放射線
21	287, 292, 306, 311, 313, 318, 320, 323, 325	漏洩→漏えいに修正。表記を統一する。	「漏えい」に統一
22	306	いわゆる建屋漏洩線量ではなく、患者でロシしない隙間からの漏れ線量のことを指しているものと思われるが、読者を混乱させる内容かもしれない。	「3. 2. 3 照射野外からの被ばく」において、被ばく線量の原因を大きく以下 2 つに定義し、それぞれを分けて記載。 ①漏えい放射線（「照射室の壁等で散乱後再び患者に入射する散乱線」と「ビーム口と患者との間からすり抜け照射野外に照射される放射線」が含まれる。） ②残留放射線
23	306	上記コメントと同様、ビーム口外漏えい線量とビーム照射口からすり抜けてくる線量が混同されている。また、このすり抜けてくるビーム照射口内の線量は漏えい線量とっていいのかが疑問である。	「3. 2. 3 照射野外からの被ばく」において、被ばく線量の原因を大きく以下 2 つに定義し、それぞれを分けて記載。 ①漏えい放射線（「照射室の壁等で散乱後再び患者に入射する散乱線」と「ビーム口と患者との間からすり抜け照射野外に照射される放射線」が含まれる。） ②残留放射線
24	364	カッコ内のホウ素は不要なため削除。	ホウ素を削除

25	446	頭頸部→頭頸部がベター。	記載を変更し、「ビーム口から腫瘍までの距離が変わるような患者の動きは、中性子の強度変化が大きくなりやすいので、出来るだけ排除できるセッティングが必要であり、この点に最大の注意を払うべきである。」としたため、「頭頸部」は削除
26	70	RBE→生物学的効果比	左記のとおり修正
27	81	現段階では医薬品ではない	「医療機器ではないことから」に変更
28	86,180	薬事法は薬機法	薬事申請、薬事承認は、法改正後も一般的な表現として使用されるため、法を意図する表現以外は「薬事」を使用
29	102.106	リチウム原子核と ${}^7\text{Li}$ 粒子という表現があり統一した方がいい	文章全体にわたって、リチウム原子核に統一。その他、アルファ線、ベリリウム、リチウム、タンタル等はカタカナで統一。
30	169	「安全対策プロトコル整備」 →「安全対策プロトコルの整備」	従前の 3. 2 を削除し、その一部を「 2. 1 原理と開発の経緯」「 4. 今後望まれる技術開発」に統合
31	244,327	表 3 の項目順に 3.3.1 から書かれているが、「3.3.4 中性子特性に対する規定」のみ、順序が違う。「3.3.2 中性子発生のモニタリング」の前ではないか。	表 3 の項目の順番を入れ替えた
32	334,335	ビーム電流の安定性について、装置によって連続照射により電流値（中性子発生数）が低下するため低下分を補正しているという報告があり（論文化されているかどうかは不明）、変動要因になりにくいと言い切っていないかどうか疑問。	標的照射前の荷電粒子ビームの安定性に関する記載であるため、「現状、大きな変動要因にはなりにくい」と記載
33	363	項目番号が 2) となっているが 4) と思われる	表 3 の項目の順番を入れ替えた
34	368	項目番号が 4) となっているが 5) と思われる	表 3 の項目の順番を入れ替えた
35	398	MCNPX について、371 行目には MCNP となっている。どちらも間違いではないが統一した方が良いと思う。	略語表を作成し、MCNPX、MCNPX を両方追記
36	462,463	生物効果→生物学的効果（すぐ上の行の言葉と統一する）	文脈に応じて「生物影響」と RBE を使い分けした
37	146(表 2), 467,469,47 2,508,553,	カタカナの「ガンマ線」となっている。他は「 γ 線」と表記。どちらかに統一する。	ギリシャ文字「 γ 線」に統一

38	474	102 の同様の説明では捕捉反応ではなく核反応となっている。	他学会からの指摘により、記載を削除
39	553,561	高中性子線という表現では分かりにくい。この場合は高 Flux 中性子あるいは高中性子束ということか？もしくは高速中性子？	「高強度の中性子場」と修正
40	571	PE & PB とは？	「ポリエチレン付きの容器などに」に変更
41	583	文末に句点を付す。	左記のとおり修正
42	606,608	文末に句点を付す。	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
43	631	照射全時間中→全照射時間中	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
44	634	ここの「3.医療照射の流れ」は脳腫瘍に限定したものではないと思われるので、こっだけ正常脳組織と脳を限定するのはおかしい。正常組織でいいのでは。	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
45	640	照射射時間→照射時間	委員会の討議により、誤解を招きやすいため「3 治療照射の流れ」を削除
46	669	「・・・翻訳」→「・・・の翻訳。」	左記のとおり修正
47	583	文末に句点を付す。	OK

