

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

平成 30 年 3 月

審査 WG 座長 平塚 純一
学校法人川崎学園 川崎医科大学

報告書目次

1. はしがき	1
2. 委員名簿	2
3. 調査報告	
(1) TF1 調査報告書①：国内外における開発及び利用動向調査	5
(2) TF1 調査報告書②：非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント	13
(3) TF2 調査報告書：臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント	21
(4) TF3 調査報告書：放射線安全	23
(5) TF4 調査報告書：ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性及び性能に関する 基本的考え方	27
4. 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	35
5. 参考資料	
(1) ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）審査WG会議議事概要	43
(2) 合同検討会報告資料	75
(3) 関連学会のご意見・ご要望と審査WGの回答	77

はしがき

放射線治療の歴史は、レントゲン博士が X 線を発見した 1895 年に始まり、その後治療機器及びその周辺機器の進歩ならびにその基礎となる放射線生物学の進歩に支えられ、放射線治療は手術療法、抗癌剤治療と並ぶがん治療の「3 本柱」の一つとして認知されるに至った。放射線は手術と同じく、腫瘍とその周辺のみを治療する局所治療である。そのため如何にしてがんのみに限局して損傷を与えるかが今も放射線治療最大の研究テーマである。最近の IMRT や粒子線治療等高精度放射線治療の進歩は物理工学的な手法を用いた線量分布改善に依るところが大きい。しかし、これらの技術にも限界がある。当然ながら、高精度と言ってもそれは、画像で認識された領域に対して高精度であって、がん細胞レベルの領域を反映したものではない。画像で明瞭に描出されない腫瘍や微視的な浸潤をきたす腫瘍への適応は不可能である。ここに次世代放射線治療として「画像選択性」から「がん細胞選択性」治療へのシフトの必要性が存在する。

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : 以下 BNCT) は、原理的にはホウ素 (^{10}B) と熱中性子との核反応で生じる高 LET 放射線 (α 粒子) を用いてがん細胞のみを破壊するまさに「がん細胞選択性」放射線治療である。中性子源を研究用原子炉に依存してきたこれまでの BNCT が一般的 (標準的) 治療になるためには都市部の医療機関にも設置可能な BNCT 用小型加速器中性子源の開発が急務である。現在、脳腫瘍と頭頸部がんを対象に世界初の BNCT 用加速器中性子源を用いた治験が行われており、実用化が目前に迫りつつある。さらに 2017 年には、中性子発生装置、ホウ素キャリアーが厚生労働省「先駆け審査制度」の指定を受けるに至り、BNCT 用加速器の臨床導入の動きはさらに加速するものと思われる。

本ワーキンググループ (WG) では、4 つのタスクフォース (TF) を設立し、近年の技術革新が著しいこの「加速器型中性子発生装置」を中心に実用化への期待が集まる加速器ベース BNCT についてその開発動向等の調査を行なった。そしてこの調査結果をもとに、「加速器型中性子発生装置」の開発・製造・設置段階で留意すべき項目を、物理学、非臨床・臨床研究及び放射線安全管理の観点から議論を行い、評価指標 (案) 作成のための基本的考え方をまとめた。加速器ベース BNCT は、日本が世界に発信できる新たながん治療法であり世界中で苦しんでいる患者さんが出来るだけ早くその恩恵を受けることが出来るために、本報告書に示された評価指標 (案) が製造企業と行政審査の双方にとって有益な情報となれば幸いである。

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査 WG 座長
平塚 純一

平成 29 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(厚生労働省)／
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査ワーキンググループ 委員名簿

座 長：平塚純一 川崎医科大学 放射線腫瘍学教室 教授

委 員 (五十音順)：

井垣 浩 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 病棟医長

熊田博明 筑波大学医学医療系 生命医科学域 准教授

櫻井英幸 筑波大学医学医療系 放射線腫瘍学 教授

鈴木 実 京都大学原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター
粒子線腫瘍学研究分野 教授

田中浩基 京都大学原子炉実験所放射線生命医科学研究本部
放射線生命科学研究部門 放射線医学物理学研究分野 准教授

中村浩之 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

学会推薦専門家 (五十音順)：

石川正純 北海道大学大学院保健科学研究院保健科学部門 医用生体理工学分野
国際連携研究教育局 教授 (日本放射線腫瘍学会)

上坂 充 東京大学大学院工学系研究科専門職大学院原子力専攻 原子力国際専攻・
バイオエンジニアリング専攻 教授 (日本加速器学会)

上簗義朋 国立研究開発法人 理化学研究所 仁科加速器研究センター
安全業務室 室長 (日本原子力学会)

川端信司 大阪医科大学附属病院 脳神経外科・脳血管内治療科 医長
(日本中性子捕捉療法学会)

米内俊祐 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 (日本医学物理学学会)

厚生労働省：

中井清人 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 課長

柳沼 宏 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長

青柳ゆみ子 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 医療機器規制国際調整官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

高江慎一 医療機器審査第一部 部長

岡崎 譲 医療機器審査第一部 審査役

菅原明彦 医療機器審査第一部 審査役代理

富岡 穰 医療機器審査第一部 審査専門員

宮崎生子 規格基準部 部長

今川邦樹 規格基準部 医療機器基準課 基準専門員

国立医薬品食品衛生研究所（審査 WG 事務局）：

齋島由二 医療機器部 部長
植松美幸 医療機器部 埋植医療機器評価室 主任研究官
野村祐介 医療機器部 第一室 研究員
福井千恵 医療機器部 第一室 非常勤職員

オブザーバ（五十音順）：

浅沼直樹 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 主幹
荒井保明 国立がん研究センター 中央病院放射線診療科 科長
扇谷 悟 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 上席調査役
田光公康 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 主幹
田中俊博 国立がん研究センター 研究支援センター 研究管理部
鎮西清行 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 副研究部門長
中村哲志 国立がん研究センター中央病院放射線治療科 医学物理士
蜂須賀暁子 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 第一室 室長
三澤雅樹 産業技術総合研究所 健康工学研究部門 主任研究員
森下裕貴 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第一室 研究員

TF1 調査報告書①

国内外における開発及び利用動向調査

TF1 調査報告書 ①

- 国内外における開発及び利用動向調査 -

熊田博明 (主査：筑波大学)
石川正純 (北海道大学)
鈴木 実 (京都大学)
田中浩基 (京都大学)
中村哲志 (国立がん研究センター)

1. はじめに

悪性脳腫瘍や頭頸部がん等の難治性がんや再発がん等、未だに治療法が確立できていないがんに対する治療法として、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) が注目されている。BNCT は、がん細胞の ^{10}B と中性子との核反応によって放出されるアルファ線 (ヘリウム原子核) とリチウム原子核によってがん細胞を選択的に破壊する放射線治療である¹⁾。

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世界的に実施されてきた。欧米では米国のマサチューセッツ工科大学の研究用原子炉 MITR、ブルックヘブン国立研究所の BMRR、オランダのペッテン原子力研究所の HFR、フィンランド VTT の FiR1、南米ではアルゼンチン CNEA の RA-6 等を使って臨床研究が行われてきた。アジアでは、台湾・精華大学の THOR、中国 (北京) の BCTC の原子炉を使って現在も臨床研究が行われている。国内では、京都大学原子炉実験所の KUR (Kyoto University Reactor) 日本原子力研究開発機構の JRR-3、JRR-2、JRR-4 (Japan Research Reactor No. 4)、武蔵工業大学 (現・東京都市大学) の MuITR 等に BNCT 用照射設備が整備され、悪性脳腫瘍や頭頸部がん、悪性黒色腫等に対して多くの臨床研究が実施されてきた。しかし原子炉ベースの治療では、①治療装置である原子炉を薬事登録することができないため、臨床研究から進展することができず、医療として確立することができなかった。特に日本の場合には、②国内の原子力事情で病院に治療施設を設置することができず、また、③新たに治療施設 (原子炉) を建設することも極めて困難である。さらに原子炉は、1 年間運用すると必ず停止してメンテナンスを行い、次の運転ライセンスを得なければならないため、4 年間を通して治療を実施することができない、といった問題があった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となり、また KUR も原子炉、原子力関連の規制基準の変更によって 2014 年 5 月から 2017 年夏まで停止していた。世界の状況も同様で、原子炉の老朽化等の問題から多くの臨床研究がストップしている。本稿執筆時点 (2017 年 12 月) で稼働している原子炉ベースの BNCT 施設は、KUR (日本)、THOR (台湾)、BCTC 原子炉 (中国)、RA-6 (アルゼンチン) の 4 施設のみである。図 1 に世界の原子炉ベース BNCT 施設の状況を示す。

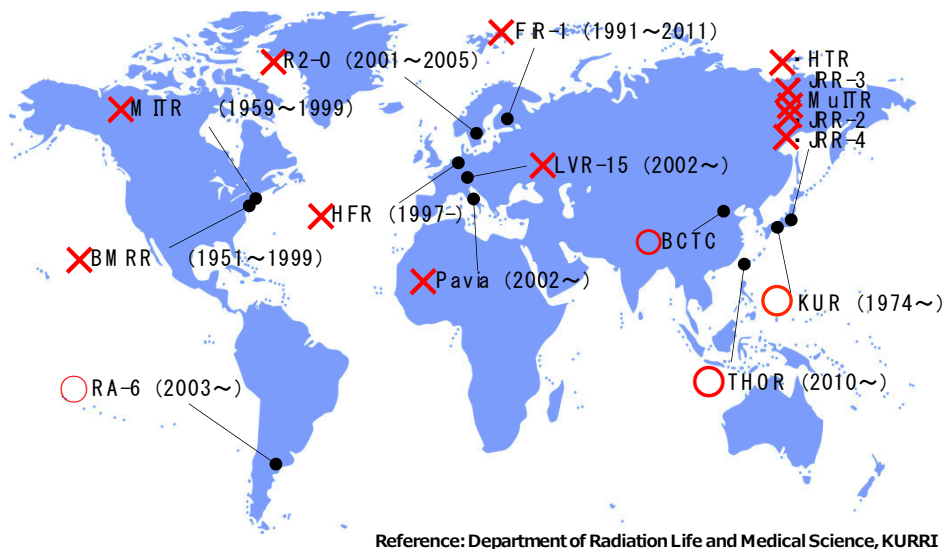


図 1 世界の原子炉ベース BNCT 施設の状況 (2017 年末現在)

このように BNCT は、これまでの臨床研究で高い治療効果が実証されているにもかかわらず、原子炉ベースの治療では、医療として確立、普及することができなかつた。このような状況に対して、近年の加速器技術の進歩により、病院にも併設可能な小型の加速器を使って BNCT に要求される大強度中性子を発生させることが可能となり、この加速器中性子源を用いて治療を行う“加速器ベース BNCT”が現実的となってきた。この加速器ベース BNCT が実現すれば、①病院内に治療装置を設置して BNCT を院内で実施することが可能となる。また、②治療装置を医療機器として薬事承認申請することができ、BNCT を臨床研究の段階から先進医療の段階にステップアップすることが可能となる。これにより難治性がん、再発がんに対する有力な治療法の 1 つとして確立することが期待されている。さらには、③日本の BNCT 研究は、世界を牽引していることから、このがん治療技術、装置は国外にも輸出することができ、日本の医療産業の再建に貢献するものである。また、医療産業の一環として、1 回の照射で治療が完結する利点を活かし、④国外のがん患者を日本の BNCT 施設に導いて治療を行うインバウンド（医療ツーリズム）も拡大できると期待されている。図 2 に原子炉ベース BNCT と加速器ベース BNCT の状況を示す。

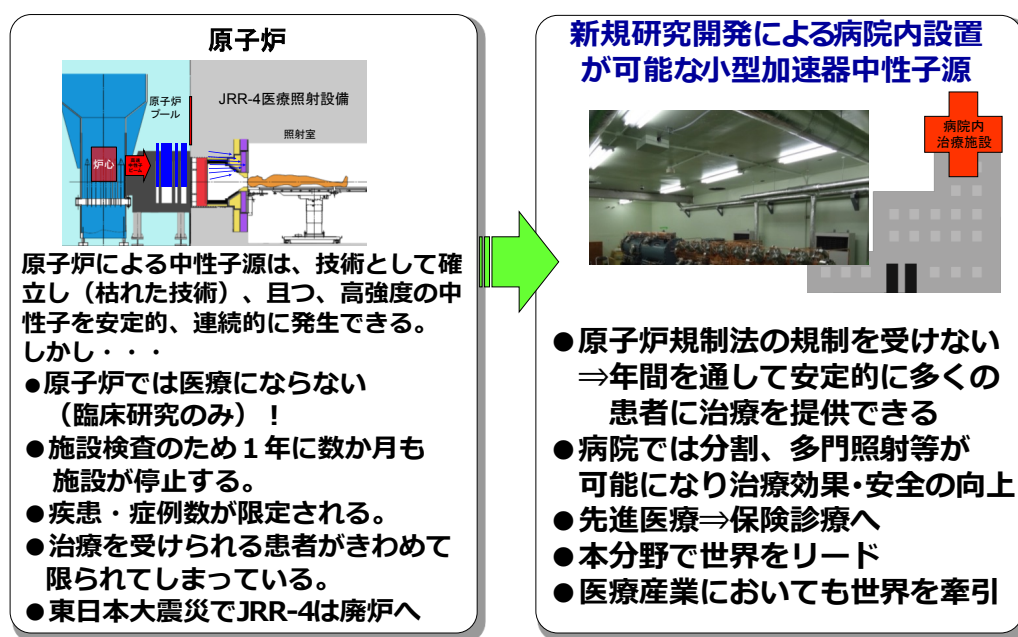


図2 原子炉ベース BNCT と加速器ベース BNCT の状況

2. 加速器ベース BNCT 装置に求められる技術的要件

現在、国内外で BNCT 用中性子源の開発研究が行われている²⁾。主な方式は、加速器を用いて平均電流：数mA～数十mA の陽子を数 MeV～30MeV 程度まで加速し、これをベリリウムやリチウム等の標的材に照射して 2 次的に中性子線を発生する方式である。BNCT 用小型加速器の標的材としては、ベリリウム、リチウム、及びタンタルが想定される。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開発されている。表 1 に主な標的材料とその特徴を示す。

表 1 加速器ベース BNCT 装置に用いられる主な標的材料とその特徴

反応	陽子エネルギー (MeV)	生成率 (中性子/陽子)	融点 (°C)	熱伝導率 (W/m/K)	減速体系の規模
${}^7\text{Li} (p, n) {}^7\text{Be}$	2.5	1.46×10^{-4}	180	84.7	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="margin-bottom: 10px;">↓</div> <div style="margin-bottom: 10px;">小</div> <div style="margin-bottom: 10px;">大</div> <div style="margin-bottom: 10px;">↓</div> </div>
${}^9\text{Be} (p, n) {}^9\text{B}$	4	1.60×10^{-4}	1278	201.0	
${}^9\text{Be} (p, n) {}^9\text{B}$	30	3.00×10^{-2}	1278	201.0	
$\text{Ta} (p, xn)$	50	7.00×10^{-2}	3017	57.5	

加速器の形式としては、大別すると、サイクロトロンと直線型加速器があり、さらに直線型加速器は、リニアック方式 (RFQ 単独、もしくは、RFQ と DTL を組み合わせたもの) と静電型加速器方式が用いられている。表 2 に加速器ベース BNCT 用装置に採用されている主な加速器型式の特徴を示す。

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 (平均数十 mA) を発生、加速できるため、主に標的材にリチウムを用いた中性子発生装置に採用されている。サイクロトロンは、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、加速できる電流値が平均数 mA までであることから、標的材にベリリウムを用い、大エネルギー×小電流×ベリリウムの方式で中性子線を発生する場合に用いられている。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、大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を研究しているグループもある。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。すでに民間企業がこの方式による BNCT 用装置の開発整備を表明している。

表 2 加速器ベース BNCT 用装置に用いられている主な加速器型式

加速器型式	扱える陽子エネルギー		大電流化対応	
サイクロトロン	中 高	容易にエネルギーを増価させることが可能。 サイズも比較的小型。 低エネルギーでの取出しは不得意。	△	原理的に困難 平均電流：2mA 程度まで
静電型加速器	低	低エネルギー向き (リチウム標的との組合せ)	○	大電流化が可能
リニアック	低 中	エネルギーを増価させるほど加速器のサイズ (長さ) が大きくなる。これに伴って製造コストも増大する。	○	大電流化が可能

加速器ベース BNCT 用装置で中性子を発生させる基本的な原理は、加速器で荷電粒子を加速し、この荷電粒子を標的材に照射して中性子を 2 次的に発生させる。したがって加速器ベース BNCT 用装置を新規で設計、製作する場合、各標的材と入射する荷電粒子のエネルギー毎の反応によって生じる特性、開発課題をそれぞれ把握し、それぞれのメリット、デメリットを踏まえて、どのようなコンセプトの装置 (大強度、低放射化、小型、低コスト等、及びこれらの組合せとバランス) にするのかを決定し、装置の仕様を決定することになる。現在国内外で開発されている加速器ベース BNCT 用装置は、それぞれコンセプトが異なるため、様々な組み合わせの中性子発生法が試みられており、未だ最適化されているとは言えない。

製作する装置のコンセプトが決まり、装置を設計する段階では、標的材として何を用いるか、そして、入射させる荷電粒子 (主に陽子線) のエネルギーを決定する。これにより必然的に用いる加速器の形式が絞り込まれ、加速器に要求される平均電流値も決まる。すなわち BNCT 用装置の開発においては、基本的に“加速器ありき”ではなく、加速器形式の選定は最後のステップとなる。それぞれの標的材の特性を踏まえて、組み合わせる加速器型式と、それぞれの組合せに対する装置の特性、開発課題等を図 3 に示す。

組み合わせる標的材にリチウムを用いる場合は、一般的に 2.5MeV の共鳴ピークを利用して中性子を発生させるため、必然的に陽子の加速エネルギーは 2.5MeV 前後に設定される。したがって一般的に加速器には静電型加速器、もしくはリニアックが用いられる。一方、標的材にベリリウムを用いる場合は、入射する陽子のエネルギーに対して放出する中性子の発生効率 (yield) が異なり、陽子エネルギーが高いほど効率的に中性子を取りだすことができる。しかし入射する陽子エネルギーが高いほど、発生する中性子の最大エネルギーも高くなってしまふ (Q 値：-1.9MeV)。よってベリリウムを用いる場合は、中～

高エネルギーの陽子を入射させるため、加速器型式はリニアック、もしくはサイクロトロンを組み合わせる。

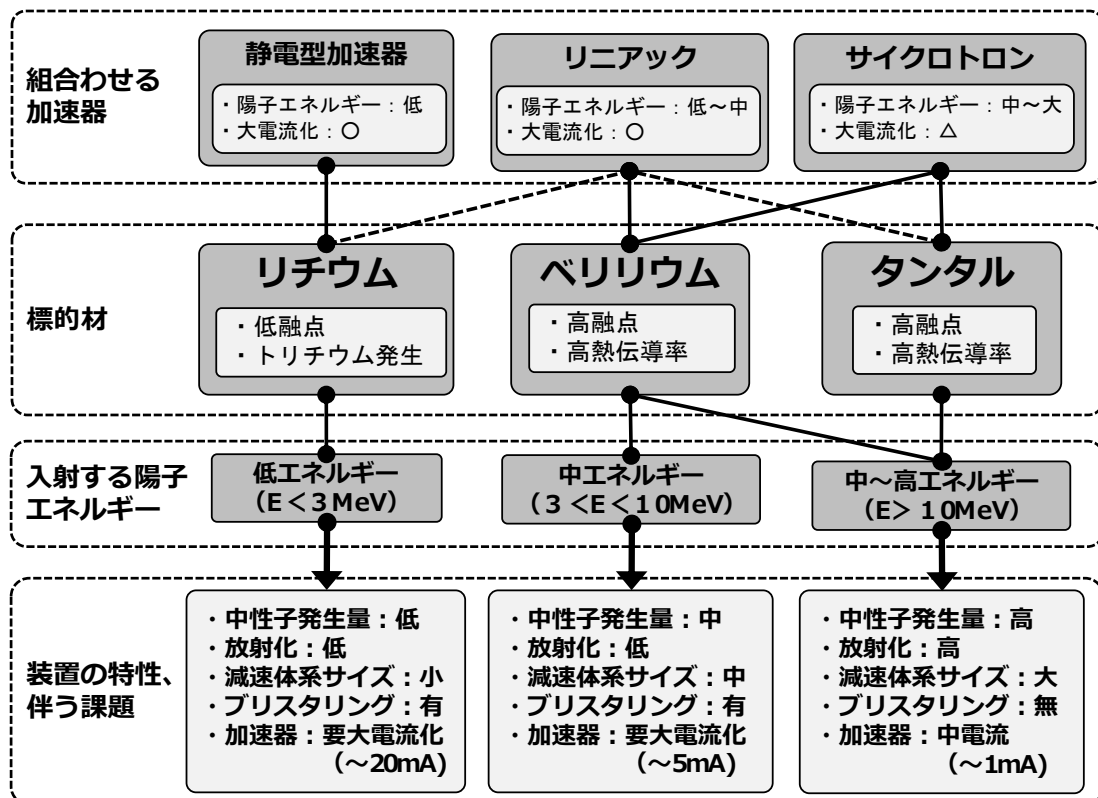


図3 標的材毎のBNCT用加速器中性子源の特性、開発課題

3. 国内外の加速器ベース BNCT 用装置の開発動向

現在、国内外の研究機関等で加速器ベース BNCT 装置の開発研究が行われている。現在開発されているほとんどの加速器ベース BNCT 装置の中性子発生方式は、陽子を加速器で数 MeV~30MeV に加速し、これをベリリウムもしくはリチウムといった中性子発生標的材に照射して中性子を発生させている。陽子線加速器の種類としては、リニアック、静電型加速器、もしくは、サイクロトロンが用いられている。表 3 に 2017 年時点の国内外で研究開発されている加速器ベース BNCT 装置を示す。国外の開発状況では、2017 年末現在、米国、英国、アルゼンチン、イタリア、ロシア、イスラエル等のグループが BNCT 用の加速器ベース中性子発生装置を開発している。各国は放射線、加速器に関連した国立の研究機関で、1 装置/国(研究機関)で開発している状況である。また、傾向として標的材としてリチウムを用いているグループが多く、この結果、多くのグループが加速器の形式として静電型加速器を採用している。図 4 に主な加速器ベース BNCT 用装置を示す。

グループ毎では、まず、ロシアの Budker Institute は静電型加速器とリチウム標的を組み合わせた装置 (図 4-(a)) を用いて中性子発生に成功しており、同研究機関は 5 年以内の臨床研究実施を目指している³⁾。イタリア・IFMF のグループは、標的材にベリリウムを用い、加速器にはリニアックを組み合わせている (図 4-(b))。この装置は、ベリリウム標的に対して、入射する陽子ビームのエネルギーを 4~5 MeV と低く設定していることに特徴がある⁴⁾。したがって発生中性子強度を稼ぐため、電流値は平均 30mA と高く、ベリリウムに入射する陽子ビームパワーも 120~150 kW と非常に高くなる。したがって 30mA を発生できる RFQ の開発に加えて、大パワー陽子ビーム入射に耐えられる標的材の冷却とプリスタリング対策が開発の課題になると考えられる。

英国・バーミンガム大学は、加速器に静電型加速器の一種であるダイナミトロンを採用し、標的材には固体リチウムを用いている (図 4-(c))。このグループは、比較的早期から加速器ベース BNCT 用装置の開発を行っていた⁵⁾。装置一式を製作し、中性子発生にも成功していたようであるが、諸事情から同

装置では臨床研究は行わず、装置開発と基礎研究を中心に進めるとアナウンスされた。現在も開発を継続しているかは不明である。アルゼンチン・CNEA のグループは、静電型加速器を用いているが、標的材（ベリリウム）に入射する粒子として重陽子（D）を組み合わせる研究もおこなわれている⁶⁾。

表3 国内外で研究開発されている加速器ベース BNCT 用装置 (2017 年末現在)

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)	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	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	臨床試験
筑波大学	リニアック	Be	P: 8, N: < 6	5	<2	物理測定
国立がん研究センター	リニアック	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	物理測定
関西 BNCT 共同医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	不明	建設中
江戸川病院 BNCT センター	リニアック	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	不明	建設中
名古屋大学	静電型加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	不明	開発中
大阪大学	—	液体 Li	—	—	—	計画中
京都府立医科大学	—	—	—	—	—	計画中
沖縄科学技術大学院大学	リニアック	Be	—	—	—	計画中
岡山大学	静電型加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	不明	計画中
Budker Institute (ロシア)	静電型加速器	固体 Li	P: 2.0, N: < 1	10	2	開発中
Neutron Therapeutics Inc. (米国)	静電型加速器	固体 Li	P: 2.6, N: < 1	30	20	開発中
Birmingham Univ. (英国)	静電型加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	20	1-2	開発中
SARAF (イスラエル)	リニアック	液体 Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	開発中
CNEA (アルゼンチン)	静電型加速器	Be ×P, ×d	P: 1.4, N: < 6	30	<1	開発中
Legnaro INFN (イタリア)	リニアック	Be	P<4, N: < 2	30	不明	開発中

米国マサチューセッツ州にある Neutron Therapeutics 社は、静電型加速器とリチウム標的を組み合わせた商用型の BNCT 用装置を製造している (図 4-(e))。同社は医療装置ベンチャーであり、国外では唯一、商用型の BNCT 用装置の開発を行っている⁷⁾。2018 年に同社製の治療装置 1 号機がフィンランドの BNCT 研究機関に導入されることが発表されている。

4. 国内の各加速器型 BNCT 用装置の状況

国外のほとんどの BNCT 用装置、施設は、各国の代表的な研究機関で国家プロジェクト的に実施されている。これに対して日本の加速器ベース中性子源装置の多くが、病院併設型、医療用・商用型（薬事承認申請含む）装置として開発、製造が行われており、この医療用装置の開発においても日本は世界をリードしている。図 5 に国内の主な BNCT 用加速器ベース装置の加速器、もしくは施設を示す。

加速器ベース BNCT 用装置の開発で最も先行しているのは、住友重機械工業 (株) (以下、住友重機) である。同社は京都大学原子炉実験所と連携して、サイクロトロンベースの BNCT 用装置 : C-BENS (Cyclotron-based Epithermal Neutron Source) を開発し、同実験所内に 1 号機を設置している (図 5-(a))。同社の治療装置は、BNCT 用加速器として唯一サイクロトロンを採用している⁸⁾。C-BENS は、平均電流値 : 1 mA の陽子を小型サイクロトロンで 30 MeV まで加速し、この出力 30 kW の陽子ビームをベリリウムに入射させて中性子を発生させている。ベリリウム標的で発生した高エネルギー中性子は、高速中性子フィルターとモデレータ (減速体系) を通過させて治療に適切な熱中中性子に減速され、コリメータ部で集光してビーム孔まで導かれる。同装置はビーム孔位置で 1×10^9 (n · cm²/s) 以上の熱中

性子束を発生することができ、このビーム強度はBNCTを30分～1時間程度で完了することができ、治療実施に十分な性能を有している。京都大学原子炉実験所-住友重機グループは、このC-BENSを用いて悪性脳腫瘍症例に対して2012年に世界初となる加速器ベース中性子源での第I相治験を実施した。現在、同装置を用いた第II相治験が実施されている。