・日本原子力学会

番号	対応箇所 (行番号)	ご意見等の内容	開発ガイドライン WG 修正内容
1	69	略語表内の RBE の箇所 Relative Biological Effect → Relative Biological Effectiveness	左記のとおり、修正
2	82-83	参照すること推奨する →参照することを推奨する	左記のとおり、修正

3	146	表2 粒子線治療装置と BNCT 治療装置の違い 項目 照射放射線の種類と線質の BNCT には 「異なるエネルギーの中性子」と記載されているが、「異なるエネルギー」だと単色エネルギー中粒子が複数存在するような誤解を招く恐れがある。 「幅広い領域に渡り連続したエネルギー分布を有する中粒子」などとした方が良いと思われる。	項目を「照射放射線の種類と中粒子の評価」とし、「熱中粒子から高速中粒子までの連続したエネルギー分布を有する中粒子およびγ線。中粒子の医療における影響を評価する」に変更
4	166-167	入射する荷電粒子の電荷量に対して、標的剤から発生する中粒子線の強度は減少傾向になると考えられる。 →意味が不鮮明	従前の3. 2項を削除し、「3. 2. 2 中粒子発生モニタリング」項で、「3) 通常、標的材損傷時は中粒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、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、溶融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。」と記載
5	216-217	治療用ポートとは別に測定用ポートを設置する方法 →測定用ポートを用いた測定方法の例を示した方が良い。	測定用ポート設置は一般的な方法ではないため、「評価方法としては、放射化箱設置により患部表面の放射線（熱中粒子、γ線）を実測し、治療計画の線量を補正する、照射後の血中ホウ素濃度を測定して投与線量を評価するなどの方法がある。」に変更
6	334	ビーム輸送系の励磁電流 →「ビーム輸送経路に設置されたマグネットの励磁電流」とした方が良い。	左記のとおり、修正
7	353	中粒子特性の定義が不明。中粒子出力、スペクトル、混入γ線率等の特性のことですか？	用語として「中粒子特性」で統一。ここでは、治療線量に影響を与える中粒子スペクトル、強度、高エネルギー中粒子混入率、γ線混入率、方向成分を指す（341行）。
8	369	中粒子ビーム特性の定義が不明。中粒子特性と何が異なるのでしょうか？	「中粒子ビーム特性」は「中粒子特性」に同じであるため、「中粒子特性」に変更。
9	657	DESIRED NEUTRON BEAM PARAMETERS 1.3.1 目標値は熱外単位中粒子束 (n/cm ²)あたり 2×10 ⁻¹³ Gy 1.3.2 目標値は熱外単位中粒子束 (n/cm ²)あたり 2×10 ⁻¹³ Gy 1.3.4 0.7 より大きいこと	左記のとおり、修正
10	303	「治療ビーム以外の被ばくをどのように低減すべきか？」に対する回答として、ビーム口など装置の放射化への考慮を付け加えた方が良いのではないか。例えば、「ビーム口は患者に接する部分であり、かなりの量の中粒子フラックスになるので、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい」など。	「照射装置からの大強度の中粒子による構成部材の放射化を避けることはできない。しかし、特にビーム口付近は患者に近接する部分であり、かなりの量の中粒子束になるため、放射化を低減するため放射性同位元素の生成断面積（特に長寿命核種）が小さい材料で構成するのが望ましい。」を追記

11	146	<p>表 2 に粒子線治療装置と BNCT 治療装置の違いがまとめられています。事故のケースで両者を比較すると、粒子線治療装置に比べて BNCT は全身に中性子が照射されてしまうリスクや、減速材やターゲットの有害物質が患者のいる領域に漏れてしまうリスクがより大きいのではないのでしょうか。開発に当たってはそのあたりに対する安全面の検討もしっかりとなされるべきと考えます。</p>	<p>「3. 2. 2 中性子発生のモニタリング」項に、「3) 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、物理化学的な標的材損傷（例えば、標的材の剥離、熔融、貫通、破断など）に対するリスクマネジメントは必要である。」と追記。</p> <p>また、本ガイドラインに明記されていない部分の安全面の検討は、別途策定されている評価指標（案）に記載されています。</p> <p>例) ⑩トラブル発生時のプロトコル、③標的材の健全性</p>
----	-----	---	---

5.2 H30 年度 BNCT 開発 WG のまとめ

資料2-5

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30年度報告

WGメンバー: 16名(敬称略・50音順) ※ 座長

※熊田 博明 筑波大学 准教授	谷崎 直昭 住友重機械工業株式会社 首席技師
大竹 淑恵 理化学研究所 チームリーダー	中井 啓 筑波大学 准教授
片岡 昌治 住友重機械工業株式会社 首席技師	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 教授
櫻井 良憲 京都大学複合原子力科学研究所 准教授	平田 寛 東芝エネルギーシステムズ株式会社 参事
鈴木 実 京都大学複合原子力科学研究所 教授	藤井 亮 株式会社CICS 取締役
田中 憲一 広島大学大学院 准教授	増永 慎一郎 京都大学複合原子力科学研究所 教授
田中 浩基 京都大学複合原子力科学研究所 准教授	米内 俊祐 放射線医学総合研究所 チームリーダー

平成30年度の活動

- 加速器型BNCT装置に範囲を限定して、開発の経緯、現状の技術開発、今後開発が望まれる技術開発、根拠論文、規格等を整理し、開発ガイドライン(手引き)原案を作成した(H30.8.9)。
- 医療機器の基本要件適合性に沿って抽出した論点を精査し、厚生労働省側の評価指標(案)と対応づけて、専門家の意見を集約した(H30.9.28)。
- 関連する3学会に査読を依頼(H30.10.11)し、意見コメントを反映させて、WG委員会で承認を得た(開催: H31.2.15)。

平成30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、厚生労働省側の評価指標(案)に対応づけながら、要求事項の検証方法を示す内容とした。
- 既存の放射線治療との差分から生じる開発および薬事上の論点に対する専門家意見を精査し、評価指標(案)との整合性をとった。
- 日本医学物理学会、日本原子力学会、日本中性子捕捉療法学会からの査読結果に対する原案を提示し、WG委員会で文章全体を討議した。

粒子線治療とBNCTの違い

評価項目	粒子線治療	BNCT
照射回数、治療時間	数分/回だが、複数回の照射が必要	30分から1時間だが、1回の照射で済む
患者位置	照射口から数十センチ	患部を照射口に可能な限り近づける
投与線量の変動要因	ビーム位置精度、患者の動き(治療精度はこの2要素によってのみ保証される)	ビーム強度、患者の動き、腫瘍内のホウ素濃度(粒子線治療に比べて、治療精度上の裕度は大きい)
治療ビーム特性の変動要因	加速器および照射機器	加速器および照射機器、中性子発生標的材、減速材構成
照射放射線の種類と線質	荷電粒子で単一または可変のエネルギー	熱中性子から高速中性子までの連続したエネルギー分布を有する中性子およびγ線
薬剤投与	投与しない	ホウ素薬剤を投与する
治療計画装置	単体で承認済み有り	承認申請準備中
設備の放射化対策	加速器および照射機器	建物の残留放射能の管理(γ線管理)が必要
中性子の影響評価	二次放射線としての影響評価	高強度中性子を医療に用いる場合の影響評価

設定した質問と評価指標(案)の対応

No.	BNCT開発の論点	対応する評価指標(案) ^{*1}
1	治療の投与線量安定性、再現性	(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えい放射線による被ばくに対する安全性
5	治療計画装置	(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 中性子ビームおよ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	in vitro試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	in vivo試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 4) 動物試験

*1 項目番号については、平成 29年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 ホウ素中性子捕捉療法(BNCT) 審査WG 報告書 の「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標(案)-暫定版-」参照のこと。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に関する 開発ガイドライン(手引き)(案)

目次:

1. 序文

1. 1 目的
1. 2 想定する利用者

2. 適用範囲

2. 1 原理と開発の経緯
2. 2 装置の構成
2. 3 適用範囲

3. 開発における留意事項

3. 1 粒子線治療装置との違い
3. 2 加速器型BNCT開発の現状
3. 3 開発および評価の論点
 3. 3. 1 投与線量および線量再現性
 3. 3. 2 中性子発生のモニタリング
 3. 3. 3 照射野外の被ばく
 3. 3. 4 中性子特性に対する規定
 3. 3. 5 治療計画装置
 3. 3. 6 in vitro試験
 3. 3. 7 in vivo試験

4. 今後望まれる技術開発

APPENDIX

- APPENDIX 1 関連する規格および基準
- APPENDIX 2 関連通知
- APPENDIX 3 参考文献

● ガイドラインの概要

- 加速器型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。
- 読者は、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。
- 装置開発における背景、現状の開発動向、運用の制約開発の方向性等を、評価指標(案)と対応付けながら述べ、評価指標とセットで読むことで、加速器型BNCT装置開発の指針が得られる内容とした。

● 関連団体

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

* BNCT開発ガイドライン(手引き)(案)の
査読を依頼した学会

● 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
・粒子線治療装置関連通知
・放射線障害防止法
・原子炉BNCT学術論文
・加速器BNCT学術論文他