住友重機のサイクロトロンベースBNCT用装置は、病院併設・商用型の2号機が福島県郡山市の総合南東北病院の南東北BNCT研究センターに導入整備され⁹⁾、同センターで2016年に世界で最初の病院内でのBNCTが実施された(図5-(b))。現在、この南東北BNCT研究センターと京都大学原子炉実験所では、悪性脳腫瘍及び頭頸部がんに対する第II相の治験が実施されている。さらに住友重機の治療装置の3号機が、現在、大阪医科大学内に“関西BNCT共同医療センター”として整備が進められている(図5-(c))。

住友重機製の治療装置以外のすべての加速器ベースBNCT用装置は、直線型加速器(リニアックもしくは静電型加速器)を採用している。国立がん研究センター・中央病院(東京都・築地)も直線型加速器ベースのBNCT用装置の開発整備を進めている¹⁰⁾。この装置は、RFQ(Radio Frequency Quadrupole linac)形式リニアックを用い、中性子発生標的材にはリチウムを採用している(図5-(d))。リチウムは2.5 MeV付近に中性子発生の共鳴ピークがあるため、平均20mAの陽子をRFQ単独で2.5 MeVまで加速し、固体リチウムに入射して中性子を発生させる計画である。現在中性子を発生し、物理特性測定実験等を実施している。



図4 国外の主な加速器ベースBNCT用装置の概要

筑波大学グループもリニアックベースの治療装置：iBNCTを開発整備している（図5-(e)）。加速器には、J-PARC技術を応用し、RFQとDTL（Drift Tube Linac）を組み合わせ、陽子を8MeVまで加速し、ベリリウムに照射して中性子を発生させる¹¹⁾。現在、中性子を発生させて各種特性測定実験、生物照射実験を実施している。ポナー球を用いたスペクトル測定実験によって、設計通りの熱外中性子ビームを発生できていることを確認した。また、水ファントムを用いた照射実験によってファントム内にBNCTに適用可能な熱中性子分布を発生できることを確認した。今後、非臨床試験を実施し、同装置を用いてまず皮膚悪性腫瘍に対する治験を開始する計画である。

名古屋大学はIBA社製ダイナミトン型加速器を学内に設置してBNCTの基礎研究用中性子発生装置の開発研究を進めている（図5-(f)）。同装置は、平均電流：15mAの陽子ビームを最大2.8MeVまで加速し、これをリチウムに照射して中性子を発生させる計画である。同装置では、別のビームラインにベリリウム標的を組み合わせた中性子発生源も合わせて開発整備している。京都府立医科大学は、ローム株式会社、福島SiC応用技研株式会社、及び京都府の4者が、2016年11月に連携してローム社のSiCを活用した新しい治療装置の開発を進めることを表明した。岡山大学は名古屋大学と連携して、BNCTの研究を推進するセンターを2017年に開設した。その他にも、標的材として液体リチウムを用いて中性子を発生する手法も含めて、基礎的な研究開発を行っているグループも複数ある。

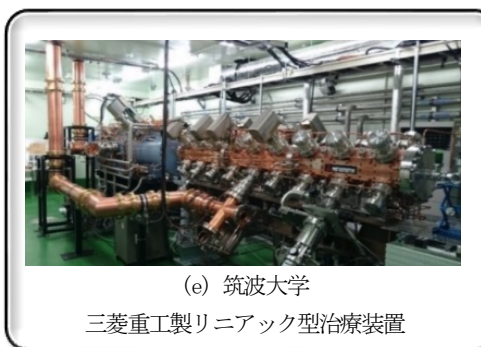
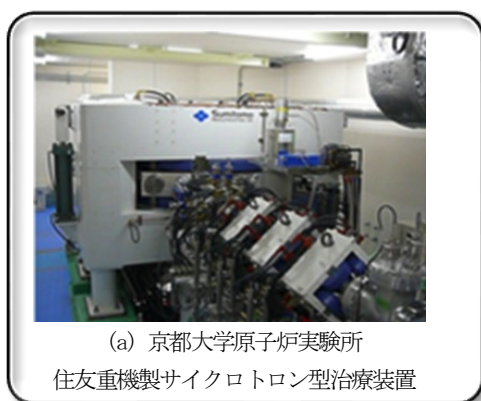


図5 日本国内の主なBNCT用装置、もしくは治療研究拠点

5. まとめ

現在国内外で加速器中性子源をベースとしたBNCT用装置の研究開発が行われている。BNCT分野では、日本が世界をリードしており、加速器ベースBNCT用装置の研究開発においても、先行している。外国では、国立研究機関が大規模な加速器を用いて中性子源開発を進めているのに対し、日本では既に重工メーカーも参入して商用型の治療装置が開発整備されている。既に住友重機の治療装置は、京都大学原子炉実験所、南東北BNCT研究センター等、複数の医療機関に導入され、悪性脳腫瘍、頭頸部がんに対する治験も実施されている。その他にも複数の装置開発が行われている。これらの状況を踏まえて近い将来、これらの装置が薬事承認申請され、BNCTは医療として確立、普及することが見込まれる。また国産の治療装置が国外にも導入されることが期待される。

参考文献

- 1) Locher GL, “Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons”, *American Journal of Roentgenology*, **36**, 1-13, 1936
- 2) 熊田博明, 他, “医学利用 (ホウ素中性子捕捉療法)”, *加速器*, **13**(4), 253-258, 2016
- 3) Bayanov B, et al., “A neutron producing target for BINP accelerator-based neutron source”, *Appl. Radiat. Isot.*, **67**, 282-284, 2009
- 4) Ceballos C and Esposito J, “The BSA modeling for the accelerator-based BNCT facility at INFN LNL for treating shallow skin melanoma”, *Appl. Radiat. Isot.*, **67**, 274-287, 2009
- 5) Phoenix B, et al., “Development of a higher power cooling system for lithium target”, *Appl. Radiat. Isot.*, **106**, 49-52, 2015
- 6) Kreiner AJ, et al., “Accelerator-based BNCT”, *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 185-189, 2014
- 7) <http://www.neutrontherapeutics.com/>
- 8) Tanaka H, et al., “Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, **267**, 1970-1977, 2009
- 9) <http://southerntohoku-bnct.com/>
- 10) https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/clinic/radiation_oncology/bnct/index.html
- 11) Kumada H, et al., “Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba”, *Appl. Radiat. Isot.*, **88**, 211-215, 2014
- 12) 鬼柳喜明, 他, “名古屋大学における静電加速器を用いたホウ素中性子捕捉療法用システム計画”, 第11回加速器学会学術大会要旨集, p.1378, 2014

TF1 調査報告書②

非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント

TF1 調査報告書②

－ 非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント －

熊田博明（主査：筑波大学）
石川正純（北海道大学）
鈴木 実（京都大学）
田中浩基（京都大学）
中村哲志（国立がん研究センター）

1. 概要

加速器ベースのホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)用装置(中性子源装置)の薬事承認申請に関して、非臨床試験に求められる内容について検討した。中性子線を用いる BNCT は放射線治療に分類されるが、ホウ素薬剤を用いること、中性子線を用いること等、従来の X 線治療、粒子線治療とは大きく異なる部分がある。したがって非臨床試験の内容検討においても、その特異性を考慮した検討が必要である。また、中性子線を発生させる方法は、従来の原子炉に始まり、通常の加速器による方式、核融合反応を用いる方式等、種々の方法がある。したがって本検討では、まず従来の放射線外部照射法と BNCT との差異、BNCT の特殊性を抽出するとともに、本検討の範囲を設定した。また、挙動が複雑、かつ多様な中性子線を用いることから、計測技術等では開発途上の部分がある。したがって技術的な課題、限界についても検討し、これに基づいたリスクマネジメントについても検討を行った。これらを踏まえて、BNCT 用装置に関する非臨床試験に求められる項目を策定した。

2. 従来の放射線療法と BNCT との差異、BNCT の特殊性

- (1) 通常の放射線治療が複数回の分割照射で行われることが多いのに対し、BNCT は基本的に 1 回照射で行われる。
- (2) 照射時間が 30 分～1 時間程度と長い。
- (3) ビーム口から放出される中性子線は、空気中でも短距離で中性子フルエンスが減衰する。したがって患者は可能な限りビーム孔に密着させて照射を行う。
- (4) 長時間照射のため、中性子ビーム照射を行っている間に照射条件が変化する可能性がある。特に患者の照射体位、各組織内のホウ素濃度等。この変化に起因して照射領域に付与される線量率及び中性子束分布が変化する可能性がある。
- (5) 上記に関連して、体幹部に対する照射では腫瘍及び周辺臓器が呼吸によって位置変動する可能性がある。
- (6) 照射に用いる（ビーム口から放出される）中性子線のエネルギースペクトルは単一エネルギーではなく高エネルギー中性子から低エネルギー中性子までの混合エネルギー（白色）の中性子である。さらに生体内に入射した中性子は、場所ごとにエネルギースペクトルが異なる。
- (7) ビーム口から放出される中性子線は、一般的に中心が最もフルエンスが高くビーム口辺縁近くで低くなるという分布特性を持っている。また、生体内に入射した中性子線もフルエンスが変化し、治療効果を与える熱中性子線のフルエンスも場所ごとに異なる。
- (8) 加速器で中性子線を発生させる場合、標的材に入射させる荷電粒子のエネルギー、標的材、及び標的材後の減速体系等の形状と部材、配置によって発生する中性子線の特性が変化する。したがってビーム口から放出される中性子線のエネルギースペクトル及びフルエンスは、治療装置毎に異なる。
- (9) 現在、BNCT 用に薬事承認、商用化されている治療計画システムはない。

3. BNCT 用装置の開発状況と対象範囲

現在、国内外で BNCT 用装置の開発研究が行われている。表 1 に現在、国内外で研究開発されている原子炉以外の BNCT 用装置（主に加速器ベース）を示す。主な方式は、加速器を用いて平均電流：数 mA～数十 mA の陽子を数 MeV～30MeV 程度まで加速し、これをベリリウム等の標的材に照射して 2 次的に中性子線を発生する方式である。BNCT 用小型加速器の標的材としては、ベリリウム、リチウム、及びタンタ

ルが想定される。ここで融点が比較的低いリチウム（約 180℃）を用いる場合は、固体リチウムではなく液体リチウムを用いる方式も開発されている。

加速器の形式としては、大別すると、サイクロトロンと直線型加速器があり、さらに直線型加速器は、静電型加速器と、Radio Frequency Quadrupole Linac (RFQ) 単独型線形加速器、もしくは、RFQ と Drift Tube Linac (DTL) を組み合わせた線形加速器等が用いられている。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（平均数十 mA）を発生、加速できるため、主に標的材にリチウムを用いた中性子照射装置に採用されている。サイクロトロンは、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、加速できる電流値が平均数 mA までであることから、標的材にベリリウムを用い、大エネルギー×小電流×ベリリウムの方式で中性子線を発生する場合に用いられている。線形加速器は、リチウムもしくはベリリウムの両方に採用さえており、大電流化が可能であるが、大エネルギー化する場合は、加速管が大きくなってしまう。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を研究しているグループもある。

表 1 国内外で研究開発されている BNCT 用装置（原子炉を除く）

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)	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	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	臨床試験
筑波大学	リニアック	Be	P: 8, N: < 6	5	<2	物理測定
国立がん研究センター	リニアック	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	物理測定
関西 BNCT 共同医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	不明	建設中
江戸川病院 BNCT センター	リニアック	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	不明	建設中
名古屋大学	静電型加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	不明	開発中
大阪大学	—	液体 Li	—	—	—	計画中
京都府立医科大学	—	—	—	—	—	計画中
沖縄科学技術大学院大学	リニアック	Be	—	—	—	計画中
岡山大学	静電型加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	不明	計画中
Budker Institute (ロシア)	静電型加速器	固体 Li	P: 2.0, N: < 1	10	2	開発中
Neutron Therapeutics Inc. (米国)	静電型加速器	固体 Li	P: 2.6, N: < 1	30	20	開発中
Birmingham Univ. (英国)	静電型加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	20	1-2	開発中
SARAF (イスラエル)	リニアック	液体 Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	開発中
CNEA (アルゼンチン)	静電型加速器	Be ×P, ×d	P: 1.4, N: < 6	30	<1	開発中
Legnaro INFN (イタリア)	リニアック	Be	P<4, N: < 2	30	不明	開発中

※略語の説明： Be:ベリリウム、Li:リチウム、P:陽子、N:中性子、d:重陽子

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。すでに民間企業がこの方式による BNCT 用装置の開発整備を表明している。

一方国外では、中国・北京では民間企業が BNCT 専用の小型原子炉を開発整備している。この原子炉は、原子炉出力：30kW の軽水炉型原子炉であり、炉心を冷却する冷却水も自然循環方式であるため、付帯設備も小さく、同中性子源装置を格納する施設もコンパクトであり、加速器ベース中性子源装置よりも小型である可能性がある。この中国の企業は、この原子炉ベース中性子源装置を病院併設型の BNCT 用装置としてアピールしている。既にこの施設で、悪性黒色腫に対する臨床研究が実施されている。ただし、この原子炉ベース BNCT 用装置は中国という環境下で成立するものと思われ、特に日本には原子炉ベース

の商用 BNCT 用装置を整備、普及させることは困難であると考えられる。以上を踏まえて、本 WG で調査対象とする BNCT 用装置の範囲を表 2 に示す。

表 2 本 WG で調査対象とする BNCT 用装置の範囲

中性子源装置	加速器ベース BNCT 用装置を対象とする。原子炉は対象としない。
加速する粒子	陽子だけでなく重陽子も範疇に入ると考える。また、核融合反応も対象に入れておくべきと考える。 したがって、加速器で加速する粒子の記載は、“荷電粒子”と記載することとする。
標的材	ベリリウム、リチウム（固体及び液体）、及びタンタル
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（ガドリニウム等）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源装置のみとする。 治療計画システムや中性子線モニター等、周辺装置は本検討の対象外とする。

4. 現状の BNCT に関する技術的な限界、制限

- (1) 場を乱さずに正確、かつリアルタイムに中性子線を計測できる技術は、論文等での報告はされているが、安定的に供給できる体制には至っておらず、また医療用機器として使用できるモニターは整備できていない。特に治療用に発生させる熱外中性子 (0.5eV~10keV) を正確に計測評価できる技術は確立できていない。
- (2) 混入する γ 線中性子線と弁別して計測評価することは困難である。
- (3) 照射中の標的材の状態をリアルタイムに的確にモニターする技術は開発途上である。ただし万が一照射中に標的材が破損等の大幅な状態変化が起きたとしても、入射する荷電粒子の電荷量に対して標的材から発生する中性子線の強度は減少傾向になると考えられる。したがって標的材の異常時に患者に対して過照射になることはなく、安全側に働くものと想定される。
- (4) 治療中に患者に照射される中性子フルエンスをリアルタイムに計測評価することは困難である。
- (5) ビーム口外からの漏洩放射線及び残留 γ 線を的確に計測評価することは困難である。
- (6) 照射時間が長い場合、照射開始時の条件が変化する恐れがある。また、照射中の患者の位置変動、呼吸性移動をリアルタイムにモニターすることは困難である。もし、照射中の位置変動をモニター出来たとしても、その変化に基づく線量変化に対応し、照射条件を修正する技術は確立できていない。
- (7) 照射中のホウ素濃度変化を的確、かつリアルタイムに計測評価することは困難である。
- (8) 薬事承認された BNCT 用治療計画システムはまだ存在しない。
- (9) 将来的には、照射中の中性子フルエンス、患者位置変化、ホウ素濃度変化等を逐次計測し、その結果に基づいて患者に付与される線量の再評価を実施して、照射制御（照射時間）できる技術の確立が求められる。

5. リスクマネジメント

前項の技術的な限界、制限事項を踏まえて、リスクマネジメントに関する事項を以下に示す。

- (1) 標的材で発生する 2 次放射線である中性子を治療に用いる BNCT においては、照射する中性子線及び混入する γ 線を的確に把握することが求められる。現状の中性子線計測技術の状況を踏まえて、照射に用いる中性子線及び γ 線を直接的に計測する場合、患者への付与線量の不確定リスクはその計測機器が示す値を定期的に校正し、測定が確実に行われることを確認することにより低減される。
- (2) 中性子線及び γ 線を直接的に計測評価しない場合は、発生する中性子線を荷電粒子の出力（電流値）と発生する全中性子フルエンスとの相関性を把握しておき、間接的に監視、制御を行うことになる。この方法では、荷電粒子の出力に対して発生する全中性子フルエンスの相関性、標的材の健全性を把握するための測定実験を照射の前後で実施する等の管理を行うことで、患者への付与線量の不確定リ

- スクが低減される。なお、この方法は、①の標的で発生する全中性子フルエンスを直接計測する手法にも適用することで、直接計測手法での患者への付与線量の不確定性のリスクをさらに低減できる。
- (3) 患者に付与される線量の計測評価の補助として、患者の照射野周辺に金箔等の放射化箔及び熱ルミネッセンス線量計 (Thermo Luminescent Dosimeter, TLD) 等の積算型・非電力不要型の放射線計測手法の検出器を配置して照射する等の対応を付加することでさらに患者への付与線量の不確定性のリスクを低減できる可能性がある。ただしこの方法は、測定位置等の条件によって測定値が変動し大きな誤差を伴う可能性があるため、絶対的な線量制御には適用できず、あくまでも補助的は方法であることを把握して用いる。
 - (4) 治療中の標的材の状態を直接的に把握することが困難な現状に対しては、標的材の冷却水温度、加速管の真空度等の取得可能な情報を組み合わせて、可能な限りの間接的な監視を行うとともに、異常を検知した際に即座に照射を停止できるインターロックを設定することで、患者に計画外の線量を付与してしまうリスクの低減を図る。
 - (5) ビーム口外の漏洩放射線については、これまで原子炉での臨床研究では金箔、TLD等の検出器を用いた計測評価の実績がある。また、これまでの臨床実績から、漏洩放射線による重篤な影響は生じていない。
 - (6) 装置の放射化による照射終了後の残留 γ 線による被ばくについて、まず患者に関しては、照射中の付与線量の方が圧倒的に高線量であり、照射後の残留 γ 線によって付与される線量は無視できるレベルである。医師等医療従事者に対する被ばくに関しては、放射線障害防止法(障害防止法)や労働安全衛生法に基づいた施設管理に従って被ばく線量を管理する。照射室内に入域する時間を制限する、ビーム口近傍から距離を取る、患者を遠隔操作でビーム口付近から離脱させる装置を組み合わせる等の対応を行うことで被ばく量を管理、低減する。
 - (7) 照射中の患者の位置変動に対しては、基本的に固定用シェル等を用いて患者の動きを可能な限り抑制する対策を行う。また、照射中の患者の様子を逐次監視できるモニターを設置し、照射条件に対して患者の位置条件が大きく変化した場合は、照射を速やかに停止できる等の対策を講じる。
 - (8) 照射中のホウ素の動態については薬剤側の範疇であるが、可能な限りの確なホウ素濃度推定手法を用い、線量制御に反映させる。また、照射終了後に事後評価を行い、最終的に付与された線量を把握する。

6. 非臨床試験案

(1) 非臨床試験に関する事項

以下に示すベンチテスト、生物実験等を通して、システム全体の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。なお、必要に応じてシステムを構成する患者照射台、放射線計測モニター、治療計画システム等の性能、品質等については、関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価を行う。

1) 物理的特性評価

① 装置の安全性に関する評価

(ア) 電気的安全性 (参考: JIS T 0601-1:2012)

装置が医療機器として電氣的に基礎安全及び基本性能を有していることを示す。

(イ) 電磁両立性 (参考: JIS T 0601-1-2:2012)

機器及びシステムが無線業務、その他の機器、及びシステムの基本性能に影響を与える電磁妨害を発生しないことを示す。

(ウ) 放射線に対する安全性 (参考: JIS T 0601-2-64:2016)

患者への治療に用いる装置が発生する放射線(荷電粒子、中性子線、 γ 線)に対する安全性を示す。

(エ) 機械的安全性 (参考: JIS T 0601-1:2012)

装置の誤動作防止の方法を示すとともに、装置の定常運転とは異なる状態となった場合の安全機構と過照射を防止する方法を示す。また、治療中の患者の容態変化等の緊急時の対応方法を示す。

- ・ アラーム
- ・ インターロック
- ・ 緊急停止機構
- ・ 過照射防止機構
- ・ 誤動作予防機構
- ・ その他に必要な機構

(オ) 生物学的安全性に関する評価 (参考：JIS T0993-1) 安全機構の種類、構造、及び妥当性

患者を固定する照射台や中性子線を照射する装置（ビーム口部等）等、患者と接触、接近する機器、装置の形状、構造が安全であることを示す。また、装置を構成する部材が中性子照射によって放射化する可能性があるため、装置に適切な部材が選定、採用されていることを示す。

(カ) ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性

大強度の中性子線を発生させて治療に用いることから、ビーム口外の装置、壁面からも放射線（中性子線及び γ 線）が漏出する可能性がある。この漏出する放射線（線質、線量率、 γ 線混入率等）を把握し、長期間装置を稼働させてもこの特性が変化せず一定であることを示す。この漏洩放射線が照射中の患者の照射領域外の部位に付与されても安全であることを示す。

(キ) 治療後の装置の放射化による残留 γ 線による患者及び医療従事者の被ばくに対する安全性（参考：障害防止法等）

大強度の中性子線を発生させることから、装置を構成する各部材が放射化し、これに起因して加速器を停止して中性子線を発生させていないときにも加速器と中性子照射装置から残留 γ 線が放出される可能性がある。この残留 γ 線の特性（線量率、空間分布、及びその時間的変化等）を確認し、装置を長時間稼働させてもこの特性が変化しないことを示す。特に患者への照射直後の残留 γ 線の特性を把握し、この残留 γ 線が照射後の患者及び医療従事者等に対して安全であることを示す。

(ク) 標的材の化学的安全性と取扱い方法の妥当性及び同標的材への荷電粒子の照射と中性子発生による劣化、損傷に対する安全性と交換頻度の妥当性

荷電粒子照射によって中性子線を発生させる標的材は、継続的に荷電粒子照射を行うことで、劣化、損傷が生じる可能性がある。したがって入射する荷電粒子の電荷量に対する標的材の中性子発生特性の変化を確認し、特性が変化しても化学的に安全であることを示す。また、劣化特性を踏まえた標的材の交換時期とその時期設定の妥当性も示す。

(ケ) 治療装置の保守、点検時、及び標的材の放射化等による従事者の被ばくに対する安全性、及び標的材の交換作業等の方法、手順の妥当性（障害防止法等）

大電流の荷電粒子を加速させ、大強度の中性子線を発生させることから、加速器及び中性子照射装置が放射化する可能性がある。よって治療装置を構成する各機器・装置（加速器、ビーム輸送系、中性子照射装置、標的材、及び各付帯設備）の残留 γ 線量の特性を確認し、各機器の保守、点検時、並びに標的材交換時等の運転員、従事者の被ばく線量を把握し、安全であることを示す。また、標的材の交換作業等の方法と手順の妥当性を示す。

② 装置の性能に関する評価

(ア) 加速器で発生、加速する荷電粒子のエネルギー及び電流値の安定性、再現性

中性子線を発生する標的材に入射する荷電粒子のエネルギーによって、標的材から発生する中性子線のエネルギースペクトル及び中性子フルエンスが変化する。また、入射する荷電粒子の電流値によっても発生する中性子フルエンスが変化する。よって加速器で発生、加速する荷電粒子は、そ

のエネルギーと電流値が照射の間、常に安定し、かつ毎回の照射においてもその性能を再現できることが求められる。したがって、加速器で発生、加速する荷電粒子のエネルギー及び電流値が安定であり、毎回再現できることを示す。

(イ) 荷電粒子の電荷量モニターの動作安定性

患者に的確な中性子照射を実施するためには照射中の荷電粒子の状況を正確、かつリアルタイムに測定できる電荷量モニターが不可欠であるため、この電荷量モニターが安定して動作することを示す。

(ウ) 標的材の健全性

標的材に入射する荷電粒子に対して計画通りの中性子フルエンスを発生するためには、標的材の状態が正常であることが必要である。したがって標的材の健全性を示す。

(エ) ビーム口から放出される中性子ビーム特性の安定性、再現性

計画通りの治療を実施するためには、患者に照射される中性子ビームの特性が常に一定であることが求められる。よってビーム口から放出される中性子線の特性（エネルギースペクトル、入射する荷電粒子に対する中性子フルエンス、フルエンス分布、方向成分）が変化することなく毎回同じであることを示す。

(オ) 中性子ビームに混入する γ 線特性の安定性、再現性

ビーム口から放出される中性子ビームには、 γ 線も混入しており、患者の照射範囲に広く付与される。よって、この混入する γ 線の線量率と中性子ビームに対する混入率等が変化することなく毎回同じであることを示す。

(カ) 照射中の中性子ビーム及び混入 γ 線の監視、制御方法に関する安全性及び再現性

- ・ 発生する中性子線及び混入 γ 線をリアルタイムに直接計測する場合

患者の照射野に付与される中性子線及び混入 γ 線、もしくは、ビーム口から放出される中性子線と混入 γ 線を直接評価できるため、中性子線及び混入 γ 線を計測しているモニターの信頼性と安定性を示す。ただし照射中の患者の位置変動が生じた場合、患者に付与される線量は変動する可能性がある。したがって照射中の患者の位置が変動しないことを示す。もしくは、位置変動する場合は、それを別途モニターし、この影響を考慮して照射制御を行えることを示す。後者の場合、患者の位置変動モニターの安定性と信頼性も合わせて示す。

- ・ 発生する中性子線を荷電粒子の出力（電流値）で間接的に監視、制御する場合

標的材に入射する荷電粒子の電流値に基づいて患者に照射される中性子線及び混入 γ 線を間接的に監視、制御するためには、まず、荷電粒子の電流値に対して常に同じ特性の中性子線を発生できることを示す。もし標的材の状態が変化した場合、入射する荷電粒子に対して発生する中性子線の特性が変化する可能性があるため、標的材の状態を把握する方法を示す。

もし入射する荷電粒子の電流値に対して発生する中性子線の特性が大きく変化し、直前の中性子計測時の中性子フルエンスと、治療時の中性子フルエンスが変化する可能性がある場合は、治療時に発生する中性子線の特性を推定する方法とその妥当性を合わせて示す。

さらに、照射中の患者の位置変動が付与線量に影響を与える可能性があるため、照射中の患者の位置が変動しないことを示す。もしくは、位置変動する場合は、それを別途モニターし、この影響を考慮して照射制御を行えることを示す。この場合、患者の位置変動モニターの安定性と信頼性も合わせて示す。

(キ) 中性子ビームの照射野サイズ、治療可能深さ、及び照射時間

発生する中性子ビームを患者に照射した際の治療可能範囲、深さを示す。また、中性子フルエン

ス及び混入 γ 線量率に基づいた照射時間を示す。ただし治療効果やホウ素に起因する線量は、ホウ素薬剤の特性、挙動等と関係するため、発生する中性子線の物理特性だけで照射範囲、照射時間を定めることはできない。したがってホウ素濃度等の評価条件を添えて性能を示す。