5.3 関連する参考文献

1. 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)
2. RADIOISOTOPES, Japan Radioisotope Association. 64(1) (2015.1)
3. Neutron Capture Therapy-Principles and Applications, Editors: Sauerwein W.A.G, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, (Eds.), Springer. (2012)
4. Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. J Radiat Res.57(S1),i83-i8,(2016)
5. 小野公二 BNCT の将来展望 放射線 RI 塾 Isotope News 756, 24-27(2018)
6. Coderre JA, Button TM, Micca PL, Fisher CD, Nawrocky MM, Liu HB, Neutron capture therapy of 9L rat gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 30: 643–652 (1994)
7. Hopewell JW, Morris GM, Schwint A, Coderre JA, The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: A critical review. Applied Radiation and Isotopes. 69: 1756–1759 (2011)
8. 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)
9. Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S, 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. 59(2): 101-107 (2018)
10. Yu H, Tang X, Shu D, Liu Y, Geng C, Gong C, Hang S, Chen D, Influence of Neutron Sources and ^{10}B Concentration on Boron Neutron Capture Therapy for Shallow and Deeper Non-small Cell Lung Cancer, Health Phys. 112(3): 258-265 (2017 Mar)
11. Bortolussi S, Postuma I, Protti N, Provenzano L, Ferrari C, Cansolino L, Dionigi P, Galasso O, Gasparini G, Altieri S, Miyatake S, González SJ, Understanding the potentiality of accelerator based-boron neutron capture therapy for osteosarcoma: dosimetry assessment based on the reported clinical experience, Radiat Oncol. 12(1): 130 (2017 Aug 15)
12. Koji Ono, Hiroki Tanaka, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy-the effect of ^{10}B (n,ol Sci. 93(10):0): by neutroneutronnucleocytoplasmic ratio or the cell size, JRR 2018, rry080, <https://doi.org/10.1093/jrr/rry080>, Published: 05 November 2018.

13. S.Masunaga, K.Ono, Y.Sakurai, M.Takagaki, T.Kobayashi, M.Suzuki, Y.Kinashi, M.Akaboshi, Response of quiescent and total tumor cells in solid tumors to neutrons with various cadmium ratios, Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41(5), 1163-1170, 1998.

5.4 関連する規格および通知

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

2001年発行のIAEA文書で、BNCTに関する唯一の国際規格関連文書。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。これを満たすことが必須とされていないが、開発初期の参考となる。以下、その一部を抜粋した。

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 熱外中性子強度	a desirable minimum beam intensity would be 10^9 epithermal neutrons $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ $10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$ 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 $2 \times 10^{-13} \text{ Gy cm}^2$ per epithermal neutron 目標値は単位熱外中性子あたり $2 \times 10^{-13} \text{ Gy cm}^2$
1.3.2.	The gamma ray component γ 線混入率	a target number for this should be $2 \times 10^{-13} \text{ Gy cm}^2$ per epithermal neutron. 目標値は単位熱外中性子あたり $2 \times 10^{-13} \text{ Gy cm}^2$
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 より大きいこと
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

5.4.2 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。

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、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 0.001Gy/s と 1Gy/s 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。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 の翻訳

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 1MeV-50MeV の範囲、線源から 1 m の位置での吸収線量率の最大値が 0.001Gy/s-1Gy/s の範囲、線源からの定格治療距離 (NTDS) が 0.5m-2m 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 T0601-1: 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 T 0601-1-2: 2018 (IEC 60601-1-2: 2014)

医用電気機器—第 1 - 2 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項—副通則：電磁妨害—要求事項及び試験

Medical electrical equipment -- Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance -- Collateral Standard: Electromagnetic disturbances -- 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、10MeV/n~500MeV/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。

JIS Q13485: 2018

医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes

JIS Z4705: 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

5.4.3 粒子線治療装置に関する国際規格

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

5.4.4 IEC サブコミTEE—SC 62C (Equipment for radiotherapy, nuclear medicine and radiation dosimetry) で公表の放射線治療、核医学、放射線計測関連国際規格 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

5.4.5 関連通知

- ・薬食監麻発 0827 第 4 号 平成 26 年 08 月 27 日「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う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の改正について」
- ・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 1120 第 5 号 平成 26 年 11 月 20 日「医療機器の製造販売承認申請について」
- ・薬食安発 1002 第 1 号 平成 26 年 10 月 2 日「医療機器の添付文書の記載要領（細則）について」
- ・平成 25 年厚生労働省令第 11 号 「薬事法施行規則及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」

以上

この報告書は、平成 30 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 30 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