(ク) 中性子ビーム及び生体内の線量特性を評価する際に用いる計算解析手法の妥当性

中性子線に関連する線量評価、生体内の線量分布評価をモンテカルロ法等による計算解析で行う場合は、その計算手法（計算コード、輸送計算に用いる核データ、線量換算係数等）の妥当性を示す。

(ケ) 治療計画で設定された照射条件の実際の治療での実現性

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

また、照射開始前にセットした条件が照射中も変化しないことを示す。照射中にいくつかの条件（患者体位、中性子フルエンス、ホウ素濃度）が変化する場合、その変化に応じた照射制御が行えることを示す。

2) in vitro 評価

- ① 発生する中性子線の線質等に関する評価
- ② 中性子照射の安全性に関する評価
- ③ 中性子照射の有効性に関する評価

3) in vivo 評価（動物実験）

- ① 中性子照射の安全性に関する評価
- ② 中性子照射の有効性に関する評価

TF2 調査報告書

臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント

TF2 調査報告書

－ 臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント －

鈴木 実 (主査：京都大学)
井垣 浩 (国立がん研究センター)
川端信司 (大阪医科大学)
櫻井英幸 (筑波大学)

1. はじめに

陽子線加速器（サイクロトロンも含む）や中性子発生に必要な標的材等から構築されるホウ素中性子捕捉療法（BNCT）システムは、その実用化にあたり、医薬品、医療機器等の品質、有効性、及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）が定める承認申請を行う必要がある。しかし、BNCTは技術、治療原理等、現臨床技術に存在しない手法であることから、承認申請に際しては、ヒトへの有効性及び安全性確保の観点から、臨床試験（医薬品・医療機器の臨床試験の実施基準（GCP：Good Clinical Practice）適合）による治療成績を明らかにする必要がある。

BNCTでは、医薬品（ホウ素薬剤）と医療機器（中性子発生・照射装置）を併用するため、治験実施に際しては各品目の性能等を十分に反映した治験計画の企画・立案が重要である。また、性能等を反映した臨床的判定基準等の設定も必要であることから、本調査報告書では治験実施の際に留意すべき項目を策定した。

2. 臨床的意義

BNCTの放射線治療における臨床的意義は、悪性腫瘍又は腫瘍細胞と周囲の正常組織との間に大きな線量の差を付与することにより、正常細胞への障害を最小限に抑え、悪性腫瘍又は腫瘍細胞を選択的に破壊する、ユニークな特長を活かした治療が可能となる点にある。

3. 臨床試験

(1) 序文

臨床試験における症例数設定についての考え方や得られる結果の有効性評価や有害事象評価に関しては、BNCTに特化した項目を設ける必要はなく、各疾患や照射部位に応じて、従来の放射線治療装置に係る臨床試験を参考に設定すればよい。ただし、投与するホウ素薬剤に起因する有害事象に関する項目は設定する必要がある。

BNCTにおいて、腫瘍細胞に対する殺細胞効果及び正常組織への有害事象は、飛程が $10\mu\text{m}$ 以下である2つの重荷電粒子の細胞反応に由来する。このBNCTの特殊性より、ヒトへの有効性及び安全性を確保するためには、治験計画策定に際して非臨床試験に基づく科学的検討の結果が反映されている必要がある。具体的には、腫瘍、正常組織のホウ素薬剤の微視的な分布（細胞内外の分布比、血管内外の分布比等）が、腫瘍の縮小効果、正常組織の有害事象に与える影響を検討する必要がある。

(2) 臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント

1) 治療プロトコル

評価項目の具体的内容は、BNCTに特化した項目を設ける必要はなく、従来の放射線治療もしくは薬物療法に関する治験や臨床試験において記載されるプロトコルと同様に設定すればよい。ただし、従来の放射線治療とBNCTとの差異、並びにBNCTの特殊性等を踏まえた項目を別途評価する必要がある。

治験プロトコルの設定に際しては、当該治療のコンセプト及びプロセスがこれまで臨床上で確認できない新規概念であり、臨床使用における安全性及び有効性評価が必須となることに留意する必要がある。

① 適応疾患・部位

適応疾患、部位の設定の根拠として、BNCTの特長を鑑みて既存の治療手段を上回る効果が期待できる理論的背景のほか、該当疾患、部位へのBNCTに関する過去の非臨床試験及び臨床試験の結果を示すこと。

エンドポイントの設定においては、腫瘍細胞内におけるホウ素薬剤の巨視的、微視的分布の不均一性により、ホウ素薬剤が取り込まれていない領域では、腫瘍細胞への殺細胞効果は小さいことが予想される。そのため、非臨床試験で検証されたホウ素薬剤の腫瘍細胞内分布の結果を踏まえて、適応疾患・部位に応じた適切なエンドポイント（生存率、腫瘍縮小率、緩和効果等）を設定し、治療プロトコルに反映する必要がある。

腫瘍と同様、正常組織への有害事象についても、非臨床試験で検証されたホウ素薬剤の微視的分布、血管内外の分布比等の結果を踏まえて、正常組織への中性子照射量に基づいた有害事象の評価項目を適切に設定し、治療プロトコルに反映する必要がある。

② ホウ素薬剤の投与方法、照射開始のタイミング、処方線量の決定根拠

非臨床試験における腫瘍、正常組織のホウ素薬剤の微視的分布、細胞内外の分布比、血管内外の分布比等による殺細胞効果、正常組織の有害事象のデータを踏まえて、ホウ素薬剤の投与方法、照射開始のタイミング、処方線量の決定根拠を治療プロトコルに反映させること。

③ 設定した中性子フルエンスの根拠

患者に照射する中性子フルエンスを規定した根拠、或いは正常組織もしくは腫瘍への処方線量を決定した根拠を示すこと。

照射する中性子フルエンスは、正常組織或いは腫瘍に対する照射量として規定するにあたり、ホウ素薬剤、対象疾患、照射部位によって設定が異なることが予想される。しかし、照射する中性子フルエンスの決定根拠については、非臨床試験結果や放射線治療の知見等、科学的根拠に基づいて説明する必要がある。

2) 中性子線の照射精度

① 照射精度 (set up error, intra-fractional error) の評価

照射される中性子は、X線、粒子線と比較して、首の傾き等、照射体位の変化に大きく影響を受けるため、治療計画時の照射体位と治療開始時の照射体位の偏移 (set up error) の評価方法を記載すること。また、1回の照射に30分から1時間を要するため、照射中の体位偏移 (intra-fractional error) の評価方法も明示すること。

② 照射中性子フルエンスの検証

正常組織或いは腫瘍への処方線量を決定した根拠を示すと共に、過去の非臨床・臨床試験に基づいた安全性及び有効性評価方法等について記載することが望ましい。

3) その他

BNCTはホウ素薬剤が併用される治療である。BNCT用装置の臨床評価にはホウ素薬剤に係る情報の挿入も必要であることを踏まえ、双方の特性を十分に反映した治療計画を策定する必要がある。

BNCTでは、腫瘍細胞へのホウ素薬剤の集積が治療効果を発現するうえで重要である。ホウ素薬剤としてBPAを使用するBNCTにおいては、集積性確認を可能とした¹⁸F-BPA PET検査が開発されており、臨床試験に使用されてきた。当時、¹⁸F-BPA PETの技術は整備されておらず、現在進行中の治療への導入には次期尚早のため未導入であったが、蓄積性を確認できる¹⁸F-BPA PET検査は治療患者に対する安全性及び有効性を確保するための重要な技術となる。それ故、BNCTの安全性及び有効性を更に向上させるため、使用するホウ素薬剤の集積確認を可能とする技術の導入を検討すべきである。

なお、治療中、BNCT用装置を使用することにより、医療従事者の被ばくも想定されることから、医療従事者の被ばく量についても、計測、記録することが望ましい。

(3) 不具合

臨床試験対象機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。

TF3 調查報告書

放射線安全

TF3 調査報告書
- 放射線安全 -

上菘義朋（主査：理化学研究所）
上坂 充（東京大学）
米内俊祐（量子科学技術研究開発機構）
蜂須賀暁子（国立衛研）

1. 施設に係る安全

下記の項目については、放射線障害防止法（新：放射性同位元素等規制法）によって放射線発生装置として規制されるため、別の法令によって規制する必要はない。もし規制する必要がある場合は、同一の内容とすべきである。

- (1) インターロック、自動表示装置（通常の出入り口）
- (2) 放射線量限度（管理区域内の常時立入り場所、管理区域境界、事業所の境界）
- (3) 空気中濃度（管理区域内の立入り場所）
- (4) 排気中濃度（排気口）
- (5) 排水中濃度（排水口）
- (6) 表面汚染密度（管理区域内の立入り場所）

2. 中性子生成標的装置に係る安全

(1) 中性子生成標的の概要

検討されているビーム（荷電粒子）と標的の組み合わせを表1に示す。国内で実用化されているのは1と2である。安全に関しては標的中に生成される放射能が重要であるが、表に示した他にも、不純物によって放射性核種が生成されることがある。標的周辺の構造物も、主に中性子によって放射化される。

表1 加速器BNCTで考案されている荷電粒子と標的の組み合わせと特徴

No.	荷電粒子	標的	中性子生成核反応	標的融点(°C)	標的中に生成される主な放射能
1	p	Li	${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	180	${}^7\text{Be}^{(1)}$, ${}^3\text{H}^{(2)}$
2	p	Be	${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$	1278	${}^7\text{Be}^{(3)}$, ${}^3\text{H}^{(3)}$
3	d	Be	${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$	1278	${}^3\text{H}^{(4)}$, ${}^7\text{Be}^{(5)}$
4	d	${}^2\text{H}$ (D)	${}^2\text{H}(d, n){}^3\text{He}$	— ⁽⁶⁾	${}^3\text{H}^{(7)}$
5	d	${}^3\text{H}$ (T)	${}^3\text{H}(d, n){}^4\text{He}$	— ⁽⁶⁾	${}^3\text{H}^{(8)}$

- 1) 生成中性子数と同数生成される。
- 2) ${}^7\text{Li}$ 標的中に不純物として含まれる ${}^6\text{Li}$ （天然の存在度は7.6%）の(n, α) ${}^3\text{H}$ 反応によって生成。
- 3) ${}^9\text{Be}(p, t){}^7\text{Be}$ 反応によって生成。陽子エネルギーが13.4 MeVより低い場合は生じない。
- 4) ${}^9\text{Be}(d, t){}^8\text{Be}$ 反応によって生成。
- 5) ${}^9\text{Be}(d, nt){}^7\text{Be}$ 反応によって生成。重陽子エネルギーが17.5 MeVより低い場合は生じない。
- 6) 標的の水素吸蔵金属に依存する。
- 7) ${}^2\text{H}(d, p){}^3\text{H}$ 反応によって生成。その他に水素吸蔵金属との反応によって他の核種が生じる可能性がある。
- 8) 標的自体の放射能である。その他に水素吸蔵金属との反応によって他の核種が生じる可能性がある。

(2) 異常に高い強度のビームに照射されることによる危険性

標的は加速器のほぼ性能の上限のビームで照射されるため、「異常に高い強度のビーム」が生じることは考えにくい。ただしワブラー電磁石等を用いて能動的にビームを広げている場合には、機器の異常によって局所的に温度が急上昇し、標的が溶融・スパッタされる可能性がある。

【留意点】

標的を照射するビームを能動的に広げている場合は、異常時に局所的に照射されることへの安全対策が講じてあること。

(3) 冷却機能の喪失による異常な温度上昇

標的の冷却水が停止する等の異常が起これば発生する。ただし冷却水の流量計、標的の温度計等にインターロックをかけてビームを止めることにより事故の発生防止を図ることが可能である。しかしセンサーは故障の可能性があるため、標的の熔融等が発生しても環境への放射線漏えい事故に至らない対策を講じるべきであろう。例えばLi 標的には ^3H 、 ^7Be 等が蓄積することが考えられるが、フィルタで捕集できない ^3H は全量放出、 ^7Be はフィルタで浄化後放出されても、3月平均濃度が濃度限度を超えなければ問題はない。

【留意点】

標的の冷却が停止、或いは冷却水が漏えい（真空側も含む）した場合を考慮した安全対策が講じてあること（2.4項も同様）。

(4) 冷却水の標的真空箱への漏えい

Li 標的は水と激しく反応して蓄積していた ^3H 、 ^7Be 等の放射性物質が放出されるとともに、水素ガスが発生する。放射性物質は2.3の対策と同じである。水素ガスは爆発や燃焼による損傷を防ぐ必要がある。真空ポンプの排気を大量の空気と混合させて濃度を燃焼範囲以下にすることと、混合点で局所的に燃焼しても問題のない構造にする等が考えられる。

(5) 標的のブリスタリング

陽子ビームが標的内で停止すると、内部に蓄積する水素によってブリスタリングが生じ、標的の健全性が損なわれることがある。

【留意点】

ブリスタリングへの対策が講じてあること。

3. 患者の被ばく

正常組織の被ばくの原因として以下の要因が考えられる。

- (1) 標的周辺からの漏えい中性子、 γ 線（患部周辺の局所被ばく、全身被ばく）
- (2) 上記の室内散乱中性子及び捕獲反応等による γ 線（全身被ばく）
- (3) 標的及び周辺の放射化による残留 γ 線（患部周辺の局所被ばく。1) に比べて影響は小。）
- (4) 壁、床、天井、什器、室内の空気（主にAr）等の放射化による残留 γ 線（全身被ばく。Ar 以外は廃止措置の際に問題となる可能性はあるが、有意な被ばくの原因になるとは考えにくい）

上記による線量は正常組織の耐用線量にも寄与し、結果的に病巣への線量を制限することから治療の質を低下させる。また、将来の2次発がんの危険性を増加させる可能性もあるため、できるだけ少ないことが望ましい。しかしBNCTでは線量が薬剤との組み合わせと薬剤の組織への取り込み方に依存するため、JIS T0601-2-64:2016の201.10.2.101.4.2から6に記載されているように、定量的に基準を設けることは極めて困難である。

【留意点】

治療部位以外の患者の被ばくによる不利益が、治療による利益に比較して十分小さくなるように設計されていること。

4. 医療従事者の被ばく

原因として以下の要因が考えられる。

- (1) 標的及び周辺の放射化による残留 γ 線（手等の局所被ばく）
- (2) 壁、床、天井、什器、室内の空気（主にAr）等の放射化による残留 γ 線（Ar 以外は廃止措置の際に問題となる可能性はあるが、有意な被ばくの原因になるとは考えにくい）

従事者の年間の被ばく限度である 20 mSv（5年平均）を十分下回る必要がある。装置については、計算もしくは実測により、医療従事者に対して予想される被ばく線量を評価し、限度値を十分下回ることが示されていればよい。

【留意点】

医療従事者の被ばくが法で定める限度値に比較して十分小さくなるように設計されていること。

5. 加速器や標的の運転・維持に従事する者の被ばく

残留γ線による被ばくが問題になる。通常は手で直接触れて作業することが多いと考えられる。標的材以外の放射化はビームの通過効率に大きく依存し、機器の設計と運転の練度に依存する。放射化が高くて、メンテナンスの機器を工夫することにより被ばくを低減することも可能である。

4. と同様、装置については、計算もしくは実測により、交換方法を含めた標的の維持・管理について、従事者に対して予想される被ばく線量を評価し、限度値を十分下回ることが示されていればよい。

【留意点】

装置の運転、維持管理にかかる放射線業務従事者の被ばくが法で定める限度値に比較して十分小さくなるように設計されていること。

6. 放射線防護上の追加措置に対する対応について

放射線安全について、電気的安全性、電磁両立性、機械的安全性に影響しない何らかの追加措置、例えば追加遮蔽等をした場合において、照射野内の中性子のエネルギースペクトルとフラックス分布、及び水ファントム中での熱中性子深さ分布が変わらない場合には、臨床試験の結果に影響を及ぼさないため、再度認可申請をする必要はないと考える。

TF4 調査報告書

ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性及び性能に関する基本的考え方

TF4 調査報告書

－ ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性及び性能に関する基本的考え方 －

中村浩之（東京工業大学）

1. BNCT 用ホウ素薬剤の開発利用状況

(1) はじめに

新しい低侵襲治療法の1つであるホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、低エネルギーである熱中性子(0.025 eV)がホウ素 10 (^{10}B)との核反応により生ずる強力な粒子線(2.4 MeV)を用いるものである。これらの粒子線の飛程は5-9 μm とおよそ1つの細胞内におさまることから、がん細胞選択的な放射線治療が可能となるだけでなく、低毒性のホウ素化合物を用いるため、化学療法や放射線療法に比べ、正常組織へのダメージがきわめて低い。如何にしてがん細胞に選択的に ^{10}B を送り込むかが、高い治療効果を得るための鍵となる¹⁾。



(2) ホウ素元素の必要性

熱中性子を原子核に照射した際に、熱中性子を捕捉する大きさ“熱中性子捕捉断面積”はバーン(1 barn = 10^{-24} cm^2) という単位で表されるが、主な元素について比較した(表1)²⁾。

表1. 様々な核種における熱中性子捕捉断面積

核	熱中性子捕捉断面積 ^a	核	熱中性子捕捉断面積 ^a
${}^6\text{Li}$	942	H	0.332
^{10}B	3838	C	0.0037
^{113}Cd	20,000	N	1.75
^{135}Xe	2,720,000	O	<0.0002
^{149}Sm	41,500	P	0.19
^{151}Eu	59,002	S	0.52
^{157}Gd	240,000	Na	0.536
^{174}Hf	400	K	2.07

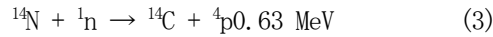
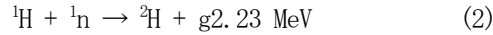
^a単位：バーン (1 barn = 10^{-24} cm^2)

熱中性子捕捉断面積は ^{135}Xe 、 ^{149}Sm 、 ^{151}Eu 、 ^{157}Gd 等がきわめて大きい値を示している。 ^{10}B の熱中性子捕捉断面積は3837バーンとそれほど大きな値は示していないのに、熱中性子捕捉療法に有望であるのは主に次に挙げる4つの理由からである。

- ^{10}B は非放射性で天然のホウ素に約20%含まれるため入手容易である。
- 上で述べたように核反応の際の α 線の飛程が1個の細胞内に限られる。
- ホウ素の広範な化学反応性と安定性により種々の生物活性分子や生体関連物質への導入が可能である。
- 重金属のような高い毒性を示さない。

一方、生体中の元素も熱中性子を捕捉して放射線を生じるが、その熱中性子捕捉断面積は ^{10}B よりも数桁小さな値なので(表1)通常は無視できる。しかしながら水素と窒素は生体中に高濃度に存在するため、熱中性子の照射線量によっては、その発生放射線量は無視できなくなる。したがってこれらの影響を最小限にするためにも、腫瘍組織内に ^{10}B 原子が 10^9 個/細胞あれば、すなわち ^{10}B 濃度が20~35 $\mu\text{g/g}$ あれば、放射線量のおよそ85%が ^{10}B の中性子捕捉反応から生じると計算されている³⁾。最終的には照

射できる熱中性子線量の上限は、正常組織に集積する ^{10}B 濃度に加え、水素と窒素が熱中性子を捕捉して出す放射線に依存する。このためにも ^{10}B ががん細胞に選択的に集積することが必要であり、実際に臨床上の立場から腫瘍組織内 ^{10}B 濃度が $25\mu\text{g/g}$ 以上、 ^{10}B 濃度の腫瘍組織/血液及び腫瘍組織/正常組織の比がいずれも 3 以上が望ましいとされている。



(3) 臨床に使用された BNCT 用ホウ素薬剤

1) 黎明期の BNCT

BNCT の概念は、1936 年に Locher によって最初に提唱された⁴⁾。その後、1951 年から米国ブルックヘブン国立研究所 (BNL) において悪性神経膠腫を対象とした最初の試験治療研究が Farr 及び Sweet らによって開始され、図 1 に示すようなホウ素薬剤を用いて 10 年間で 45 例の BNCT が行われた^{5,6)}。また、1953 年からマサチューセッツ工科大学 (MIT) でも治療が開始され、18 例の BNCT が行われたが、ホウ素薬剤の腫瘍選択性と中性子遮蔽の不十分さ故に治療成績が悪く、1961 年に治療が中断された¹⁾。

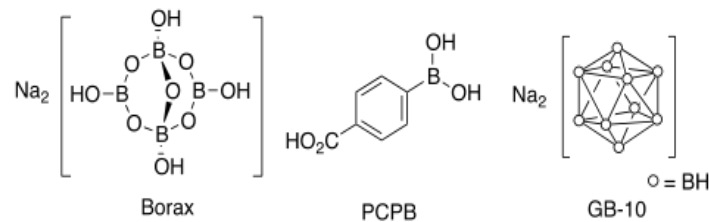


図 1. 米国で 1950 年代に臨床に用いられた BNCT 用ホウ素薬剤

2) BSH を用いた悪性脳腫瘍 BNCT

一方、日本では 1959 年から BNCT に関する基礎研究が始められ、1968 年に帝京大学の島中らは、非常に低毒性であるホウ素イオンクラスター (BSH: mercaptoundecahydrododecaborate、図 2)⁷⁾ を世界で初めて脳腫瘍の BNCT に適用した⁸⁾。BSH は分子内に 12 個のホウ素原子を含む 20 面体の特異な化学構造を有しており、それ自身はがん細胞に対する選択性は低いが、高水溶性・低毒性である。健全な脳には血液脳関門現象 (blood-brain barrier) があり、血液中の水溶性物質は正常な脳組織には取り込まれにくい。脳腫瘍はこの血液脳関門が壊れているため BSH のような水溶性の化合物が脳組織内に取り込まれると考えられている。BSH は毒性が非常に低く (LD_{50} in mice $\sim 1000 \text{ mg/kg}$)、現在まで BSH を用いた脳腫瘍の治療実績は 250 症例を越えている。悪性度の高い膠芽腫 (glioblastoma) では 2 年生存率がおおよそ 40%、5 年生存率ではおおよそ 20% であるが、比較的悪性度の低い星状細胞腫 (astrocytoma) では、5 年生存率はおおよそ 60% と、標準的な治療の $\sim 15\%$ に比べ BNCT 治療効果は優れていると云える⁹⁾。

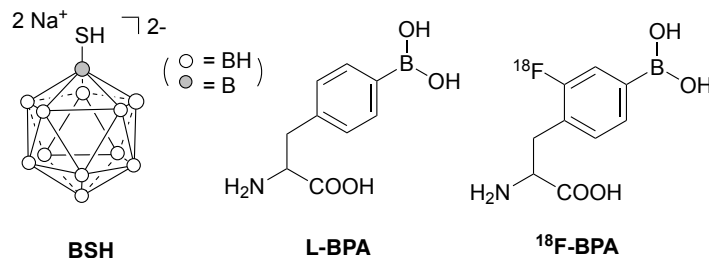


図 2. 現在まで臨床に用いられてきた BNCT 用ホウ素薬剤

3) BPA を用いた黒色皮膚がん BNCT

1987 年、神戸大学の三島らはアミノ酸誘導体である BPA (*p*-boronophenylalanine、図 1) を用いて悪性黒色腫 (メラノーマ) の BNCT に成功した。当初はラセミ体の BPA が用いられていたが、L 体の方がメラノーマ細胞によく集積されることから、L-BPA が臨床に用いられている¹⁰⁾。また、L-BPA は、中性領

域下での溶解性が低いため、臨床ではD-フルクトースとの複合体として用いられてきた。さらに、¹⁸F-BPA (図1) が石渡らによって合成され¹¹⁾、あらかじめBPAに感受性の高い患者を選択できるようになると同時に、その患者にあった線量計画を立てることにより治療効果を高めるだけでなく、脳腫瘍や悪性黒色腫以外のがんに対するBNCTが検討されるようになった。

表3. BNCTに用いられているホウ素薬剤の特性

	BSH	L-BPA	¹⁸ F-BPA
Molecular formula:	Na ₂ B ₁₂ H ₁₁ SH (B cont. 57%)	C ₉ H ₁₂ BNO ₄ (B cont. 4.8%)	C ₉ H ₁₁ BNO ₄ F
Solubility (approx.): in water at 20 ° C	67% w/v	1.6 mg/mL	-
Clinical dose:	100 mg/kg (57 mg B/kg)	500 mg/kg (24 mg B/kg)	PET imaging of various cancers
Uptake mechanism:	Lack of Blood Brain Barrier	L-amino acid transporter (LAT-1) ; Melanin synthesis pathway	Same as L-BPA
Tumour selectivity	Low	High	High

その結果、2001年には大阪大学の加藤ならびに京都大学の小野らは、BSHとBPAの両剤を併用することで、世界ではじめて頭頸部がんのBNCTに成功した。現在では、¹⁸F-BPA PETでポジティブながんに対し、L-BPAを用いたBNCTが研究されている。当初、L-BPAは必須アミノ酸であるフェニルアラニンの類縁体として増殖の盛んながん細胞に選択的に取り込まれると考えられてきたが、現在ではアミノ酸トランスポーター(LAT-1)を介してメラノーマだけでなく、様々ながんにも取り込まれることがわかっている¹²⁾。表3には、BSH、L-BPA、ならびに¹⁸F-BPAの分子特性をまとめた。

(4) BNCT用ホウ素薬剤の開発状況¹³⁾

1) ホウ素化ポルフィリン (BOPP) : 第1相臨床試験

2001年、Karlらによって開発されたホウ素化ポルフィリン化合物BOPPの第1相臨床試験の結果が報告された。この臨床試験は光線力学的療法のための毒性試験として29名の悪性グリオーマ患者に投与されたが、光毒性ならびに血小板減少症等の副作用がみられ、腫瘍への集積性も極めて低くドロップアウトした。これ以外には、BNCT用ホウ素薬剤で臨床研究に進んだ報告例はない¹⁴⁾。その後も様々なホウ素化ポルフィリン化合物の合成が報告されているが、in vivoでの腫瘍選択的集積性は見出されていない¹⁵⁾。

2) 低分子ホウ素薬剤

ここでは、分子量1,000までのホウ素薬剤を「低分子ホウ素薬剤」と定義する。これまで様々なBNCT用低分子ホウ素薬剤が合成開発されてきたが、それらを分類すると、1.(4).1)に挙げたポルフィリン誘導体以外に、アミノ酸誘導体、核酸誘導体、糖誘導体等がある¹⁴⁾。いずれもin vivoでの腫瘍選択的集積性は見出されていない。最近、環状アミノ酸誘導体が、細胞レベルではあるがグリオーマへの高いBNCT効果が報告されている¹⁶⁾。

3) 中分子ホウ素薬剤

ここでは、分子量1,000~10,000のホウ素薬剤を「中分子ホウ素薬剤」と定義する。BNCT用中分子ホウ素薬剤には、オリゴ核酸や糖鎖誘導体、ペプチド等が含まれる。様々な誘導体が合成されているものの、in vivoでの腫瘍選択的集積性評価の報告は少ない。最近さまざまなペプチド受容体が明らかになってきており、これらを標的としたホウ素化ペプチド薬剤が開発されている。例えば、神経内分泌腫瘍

に高発現しているソマトスタチン受容体を標的としたホウ素化ソマトスタチンペプチド 14 及び 28¹⁷⁾、乳がんを高発現している神経ペプチド受容体を標的としたホウ素化神経ペプチド Y¹⁸⁾等は、細胞レベルで良い選択的取り込みを示している。また、ポリアルギニンホウ素薬剤 (BSH-nR) は、ピノサイトーシスにより腫瘍細胞選択的に取り込まれることから、L-BPA とは取り込み機序が異なり興味深い¹⁹⁾。実際に、静脈注射により投与された in vivo 試験では、腫瘍に BSH よりも 100 倍高い濃度で集積することから次世代ホウ素薬剤として有望であると考えられる。

4) 高分子ホウ素薬剤

ここでは、分子量 10,000 以上のホウ素薬剤を「高分子ホウ素薬剤」と定義する。BNCT 用高分子ホウ素薬剤には、人工的なポリマーにホウ素を組み込んだもの、生体高分子にホウ素を組み込んだもの、さらにリポソームやエマルジョン等自己集合体にホウ素を組み込んだもの等が開発されており、いずれも in vivo での腫瘍選択的集積性、さらには BNCT 効果が明らかにされている。通常、腫瘍血管は高分子透過性が亢進しているため、高分子薬剤は腫瘍組織内に集積する Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果を利用して薬剤を送達させることができる。このような Drug Delivery System (DDS) をホウ素デリバリーに応用する研究が近年盛んに行われている。例えば、人工的なポリマーにホウ素を組み込んだものでは、疎水性カルボランをポリマーに導入したミセル製剤や²⁰⁾、生分解性ブロックポリマーに BSH をコンジュゲートさせてミセル製剤²¹⁾が腫瘍へ高い選択的集積性ならびに BNCT 抗腫瘍効果を示すことが報告されている。生体高分子にホウ素を組み込んだものでは、様々な抗体をキャリアとしたホウ素デリバリーが研究されてきたが、抗体 1 分子へ導入できる ¹⁰B 原子数が限られるため、高い BNCT 効果はまだ得られていない^{22, 23, 24)}。

一方、血清アルブミンをキャリアとしたホウ素デリバリーでは、高い腫瘍集積性が報告されている。血清アルブミンは、血中の脂質や薬剤を運ぶタンパク質であることから、これまでドラッグデリバリーシステムのキャリアとして注目され研究されてきており²⁵⁾、我が国では血清アルブミンにパクリタキセルを結合させた「Abraxane」が、転移性乳がん (2010 年)、難治性がんである再発胃がんや進行性非小細胞肺癌 (2013 年) の治療薬として認可されている。アルブミン-ホウ素クラスターコンジュゲート (ABC) は通常高分子薬剤が集積する脾臓や腎臓への取り込みが非常に低く、腫瘍に非常に高い取り込みを示しており、実施に in vivo 試験では、ホウ素投与量 7.5 mg/kg において非常に高い BNCT 抗腫瘍効果が得られている。現在治験に用いられている L-BPA の投与量は 500 mg/kg であり、ホウ素濃度に換算すると 25mg/kg となることから、非常に効率の高いホウ素デリバリーシステムであることがわかる²⁶⁾。

リポソームやエマルジョン等自己集合体にホウ素を組み込んだものでは、抗体²⁷⁾やトランスフェリン²⁸⁾を修飾し、BSH を内包したリポソームが in vivo 試験において高い BNCT 抗腫瘍効果を示している。ただ、BSH の内包濃度は浸透圧の関係から限られているため、リポソーム膜にもホウ素を導入した高集積化リポソームも開発され^{29, 30)}高い BNCT 抗腫瘍効果が得られている^{31, 32, 33, 34)}。また、BSH 混合した W/O/W エマルジョンを動脈内注入により肝臓がん患者の BNCT 臨床研究では、3 ヶ月間がんの増殖抑制に成功している³⁵⁾。

2. BNCT 用ホウ素薬剤の安全性と性能に関する基本的考え方

(1) 基本骨格

BNCT は、体内に投与されたホウ素薬剤と体外から原子炉または加速器等を用いて照射される熱中性子とが ¹⁰B(n, α)⁷Li 反応を起こす際に生じるエネルギーを利用した放射線治療に分類される。BNCT では、腫瘍組織または腫瘍細胞と周囲の正常組織との間にホウ素薬剤の濃度勾配があるとき、周囲の正常組織の線量を抑制し、腫瘍に対して線量を集中させることができる。

一般的に、BNCT 用ホウ素薬剤は ¹⁰B を選択的に腫瘍組織または腫瘍細胞に集積させる性能のみを有し、その生物学的効果は熱中性子を照射したときに生じる。このため、BNCT 用ホウ素薬剤の非臨床試験では、薬剤単独での評価に加え、熱中性子を照射した場合の評価を合わせて実施する必要がある。

本稿では、BNCT 用ホウ素薬剤の開発において、BNCT の臨床試験を開始する前の段階でその安全性と性能を評価するために必要な非臨床試験の構成について、一般的な指針をまとめる。なお、薬剤の試験

に関しては、原則として、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて（薬食審査発 0604 第 1 号：平成 22 年 6 月 4 日）」を参照すること。

(2) 薬理試験

1) 薬効薬理の評価

① BNCT 用ホウ素薬剤単独の薬効薬理の評価

BNCT 用ホウ素薬剤単独の試験として、腫瘍組織または腫瘍細胞に選択的に集積する機構（作用機序）を解明しておくことは有用である。

② BNCT としての薬効薬理の評価

BNCT の試験としては、BNCT 用ホウ素薬剤の曝露後に熱中性子線を照射することによる生物学的効果が発揮されることを確認する必要がある。

この試験系については、in vitro における殺細胞効果試験、in vivo における腫瘍増殖抑制作用試験が文献等により報告されているため、これら報告例を参考にして構築するべきである。

2) 安全性薬理の評価

BNCT 用ホウ素薬剤単独の試験として、生命維持に重要な器官の機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系等）に対する BNCT 用ホウ素薬剤の影響についての評価が必要である。

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて（薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日）」では、一般毒性試験でこれらのパラメータの評価が可能であれば、進行がん患者における開発のために独立した試験の実施は必要ないとされている。

(3) 薬物動態試験

BNCT では、BNCT 用ホウ素薬剤の生体内分布を明らかにすることが臨床試験における線量計画立案のためには必須となる。

通常の医薬品の開発における薬物動態試験のデータはヒトでの投与量の外挿に必須となる。それに加えて、適切な担がんモデル動物を用いて臨床試験での投与形態を再現した試験系で腫瘍組織に BNCT 用ホウ素薬剤が集積するタイミング、他の正常組織との分布状況の差異等のデータを取得しておく必要がある。

(4) 毒性試験

1) BNCT 用ホウ素薬剤単独の毒性評価

BNCT 用ホウ素薬剤単独の毒性試験の構成としては、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて（薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日）」が参考となる。

BNCT の臨床試験は、基本的に単回施行（3～4 週間に 1 回投与）され、また放射線治療に分類されることから妊娠中または妊娠する可能性のある患者を対象としないのであれば、臨床試験の開始前までには単回投与毒性試験のみで BNCT 用ホウ素薬剤の評価を行うことも可能である。

BNCT 用ホウ素薬剤は、その基本骨格にポルフィリンのような光毒性を有する構造を有する場合もあるため、光毒性の初期評価は必要となる。

その他、コンジュゲート製剤やリポソーム製剤として開発する場合には、別途適切な評価が必要となる。

2) BNCT としての毒性評価

BNCT 用ホウ素薬剤の生物学的効果は熱中性子を照射したときに最も大きく発揮されるため、BNCT の安全性試験を実施し、発現する毒性所見に対する十分な考察を行う必要がある。

BNCT の安全性試験は、熱中性子源発生装置を保有する施設の制約の範囲で実施することになるが、可能な限りヒトへの外挿が可能なように十分にその試験系を考えるべきである。

参考文献

- 1) 増永慎一郎, 他, “治療生物学のおよび放射線治療医的視点から見た中性子捕捉療法の特徴”, 口腔腫瘍, **28**, 134-147, 2016
- 2) Friedlander G, et al., “Nuclear and Radiochemistry, 3rd ed.”, John Wiley & Sons: New York, p.610, 1981
- 3) Javid M, et al., “The possible use of neutron-capturing isotopes such as boron 10 in the treatment of neoplasms. II. Computation of the radiation energies and estimates of effects in normal and neoplastic brain”, J. Clin. Invest., **31**, 604-610, 1952
- 4) Locher GL, “Biological effects and therapeutic possibilities of neutron”, Am. J. Roentgenol. Radium. Ther., **36**, 1-13, 1936
- 5) Sweet W and Javid M, “The Possible Use of Neutron-capturing Isotopes Such as Boron 10 in the Treatment of Neoplasms”, J. Neurosurg., **9**, 200-209, 1952
- 6) Farr L, et al., “Neutron Capture Therapy with Boron in the Treatment of Glioblastoma Multiforme”, Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med, **71**, 279-293, 1954
- 7) Soloway AH, et al., “Penetration of Brain and Brain Tumor. VII. Tumor-Binding Sulfhydryl Boron Compounds^{1,2}”, J. Med. Chem. **10**, 714-717, 1967
- 8) Hatanaka HA, “Revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors”, J. Neurol. **209**, 81-94, 1975
- 9) Yamamoto T, et al., “Boron neutron capture therapy for glioblastoma”, Cancer Lett., **262**, 143-152, 2008
- 10) Mishima Y and Kondoh H, “Dual control of melanogenesis and melanoma growth: overview molecular to clinical level and the reverse”, Pigment Cell Res., **13**, 10-22, 2000
- 11) Ishiwata K et al., “Synthesis and Radiation-Dosimetry of 4-Borono-2-[F-18]Fluoro-D,L-Phenylalanine - a Target Compound for Pet and Boron Neutron-Capture Therapy”, Appl. Radiat. Isotopes, **42**, 325-328, 1991
- 12) Wittig A, et al., “Mechanisms of transport of p-borono-phenylalanine through the cell membrane in vitro”, Radiat. Res., **153**, 173-180, 2000
- 13) 中村浩之, “ホウ素化合物・薬剤の歴史と現状”, RADIOISOTOPES, **64**, 47-58, 2015
- 14) Rosenthal MA et al., “Phase I and Pharmacokinetic Study of Photodynamic Therapy for High-Grade Gliomas Using a Novel Boronated Porphyrin”, J. Clin. Oncol., **19**, 519-524, 2001
- 15) Nakamura H and Kirihata M, “Boron Compounds: New Candidates for Boron Carriers in BNCT”, Boron Science: New Technologies and Applications, Hosman NS Ed., CRC Press, p163-177, 2011
- 16) Hattori Y, et al. “Synthesis and in vitro evaluation of thiododecaborated alpha, alpha-cycloalkylamino acids for the treatment of malignant brain tumors by boron neutron capture therapy”, Amino Acids., **46**, 2715-2720, 2014
- 17) Betzel T, et al., “closo-borane conjugated regulatory peptides retain high biological affinity: synthesis of closo-borane conjugated Tyr(3)-octreotate derivatives for BNCT”, Bioconjug. Chem., **19**, 1796-1802, 2008
- 18) Ahrens VM, et al., “Receptor-mediated uptake of boron-rich neuropeptide y analogues for boron neutron capture therapy”, ChemMedChem, **10**, 164-172, 2015
- 19) Michiue H, et al., “The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide”. Biomaterials, **35**, 3396-3405, 2014
- 20) Sumitani S, et al., “Pharmacokinetics of core-polymerized, boron-conjugated micelles designed for boron neutron capture therapy for cancer”. Biomaterials, **33**, 3568-3577, 2012
- 21) Mi P, et al., “Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors”, J. Control Release, **254**, 1-9, 2017

- 22) Barth RF, et al., "Molecular targeting of the epidermal growth factor receptor for neutron capture therapy of gliomas", *Cancer Res.* **62**, 3159-3166, 2002
- 23) Wu G, et al., "Site-Specific Conjugation of boron-containing dendrimers to anti-EGF receptor monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225) and its evaluation as a potential delivery agent for neutron capture therapy", *Bioconjugate Chem.*, **15**, 185-194, 2004
- 24) Wu G, et al., "Molecular Targeting and Treatment of an Epidermal Growth Factor Receptor Positive Glioma Using Boronated Cetuximab", *Clin. Cancer Res.*, **13**, 1260-1268, 2007
- 25) Elsadek B and Kratz F, "Impact of albumin on drug delivery—new applications on the horizon" *J Control Release*, **157**, 4-28, 2012
- 26) Kikuchi S, et al., "Maleimide-functionalized closo-dodecaborate albumin conjugates (MID-AC): Unique ligation at cysteine and lysine residues enables efficient boron delivery to tumor for neutron capture therapy", *J. Control Release*, **237**, 160-167, 2016
- 27) Yanagie H, et al., "Inhibition of human pancreatic cancer growth in nude mice by boron neutron capture therapy", *Br. J. Cancer*, **75**, 660-665, 1997
- 28) Maruyama K, et al., "Intracellular targeting of sodium mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) to solid tumors by transferrin-PEG liposomes, for boron neutron-capture therapy (BNCT)", *J. Control Release*, **98**, 195-207, 2004
- 29) Ueno M, et al., "Dodecaborate lipid liposomes as new vehicles for boron delivery system of neutron capture therapy", *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 3059-3065, 2010
- 30) Heber EM, et al., "Boron delivery with liposomes for boron neutron capture therapy (BNCT): biodistribution studies in an experimental model of oral cancer demonstrating therapeutic potential", *Radiat. Environ. Biophys.*, **51**, 195-204, 2012
- 31) Koganei H, et al., "Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for neutron capture therapy of cancers", *Bioconjug. Chem.*, **24**, 124-132, 2013
- 32) Kueffer PJ, et al., "Boron neutron capture therapy demonstrated in mice bearing EMT6 tumors following selective delivery of boron by rationally designed liposomes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **110**, 6512-6517, 2013
- 33) Heber EM, et al., "Therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy mediated by boron-rich liposomes for oral cancer in the hamster cheek pouch model", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **111**, 16077-16081, 2014
- 34) Tachikawa S, et al., "Spermidinium closo-dodecaborate-encapsulating liposomes as efficient boron delivery vehicles for neutron capture therapy", *Chem. Commun.*, **50**, 12325-12328, 2014
- 35) Yanagie H, et al., "Pilot clinical study of boron neutron capture therapy for recurrent hepatic cancer involving the intra-arterial injection of a (10)BSH-containing WOW emulsion", *Appl. Radiat. Isot.*, **88**, 32-37, 2014.

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 －

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 -

1. はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) は、がん細胞に選択的に集まるホウ素の同位体である ^{10}B 化合物を事前に患者に投与し、病巣部に中性子線を照射することによってがん細胞内の ^{10}B と熱中性子が $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応を起こし、放出されるアルファ線 (ヘリウム原子核) とリチウム原子核によってがん細胞を選択的に破壊する放射線治療である。放出される2つの粒子の生体内での飛程は $10\mu\text{m}$ 程度と短く、この距離はがん細胞径以下であることから、放出された粒子はがん細胞の細胞核を破壊して止まり、たとえ正常細胞が隣接していても到達しない。また、治療効果を与える2つの粒子は重イオンであるため、がん細胞に対して高い殺細胞効果を有している。このため原理的には、ホウ素を取り込んでいない正常細胞へのダメージを抑えつつ、がん細胞を選択的に破壊することができる。BNCT は、悪性脳腫瘍のような境界が不明瞭な浸潤性がんや放射線治療抵抗性のがん等に対して高い治療効果が期待でき、正常組織に対する中性子線等の放射線影響も限定的であることから、通常の放射線治療を受けた後の再発がんに対しても適応可能と考えられている。

BNCT は日本が世界をリードする分野であり、2010年に世界初のBNCT用加速器が我が国で稼働して以来、それまでの原子炉を用いた治療研究から目まぐるしく変貌しつつあり、現在、大きな転換期を迎えている。BNCTの治験は脳腫瘍及び頭頸部がんの第1相臨床試験が終了し、第2相試験が進められている。最先端の治療装置を患者の元へいち早く届けるためには、迅速な承認審査に資する評価の道しるべの設定が重要となる。BNCTはホウ素薬剤と中性子線を用いること等、従来のX線治療、粒子線治療とは大きく異なる部分がある。また、中性子線を発生させる方法としては、従来の原子炉に始まり、通常のサイクロトロン又は核融合反応を用いた加速器等、種々の技術が存在する。したがって、BNCTの実用化にあたっては、従来の外部照射放射線治療法とは異なる特殊性を抽出し、技術的な課題や限界を考慮した上での評価が求められる。

このような背景を踏まえ、本WGでは、BNCT用加速器を巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その有効性、安全性、品質を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標案を作成した。

2. 評価指標の対象

本評価指標においては、BNCTに用いる加速器型中性子照射装置を対象とする。なお、加速器型中性子照射装置と併用する治療計画プログラムは対象としない。

開発する加速器型中性子照射装置を用いたBNCT用装置が本評価指標に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に相談すること。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。なお、放射線安全については関連する法律(原子力基本法、放射線障害防止法、労働安全衛生法等)に準拠する必要がある。

4. 評価に対して留意すべき事項

(1) 基本的事項

- 1) 開発の経緯、開発品目の仕様、開発品目、及び類似品の国内外での使用状況、装置の設計とシステムの原理(アルゴリズムを含む)、標準的な使用方法等を明確に示す。

2) 以下の事項を参考に、システム全体の設置、運用に当たっての必要な評価項目等について規定し、評価する。

- ① ソフトウェア (OS 及びアルゴリズムを含む)
- ② 設置条件
 - (ア) 重量 (使用場所の床に要求される耐荷重条件)
 - (イ) 寸法 (格納時も含めて)
 - (ウ) 転倒防止対策
- ③ 標的材
 - (ア) 標的材の物理的及び化学的安全性と取扱い方法
 - (イ) 標的材の荷電粒子線照射・中性子発生による劣化 (ブリストリング等)、損傷に対する安全性 (粉じん、蒸散した場合への対応等) と交換頻度
 - (ウ) 標的材の交換作業等の手順
- ④ 騒音・振動
- ⑤ 保守点検とその内容
- ⑥ 装置及び付帯設備の放射化対策
 - (ア) 放射化する機器のメンテナンス方法 (「Hands-on」、 「専用治具を使用」 等)
 - (イ) 放射化する部品の交換頻度と方法
 - (ウ) 廃棄物の安全な処理法
- ⑦ トレーニング計画の必要性とその内容
- ⑧ 使用者向け操作マニュアル等の文書化の適切性
- ⑨ 照射中の患者モニタリングの方法
- ⑩ 退出基準 (医療従事者への注意喚起程度) (臨床試験の箇所へ挿入するか要検討)
- ⑪ トラブル発生時のプロトコル (患者の急変・緊急搬出、放射線トラブル、冷却水の標的真空箱への漏えい、停電対策、緊急停止の対応等)
- ⑫ リスクマネジメント (参考: ISO 14971)
装置に限らず、治療場における事故等、ワーストケースを想定した場合の対応について検討する必要がある。本評価指標の対象に関するその他の主な留意点については、別添を参照のこと。

3) 最終製品と試験計画装置との同等性 (要検討)

試験計画装置を用いて非臨床及び臨床試験を実施する場合は、最終製品との同等性を評価すること。

(2) 非臨床試験に関する事項

以下に示すベンチテスト、生物試験等を通して、システム全体の安全性及び有効性の評価並びに中性子照射場に関する安全性及び有効性を適切に行うこと。なお、システムを構成する患者照射台、治療室内の放射線計測モニタ、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、工業規格等に準じて評価を行う。

1) 装置の安全性に関する評価

- ① 電気的安全性 (参考: JIS T 0601-1)
- ② 電磁両立性 (参考: JIS T 0601-1-2)
- ③ 放射線に対する安全性 (参考: JIS T 0601-2-64)
- ④ 機械的安全性 (参考: JIS T 0601-1)
 - (ア) アラーム
 - (イ) インターロック
 - (ウ) 緊急停止機構
 - (エ) 過照射防止機構

- (オ) 誤動作予防機構
- (カ) その他に必要な機構
- ⑤ 生物学的安全性（参考：JIS T 0993-1）
- ⑥ ビーム口外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性
 - 大強度の中性子線を発生させて治療に用いることから、ビーム口外の装置、壁面からも放射線（中性子線、 γ 線、及び残留 γ 線）が漏出する可能性があるため、可能な範囲で JIS T0601-2-64 を参照の上、以下の事項等に留意すること。
 - (ア) 漏出する放射線の特性（線質、線量率、 γ 線混入率等）を把握すること。残留 γ 線については 10 年程度の運用履歴を仮定すること。
 - (イ) 治療部位以外の被ばくによる患者への不利益が、治療による利益に比較して十分小さいこと。
- ⑦ 装置の放射化による残留 γ 線による医療従事者（機器のメンテナンス者を含む）の被ばくに対する安全性（参考：放射線障害防止法等）
 - 装置を構成する各部材が放射化し、これに起因して加速器を停止して中性子線を発生させていない時にも、加速器及び中性子線照射装置から残留 γ 線が放出される可能性があるため、以下の事項等に留意すること。
 - (ア) 残留 γ 線の特性（線量率、空間分布、及び時間的变化等）を把握すること。10 年程度の運用履歴を仮定すること。
 - (イ) 医療従事者の被ばくが法で定める限度値に比較して十分小さいこと（適正な被ばく管理を行なうこと）。
- ⑧ 治療装置の保守・点検時、並びに標的材の放射化等による従事者の被ばくに対する安全性
 - 装置の運用、維持管理にかかる放射線業務従事者の被ばくが法で定める限度値に比較して十分小さくなるように設計されていること。
- ⑨ ソフトウェアライフサイクルプロセス（参考：JIS T 2304）

2) 装置の性能に関する評価

- ① 加速器で発生・加速する荷電粒子線のエネルギー及び電流値の安定性、再現性
- ② 荷電粒子線の電荷量モニタの動作安定性
- ③ 標的材の健全性（冷却システム、温度モニタリング等）
 - (ア) 標的材に照射するビームを能動的に広げている場合は、異常時に局所的に照射することへの安全対策が講じてあること。
 - (イ) ブリスタリングへの対策が講じてあること。
 - (ウ) 標的材の冷却が停止、或いは冷却水が漏えい（真空側も含む）した場合を考慮した安全対策が講じてあること。
- ④ ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性
- ⑤ 中性子ビームに混入する γ 線の特性の安定性、再現性
- ⑥ 照射中の中性子ビーム及び混入 γ 線の監視、制御方法に関する安全性及び再現性
 - (ア) 発生する中性子線及び混入 γ 線をリアルタイムに直接計測する場合
 - ・計測モニタの信頼性、安定性
 - (イ) 発生する中性子線を荷電粒子の出力（電流値）で間接的に監視、制御する場合
 - ・荷電粒子の電流値に対して発生する中性子線の特性の均一性
 - ・標的材の健全性を把握する方法
 - ・入射する荷電粒子の電流値に対して発生する中性子線の特性が大きく変化し、治療直前時と比較して中性子フルエンスが変化する可能性がある場合は、治療時に発生する中性子線の特性を推定する方法
- ⑦ 中性子ビームの照射野サイズ、治療可能深さ、及び照射時間
 - ・治療効果や ^{10}B に起因する線量は、ホウ素薬剤の特性、挙動等と関係する。発生する中性子線の物理特性のみで照射範囲、照射時間を定めることはできないため、治療可能範囲、深さ、中

中性子フルエンス、及び混入 γ 線量率に基づいた照射時間の他、ホウ素濃度等の評価条件を添えて性能を示すこと。

・治療中における患者の位置変動

中性子線照射中に患者の位置変動が生じた場合、患者に付与される線量は変動する可能性があるため、原則、患者位置を変動させないこと。

治療上、患者位置を変動させる場合は、患者の位置変動をモニタリングし、移動の影響を考慮した照射制御が可能であることを示す。この場合、患者の位置変動を計測するモニタの安定性と信頼性も合わせて示すこと。

⑧ 中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法

中性子線に関連する線量評価、生体内の線量分布評価をモンテカルロ法等による計算解析を用いる場合は、その計算手法（計算コード、輸送計算に用いる核データ、線量換算係数等）を示すこと。

3) 生物学的効果

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

4) 動物試験

動物試験は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

① 試験動物

(ア) 動物の種類とヒトへの外挿可能性（解剖学的、生理学的特徴、放射線への感受性等）

(イ) 動物への手技と臨床における手技との比較考察及びヒトへの外挿可能性

② 試験プロトコル

(ア) 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間、及び評価者

(イ) 計測データ（生理学的、機械的、及び電気的データ、放射線強度等）

(ウ) 例数の設定

③ 評価にあたって考慮すべき点

(ア) 処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）

(イ) 治療状況（治療目標の達成度）

(ウ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度

(エ) 動物試験で確認する項目に関わる機器不具合

(オ) 動物試験で得られる結果とシミュレーションとの差異

(3) 臨床試験（治験）に関する事項

臨床試験における症例数設定についての考え方、得られる結果の有効性評価のエンドポイント及び有害事象評価は、基本的に各疾患や照射部位に応じて、従来の放射線治療装置に係る臨床試験を参考に実施すればよい。ただし、BNCTに特化した項目として、併用するホウ素薬剤に起因する有害事象を別途評価する必要がある。

BNCTにおいて、腫瘍細胞に対する殺細胞効果、正常組織への有害事象は、飛程が $10\mu\text{m}$ 以下である2つの重荷電粒子の照射効果に由来する。ヒトへの有効性及び安全性確保の観点から、治療計画は非臨床試験結果の科学的検討に基づいて策定する必要がある。具体的には、腫瘍、正常組織のホウ素薬剤の微視的な分布が、腫瘍の縮小効果、正常組織に与える影響を評価する必要がある。

BNCTの臨床試験については、以下の事項を参考として適切な評価を行うこと。

1) 治療プロトコル

基本的には、従来の放射線治療もしくは薬物療法に関する治験や臨床試験のプロトコルと同様に作成すればよい。ただし、BNCT 特有のコンセプト及びプロセスを考慮して、有効性及び安全性評価項目を設定すること。

① 適応疾患・部位

適応疾患・部位の設定根拠として、従来の治療手段と比較して非劣性又は上回る効果が期待できる理論的背景、並びに該当疾患・部位に BNCT を適用した過去の臨床研究の結果について説明すること。

② エンドポイントの設定

非臨床試験で検証されたホウ素薬剤の腫瘍内分布の結果を踏まえて、適応疾患・部位に応じた適切なエンドポイント（生存率、腫瘍縮小率、緩和効果等）を設定すること。また、非臨床試験で検証された正常組織におけるホウ素薬剤の微視的分布、血管内外の分布比等の結果を踏まえて、正常組織に対する有害事象の評価項目を適切に設定すること。

③ ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、照射中性子フルエンスの決定根拠

非臨床試験における腫瘍及び正常組織のホウ素薬剤の微視的分布、細胞内外、及び血管内外の分布比等による殺細胞効果、正常組織に対する有害事象のデータを踏まえて、ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、並びに照射中性子フルエンスを決定すること。なお、それらの設定根拠についても説明すること。

④ 設定した中性子フルエンスの根拠

患者に照射する中性子フルエンスは、ホウ素薬剤、対象疾患、照射部位によって異なることが予想されるため、非臨床試験結果や従来の放射線治療の知見に基づき、設定根拠を科学的に説明すること。

⑤ 治療計画

上記の評価項目を適切に治療計画へ反映させること。

2) 中性子線の照射精度

① 照射精度の評価

照射する中性子は、X 線、粒子線と比較して照射時の体位変化（例：首の傾き等）により、大きな影響を受けるため、治療計画時の照射体位と治療開始時の照射体位の偏移（set up error）に関する評価方法を記載すること。また、1 回の照射に 30 分から 1 時間程度を要するため、照射中の照射体位の偏移（intra-fractional error）の評価方法も記載すること。

② 照射中性子フルエンスの検証

患者に照射する中性子フルエンスについては、正常組織或いは腫瘍に対する処方線量の決定根拠の他、過去の非臨床試験や臨床試験に基づいた安全性評価法を記載することが望ましい。

3) 不具合 (4. (1)2) ⑫リスクマネジメント参照)

発生する不具合の内容、頻度、重篤度等の評価すること。不具合に対して講じられた安全対策等について説明すること。

リスクマネジメントの考え方

- 参考情報 -

現在の技術的な限界、制限事項を踏まえて、リスクマネジメントに関する事項を以下に示す。

- ① 中性子線及びγ線の計測
 - (ア) 中性子線及びγ線を直接的に計測する場合：計測機器が示す値を定期的に校正し、測定が確実に行われることを確認することでリスクを低減する。
 - (イ) 中性子線及びγ線を直接的に計測評価しない場合：発生する中性子線を荷電粒子の出力（電流値）と発生する中性子フルエンスとの相関性を把握しておき、間接的に監視、制御を行うことになる。この方法では、荷電粒子の出力に対する発生中性子フルエンスの相関性、標的材の健全性を把握するための測定実験を照射の前後で実施する等の管理を行うことでリスクを低減する。なお、この方法は、(ア)の中性子フルエンスを直接計測する手法にも適用することで、直接計測手法のリスクをさらに低減できる。
- ② 患者に付与される線量の計測評価
 - 患者の照射野周辺に金箔等の放射化箔及び熱ルミネセンス線量計（Thermos Luminescent Dosimeter, TLD）等の積算型・非電力不要型の放射線計測手法の検出器を配置して照射する等の対応を付加することでさらにリスクを低減できる可能性がある。ただし、この方法は、測定位置等の条件によって測定値が変動し大きな誤差を伴う可能性があるため、絶対的な線量制御には適用できず、あくまでも補助的な方法であることを把握して用いる。
- ③ 標的材の健全性
 - 治療中の標的材の状態を直接的に把握することが困難な現状に対しては、標的材の冷却水温度、加速管の真空度等の取得可能な情報を組み合わせて、可能な限りの間接的な監視を行うとともに、異常を検知した際に即座に照射を停止できるインターロックを設定することでリスクの低減を図る。
- ④ ビーム口外の漏洩放射線
 - 先行する原子炉での臨床研究では、金箔、TLD等の検出器を用いた計測評価の実績がある¹⁾。これまでの臨床実績では、漏洩放射線による重篤な影響は生じていない²⁻⁵⁾。
- ⑤ 装置の放射化による照射終了後の残留γ線による被ばく
 - 照射室内に入室する時間を制限する、ビーム口近傍から距離を取る、患者を遠隔操作でビーム口付近から離脱させる装置を組み合わせる、等の対応を行うことで被ばく量を管理、低減する。
 - (ア) 患者に関しては、照射中の付与線量の方が圧倒的に線量が高く、照射後の残留γ線によって付与される線量は無視できるレベルである。
 - (イ) 医師等医療従事者に関しては、障害防止法に基づいた施設管理に従って被ばく線量を管理する。
- ⑥ 照射中の患者の位置変動
 - 基本的に固定用シェル等を用いて患者の動きを可能な限り抑制する対策を行う。照射中の患者の様子を逐次監視できるモニタを設置する。照射条件に対して患者の位置条件が大きく変化した場合は、照射を速やかに停止できる等の対策を講じる。
- ⑦ 照射中のホウ素の動態
 - 可能な限りの確かなホウ素濃度推定手法を用い、線量制御に反映させる。照射終了後に事後評価を行い、最終的に付与された線量を把握する。

参考文献

- 1) Kinashi Y, et al., "Evaluation of micronucleus induction in lymphocytes of patients following Boron-Neutron-Capture-Therapy: A comparison with thyroid cancer patients treated with radioiodine", *J. Radiat. Res.*, **48**, 197-204, 2007
- 2) Fukuda H, et al., "Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to adsorbed doses to the normal skin and tumor", *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, **26**, 78-84, 2003
- 3) Kankaanranta L, et al., "Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **69**, 475-482, 2007
- 4) Suzuki M, et al., "Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer", *J. Radiat. Res.*, **55**, 146-153, 2013
- 5) Yong Z, et al., "Boron neutron capture therapy for malignant melanoma: first clinical report in China", *Chin. J. Cancer Res.*, **28**, 634-640, 2016

参考資料(1)

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査 WG 会議議事概要

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）審査ワーキンググループ
平成 29 年度第 1 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：平成 29 年 7 月 11 日

1. 開催日時 2017 年 6 月 19 日（月曜） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座 長：平塚純一（川崎医科大学）

委 員：井垣 浩（国立がん研究センター）、熊田博明（筑波大学）、鈴木 実（京都大学）、田中浩基（京都大学）、中村浩之（東京工業大学）

学会推薦委員：石川正純（北海道大学、日本放射線腫瘍学会推薦）、上坂 充（東京大学、日本加速器学会推薦）、上蓑義朋（理化学研究所、日本原子力学会推薦）、川端信司（大阪医科大学、日本中性子捕捉療法学会推薦）、米内俊祐（放射線医学総合研究所、日本医学物理学会推薦）

厚生労働省：磯部総一郎、柳沼 宏、青柳ゆみ子

総合機構：牧野 勤、菅原明彦、藤本尚弘、宮崎生子、今川邦樹

オブザーバ：中村哲志（国立がん研究センター）、蜂須賀暁子（国立医薬品食品衛生研究所）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生研究所）、三澤雅樹（産業技術総合研究所）、田中俊博（国立がん研究センター）、扇谷 悟（日本医療研究開発機構）、浅沼直樹（日本医療研究開発機構）、田光公康（日本医療研究開発機構）

審査 WG 事務局：齋島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：BNCT 審査 WG 委員名簿

資料 3：BNCT 審査 WG 活動計画案の概要説明

資料 4：講演資料①「医療機器審査の承認審査について」

資料 5：講演資料②「BNCT ベース BNCT 用治療装置の開発状況と非臨床試験における評価ポイントについて」

資料 6：講演資料③「BNCT 用加速器の承認申請へ向けた治験の現状」

参考資料 1：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標（平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号別紙 2）

参考資料 2：医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について（平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号）

参考資料 3：放射線治療器に係る使用上の注意の改訂について（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食安発 0229 第 1 号・薬食機発 0229 第 1 号）

参考資料 4：粒子線治療装置審査報告書（初回及び再審査最新版）

参考資料 5：粒子線・陽子線治療装置添付文書

参考資料 6：BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）実用化推進と拠点形成に向けた討議会議資料（平成 26 年 12 月）

参考資料 7：医療機器の先駆け審査制度指定品目リスト

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

事務局、厚生労働省及び座長による挨拶後、事務局より委員及びオブザーバが紹介された。配布資料の確認後、事務局より次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の目的と現在までの成果について概説された。また、事務局より以下のように本 WG の活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。

(1) 活動計画

活動期間は 2 年を基本とし、5 つの関連学会、並びにオールジャパン体制による BNCT 早期臨床導入検討会とも連携して作業を進める。今年度は BNCT 用装置の品質、有効性及び安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案を作成するために必要な各種の調査研究を行う。過去の事業では、2 年目の第 1 回会議において事務局が評価指標案叩き台を提示してきたが、BNCT 用装置は先駆け審査指定制度の対象品目となっている都合上、今年度の第 2 回会議における調査報告の内容に基づいて、事務局が評価指標案叩き台を作成し、第 3 回会議で提示する予定で作業を進める。今年度の報告書は平成 30 年 3 月に厚労省へ提出する。今年度作成した評価指標案は次年度更に精査し、完成させる。

(2) 第 1 回会議の討議ポイント

- ・研究開発、利用状況
- ・適応疾患、臨床的意義・定義
- ・非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント
- ・臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント
- ・放射線安全、ホウ素薬剤 等
- ・調査研究を行う TF の立ち上げ

5-2. 講演：基本情報の整理

(1) 医療機器審査の承認審査について（PMDA）

藤本審査専門員より、薬事の承認審査の基本的考え方が紹介された。主な内容は以下のとおりである。

① 医療機器と製造販売承認

医療機器の定義は薬機法に定められている。医療機器はリスクに応じてクラス I から IV に分類されており、粒子線治療装置はクラス III に該当する。薬機法において、「医療の製造販売をしようとする者は、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受けなければならない」と定められている。承認事項の一部変更についても承認を受けなければならない。

② 承認審査の基本的な考え方

基本的には書類審査であり、資料は申請書と添付資料の2つから構成される。承認申請を行う医療機器メーカーから提出された資料に基づいて、申請品目の品質、有効性及び安全性について審査を行っている。最終的には有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを考慮した上で判断を下す。

③ 先駆け審査指定制度

世界に先駆けて開発が進められている日本発の医療機器の承認審査を加速する取り組みである。対象品目については、「優先相談」、「優先審査」及び「申請前評価」等にPMDAが対応することにより、審査期間の短縮と早期実用化を行政として支援している。ホウ素中性子捕捉療法システムは平成28年度に新規指定された対象品目の一つである。

講演終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・BNCTは加速器と薬剤が密接に関係している。現在使用されているホウ素薬剤はBPAであり、今回作成する評価指標案でもBPAを念頭に作成を進めると考えられるが、近未来に開発される可能性があるBPAに代わる高活性ホウ素化合物まで今回作成する評価指標案に含めるのか？
→BNCTの効果は単純に線量とホウ素濃度の掛け算により評価できるという考えもあるが、厳密には不明な点が多い。評価指標案の対象は機器のみであるため、BNCT用装置に限定する。ただし、薬剤の開発・利用状況についても調査研究を行い、最新情報を報告書に掲載する（事務局）。
- ・医療機器として承認された後、異なる標的へ適応又は新規ホウ素化合物を利用する場合、それに関する審査は適応拡大又は薬剤のみを審査するのか？
→薬剤に関しては担当外であるが、適応拡大を目的とする場合は、機器に関しても有効性及び安全性を確認する新たな必要性が発生する。
- ・BNCTについては、加速器と薬剤の大枠で論じることはできない。加速器自体は従来と変わらないと思われるが、ターゲットの性能、耐久性及び信頼性のほか、放射線安全等が重要になると考えている。
- ・患者被曝に関して、照射室外の放射線量は放射線障害防止法の範疇になると思う。それについては全く扱わなくていいのか。
→報告書には放射線安全に関する全ての情報を盛り込みたい（事務局）。

(2) BNCT ベース BNCT 用治療装置の開発状況と非臨床試験における評価ポイントについて (熊田委員)

① BNCT 用装置の開発の国内外の現状

最近の加速器技術の進展によって、BNCTに求められる強度の中性子を加速器でも発生できるようになっている。加速器は病院に治療装置として導入可能であり、年間を通じた治療に利用できる。また、医療機器として承認を得ることができる利点もあり、治療を臨床研究から次のステップへ上げることが可能となる。BNCT用装置は先駆け審査指定制度の対象品目となっており、その開発は日本が世界をリードしているため、国内医療産業の観点からも非常に重要であ

る。治療に必要な中性子を発生させる加速器とターゲットの組み合わせには幾つか種類があり、特にターゲットの性能及び安全性等が大きな課題になる。現在、加速器を使った BNCT の開発プロジェクトが国内外で進められており、特に日本では多くのプロジェクトが進行している。

② 非臨床試験における安全性及び性能評価ポイント

今後検討する必要があると考えられる評価ポイントは次のとおりである。

- ・治療に必要な量の中性を安定的に発生できること。
- ・一定深度まで中性子ビームが届くこと。
- ・ある程度のボリュームのがんを対象にできること。
- ・計画どおりに患者の位置合わせが可能であり、照射中でも継続できること。
- ・BNCT には相応の時間を要するため、安定的且つ継続的に陽子を発生して加速できること。
- ・装置の電気的安全性、電磁両立性、機械的安全性、放射線に関する安全性。
- ・安全性確保の一環として、緊急停止機能等も必要。
- ・連続エネルギーになっている中性子と混在するガンマ線の測定。
- ・ターゲットの管理。
- ・装置の放射化（他の放射線治療装置とは全く違う）。

講演終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・例えば現在利用されている BPA の 10 倍の集積効果がある薬剤が開発された場合、現状のビーム強度が必要なのか？
→中性子の強度とホウ素濃度の掛け算が治療効果になるため、ホウ素濃度（集積効果）の上昇に伴い、求められる中性子強度を下げることはできると思われる。
- ・薬剤の進歩によって、加速器に求められる性能も変わっていくのではないか？
→装置には、特定のホウ素濃度あたりに要求される中性子の発生能力を定義する必要があるかもしれない。
- ・10 x 10 cm 照射野に安定して熱外中性子を当てることと、陽子を均等にターゲットへ当てることは同義なのか？
→装置特性によって異なる。
- ・漏えい放射線に関して、BNCT 分野は基準値、指標値が存在しないが、現在の X 線治療や粒子線治療の値を参考値として使うことはできるのか？
→そのままでは恐らく使えない。妥当な数字を考えて、参考になる資料を用意する必要がある。

(3) BNCT 用加速器の承認申請へ向けた治験の現状（川端委員）

① 背景

- ・BNCT は、がん細胞を選択的に破壊することが可能であること、単回照射で治療が終了すること、副作用が少なく治療効果が高い特徴がある。原子炉を利用した治療経験を活用し、引き続き加速器でも適切な治療ができるようにしてほしい。
- ・脳神経外科医が BNCT を導入した当初、治療部位は浅部に限定されており、原子炉照射室内で全身麻酔下に手術し、頭皮や骨を避けた状態で照射していた。熱外中性子により、外照射が可能となったことで、放射線治療医を主体とした適応拡大が進んだ。

② 治験の現状

- ・住友重機械工業製加速器中性子源とステラファーマ製 BPA を組み合わせた治験を開始した。
- ・第 I 相が終わり、第 II 相に進んでいる。
- ・臨床試験における安全性及び有効性評価ポイントは治験計画時に概ね決定されており、それに合わせて疾患群毎にエンドポイントを決めている。
- ・BPA の集積は PET 検査の結果を根拠としている。
- ・脳腫瘍治療に必要な線量は皮膚線量に基づいた理論計算から規定している。第 II 相治験の目的は有効性評価であり、その最高線量は第 I 相治験の結果に基づいて 8.5 グレイとした。
- ・頭頸部がん治療に必要な線量は粘膜線量に基づいて規定している。第 II 相治験は粘膜に対する安全性許容線量である 12 グレイにより進められている。
- ・再発悪性神経膠腫の治療においては、ベバシズマブ（アバスチン）に対する優位性を調べるデザインになっている。
- ・有効性及び安全性を可能な限り短期間に評価する場合、腫瘍の縮小効果が一つの目安となる。ただし、腫瘍の縮小効果と術後生存率は必ずしも相関しないと共に、がん種によっても異なるため、各腫瘍の専門家の知見に基づく判断が必要である。

講演終了後、質疑応答が行われた。主な内容は以下のとおりである。

- ・原子炉を利用した BNCT を先進医療として申請する策略を取ることは可能か？
→製造販売承認を取得するためには、申請者（企業）が原子炉を全て管理することが前提となるため、実際に承認申請を行うメーカーが存在するか否かの問題である。
- ・治療効果に関しては原子炉及び加速器に大きな相違はない。治療に必要な中性子の特性を評価すれば先進医療 B のための参考データ等として利用できるため、KUR の利用価値が出てくるのではないか？
→評価指標案の臨床試験に係る項目を作成する際に議論する（事務局）。

5-3. 総合討論

(1) 自由討論

5-1/(2)項に掲げた討議ポイントについて意見交換した。主な内容は以下のとおりである。

① 治験の予定について

- ・京都大学、南東北病院の装置が既に稼働しているが、がんセンターと筑波大学が開発している加速器はいつごろ稼働する予定か？
→がんセンターの装置は現在調整中であり、今年度中に稼働させる予定である。
→筑波大学の装置も中性子を出し始めており、年度内に第 I 相治験を開始する計画である。

② 評価指標の作成について

(A) 適応疾患

- ・適応疾患は脳腫瘍及び頭頸部がんとなるか？
→決まった部位に限定するのではなく、原理原則としてまとめる方が良い。

(B) 非臨床試験における安全性・性能評価のポイント

<性能評価>

- ・加速器の種類毎にまとめる必要があると思われる。
- ・薬剤併用の有効性をどのように証明するのか考える必要がある。
- ・治療における適正照射を証明するためには、治療計画装置との整合性評価も求められる。
- ・BNCT 用装置は初めての承認申請案件であり、汎用型治療計画装置が市販されていないため、最終製品と治療計画装置との整合性を評価する上で重要と思われる事項も検討しておく必要がある。
 - 評価指標案とは切り離し、調査研究として報告書に掲載する（事務局）。
- ・BNCT の場合、陽子生成過程から熱外中性子抽出に至る全過程を評価指標案に記載する必要があるか？ 加速器はある程度完成されたものと考え、電気的安全性、機械的安全性、放射線安全のほか、最終的な熱外中性子を使って、*in vitro* で生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness, RBE）を調べれば良いのか？
 - RBE は治療に用いる熱外中性子の質を評価するために必須であり、それに基づいて治療計画を立案している。
 - 非臨床試験の性能項目の一つとして情報があつた方が良い。
 - 粒子線治療装置審査報告書でも「粒子線治療装置の照射特性」が項目として挙がっており、ビームのエネルギー等、全ての項目が審査において評価されている。BNCT 照射装置もこれに準じた評価が必要になると考えられる。

<安全性評価>

- ・安全性確保の観点では、装置の稼働に伴って発生する可能性のある毒性を網羅的に抽出することが重要である。
- ・放射性物質のみではなく、化学的な毒性も含めて評価する必要がある。
- ・液体リチウム等、液体金属は装置トラブル等の原因により冷却用水に接触すると爆発的に反応する。医療装置としてそれを認めるかどうか？
- ・最悪のシナリオを想定した安全対策も評価項目の一つとして挙げる必要がある。
- ・基本的には放射線障害防止法と化学物質取扱に係る防護法を遵守するほか、最悪の事態を考慮しておくことが必須である。

(C)放射線安全

- ・コンクリートの放射化に伴う、建物自体の放射化は最初に考えておくべき項目である。
 - ・建物は医療機器ではないが、設置要件の一つとして評価指標案に取り込むべきである。
 - ・装置のみではなく、運用上の留意事項も挙げておいた方が良い。
 - ・患者の医療被曝はトータルで評価する。
- 関連する法律で縛られる項目以外に、BNCT 用装置を用いた治療を行う上で必要な放射線安全に係る項目があれば、評価指標案又は報告書の中で論じる（事務局）。

(D)ホウ素薬剤

- ・疾患部のホウ素濃度と治療に必要な中性子線量の相関性に係る指針があると良い。
- ・BNCT に利用できる新薬の開発として、現時点で直接臨床につながる事例はない。

(2) TF の立ち上げ

討議の結果、以下のとおりに作業担当者が決定された（敬称略）。

- ・ TF1：研究開発・利用状況調査、非臨床試験/安全性・性能評価方法
→熊田博明（主査）、田中浩基、石川正純、中村浩之
- ・ TF2：臨床的意義・定義、臨床試験/安全性・有効性評価方法
→鈴木 実（主査）、櫻井英幸、川端信司、井垣 浩
- ・ TF3：放射線安全
→上菘義朋（主査）、上坂 充、米内俊祐、蜂須賀曉子
- ・ TF4：ハウ素薬剤
→中村浩之

5-4. その他（次回の会議日程）

第2回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが決定された。第2回会議ではTFの調査結果又は途中経過をパワーポイント等により報告し、その内容について討議する。第3回会議では第2回会議の討議内容を反映させたTF調査報告書案及び評価指標案叩き台を提示し、その内容を精査することにより最終版の作成に向けた方向性を決定する。

- ・ 第2回会議（7/31）、第3回会議（10/3）、第4回会議（10/31）、第5回会議（12/22）
時間：午後2-5時 場所：オフィス東京 T3 会議室

三澤氏から審査WGのカウンターパートとなる開発WGの設立に関する現状が報告されたと共に、審査WG事務局から会議用旅費・謝金の支給に関する事務連絡があった。

以上

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）審査ワーキンググループ
平成 29 年度第 2 回会議議事概要

審査 WG 事務局 (国立医薬品食品衛生研究所)

作成年月日：平成 29 年 8 月 31 日

1. 開催日時 2017 年 7 月 30 日（月曜） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座 長：平塚純一（川崎医科大学）

委 員：井垣 浩（国立がん研究センター）、熊田博明（筑波大学）、櫻井英幸（筑波大
学）、鈴木 実（京都大学）、田中浩基（京都大学）、中村浩之（東京工業大学）

学会推薦委員：石川正純（北海道大学/日本放射線腫瘍学会推薦）、上蓑義朋（理化学研究所/日
本原子力学会推薦）、川端信司（大阪医科大学/日本中性子捕捉療法学会推薦）、
米内俊祐（放射線医学総合研究所/日本医学物理学会推薦）

厚生労働省：中井清人、柳沼 宏、青柳ゆみ子

総合機構：岡崎 譲、菅原明彦、藤本尚弘、今川邦樹

オブザーバ：荒井保明（国立がん研究センター、オールジャパン体制による BNCT 早期臨床導
入検討会代表）、中村哲志（国立がん研究センター）、田中俊博（国立がん研究セン
ター）、蜂須賀曉子（国立医薬品食品衛生研究所）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生
研究所）、三澤雅樹（産業技術総合研究所）、扇谷 悟（日本医療研究開発機構）、浅
沼直樹（日本医療研究開発機構）、田光公康（日本医療研究開発機構）

審査 WG 事務局：齋島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：BNCT 審査 WG 委員名簿

資料 3：第 1 回会議議事概要案

資料 4：TF1 調査報告資料「非臨床試験における評価指標の作成検討」

資料 5：TF2 調査報告資料「TF2 における評価指標作成にあたってのポイント」

資料 6：TF3 調査報告資料「検討項目」

資料 7：TF4 調査報告資料「ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性・性能に関する基本的考
え方」

参考資料 1：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評
価指標（平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号別紙 2）

参考資料 2：医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について（平成 20 年 8 月 4
日付け薬食機発第 0804001 号）

参考資料 3：放射線治療器に係る使用上の注意の改訂について（平成 24 年 2 月 29 日付け

薬食安発 0229 第 1 号・薬食機発 0229 第 1 号)

参考資料 4：粒子線治療装置審査報告書（初回及び再審査最新版）

参考資料 5：粒子線・陽子線治療装置添付文書

参考資料 6：BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）実用化推進と拠点形成に向けた討議会議資料
（平成 26 年 12 月）

参考資料 7：医療機器の先駆け審査制度指定品目リスト

参考資料 8：加速器システム承認基準

参考資料 9：放射線治療シミュレータ承認基準

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後、事務局より新規参加者の紹介、並びに配布資料の確認が行われた。今回、「加速器システム承認基準」及び「放射線治療シミュレータ承認基準」を新たな参考資料として追加することが説明された後、PMDA から、両基準に添付されている「基本要件適合性チェックリスト」の趣旨と構成が解説された。なお、事前配布した第 1 回会議議事概要案（資料 3）は第 2 回会議終了をもって承認された。

5-2. 総合討論

(1) TF1：非臨床試験における安全性・性能評価のポイント

熊田委員より、資料 4 を用いて TF1 調査結果が報告された後、WG 全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<項目別コメント>

(1) 非臨床試験に関する事項

① 物理的特性評価

1) 装置の安全性に関する評価

(ア) ～ (エ)：コメントなし

(オ) 生物学的安全性に関する評価

- 廃棄について追加する必要がある。ただし、生物学的安全性評価は患者のみが対象となるので、化学的安全性評価とするべきかもしれない。（委員）
- 生物学的安全性評価に関するガイダンス（ISO 10993-1）は近々改訂される予定であり、患者に加えて、医療従事者も対象に含まれるようになる。BNCT 用加速器は基本的に生体と接触する機器ではないが、IEC 60601-1 同様、装置に附帯する寝台の生物学的安全性評価を求めることをイメージしているか確認したい。（事務局）

2) 装置の性能に関する評価

(ア) ～ (オ)：<その他>に記載

(カ) 中性子の照射野サイズ、治療可能深さ及び照射時間：

- 治療可能深さは薬剤によって異なる。ここでは、スペクトルと分布情報とするのがよいのではないか？（委員）
- 現状、BPA を想定して考えている。治療時間と中性子濃度が関係する。効果については、

中性子の物理的な分布のみでは把握できず、薬剤の情報が必要になる。(委員)

(キ) 中性子の性能、線量効果を評価する際にモンテカルロ法等の計算解析を用いる場合、その妥当性

(ク) 治療時に治療計画システムによる線量評価を利用する場合、計画通りの治療が実施できるかどうかの実現性

- 線量評価について、モンテカルロ法と治療計画システムのシミュレーションの違いと、シミュレーションを行う際に考えるべきことは何か？(事務局)
- モンテカルロ法に基づく線量評価は、実測できない人体被ばくについてシミュレーションする。治療計画システムでは、患者の位置合わせ、中性子のモニタリングを考慮する必要がある。(委員)

② in vitro 評価

(ア) 発生する中性子の線質等に関する評価

- 有効性評価は RBE 以外にあるか。(事務局)
- 高速中性子、熱外中性子の量と分布等、中性子自体の性質を評価する。薬剤と組み合わせて RBE (治療効果) を確認するのが有効性評価である。(委員)

(イ) 中性子の安全性に関する評価

- in vitro 評価の「中性子の安全性」はどのような評価が考えられるか？(委員)
- in vitro コロニー形成法がある。正常細胞と腫瘍細胞に対して、中性子ビームのエネルギースペクトル等の違いによる生物効果の違いを定量的に比較する。(委員)
- 安全性、有効性という用語が適切ではないと考える。細胞への影響性の評価と考えればよい。(委員)

③ in vivo 評価

- in vivo 評価でも in vitro 評価と同様に「発生する中性子の線質等に関する評価」を入れる必要性はないか？(委員)
- 中性子単独の評価も必要だと思う。しかしながら、機器単体で考えるのは難しい。in vitro 評価、in vivo 評価で線質等を評価する場合は、ホウ素薬剤を導入した上で評価する。(委員)
- ビームと薬剤の掛け合わせによる効果を装置単独で評価する項目については、評価指標案中で示すのが難しい。(委員)

<その他>

1) 施設基準について

- 承認審査では施設基準まで審査の対象とするか？(座長、事務局)
- 施設基準については、承認申請書や適正基準等で確認することが考えられる。既存建屋へのインストールや施設を新設してインストールする場合等、状況によって異なる。(厚生労働省)
- メーカーが医療機器として製造販売に係る承認申請を行う場合は審査対象となる。メーカーとしてユーザーに要求する適正使用に関する注意事項等もチェックする。(PMDA)

2) 加速器の扱いについて

- 加速器毎に評価項目を作る必要性はあるか？（委員）
 - 必要ないと思う。（委員）
 - 上坂委員にご相談したいが、本日は欠席である。（座長）
 - 加速器全体の評価項目を考える必要があるか？ 中性子に変換する部分から先について、評価指標案を作成すればよいか？（事務局）
 - 既存加速器による治療で考えていたこと以外で、BNCTとして加速器を使う場合に追加の評価項目が必要かどうかを含めて検討してほしい。（PMDA）
 - 既存治療法とは電流値が全然違うので、装置の放射化が異なる。最終的な評価項目自体は同一となる可能性があるが、放出される中性子量も異なるため、検討すべきポイント自体が異なる。（委員）
- 3) 薬剤との組み合わせによる評価について
- TF2が担当する臨床試験の項目には、薬剤併用時の効果も記載する必要がある。（座長）
 - *in vitro* 及び *in vivo* 評価は、治療可能深さの証明や、皮膚障害の発生の有無等、安全性について評価するためにある。ホウ素薬剤を併用しないと治療可能深さの証明はできないので、薬剤投与時の効果については記載が必要である。（委員）
- 4) ターゲットモニタリングについて
- ターゲットの健全性モニタリングが必要である。破損等も考えられる。陽子線モニタリングのみでは、中性子が安定して放出されている証明にならない。（委員）
 - 高エネルギー陽子線を用いるベリリウムターゲットの場合、中性子は安定している。一方、低エネルギー陽子線を利用するリチウムターゲットでは、中性子が安定していないため、ターゲットとエネルギーによってモニタリングも異なる。（委員）
 - 筑波のターゲットはベリリウムであり、モニタリングを実施している。（委員）
 - がんセンターのターゲットはリチウムである。モニタリングは間接的に行っている。（オブザーバ）
- 5) 中性子モニタリングについて
- 中性子モニタリングを行うべきである。一方、現状ではモニタリングに安定して使用できる装置が存在していない。中性子モニタリングが無理な場合は同時に出力されるガンマ線を測定してもよい。モニタリングの指標についても項目として挙げるべきである。（委員）
 - ターゲットの温度を直接測定することは難しい。事前の熱解析以外に方法がない。（委員）
 - サーモグラフィ等で対応できる可能性はある。（委員）
- 6) 放射化について
- 減速材の放射化は問題ないと思うが、ターゲットは放射化するのではないか？（委員）
 - 放射化は装置によって異なる。ガンマ線を遮蔽する部分があるので、ターゲットより、モデレータの方が問題になると考えられる。（委員）
 - TF3のみで放射化について検討するのは難しい。（委員）
- 7) 全体を通して

- ターゲット及び中性子モニタリングに関する議論が細かい方向へ向かっている。方法論よりも、安全面で許容できる大まかな内容を考えるべきである。(委員)
- 方法論は別として、ターゲットと中性子のモニタリングは必要である。TF1 調査報告の中にリスクマネジメントの項目を設定して、現時点でできることとできないことを整理して頂きたい。(事務局)
- 技術進歩に伴って変更される可能性を考慮して、評価指標案は開発者の足枷にならないよう大きな傘として項目を挙げる必要がある。数値や特定の方法論等の詳細については、記載を避ける予定である。(事務局)
- リスクマネジメントの項目には、最悪のシナリオを想定した事項も記載してほしい。(座長)

(2) TF2：臨床試験における安全性・有効性評価法のポイント

鈴木委員より、資料5に従って TF2 調査結果が報告された後、WG 全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<示すべき内容について：方向性の確認>

- 試験デザインに関する検討項目を挙げたが、検討すべき項目の方向性を確認したい。(委員)
- 臨床試験の実施にあたり、考慮すべき項目を PMDA が分かるようにまとめるため、他の放射線治療と異なる部分を示してほしい。(座長)
- 企業が参考にする時の試験デザインの留意点を示すと考えればよいか？ ホウ素薬剤投与と照射のタイミングについても記載すべきか？(委員)
- 位置づけによって治験デザインは変わる。詳細な記述は避けて、柔軟性を持たせた方がよい。(オブザーバ)
- 対象は薬剤と併用する機器である。医薬品の用量設定、タイミング等は試験しなくても企業が合理的に説明できればよい。評価指標案では専門家から見て気になる事項を列記してほしい。(厚生労働省)
- 医薬品と機器と一緒に承認申請する場合、PMDA 内では医薬品と医療機器のチームに分かれて審査する。本来は評価すべき事項を各チームの範囲外と考えて、見逃してしまうことを避けなくてはならない。医薬品と医療機器の範囲を整理する必要がある。(PMDA)
- 全ての項目を挙げた後、事務局が整理する。(座長)
- 医療機器側では GLP を書き込めない。ビームの安定性は医薬品側に関係ない。医薬品側にも確認しながら進めるしかない。(厚生労働省)
- 医療従事者、患者の照射野外被ばくについても記載する必要があると思われる。(厚生労働省)

<BNCT 特有の治験について>

- 一般的な放射線治療と異なるのは、薬剤使用に伴う全身への影響を評価する点にある。想定外の部位に効果が生じる可能性がある。例えば、排泄臓器(肝臓、腎臓等)への障害が生じる可能性等が挙げられる。(委員)
- 薬剤の動態分布等、全身への影響は薬剤での評価で扱う部分になる。今回の評価指標案は

機器が対象なので、不要なのではないか？（委員）

- 治療中、医療従事者が患者の側に立ち会えない時間が長く、他の放射線治療と大きく異なるため、患者モニタリングは必須である。漏洩、患者の急変等のトラブルが発生した時の対処法として、医師や看護師の時間到着、緊急停止の方法と操作担当者等について考慮する必要がある。（委員）
- 既存の放射線治療と比較した場合、BNCT では皮膚線量が処方線量に与える影響と処方線量算定式の設定方法が異なる。4 つの線量（ホウ素線量、窒素線量、水素線量、ガンマ線量）に対する CBE と RBE を評価する上で、評価方法や設定の根拠等を示す必要がある。（委員）
- 新しい治療を行うにあたり、BNCT 特有の事項や臨床試験で留意すべき項目を挙げればよい。（櫻井委員）
- エンドポイントや生存期間のほか、有害性が低いこと等も含めるべきではないか？（委員）
- BNCT に限らず、臨床試験やがん治療で一般的なルールがある。BNCT も少なくともそのルールを外れることはできないため、それ以外の部分で BNCT として必要な項目を示すべきである。機器や薬剤にどの程度の効果を期待するかは企業の戦略となるため、評価指標案に記載すべき項目ではないように思われる。科学的根拠の取得・提示は企業に任せればよい。（委員）

<事務局からの要望>

- 評価指標案は PMDA にとっても有益な資料になる。参考資料 4（重粒子線：再審査資料）等を参考として、治験前相談で利用できる情報を挙げてほしい。（事務局）
- エンドポイントは企業に任せることだが、事務局としては情報がほしい。（事務局）
- TF2 では臨床的意義と定義も作成してほしい。（事務局）

<その他>

- BNCT の本体とモニタリング等の周辺機器は別に考えるのか？（座長）
- 周辺機器については、特に規定を設けない。機器をどのように申請するかは、申請者に委ねられている。（事務局）

(3) TF3：放射線安全

上叢委員より、資料 6 を用いて TF3 調査結果が報告された後、WG 全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<リチウムの扱いについて>

- リチウムを使うことによる危険性をどう考えているか？（座長）
- 国立がんセンターで扱うリチウムの量は 1g 程度であるため、大きな爆発を生じることは考えにくい。液体シンチレータでトリチウムを確認しているが、下限よりかなり低いレベルである。（オブザーバ）
- 基準以下におさえることと記載すべきではないか？（座長）
- 基準を示すことよりも、危険を回避するための機構等を記載した方がよいのではないか？（委員）

<ブリストリングについて>

- ブリストリングに関する評価項目を設けるべきと思われる。高エネルギー陽子線を利用する住友の装置では起こりにくいですが、その他の装置では課題になっている。(委員)
- 放射線安全とは違うと思うので外している。(委員)
- 2項については、TF1 調査結果に記述されていなかったが、ブリストリングを含め、評価指標案に記載する予定である。(事務局)
- 被ばく量は障害防止法でカバーされており、従事者が持つ線量計を用いて測定する。一方、障害防止法では、装置に対する要求事項に関する記載はない。(委員)
- JIS では装置について何か示されているか？(事務局)
- わからない。(委員)

<装置からの被ばくについて>

- 治療中の縦方向の被ばく（ビームが患部を透過する場合）について検討する必要はないか？ 放射線安全は非臨床、臨床の双方に関係する項目である。(事務局)
- ビームが突き抜けるのは X 線と同じ考え方である。正常組織に対する治療ビームの影響ということになると思うが、BNCT に関してはかなり低い。周辺臓器のリスクはあるが、漏洩によるものではない。(委員)
- 基本的に必要ではあるが、BNCT では極端に低い。患部を離れるとエネルギーが極端に下がる。(委員)
- 粒子線治療や X 線装置では、照射野を離れたところは 1,000 分の 1 にする等、具体的な数値がある。これを放射線安全と考えて、BNCT においても同様な基準を考えるべきか？(委員)
- JIS 規格では、15cm から 50cm の範囲の線量を 0.5%以下とするように規定されているが、BNCT で達成可能か難しい。中性子線量の測定値は利用する方法によって異なるため、評価が非常に難しい。また、JIS では、副次的に放出される中性子を 0.08%未満にするように示されているが、BNCT は中性子線を使うため、達成できない。他の粒子線治療装置は要件を満たすが、BNCT では達成できない部分があり、ロジックを組み立てるのが難しい。(委員)
- X 線、粒子線の場合、想定外の方向へのずれを 0.5%としていると思われるが、BNCT では、直線的な照射を求めている。15cm 以上離れた場所で計測した時に、0.5%以下になるように考えられないか？(委員)
- コリメータ性能を証明するために 0.5%以下になるような遮蔽材を使うことはありえるが、そこまで示す必要はないと思われる。(委員)
- X 線や粒子線では、処方線量あたりの割合を記載できるが、BNCT では、薬剤の影響もあるため、数値を決めるのは難しい。(委員)
- 照射野とコリメータ性能は工学的に示すことができるため、基準を設けることができる可能性はある。ただし、専門ではないので、現実的ではないかもしれない。(委員)
- TF1 調査報告書のまとめ方を考える必要はあるが、漏洩放射線量とその妥当性をメーカーが示すということになると思う。(委員)
- 回り込む中性子のコリメータを作るという考え方もある。方法論は色々と考えられるとこ

るので、X線のように規定してしまうと幅がなくなる。明確な基準はない方がよい。(委員)

- 患者の被ばくについて記載しすぎない方がよいということか？(座長)
- ビーム口から出ているのか、壁から漏れ出てくるのか、患者に当たって飛散して出ているのか等、中性子の由来がわからない。中性子の線量はフリービームの方が低くて、患者側が大きいことがある。これが効果に影響している可能性もあるので、厳密に評価しない方がよい。しかし、評価しない場合は、どのようなロジックを組み立てるべきか、説明する必要があると思われる。(委員)
- 患者の各臓器に対する線量を示すのは難しいが、ファントムを用いて線量を推定することはできる。(委員)
- 原子炉で行われた研究で金線や熱ルミネセンス線量計(TLD)、白血球、リンパ球等に関する計測データがあったと思うが、データに基づいて示すことは可能か？(座長)
- 京大原子炉の木梨先生が執筆した論文がある。(委員)
- 線種が異なるので中性子とX線等を比較しても仕方がないと思う。薬剤が存在しない組織は中性子線を浴びても大きな影響を受けない。しかし、主要部位に照射する目標がある以上、具体的な数値は定かではないが、記載は必要だと思う。(オブザーバ)

<壁材の中性子吸収材について>

- 壁材の中性子吸収材について示す必要がある。(委員)
- 建屋の構造物も評価指標案に記載するかどうかは別として、TF1 調査報告書に入れてほしい。(座長)
- TF1 の評価項目案で記載済である。材質は決めていないが、漏洩の有無は考慮するよう項目を挙げた。(委員)
- 壁材は線量を低下させる方法の一つであるため、記載した方がよいと思う。(委員)

(4) TF4 : ホウ素薬剤

中村(浩)委員より、資料7を用いてTF4 調査結果が報告された後、WG全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

- 新しい薬剤が開発された時はどのように考えるか？(座長)
- 腫瘍に対する薬剤と機器の組み合わせによる効果を考えるべきである。現時点ではBPAを対象として考える。(委員)

5-3. その他(事務連絡)

- (1) 第1回会議の討議内容に従い、治療計画装置に関する情報をTF1 調査報告書に記載してほしい。(事務局)
- (2) 評価指標案たたき台を作成するにあたり、必要に応じてヒヤリングを行うのでご協力頂きたい。(事務局)
- (3) 三澤氏より、開発WGの状況について紹介された。9月より活動を開始し、2年間の計画でガイドラインを作成する予定である。
- (4) 旅費・謝金の支給に係る出納業務は川崎医科大学が担当するが、混乱を避けるため、必要書類

の提出先は事務局に一元化する。(事務局)

(5) 次回以降の会議開催日程は以下のとおりである。第5回目は予備日としているが、予定は全て確保しておいて頂きたい。(事務局)

第3回会議：10/3

第4回会議：10/31

第5回会議：12/22

時間：午後2-5時

場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

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）審査ワーキンググループ
平成 29 年度第 3 回会議議事概要

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：平成 29 年 11 月 9 日

1. 開催日時 2017 年 10 月 3 日（火曜） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座長：平塚純一（川崎医科大学）

委員：井垣 浩（国立がん研究センター）、熊田博明（筑波大学）、櫻井英幸（筑波大学）、
鈴木 実（京都大学）、田中浩基（京都大学）、中村浩之（東京工業大学）

学会推薦委員：石川正純（北海道大学/日本放射線腫瘍学会推薦）、上坂 充（東京大学/日本加速器学会推薦）、上叢義朋（理化学研究所/日本原子力学会推薦）、川端信司（大阪医科大学/日本中性子捕捉療法学会推薦）、米内俊祐（放射線医学総合研究所/日本医学物理学会推薦）

厚生労働省：中井清人、柳沼 宏、青柳ゆみ子

総合機構：岡崎 譲、菅原明彦、宮崎生子、今川邦樹

オブザーバ：中村哲志（国立がん研究センター）、蜂須賀暁子（国立医薬品食品衛生研究所）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生研究所）、三澤雅樹（産業技術総合研究所）、浅沼直樹（日本医療研究開発機構）

審査 WG 事務局：齋島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：BNCT 審査 WG 委員名簿

資料 3：第 2 回会議議事概要案

資料 4：評価指標項立て案

資料 5：TF1 調査報告書案「非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント」

資料 6：TF2 調査報告書案「臨床試験における安全性・有効性評価のポイント」

資料 7：TF3 調査報告書案「放射線安全」

資料 8：TF4 調査報告書案「ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性・性能に関する基本的考え方」

参考資料 1：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標（平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号別紙 2）

参考資料 2：医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について（平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号）

参考資料 3：放射線治療器に係る使用上の注意の改訂について（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食安発 0229 第 1 号・薬食機発 0229 第 1 号）

参考資料4：粒子線治療装置審査報告書（初回及び再審査最新版）

参考資料5：粒子線・陽子線治療装置添付文書

参考資料6：BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）実用化推進と拠点形成に向けた討議会議資料（平成26年12月）

参考資料7：医療機器の先駆け審査制度指定品目リスト

参考資料8：加速器システム承認基準

参考資料9：放射線治療シミュレータ承認基準

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長の開催挨拶後、事務局より配布資料の確認が行われた。なお、事前配布した第2回会議議事概要案（資料3）は第3回会議終了時をもって承認された。

5-2. 総合討論

(1) TF1：非臨床試験における安全性・性能評価のポイント

熊田委員より、資料5を用いてTF1調査結果が報告された後、WG全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<調査報告書追記・修正>

- 国内外における開発・利用状況をTF1調査報告書に追記する（担当：熊田委員）。
- 「陽子線」に関して、プロトンのみではなく重陽子もあるため、「荷電粒子」とする。
- 誤植を修正する。

<建屋に関して>

- 評価指標案中には、4/(1)/2)/②設置条件/(エ)項「装置及び付帯設備の放射化対策」として記した。
- TF3調査報告書（放射線安全）も踏まえて、評価指標案に記述する範囲について下記の議論を行った結果、「患者に影響を及ぼす線量には達しないように、建屋はある程度の広さを確保し、壁面からの反射も検討するよう注意喚起する」必要があると考えられた。
 - ・ 建物の放射化は実際にはあまり問題にならないと思われるが、データが存在しないため、具体的な内容を記述することは難しい。（委員）
 - ・ 散乱中性子の影響を考えるべきである。これに対し、資料7の3項「患者の被ばく」に記載済みとの意見もあったが、壁面からの反射の影響についても考慮すべきことが不足していることが指摘された。（委員）
 - ・ 照射室の広さについて考慮が必要である。理論上、壁からの距離が被ばくに影響する。水ファントムも壁面からの散乱中性子の影響を受ける。また、照射室が狭いと患者の全身被ばくにつながる。（委員）
 - ・ 壁面までの距離を治療計画装置に入れるべきではないかとの意見があったが、ジオメトリーが大きすぎて計算できないため不適であると考えられた。（委員）
 - ・ 実際の照射時には壁面からの反射の影響があり、装置の仕様どおりの性能が出ない可能性があることを考慮するよう記載してはどうか。（座長）

- ・ 建屋については、原子力規制庁に申請する障害防止法の管理にも関わっている。遮蔽性能等の評価は、モンテカルロシミュレーション等により行う。建屋に対する放射線の影響と治療中の放射線の影響をどこで区別するかが難しい。(委員)
- ・ 最終装置の評価は実測に基づくべきであるが、壁の厚さや部屋の広さを制限するのは難しい。(委員)
- ・ 中性子の輸送計算を評価項目の一つとして記載することも提案されたが、最終的な治療計画に組み込むことができないと共に、治療に反映させることも難しいと思われる。(委員)

<治療計画プログラムに関して>

- 今回の評価指標案の対象は加速器に限定する。治療計画プログラムについては、治療計画プログラムに関する評価指標案を追加作成するか、調査報告書として情報提供する2つの選択肢がある。既存の放射線治療システムに関しては、装置が先に承認され、治療計画プログラムが後から承認されている。(事務局)
- 以下の議論の結果、「来年度調査研究を行い、必要に応じて評価指標案を作成する」ことになった。
 - ・ X線等の照射治療システムの場合、治療装置本体が既に存在していたため、治療計画プログラムが別となった。(委員)
 - ・ BNCT用治療計画プログラムは既に開発が進んでいる。BNCTは先行する装置が存在しないため、装置が承認された後に治療計画プログラムの承認を受けるか、双方同時に承認することになる。(委員)
 - ・ 装置と治療計画プログラムは評価すべき点が異なる。(委員)
 - ・ 承認に至るプロセスは、1)装置組込型プログラムとして装置本体と一緒に承認、2)付帯機能としてプログラムを付属、3)単体プログラムとして別途承認を得る等、幾つか選択肢があると思われる。(事務局)
 - ・ 治療計画プログラムを用いて線量計算を行う場合、同時承認を目指すべきであると思われる。計画用プログラムが治療装置に含まれているか否かは問題にならないが、同時開発、同時承認が原則的な姿であると考えられる。(PMDA)
 - ・ 陽子線治療装置ではプログラムが既に使用されていた。後から承認された理由は医療機器プログラム規制が導入されたためである。治療計画プログラムを利用せずに治療できる場合は個別承認でも良いが、患者にリスクが及ぶのであれば、両方が揃っていることを前提とした審査となる。(PMDA)
- 治療計画プログラムの評価指標案はあると良いが、時間的な制限もあると思うので、実際に使える形で進められれば良い。(PMDA)

<評価指標案について>

- 1項
 - ・ P1/L17 削除：患者の負担も大幅に削減できる→患者の負担も削減できる
- 3項
 - ・ P1/L38 修正：放射線安全については関連する法律（原子力基本法、放射線障害防止法、原子炉等規制法）→放射線安全については関連する法律（原子力基本法、放射線障害防止法、

労働安全衛生法)

- 4 / (1) 及び (2) 項
 - ・ TF1 調査報告書に従って修正する。(委員)
 - ・ 「陽子線照射」との記載は、「荷電粒子」に語句を統一する。(座長)
 - ・ 該当する装置及び付帯設備の放射化対策に関して提示した方が良いか。→放射化対策試験データ提出のために、「基本的事項」に記載があっても、「非臨床試験」の項目にある程度の自由度を持たせて記載してあると良い。(PMDA)
- 4 / (2) / 1) / ⑧ 項
 - ・ ワーストケースを想定した場合の対応について、工夫を要する点と考え得る安全策を評価項目に入れてほしい。(座長)
- 4 / (2) / 3) 項
 - ・ 現状程度の内容で良い。医薬品としての安全性試験に関する事項を特出しする必要があるか。→「検討も必要」との意味で追記し、項目立てしないことにした。(座長)
- 4 / (2) / 4) 項
 - ・ P3/L135 削除：事前のシミュレーション→シミュレーション

(2) TF2：臨床試験における安全性・有効性評価法のポイント

鈴木委員より、資料6に従ってTF2調査結果が報告された後、WG全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<調査報告書について>

- ・ 臨床試験のポイントは従来と殆ど同様であるため、相違点を強調して記載した。(委員)
- ・ 処方線量はどのように決定するか。→現在は正常組織の耐容線量から投与される線量を決めている。(委員)
- ・ 処方線量あるいは決定の仕方において、非臨床試験結果に基づいて科学的に検証されていれば、臨床研究としては成立する。(委員)
- ・ 腫瘍に対する中性子の効果と、安全性を担保するために正常組織への影響を評価できるプロトコルであれば良い。(委員)
- ・ 中性子照射装置の考慮すべき点において、全身被ばくを評価するべきか議論が必要である。(委員)
- ・ 臨床計画を立てる上で従来¹の知見を参考できるのであれば引用していただきたい。(PMDA)

<CBEについて>

- 以下の議論の結果、現状における限界を示すことになった。
 - ・ BNCTはベストエフォート型の治療であり、線量評価が重要である。物理線量で評価するのか、生物学的な線量で評価するのか規定した方が良いのではないか。(委員)
 - ・ CBEを示すことができない組織があるため、CBEを指標とすることは現状では無理である。耐容線量が示されれば良い。(座長)
 - ・ 承認審査では、評価にあたっての設定根拠を尋ねることになる。考え方の道筋があれば開発企業の参考になる。BNCTは確立された治療法ではなく、現在開発中であると理解している。審査WGとして、示すべきと考える事項を記載してほしい。(PMDA)

<評価指標案について>

- P3/L140 修正：「同様に実施すればよい」→「参考に実施すればよい」
- 治療プロトコルの放射線量の根拠に関しては、4/(3)/①/(ウ)項「設定した処方線量の根拠」と、4/(3)/②/(イ)項「照射中性子量の検証」に包括されている。
- 耐容線量、安全性についての項目も必要ではないか。(委員)
- 4/(3)/②/(イ)項「照射中性子量の検証」に関する記載は必要か。(委員)
 - ・実際の臨床における高精度測定は困難だが、測定不要とは記載できない。(委員)
 - ・照射線モニタリングは、陽子量として測定するのが現実的である。(委員)
 - ・原則的として、計画どおりに設定・照射されていることを担保できれば良い。(委員)
 - ・通常の放射線治療も照射時に線量を測定しているわけではない。TF1 調査報告書においても金箔や TLD を精度管理のために使うことは記載していない。(委員)
 - ・実際の治療の精度は QA、QC で管理する。(委員)
 - ・原案どおり記載することとした。
- TF2 調査報告書に関しては、評価指標項立て案に対応させると共に、その他の最新情報や行政に提供すべき情報を全て盛り込む形で再構築していただきたい。また、臨床評価のポイントのほかに、BNCT の定義と臨床的意義も TF2 としてまとめていただきたい。(事務局)→依頼に従って改訂する。(委員)
- 全ての TF 共通で用語を統一。(座長)
 - ・「荷電粒子」、「ホウ素製剤」及び「標的材」に用語を統一する。
- 装置名に関して、加速器とターゲット以下に分けるのが妥当である。ビームラインは加速器に含まれ、「中性子発生源＝加速器＋中性子発生装置」もしくは「放射線発生装置＝加速器＋標的材（中性子発生装置）」となっている。(委員)
- P3/L101：用語の統一。「強度」→「フラックス」
- リスクマネジメントとして冷却装置の性能も含め、最大出力で安定的に運用できるか記載する必要があると思われる。(委員)
 - ・定格の出量値のみで良いのではないか。(委員)
 - ・例えば、安全係数のような考え方にに基づき、等倍以上のエネルギーでも安定して稼働することを担保すべきではないか。(委員)
 - ・出力保証に関して、0～100 まで出力可能であることを謳う場合、承認申請資料として、真に 0～100 まで出力可能であり、現場でも 100 までの出力を保証できる試験成績を求めることになる。また、最大出力時の精度を±10%の範囲に収める保証データも必要となる。一方、安全性に関しては、適切な安全率が設定されている規格は多い。(PMDA)
 - ・加速器は仕様が決まっているので安全ファクターは無い。(委員)
 - ・TF1 では、安定したスペクトルが得られることとしている。結果として中性子が安定して放出されることを評価に加えているが、この議論を反映してブラッシュアップする。(委員)
- 医薬品側の申請時、臨床試験部分に記載されて内容を利用するかについては検討が必要である。新薬審査部にもチェックしてもらう必要があると思っている。(PMDA)
 - ・安全性試験は抗がん剤の臨床試験に基づく。有効性試験については異なる。(委員)
 - ・抗がん剤については、症例数を設定できる。BNCT は治療部位によって考え方が異なる。(委

員)

- ・ 症例数を具体的に書く必要はない。(PMDA)
- P4/L151:「照射量」は「フルエンス」とする。(座長)
- P4/L153-154 の記載は法律上の問題であるため、記載不要と思われる。(委員) →以下の議論の結果、多数決として当該文章を削除することになった。
 - ・ 患者及び医療従事者の全身線量としての評価を記録として残す旨、記載しても良いと思われる。(委員)
 - ・ 審査側での検討も必要だが、記述は残した方が良いのではないかとと思われる。(厚労省)
 - ・ 医療従事者被ばくに関して、治験でも記録を取ってあると役立つと思われる。(PMDA)
 - ・ 医療従事者の被ばく管理は法的に「望ましい」ではなく義務である。特出しとして記載すべきか、当然の要求事項なので記載しないかの選択になる。(委員)
 - ・ 評価指標案の中には取り込んでおいた方が良いと思われる。(事務局)
 - ・ 治験時の医療従事者被ばく線量が紐付くことはないのではないかと。(委員)
 - ・ 作業時間と空間線量によるデータが良いのではないかと。(委員)
 - ・ 評価指標案に記載されている場合、治験データとして測定する必要性が生じる。初期は想定外のことが起こる。故障時に修理する必要が生じるが、そのデータを提出する必要もあるか。(委員)
 - ・ 実測値として存在しているのでエビデンスにもなる。(委員)
 - ・ 審査の参考情報とすることを考えており、労働環境を知りたいわけではない。実使用環境における機器由来の放射線が、医療従事者に悪影響を及ぼさないレベルの機器であることを確認することが目的である。(PMDA)
 - ・ 個人の被ばく線量を企業が匿名化してデータを収集することは、現実的に難しいのではないかと。(委員)
 - ・ 放射線安全上、問題ない機器であることを外部へ説明する良い根拠になるとと思われるので、治験で測定すべきか検討していただきたい。(PMDA)
 - ・ 評価指標項立て案 3 項最後に、「なお、放射線安全については関連する法律（原子力基本法、放射線障害防止法、原子炉等規制法等）に準拠する必要がある。」と記載されており、放射線安全については、この部分で全て網羅されていると思われる。(オブザーバ)
 - ・ 医療従事者の被ばくが低減した根拠として使えるのであれば良いかもしれない。(委員)
 - ・ SOP、トレーニングに従った結果のエビデンスがあれば、その後の情報提供や資材の提供等に生かせる。(PMDA)
 - ・ 承認申請用データはメーカーが取得する。承認審査や部会審議の際、データが求められる可能性があるが、病院側が情報を提供しないことも想定されるため、予めメーカーと病院との間でデータが必要になることを理解した上で進めていただきたい。(厚労省)

(3) TF3：放射線安全

上巻委員より、資料7を用いてTF3調査結果が報告された後、WG全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

- 2/2.1 項「中性子生成標的の概要」
 - ・ 表1. 追加：荷電粒子に重陽子、核反応に d-D、d-T を項目に入れる。(委員)

- 2/2.5 項「Be 標的のブリスタリング」
 - ・ ブリスタリングは Be のみではない。(委員)
- 4 項「医療従事者の被ばく」
 - ・ 5mSv/年→削除 (委員)
 - ・ 患者、医療従事者の被ばくに関して、「空気の放射化による γ 線」も追記する。(委員)

(4) TF4 : ホウ素薬剤

中村 (浩) 委員より、資料 8 を用いて TF4 調査結果が報告された後、WG 全体で内容及び今後の方向性等について検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

- ・ 今後、ホウ素製剤以外の薬剤が開発される可能性はないか。(座長) →ガドリニウムくらいであり、それ以外には基本的に無い。(委員)
- ・ 中性子照射時の毒性・有効性に関しては、製薬会社が可能な範囲で試験成績を示す。(委員)
- ・ TF4 調査報告書の医薬品としての審査等に関連する部分は、厚生労働省と PMDA の医薬品担当部門の方々にもご確認いただきたい。(事務局)

5-3. その他 (事務連絡)

- (1) 三澤氏より、開発 WG の状況について紹介された。9/25 に第 1 回開発 WG 会議が開催された。審査 WG が作成した評価指標項立て案を情報提供した。企業間にも温度差があるため、コメディカルを含め一般向けガイドラインの作成を考えている。
- (2) TF2 調査報告書は大幅に改変が必要である。原稿受領後、評価指標案へ反映させる作業も必要になる。作業時間を考慮し、当初予定していた 10/31 の会議開催は取り止め、予備日として確保していた 12/22 に第 4 回会議を開催する。
- (3) BNCT 学会にも WG を設立した。11 月中にガイドライン案を作成し、来年 1 月頃に PMDA に内容を確認してもらいたいと思っている。最終的には 3 学会からの共同提出になる予定である。
- (4) 旅費・謝金の支給に係る出納業務は川崎医科大学が担当するが、混乱を避けるため、必要書類の提出先は事務局に一元化する。(事務局)
- (5) 次回の会議開催日程は以下のとおりである。(事務局)

第 4 回会議 : 12/22

時間 : 午後 2-5 時

場所 : オフィス東京 T3 会議室

以上

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）審査ワーキンググループ
平成 29 年度第 4 回会議議事概要

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：平成 30 年 1 月 23 日

1. 開催日時 2017 年 12 月 22 日（金曜） 14:00～17:00

2. 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋

3. 出席者（敬称略）

審査 WG 座長：平塚純一（川崎医科大学）

委員：井垣 浩（国立がん研究センター）、熊田博明（筑波大学）、櫻井英幸（筑波大学）、
鈴木 実（京都大学）、田中浩基（京都大学）、中村浩之（東京工業大学）

学会推薦委員：石川正純（北海道大学/日本放射線腫瘍学会推薦）、上坂 充（東京大学/日本加速器学会推薦）、上蓑義朋（理化学研究所/日本原子力学会推薦）、川端信司（大阪医科大学/日本中性子捕捉療法学会推薦）、米内俊祐（放射線医学総合研究所/日本医学物理学会推薦）

厚生労働省：柳沼 宏、青柳ゆみ子

総合機構：岡崎 譲、菅原明彦、富岡 穰、今川邦樹

オブザーバ：荒井保明（国立がん研究センター）、中村哲志（国立がん研究センター）、田中俊博（国立がん研究センター）、蜂須賀暁子（国立医薬品食品衛生研究所）、森下裕貴（国立医薬品食品衛生研究所）、三澤雅樹（産業技術総合研究所）、浅沼直樹（日本医療研究開発機構）

審査 WG 事務局：葩島由二、植松美幸、野村祐介

4. 配付資料

資料 1：座席表

資料 2：BNCT 審査 WG 委員名簿

資料 3：第 3 回会議議事概要案

資料 4：TF1 調査報告書①「国内外における BNCT 装置の開発及び利用動向調査」

資料 5：TF1 調査報告書②「非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント」

資料 6：TF2 調査報告書「臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント」

資料 7：TF3 調査報告書「放射線安全」

資料 8：TF4 調査報告書「BNCT 用ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性及び性能に関する基本的考え方」

資料 9-1：評価指標案コメント募集版

資料 9-2：評価指標案コメント対応版

資料 10：評価指標案コメント対応表

資料 11：今後の活動計画

参考資料 1：3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する評価指標（平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号別紙 2）

参考資料 2：医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について（平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号）

参考資料 3：放射線治療器に係る使用上の注意の改訂について（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食安発 0229 第 1 号・薬食機発 0229 第 1 号）

参考資料 4：粒子線治療装置審査報告書（初回及び再審査最新版）

参考資料 5：粒子線・陽子線治療装置添付文書

参考資料 6：BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）実用化推進と拠点形成に向けた討議会議資料（平成 26 年 12 月）

参考資料 7：医療機器の先駆け審査制度指定品目リスト

参考資料 8：加速器システム承認基準

参考資料 9：放射線治療シミュレータ承認基準

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長の開催挨拶後、事務局より配布資料の確認を行った。なお、事前配布した第 3 回会議議事概要案（資料 3）は第 4 回会議終了時をもって承認された。

5-2. 総合討論

(1) TF1①：国内外における BNCT 装置の開発及び利用動向調査

熊田委員より、資料 4 を用いて TF1 調査報告書①の概要が説明された後、平成 29 年度事業報告書への掲載にあたり、WG 全体で内容を検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

< 概要説明 >

➤ 基本的には第 1 回会議における発表内容を文章化した内容とした。

< 検討事項 >

➤ 項立て及び各項目の記述内容を確認した。

➤ 表 3 に関して誤植修正を行った。

(2) TF1②：非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント

熊田委員より、資料 5 を用いて TF1 調査報告書②の概要が説明された後、平成 29 年度事業報告書への掲載にあたり、WG 全体で内容を検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

< 概要説明 >

➤ 「中性子フラックス」等、用語の統一及び略語の説明を追記した。

< 検討事項 >

➤ 2 項「従来の外部照射放射線治療法と BNCT との差異、BNCT の特殊性」

・ BNCT は従来の放射線治療と異なり、外部照射に該当しないと考えられる。（座長）

- ・ 外部照射でないと言い切ることは難しいが、従来法とは異なる。(委員)
- ・ BNCT は細胞内照射であるが、中性子としては外部照射となる。(委員)
- ・ 従来の放射線療法と BNCT の差異を客観的に記載すれば良いと思われる。(委員)
- ・ 「薬剤増感型外照射」に該当すると考えられる。(委員)
- ・ 新しい粒子を放出させる薬剤が細胞内に存在するため、増感ではなく、細胞内粒子線治療と考えた方が適切である。(委員)
- ・ 上記の討議に従って、TF1, 2 調査報告書の記述を修正することとした。

(3) TF3：放射線安全

上養委員より、資料 7 を用いて TF3 調査報告書の概要が説明された後、平成 29 年度事業報告書への掲載にあたり、WG 全体で内容を検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<概要説明>

- 前回会議の指摘事項を踏まえて、表 1 を修正したと共に、核融合等の記述を追加した。

<検討事項>

- 3 項「患者の被曝」
 - ・ 「結果的に標的への線量を制限する」の「標的」は、標的材ではなく病巣を意図しているか。(座長)
 - ・ 討議の結果、「病巣」へと修正することとした。

(4) TF4：ホウ素薬剤

中村(浩)委員より、資料 8 を用いて TF4 調査報告書の概要が説明された後、平成 29 年度事業報告書への掲載にあたり、WG 全体で内容を検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<概要説明>

- 前回会議で指摘された用語統一に対応するため、タイトルも含めて「ホウ素製剤」を「ホウ素薬剤」へ修正した。

<検討事項>

- 1/(2)項「ホウ素元素の必要性」
 - ・ 正常組織にもホウ素薬剤は含まれるため、水素と窒素のみではなくホウ素も追記した方が良い。(座長)
 - ・ 討議の結果、正常組織のホウ素濃度に関する記述を追加することとした。
- 1/(3)/3項「BPA を用いた黒色皮膚癌 BNCT」
 - ・ F-BPA に言及しているが、内容は全て BPA PET に該当するため、分かり易く修正した方が良い。(座長)
 - ・ 討議の結果、「¹⁸F-BPA」を「¹⁸F-BPA PET」へ変更することとした。
- 原子炉と加速器に関して
 - ・ 加速器を使用した BNCT に関する論文はどの程度報告されているか。(オブザーバ)
 - ・ 基礎研究用の加速器は存在しないため、加速器 BNCT における薬剤に関する文献は報告され

ていないと思われる。(委員)

- ・ 薬剤に関して、加速器 BNCT と原子炉 BNCT との間で異なることがあるか。(オブザーバ)
- ・ 当然、非臨床研究は加速器を用いて行っているが、論文として公表していない。また、研究の結果も現段階では非公開としている。(委員)
- ・ TF4 においては、原子炉及び加速器からの中性子源は同一と考えており、あくまでも原子炉由来の中性子に基づいた結果としている。(委員)

➤ 2 項「BNCT 用ホウ素薬剤の安全性と性能に関する基本的考え方」

- ・ PMDA 医薬品審査部に確認して頂いた結果、記述内容に特段の問題はないと判断されたことから、原案を最終版として報告書に収載する予定である。(事務局)

➤ 表 1「断面積のデータについて」

- ・ 熱中性子に対する補捉断面積という説明がないため、「熱中性子に対して」を追記した方が良いと考えられる。(委員)
- ・ 討議の結果、説明を追記することとした。

(5) TF2：臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント

鈴木委員より、資料 6 を用いて TF2 調査報告書の概要が説明された後、平成 29 年度事業報告書への掲載にあたり、WG 全体で内容を検討した。主な討議内容は以下のとおりである。

<概要説明>

- 前回会議における指摘事項を踏まえて、全面的に修正した。

<検討事項>

➤ BNCT の特殊性

- ・ BNCT の特殊性を挙げると共に、注意点も記載した方が良い。BNCT によって腫瘍が欠損した場合、組織再生の間もなく、感染が起こる可能性や、強く且つ広く照射してもがん細胞選択的に効果が発揮されること等が挙げられる。(座長)
- ・ BCNT において、腫瘍への照射効果が得られる部位はホウ素薬剤の存在位置に依存することから、患者の体位変動を考慮する必要性が生じることが想定される。中性子線照射精度自体も重要であるので、臨床試験の項目において言及している。(委員)

➤ 治療計画装置について

- ・ TF2 の守備範囲に該当するか定かではないが、治療計画装置の計算精度に関する記載が必要ではないか。(委員)
- ・ 厚労省からも同じ趣旨の意見が寄せられているため、別途議論することとした。(事務局)

➤ 患者の放射化と退出基準に関して

- ・ TF2 又は TF3 の守備範囲に該当するか定かではないが、患者の放射化による第二次被曝を回避する対応として、冷却時間や待機場所等に関する記載が必要ではないか。(委員)
- ・ 過去、実際に患者体内のナトリウムが放射化して、全身が相応の線量を呈していた事例があるが、退出基準は設定されていなかった。しかし、頭頸部がん治療の際には歯科用補綴材に含まれるバナジウムが放射化するため、約 2 時間待機した事例もあるため、患者の放射化に関する留意事項を記載した方が良い。(委員)
- ・ 放射化した患者の線量基準値等を定めて記載する必要性が生じる。(座長)

- ・ 患者線量の基準値は医療法の退出基準に関する事項である。評価指標案に基準値を含めて記載するか検討する必要がある。基準値自体について議論する場合、混乱を来す可能性もあるため、退出基準の取り扱いに関する議論となる。(オブザーバ)
 - ・ 基準値を設定すること難しいが、患者の放射化を無視することはできず、注意喚起しておいた方が良いと考えられる。(委員)
 - ・ 基準値は不要ではあるが、注意喚起に関する記述は追加した方が良い。評価指標案には文献を引用し、必要事項を追記してはどうか。(事務局)
 - ・ BNCT が医療機器として承認され、臨床使用される場合、退出基準を設定する必要が生じるため、事前に医政局と相談しておきたい。評価指標案への具体的な数値の記載は難しいと思われるため、患者の放射化を考慮して、必要な評価について検討すべきとの記述であれば良いと思う。(厚労省)
- 3/2)/①/(ア)項「適応疾患・部位」
- ・ 評価指標案においては適応疾患・部位のパートを2つに分けている。TF2 調査報告書ではまとめて記載されているが、どちらが適切か。(事務局)
 - ・ 評価指標案の分け方で問題ないと思われる。(委員)
- ホウ素濃度「腫瘍組織/血液および腫瘍組織/正常組織の比」について
- ・ TF2 調査報告書に限らず、ホウ素濃度比を過大評価すべきではないことを記載をしてはどうか。(座長)
 - ・ あえて数値には触れずに「その他」の項目に集積の確認を記載した。(委員)
 - ・ 評価指標案別添のリスクマネジメントの②項に包括される事項ではないか。(厚労省)
 - ・ ②項とは異なるため、⑦項に必要な記述を追加した方が良いと思われる。(委員)
- 用語の統一
- ・ 「中性子量」を「中性子フルエンス」に修正した。その他の箇所も同様に統一した。(委員)
- 3/1) 序文
- ・ TF2 調査報告書では「BNCT に特化した項目を設ける必要はなく」と記載されているが、評価指標案の該当部分ではBNCT に特化した項目を設けることとなっている。評価指標案に整合させた方が良いと思うがどうか。(PMDA)
 - ・ 評価指標案の「ただし、BNCT に特化した項目として」に整合させる。(委員)
- 評価指標案/別添/リスクマネジメント/⑦項
- ・ 治療中のホウ素濃度が分からないため、最終的に付与された線量を示すことは難しい。少し曖昧にしておいた方がいい。(委員)
 - ・ 実際の線量は不明だが、ホウ素濃度を推定しているため、⑦項を記載した。(委員)
 - ・ 「反映させる」までで止めておくのが良いように思える。(委員)
 - ・ 「可能な限り」と記載されているため、原案どおりで良いと考えられる。(委員)

(6) 評価指標案

評価指標案(資料9)に寄せられたコメント(資料10)の内容をWG全体で精査した。各コメントに関する主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

<コメント対応>

- コメント1:「がん細胞に選択的に集まる」は正しい表現なのか。(PMDA)

- ・正しい記述であるため、原案どおりとした。(委員)
- コメント 2: 「B-10」は「¹⁰B」か。(厚労省)
 - ・¹⁰Bに統一した。
- コメント 3: BNCTは専門家レベルで一般的な粒子線治療に分類されているか。(PMDA)
 - ・保険適用に係る問題が発生する可能性があるため、言葉の使い分けも重要と思われる。(オブザーバ)
 - ・現状の保険では、粒子線治療のカテゴリーはないと思われる。(委員)
 - ・新しい機器であるため、心配する必要はないと思われる。(厚労省)
 - ・BNCTは細胞内治療という新しい手法である。(座長)
 - ・評価指標案の冒頭に「BNCTは粒子線治療である」と記載されているため、「粒子線を用いた治療等」にしてはどうか。(委員)
 - ・薬事申請時の一般的名称とも関連する問題である。(オブザーバ)
 - ・討議の結果、「選択的に破壊する放射線治療である」とした。
- コメント 4: 「がん細胞径と同等」は「がん細胞径以下」が正しい表現ではないか。(厚労省)
 - ・指摘のとおり修正した。
- コメント 5: 「隣接する正常細胞」は「隣接する細胞」が正しい表現ではないか。(PMDA)
 - ・感覚的には「正常細胞」と記載したい。(座長)
 - ・ホウ素薬剤は、いずれの細胞にも含まれる。がん細胞と正常細胞中の存在比は100:0ではないため、表現は変えた方が良くと思われる。(オブザーバ)
 - ・特異性は「100:0」で、選択的は「多い」という表現になる。(委員)
 - ・がん細胞の隣が正常細胞とは限らない。(委員)
 - ・「集中的」等、明らかに多いと理解できる表現にしてはどうか。(オブザーバ)
 - ・「たとえ正常細胞が隣接していても到達しない」ではどうか。(厚労省)
 - ・議論の結果、厚労省の指摘どおり修正することとした。
- コメント 6: 「ホウ素を取り込んでいない正常細胞」は表現として言い過ぎではないか。(PMDA)
 - ・「正常細胞はホウ素を取り込まず」との記載は明らかな間違いであるが、ホウ素を取り込んでいない正常細胞に関する記述であるため、問題ないと思われる。(委員)
 - ・討議の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント 7: 事務局対応案を承認
- コメント 8: 「正常組織に対する中性子線等の放射線影響」に関する記述は正しい表現であるか。(PMDA)
 - ・中性子が無害であると誤解される可能性はある。(委員)
 - ・討議の結果、「できる。正常細胞に」を「でき、正常細胞に」へ修正した。
- コメント 9: 「適応する」は、表現として言い過ぎではないか。(PMDA)
 - ・討議の結果、「適応する」を「適応可能と考えられている」へ修正した。
- コメント 11: 事務局対応案を承認
- コメント 12: 外部照射放射線治療については、粒子線治療や放射線治療等、言葉の使い方を整理した方が良い。(PMDA)
 - ・放射線治療に分類されるが、「外部照射」を削除すれば良いと思われる。(委員)
 - ・放射線治療であることが明白であれば記載しない。(委員)
 - ・討議の結果、「BNCTは外部照射放射線治療に分類されるが、ホウ素薬剤と」を「BNCTはホ

ウ素薬剤と」へ修正した。

- コメント 13-15：事務局対応案を承認
- コメント 16：削除済み
- コメント 17：事務局対応案を承認
 - ・ 以後、「中性子発生装置」を「中性子照射装置」に統一した。
- コメント 18：「なお、BNCT と併用」は「なお、加速器型中性子発生装置と併用」が正しい表現ではないか。(厚労省)
 - ・ コメント 17 との整合も図り、「なお、BNCT と併用」を「なお、加速器型中性子照射装置と併用」へ修正した。
- コメント 19：コメント取り下げ
- コメント 20-23：事務局対応案を承認
- コメント 24：項立てが不明確のように思われるため、構成を見直してはどうか。(PMDA)
 - ・ 全体的な構成を見ていてバランスが悪く感じられた。(PMDA)
 - ・ 過去に発出された評価指標でも使用されている定型的な表現である。(事務局)
 - ・ 原案でも問題はない。(PMDA)
- コメント 25：「留意事項等について評価する」の表現に違和感を感じた。その項目全てが評価すべき内容となるのか。(PMDA)
 - ・ 日本語の使い方として違和感を感じた。(PMDA)
 - ・ 過去に発出された評価指標でも使用されている定型的な表現であるため、原案どおりとしたい。(事務局)
 - ・ BNCT 自体に関与しない部分であるため、後日、厚労省、PMDA、事務局間で協議することとした。
- コメント 26-28：事務局対応案を承認
- コメント 29：「保守点検とその内容」に照射前の QC は含まれていると理解して良いか。(PMDA)
 - ・ QC は「保守点検とその内容」に含まれない。(委員)
- コメント 30-32：事務局対応案を承認
- コメント 33：緊急停止対策の意図を明確化した方が良い。(厚労省)
 - ・ 緊急停止機能を意味するのか、緊急停止時に行うべき対応策なのか、読者によって捉え方が異なるため、明確に定めておいた方が良い。(厚労省)
 - ・ 緊急停止時の装置の安全性を意図していると考えられる。(委員)
 - ・ 緊急停止ボタンと認識していた。(委員)
 - ・ 全て機能に該当し、具体的には緊急停止機能、過照射防止機能、誤動作予防機能ではないか。(委員)
 - ・ 機能というよりは機構である。(委員)
 - ・ 討議の結果、緊急停止機構、過照射防止機構、誤動作予防機構とした。
- コメント 34：範囲外の被曝等、JIS に合致しない箇所があると思われる。(厚労省)
 - ・ 漏洩放射線による被曝に対する安全性の項目に関し、参考情報として JIS T 0601-2-64 を記載しても誤解を生じる可能性がないか確認したい。(厚労省)
 - ・ 記載すると「準拠」と理解される可能性はある。(委員)
 - ・ 「準拠」とは、法令的には完全適合となる。(厚労省)
 - ・ 「可能な範囲で JIS を参照し」と記載してはどうか。(委員)

- ・ 討議の結果、「可能な範囲で JIS T 0601-2-64 を参照の上、以下の事項等に留意すること」の記述を追加した。また、タイトルの括弧書きは削除することとした。
- コメント 35：事務局対応案を承認
- コメント 36：コメント 57 とも関連する「運転履歴」の意味を確認したい。(厚労省)
 - ・ 設置後 10 年程度までに蓄積された残留放射能を考慮するれば良いという意味で記載した。(委員)
 - ・ 評価指標案 4/(2)/1)/⑥/(ウ)項の医療従事者の被曝に関しては、他の場所と内容が重複するので、4/(2)/1)/⑦/(イ)項へ移動させた方が良い。(委員)
 - ・ 4/(2)/1)/⑦/(ウ)項は削除した。(事務局)
 - ・ 討議の結果、「運転履歴」は「運用履歴」へ修正した。
- コメント 37-39：事務局対応案を承認
- コメント 40：事務局対応案を承認。ワーストケースに関しては、以下の事項について討議された。
 - ・ 想定内及び想定外の最悪の事例それぞれについて対策が必要なのか。(座長)
 - ・ 想定内又は想定外という分け方ではなく、確率的に起こり得る頻度と、有事の際のリスクの大きさを考慮して評価することが一般的な考え方である。(PMDA)
 - ・ リスクの考え方については、参考規格として示されている ISO 14971 に記載がある。(PMDA)
- コメント 41：事務局対応案を承認。
- コメント 42：「正常性」は BNCT 特有の表現か。(厚労省)
 - ・ 一般には「健全性」である。(委員)
 - ・ 討議の結果、「健全性」に修正した。
- コメント 43：計算コード、輸送計算に用いる各データ、線量換算係数等の記述があるが、評価指標案の読者(企業担当者等)は理解できるか。(厚労省)
 - ・ 専門家であれば理解できる。理解できなければ開発はできない。(委員)
- コメント 44：治療計画システムをどのように取り扱うか。(事務局)
 - ・ 討議の結果、治療計画システムを対象とした評価指標案を別途作成、若しくは調査研究を実施することとした。方向性については、次年度の審査 WG 会議で討議することとした。
- コメント 45-47：削除
- コメント 48：事務局対応案を承認
- コメント 49：現実問題として、病院に実験動物を持ち込むことは難しい。動物試験を医療機関内の実機で行えないケースが想定されるため、別の装置で行った結果を外挿する時の留意点を記載する等、代替装置を用いる手段等も併記した方が良いと思われる。また、動物試験を要求項目として問題ないか。(厚労省)
 - ・ 指摘のとおり、動物試験を医療機関内の実機で行えないケースが想定される。(座長)
 - ・ 同型装置 1 機を別途作製し、動物試験用として使用することは非常に厳しい。(委員)
 - ・ 大規模装置の場合、現地以外に装置が設置されていないケースがある。(PMDA)
 - ・ 実機を用いた評価が可能であれば問題ないが、実施不能な場合には代替装置を用いることも可能であることを評価指標に明示すると共に、別の装置で行った試験結果を用いて、実機の性能を示す必要があることを評価指標に記載した方が良い。(厚労省)
 - ・ 最終製品と治療計画装置の整合を図るための評価ポイントについて、本 WG で議論できると良い。(事務局)

・ 討議の結果、当該事項は次年度の検討課題とした。

- コメント 50：事務局対応案を承認
- コメント 51, 52：更新したので削除。
- コメント 53：事務局対応案を承認。
- コメント 54:削除済み。
- コメント 55-60：事務局対応案を承認。

5-3. その他（事務連絡）

- (1) 事務局から、資料 11 を用いて審査 WG の今後の活動予定が説明された。報告書掲載用最終原稿の提出締切は 2018 年 1 月 22 日とされた。また、次年度は今年度作成した評価指標案暫定版を完成させると共に、治療計画プログラムに関して議論することとした。
- (2) 三澤氏より、開発 WG の状況が紹介された。開発 WG 第 3 回会議は 2018 年 1 月 19 日に開催される。
- (3) 荒井氏よりオールジャパン検討会、鈴木委員より日本中性子捕捉療法学会ガイドライン委員会の状況について紹介された。
- (4) 事務局から、旅費・謝金の支払い手続きについて説明された。

以上

参考資料(2)

合同検討会報告資料

委員構成

座長 平塚純一(川崎医科大学)

委員

井垣 浩(国立がんセンター)
熊田博明(筑波大学)
櫻井英幸(筑波大学)
鈴木 実(京都大学)
田中浩基(京都大学)
中村浩之(東京工業大学)

学会推薦専門家

石川正純(日本放射線腫瘍学会)
上坂 充(日本加速器学会)
上義義朋(日本原子力学会)
川端信司(日本中性子捕捉療法学会)
米内俊祐(日本医学物理学学会)

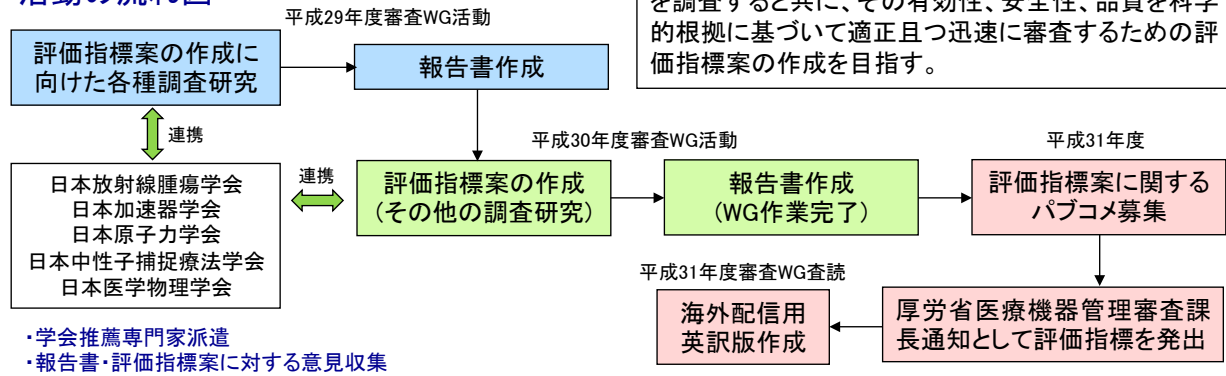
事務局(国立衛研)

訖島由二, 植松美幸,
野村祐介, 福井千恵

(独)医薬品医療機器総合機構

高江慎一, 岡崎 謙, 菅原明彦,
富岡 穰, 宮崎生子, 今川邦樹

活動の流れ図



ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)はX線よりエネルギーが高く、陽子線や重粒子線療法以上に、標的選択性が高い革新的がん治療法として注目されている。BNCTは日本が世界をリードする分野であり、2010年に世界初のBNCT用加速器が我が国で開発されて以来、それまでの原子炉を用いた治療研究から目まぐるしく変貌しつつあり、現在、大きな転換期を迎えている。BNCT用加速器の治験では、脳腫瘍の第1相臨床試験が終了し、第2相試験が進んでいる。また、医療機器分野における先駆け審査制度の対象品目として指定されている。このような背景を踏まえ、本WGでは、BNCT用加速器を巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その有効性、安全性、品質を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指す。

加速器ベースBNCTの原理と開発状況

原子炉から加速器へ

原子炉(JRR-4) 1999年～2011年

原子炉による中性子源は、技術として確立し(枯れた技術)、且つ、高強度の中性子を安定的、連続的に発生できる。しかし・・・

- 原子炉では医療にならない(臨床研究のみ)!
- 施設検査のため1年に数か月も施設が停止する。
- 疾患・症例数が限定される。
- 治療を受けられる患者がきわめて限られてしまっている。
- 東日本大震災でJRR-4は廃炉へ

新規研究開発による病院内設置が可能な小型加速器中性子源

- 原子炉規制法の規制を受けない⇒年間を通して安定的に多くの患者に治療を提供できる
- 病院では分割、多門照射等が可能になり治療効果・安全の向上
- 先進医療⇒保険診療へ
- 本分野で世界をリード
- 医療産業においても世界を牽引

加速器BNCTの治療原理

【参照】 http://southerntohoku-bnct.com/about_bnct/bnct
<http://www.rrri.kyoto-u.ac.jp/BNCT/d.BNCT.html>

国内外で研究開発されている加速器ベースBNCT治療装置

施設	標的材	状況	施設	標的材	状況	施設	標的材	状況
京都大学原子炉実験所	Be	臨床試験	名古屋大学	固体Li	開発中	Neutron Therapeutics Inc. (米国)	固体Li	開発中
南東北BNCT研究センター	Be	臨床試験	大阪大学	液体Li	計画中	Birmingham Univ. (英国)	固体Li	開発中
筑波大学	Be	物理測定	京都府立医科大学	—	計画中	SARAF (イスラエル)	液体Li	開発中
国立がん研究センター	固体Li	物理測定	沖縄科学技術大学院大学	Be	計画中	CNEA (アルゼンチン)	Be	開発中
関西BNCT医療センター	Be	建設中	岡山大学	固体Li	計画中		×P, ×d	
江戸川病院BNCTセンター	固体Li	建設中	Budker Institute (ロシア)	固体Li	開発中	Legnaro INFN (イタリア)	Be	開発中

平成29年度活動内容の要約

平成29年度第1回会議 (6/19)

現状把握、課題抽出、方向性の決定

平成29年度第2回会議 (7/31)

TF報告(口頭)及び評価ポイントの抽出

平成29年度第3回会議 (10/3)

TF報告(文書)及び評価指標素案提示

平成29年度第4回会議 (12/22)

評価指標案及び報告書に関する討議

平成30年1月22日

平成29年度報告書各種原稿/脱稿

平成30年2月末

審査WG校閲・連携学会査読依頼

平成30年3月中旬

平成29年度報告書提出

【第1回会議のポイント】

(1) 総合討論

- ・研究開発・利用状況
- ・適応疾患, 臨床的意義・定義
- ・非臨床試験における安全性・性能評価のポイント
- ・臨床試験における安全性・有効性評価法のポイント
- ・放射線安全, ホウ素薬剤 等

(2) TFの立ち上げ

- ・TF1: 開発・利用動向調査, 非臨床試験/安全性・性能評価方法
- ・TF2: 臨床的意義・定義, 臨床試験/安全性・有効性評価方法
- ・TF3: 放射線安全
- ・TF4: ホウ素薬剤

非臨床評価ポイント例

- ・加速器電流, 電源, 冷却水
- ・ターゲットの熱除去, プリスタリング
- ・生成中性子量(ファントムによる性能評価含む)
- ・減速体系の設計, 放射化対策
- ・RBE試験(放射線抵抗性含む)

臨床評価ポイント例

- ・治療効果の指標(急性期, 晩期)
- ・症例数, 施設数
- ・安全性評価(有害事象, 放射線安全)



BNCT
審査WG事務局

TF調査報告書, 評価指標案構成, 次年度計画

TF1調査報告書

- 【TF1】①国内外におけるBNCT装置の開発及び利用動向調査
②非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント
- 【TF2】臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント
- 【TF3】放射線安全
- 【TF4】BNCT用ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性及び性能に関する基本的考え方

評価指標案の主な項目: 4/(2)/1)/⑦項

装置を構成する各部材が放射化し、これに起因して加速器を停止して中性子線を発生させていない時にも、加速器及び中性子照射装置から残留γ線が放出される可能性があるため、以下の事項等に留意すること。

- (ア) 残留γ線の特性(線量率、空間分布及び時間的変化等)を把握すること。10年程度の運用履歴を仮定すること。
- (イ) 医療従事者の被曝が法で定める限度値に比較して十分小さいこと(適正な被曝管理を行なうこと)。

次年度計画

①関連学会と連携して、右に示した「加速器型中性子発生源を用いたホウ素中性子捕捉療法用治療装置に関する評価指標(案)」を完成させると共に、装置と併用する「治療計画プログラム」について討議するため、次年度も引き続き活動する。

- ・少なくとも会議を3回開催すると共に、必要に応じて調査研究も実施する。

評価指標案の構成

- はじめに
- 本評価指標の対象
- 評価指標の位置づけ
- 評価に対して留意すべき事項
 - 基本的事項
 - 開発経緯, 品目仕様, 国内外使用状況, 原理, 使用方法等
 - 留意事項: ①ソフトウェア, ②設置条件, ③標的材, ④騒音・振動, ⑤保守点検, ⑥装置及び付帯設備の放射化対策, ⑦トレーニング計画, ⑧操作マニュアル, ⑨患者モニタリング法, ⑩退出基準, ⑪トラブル発生時のプロトコル, ⑫リスクマネジメント
 - 非臨床試験に関する事項
 - 装置の安全性に関する評価: ①電気的安全性, ②電磁両立性, ③放射線に対する安全性, ④機械的安全性, ⑤生物学的安全性, ⑥ビーム口外からの漏洩放射線による被曝に対する安全性, ⑦装置の放射化による残留γ線による医療従事者(機器のメンテナンス者を含む)の被曝に対する安全性, ⑧治療装置の保守・点検時、並びに標的材の放射化等による従事者の被曝に対する安全性, ⑨ソフトウェアライフサイクルプロセス
 - 装置の性能に関する評価: ①加速器で発生・加速する荷電粒子線のエネルギー及び電流値の安定性、再現性, ②荷電粒子線の電荷量モニタの動作安定性, ③標的材の健全性, ④ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性, ⑤中性子ビームに混入するγ線の特性の安定性、再現性, ⑥照射中の中性子ビーム及び混入γ線の監視、制御方法に関する安全性及び再現性, ⑦中性子ビームの照射野サイズ、治療可能深さ及び照射時間, ⑧中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法
 - 生物学的効果
 - 動物試験: ①試験動物, ②試験プロトコル, ③評価にあたって考慮すべき点
- 臨床試験(治験)に関する事項
 - 治療プロトコル: ①適応疾患・部位, ②エンドポイントの設定, ③ホウ素薬剤の投与方法, 照射タイミング, 照射中性子フルエンスの決定根拠, ④設定した中性子量の根拠, ⑤治療計画
 - 中性子線の照射精度: ①照射精度の評価, ②照射中性子フルエンスの検証
 - 不具合

参考資料(3)

関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答

関連学会のご意見・ご要望と審査WGの回答

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）審査WG 事務局

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）審査WG は、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の成果に対するご意見・ご質問、本審査WG へのご要望等を広く収集することを目的とし、連携学会（日本放射線腫瘍学会、日本加速器学会、日本原子力学会、日本中性子捕捉療法学会及び日本医学物理学会）に所属する会員を対象として、平成29年度報告書案を事前公開いたしました（意見募集期間：平成30年1月25日～平成30年2月28日）。これを受け、日本加速器学会会員、日本原子力学会会員、日本医学物理学会会員、日本中性子捕捉療法学会幹事メンバーの方々より別添に示したご意見・ご要望を頂きましたので、事務局の回答と併せてご紹介致します。

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本加速器学会	全体	全体		<p>小型加速器について良くまとめられており、全く同意するところですが、過日インドで行われた研究会におきまして、米国ウイスクンシンの私企業であるPhoenix Nuclear Labs社 (http://phoenixwi.com/contact/) が開発した中性子源の話をお聞きしました。方式としては極低エネルギー（数10keV）重水素及び3重水素を用いて核融合反応で中性子を発生する装置を既に開発したようです。熱中性子を発生するため減速材も不必要な装置でかなり小型です。フラックスは$10^8/\text{cm}^2/\text{sec}$程度と聞きます。国際競争力を考えるうえで重要な事だと思いますので、とりあえずご報告いたします。</p> <p>我が国の医療用加速器を見ますと、放射線治療装置や陽子線治療装置につきましてはほとんど外国製品が医療現場に導入されている現状を見ますと憂うべき状態に思われます。</p>	<p>最新の情報をご提供頂き有り難うございます。核融合型加速器の開発は審査WGでも把握していますので、次年度のWG会議で討議し、必要に応じて評価指標案に反映させます。</p>
日本原子力学会	TF3調査報告書	<p>定義の件</p> <p>施設の定期検査の件</p> <p>放射線管理体制</p> <p>放射化の問題</p> <p>中性子検出器の件</p>	コメント	<p>中性子発生装置は放射線の定義に該当するので、それを記載してはどうか。</p> <p>中性子発生施設であれば、5年以内に施設定期検査を受ける必要がある。</p> <p>放射線業務従事者であれば、放射線管理担当がいて、被ばく線量の一括管理を行っている。 放射線取扱主任者を置く施設に該当するかどうかはわからない。 年間20mSv以下の装置取扱者の被ばく管理、また、患者が多くなることでの被ばく者増加、また数回の蓄積被ばく患者も考慮して、患者被ばくの統一管理(放射線業務従事者の青手帳的なもの、また一括管理機関の中央登録センター)のようなものも必要になると思う。</p> <p>医療被ばくは今までは放射線管理外だったかもしれないが、今は必要ではないか。</p> <p>以前放射線講習会でサイクロトロン廃棄の講演を聞いた。壁の部分等の放射化で、被ばくがある程度発生したようであった。中性子発生装置のゆりかごから墓場までのシナリオのようなものができるか。</p> <p>患者の患部に設定通りの中性子線が照射されているかどうかの確認は必要でBF3計数管等を用いた中性子フラックスの定期的な確認は必要と思う。また、水ファントムのようなもので患部線量校正のようなものが必要ではないか。</p>	<p>コメントをお寄せ頂き有り難うございます。放射線障害防止法の所掌範囲ですので、詳細は同法に委ねることとし、報告書では触れていません。</p> <p>コメントをお寄せ頂き有り難うございます。放射線障害防止法の所掌範囲ですので、詳細は同法に委ねることとし、報告書では触れていません。</p> <p>加速器を用いたBNCT装置は既に幾つか稼働していますが、医療従事者の被曝は少なく、特別な問題が発生していないため、現在の放射線障害防止法、労働安全衛生法の規制で十分と考えています。また、患者の医療被曝を規制することは、ICRPでも言うように、命の危険に直面している患者の治療の妨げになる可能性があり、適切ではないと考えています。ただし、被曝を伴うような検査が過剰に行われないようにすることは必要ということに関しては、共感いたします。</p> <p>コメントをお寄せ頂き有り難うございます。放射線障害防止法の所掌範囲ですので、詳細は同法に委ねることとし、報告書では触れていません。</p> <p>コメントをお寄せ頂き有り難うございます。医療の品質管理の一環として、ファントムを用いた線量測定等は当然行われています。これについては、TF1調査報告書の中で触れています。</p>

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本中性子 捕捉療法学会	評価指標(案) —暫定版—	1. はじめに	コメント	「BNCTの場合は吸収線量が、特に細胞レベルの状態で決められないこと」を明記した方が良いと思います。BNCTの弱点を明らかにすることになるので、痛し痒しの感じですが、この事実は避けようがないという理解があれば、書いておく方が良いと思います。将来、個々の患者さんのBNCT治療時の細胞レベルの吸収線量評価が可能という考えがあれば、是非知りたいと思います。	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。次年度のWG会議で討議し、必要に応じて評価指標案に反映させます。
		2. 評価指標の対象		「開発する加速器型中性子照射装置を用いた BNCT 用治療装置が本評価指標に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課に相談すること。」の文章は、無い方が良いと思います。柔軟な対応が可能な反面、相談された側の対応の内容が書かれていないので、この評価指針全体の「逃げ」になっていると感じます。	
		3. 評価指標の位置づけ		「今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。」これはこの通りと思いますが、現実としては申請者側は承認申請内容をこの評価指標に合わせて作るということになり、拘束力を感じると思います。従って、「今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものである。」とする方が現実的だと思います。	
		4. 評価に対して留意すべき事項		誰がするのか、誰ができるのか、申請する側が全て準備するのか、学会などのサポートが受けられるのか等の視点が欠けているように思いました。もし、準備を全て申請する側が行い、出された資料を審査する側だけで確認評価するとすれば、如何に専門員を選定して対応するにしても、不可能な内容が多すぎるように思えました。 BNCTそのものに対する評価は、行政側の評価や判断に馴染まないと感じます。 日本中性子捕捉療法学会が、内容を吟味して、行政部分に任せる内容などを判断しても良いと思います。一般論ですが、行政にゆだねた途端に明文化され、行動の自由度が無くなり、行き詰まることが多いのは過去の事例からも想像に難くありません。	
		4(1)基本的事項	修正	②(ウ) 転倒防止対策は設置所件ではなく、機械条件のため不要ではないか	
			コメント	④騒音、振動について、患者関係に限定できないか	

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本中性子 捕捉療法学会	評価指標(案) －暫定版－	4(1) 基本的事項	修正	⑧の「適切性」は不要ではないか	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。次年度のWG会議で 討議し、必要に応じて評価指標案に反映させます。
			コメント	3)試験計画装置という言葉が一般的でないが、どういった意味か？	
		4(2) 非臨床試験に関する事項	コメント	⑦放射化によりβ線を発生する材料もあるため、残留γ線に限定せず、 残留放射線とすべきではないか	
		4(3) 臨床試験(治験)に関する事項	修正	「症例数設定についての考え方」は、従来の放射線治療装置に係る臨床 試験は参考にならないため、この言葉の削除を希望する	
			修正	2)①照射精度の評価の文中の、「偏移」は「変位」が適切ではないか	
		リスクマネジメントの考 え方	コメント	③将来的に用いられる評価指標であれば、「困難な現状」ではなく、困 難な「場合」がよいのではないか	
			修正	⑤(イ) 障害防止法だけでなく、医療法も該当するのではないか ⑦の第2文について、治療時には不要となるものではないか	
		全体	コメント	今の案は、BNCTを推進する当事者としては、すべき内容や、して置い た方が望ましい内容などが、しっかり伝わってきましたが、それを実際 に運用するという立場からの検討が不十分なように思います。	

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本医学物理学会	審査WG 報告書	はしがき	修正・コメント	boron neutron capture therapy 各単語のはじめを大文字で (以降の文中の英語表記と統一) 修正案: Boron Neutron Capture Therapy	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
	TF1調査報告書①	1. はじめに	修正	未だに治療法が確立できていないにがんに対する 修正案: 未だに治療法が確立できていないがんに対する	
			修正・コメント	頭頸部癌 癌をひらがな統一した方がいいのでは 修正案: 頭頸部がん	
			修正	BNCTの院内で実施することが 修正案: BNCTを院内で実施することが	
		図2	修正	「原子炉 (JRR-4) 1999年~2011年」で「()」と「J」が重なっている	過去の発表資料ですので、原案どおりとします。
			コメント	(枯れた技術) →この文は必要か?無しでいいのでは	
		2. 加速器ベースBNCT装置に求められる技術要件	修正	1年に数カ月も施設が停止する。 修正案: 1年に数カ月も原子炉が停止する。	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
			コメント	加速器の形式としては大別するとサイクロトロン・・・ 修正案: 加速器の形式としては、大別すると、サイクロトロン・・・	
		3. 国内外の加速器ベースBNCT治療装置の開発動向	修正	ロシアのBudker Instituteは静電加速器と 修正案: ロシアのBudker Instituteは静電型加速器と	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。「線形加速器」もテキストに合わせて「リニアック」へ修正しました。「TF1調査報告書②」でも同様に修正しました。
		表3		1列目「施設」の「関西BNCT医療センター」 修正案: 「関西BNCT共同医療センター」	
		4. 国内の各加速器型BNCT治療装置の状況		コメント	
			修正・コメント	モデレータが初めて出てくるので、説明を追加した方がいいのでは 修正案: モデレータ (減速体系)	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		修正・コメント	頭頸部癌 癌をひらがな統一した方がいいのでは 修正案: 頭頸部がん		

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本医学物理学会	TF1調査報告書①	4. 国内の各加速器型BNCT治療装置の状況	修正	関西BNCT医療センター 修正案：関西BNCT共同医療センター	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		図5	修正	及び、京都府の4者は、 修正案：及び京都府の4者が、	
				(a), (c), (d), (ダイナミトロン)のカッコ () と字が重なっている	
				関西BNCT研究センター 修正案：関西BNCT共同医療センター	
	5. まとめ	修正・コメント	頭頸部癌 癌をひらがなに統一した方がいいのでは 修正案：頭頸部がん		
	1. 概要		boron neutron capture therapy 各単語のはじめを大文字で (以降の文中の英語表記と統一) 修正案：Boron Neutron Capture Therapy		
	TF1調査報告書②	3. BNCT用中性子源装置の開発状況と対象範囲	修正	加速器の形式としては大別するとサイクロトロン・・・ 修正案：加速器の形式としては、大別すると、サイクロトロン・・・	
		表1		静電加速器 修正案：静電型加速器	
				表2	
		4. 現状のBNCTに関する技術的な限界、制限 ①		標的材のところの、(固体、及び、液体) 修正案：(固体、及び液体)	
		4. 現状のBNCTに関する技術的な限界、制限 ⑤		かつ、リアルタイム 修正案：かつリアルタイム	
		4. 現状のBNCTに関する技術的な限界、制限 ⑨		及び、残留 修正案：及び残留	
				修正・コメント	
	5. リスクマネジメント	コメント	リスクとあるが、何に対するリスクかが明確でない。	現在の技術的な限界及び制限事項を踏まえた上で、BNCT用小型加速器を医療応用する際に留意すべき点をまとめています。	

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本医学物理学会	TF1調査報告書②	5. リスクマネジメント ③	修正	及び、TLD 修正案：及びTLD	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。「及び熱ルミネッセンス線量計 (Thermoluminescent Dosimeter, TLD)」に修正しました。
		5. リスクマネジメント ⑤		臨床実績から漏洩放射線 修正案：臨床実績から、漏洩放射線	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		5. リスクマネジメント ⑥	修正	γ線による被ばくに関しては、 修正案：γ線による被ばくについて、 まず、患者に関して 修正案：まず患者に関して	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
				基づいた施設管理に従って 修正案：基づいた人に対する管理に従って	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。施設として実施すべき事項ですので、原案どおりとします。
				基本的にマスク等の 修正案：基本的にシエル等の	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。ご指摘を踏まえて「固定用シエル」に変更しました。
		6. (1)①1)/(イ) 電磁両立性		その他の機器が重複している	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。「無線業務、その他の機器、及びシステム」に修正しました。
		6. (1)①1)/(エ) 機械的安全性	コメント	過照射 過少照射に対しても誤照射 修正案：誤照射	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。「誤照射」は量と位置を含む広い意味合いになりますので、原案どおりとします。
		6. (1)①1)/(オ) 生物学的安全性に関する評価	修正・コメント	生物学的安全性？ 修正案：人体との接触部の安全性	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。原案どおりとします。
		6. (1)①1)/(キ) 治療後の装置の放射化による残留γ線による患者及び医療従事者の被ばくに対する安全性	修正	被ばくに対する 修正案：被ばくに対する	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
				及び、同標的材 修正案：及び同標的材	
				及び、標的材 修正案：及び標的材	
		6. (1)①1)/(ク) 標的材の化学的安全性と取扱い方法の妥当性、及び、同標的材への荷電粒子の照射と中性子発生による劣化、損傷に対する安全性と交換頻度の妥当性			
6. (1)①1)/(ケ) 治療装置の保守、点検時、及び、標的材の放射化等による従事者の被ばくに対する安全性、及び、標的材の交換作業等の方法、手順の妥当性					

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本医学物理学会	TF1調査報告書②	6. (1)①1)/(ケ) 治療装置の保守、点検時、及び、標的材の放射化等による従事者の被ばくに対する安全性、及び、標的材の交換作業等の方法、手順の妥当性		並びに、作業等 修正案：並びに作業等	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。「並びに標的材交換時」に修正しました。
		6. (1)①2)/(ア) 加速器で発生、加速する荷電粒子のエネルギー及び電流値の安定性、再現性		及び、中性子 修正案：及び中性子	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		6. (1)①2)/(イ) 荷電粒子の電荷量モニターの動作安定性		かつ、リアルタイムに 修正案：かつリアルタイムに	
		6. (1)①2)/(エ) ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性	修正	「エネルギースペクトル、・・・・・・方向成分」までを括弧でくくる。 修正案：（エネルギースペクトル、・・・・・・方向成分）	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		6. (1)①2)/(カ) 照射中の中性子ビーム、及び、混入γ線の監視、制御方法に関する安全性及び再現性 ・ 発生する中性子線及び混入γ線をリアルタイムで直接計測する場合		及び、混入γ線 修正案：及び混入γ線	
		6. (1)①2)/(キ) 中性子ビームの照射野サイズ、治療可能深さ及び照射時間		及び、混入γ線 修正案：及び混入γ線	
		6. (1)①2)/(ク) 中性子ビーム、及び、生体内の線量特性を評価する際に用いる計算解析手法の妥当性		及び、生体内 修正案：及び生体内	
		6. (1)①2)/(ケ) 治療計画で設定された照射条件の実際の治療での実現性		「ビーム口に対する・・・・・・照射時間など」までを括弧でくくる。 修正案：（ビーム口に対する・・・・・・照射時間など）	
		及び、照射時間 修正案：及び照射時間			
TF2調査報告書	1. はじめに	修正・コメント	薬機法→初出なので略さない方がいいのでは 修正案：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。	

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本医学物理学会	TF2調査報告書	1.はじめに	修正	基本骨格のなるため 修正案：基本骨格となるため	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。該当箇所は報告書最終版を作成する過程で削除されました。
				想定される、 修正案：想定される。	
		3. 臨床試験		取り込まれていない領域、 修正案：取り込まれていない領域では、	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
			修正・コメント	「フルエンス」 →全て「フラックス」に統一 もしくは全てフルエンスに統一する 修正案：フルエンス→フラックス	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。WG会議において、全て「フルエンス」に統一することになった経緯がありますので、原案どおりとします。
	TF3調査報告書	3. 4. 5.	修正・コメント	被曝を全て被ばくに統一 修正案：被曝→被ばく	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		6.放射線防護上の追加措置に対する対応について		場合においても、 修正案：場合において、	
	TF4調査報告書	1. (1) はじめに	修正	熱・熱外中性子 修正案：熱中性子	
				文献番号表記 修正案：1→1)	
		1. (3)2) BSHを用いた悪性脳腫瘍BNCT		文頭にスペース追加する	
				高い膠芽細胞腫 修正案：高い膠芽腫	
		1. (3)3) BPAを用いた黒色皮膚癌BNCT		集積されることされること 修正案：集積されること	
				L-BPAが用いた 修正案：L-BPAを用いた	
	1. (4)2) 低分子ホウ素薬剤		4. 1→現状の章・項の番号表記では1. (4). 1)となる。 修正案：他のTF1, 2, 3報告書と表記を統一する		

学会名	文書名	項目	コメント or 修正	ご意見等の内容	審査WG回答
日本医学物理学会	TF4調査報告書	1. (4)4 高分子ホウ素薬剤	修正	BNCT、BSHのフォントがここだけ違う 修正案：フォントの統一	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
		1. はじめに		boron neutron capture therapy 各単語のはじめを大文字で 修正案：Boron Neutron Capture Therapy	
	4. (2)1 装置の安全性に関する評価	修正・コメント	被曝を全て被ばくに統一 修正案：被曝→被ばく		
	4. (2)4 動物試験	修正	文頭にスペース追加する		
	4. (3) 臨床試験（治験）に関する事項	修正・コメント	「フルエンス」 →全て「フラックス」に統一 もしくは全てフルエンスに統一する 修正案：フルエンス→フラックス	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。WG会議において、全て「フルエンス」に統一することになった経緯がありますので、原案どおりとします。	
	リスクマネジメントの考え方		「フルエンス」 →全て「フラックス」に統一 もしくは全てフルエンスに統一する 修正案：フルエンス→フラックス		
	評価指標(案) －暫定版－	リスクマネジメントの考え方	修正	及び 、熱ルミネセンス 修正案： 及び 熱ルミネセンス	コメント、修正案をお寄せ頂き有り難うございます。コメントに従い修正しました。
				Thermos luminescent dosimeter 各単語のはじめを大文字で 修正案：Thermos Luminescent Dosimeter	
				臨床研究では金箔、 修正案：臨床研究では、 金箔 、	
		修正・コメント	被曝を全て被ばくに統一 修正案：被曝→被ばく		
		修正	照射室に入域する 修正案：照射室に入室する		