

平成 30 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 31 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.....	#
2. 委員名簿.....	#
3. ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標（案）..	##
4. 調査報告	
(1) TF1 調査報告書①：BNCT 用治療計画装置の安全性・性能評価のポイント.....	##
(2) TF1 調査報告書②：退出基準の設定要否を判断する基礎データ .....	##
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.....	##
(2) TF1 会議議事概要 .....	##
(3) 合同検討会報告資料.....	##

## 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、その後治療機器および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、抗癌剤治療と並ぶ癌治療の「3本柱」の1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癌に局限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や粒子線治療など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、癌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 ( $^{10}\text{B}$ ) と熱中性子との核反応で生じる高LET放射線 ( $\alpha$ 粒子) を用いて癌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、脳腫瘍と頭頸部腫瘍を対象に世界初のBNCT用加速器中性子源を用いた治験が行われており、実用化は目前に迫りつつある。さらに2017年には、中性子発生装置および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では、近年の技術革新著しいこの「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の調査を行なった。また、調査結果をもとに、「加速器型中性子発生装置、並びに当該装置併用の治療計画装置」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、開発及び審査の迅速化に資する評価指標(案)を取りまとめた。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が出来るだけ早くその恩恵を受ける事が出来るために、本報告書に示された評価指標(案)が製造企業と規制当局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 30 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 京都大学複合原子力科学研究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 京都大学複合原子力科学研究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  
研究嘱託 (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  
田中大祐 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  
藤野綾太 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官  
宮坂知幸 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 主査

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 讓 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  
小野寺陽一 医療機器調査・基準部 部長  
水上良明 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 課長

今川邦樹 医療機器調査・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  
野村祐介 医療機器部 第一室 室長  
福井千恵 医療機器部 第一室 非常勤職員  
森下裕貴 医療機器部 第一室 AMED リサーチレジデント

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  
栗原宏之 日本医療研究開発機構 創薬戦略部 医薬品等規制科学課 課長  
近藤昌夫 大阪大学大学院薬学研究科附属創薬センター医薬品・医療機器規制科学  
研究室 教授  
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  
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  
仲山賢一 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  
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  
吉村友希 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課 課長

ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置  
システムに関する評価指標（案）

## ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標(案)

### 1. はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT : Boron neutron capture therapy) は、がん細胞に選択的に集まるホウ素の同位体である  $^{10}\text{B}$  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  $^{10}\text{B}$  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、本ワーキンググループでは、BNCT用加速器型中性子照射装置や治療計画装置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、並びに当該装置と併用する治療計画装置を対象とする。

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: Operating system 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 利用者向け操作マニュアル等の文書化とその内容
- ⑨ 照射中の患者モニタリングの方法
- ⑩ 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)
- ⑪ ソフトウェアライフサイクルプロセス (参考: JIS T 2304)
- ⑫ リスクマネジメント (参考: ISO 14971)

装置に限らず、治療の場における事故等、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) 最終製品と試験装置との同等性

試験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の評価を適切に行うこと。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、治療計画装置等の性能、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) 加速器型中性子照射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、 $\gamma$ 線及び残留 $\gamma$ 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、 $\gamma$ 線混入率等）を把握すること。残留 $\gamma$ 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放射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、加速器及び中性子照射装置から残留放射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) 残留放射線の特性（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。

## 2) 加速器型中性子照射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、連続運転可能時間
- 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。  
 (エ) 液体リチウム等、液体の標的材を用いる場合は標的材の漏えいを考慮した安全対策を講じてあること。
- 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 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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ラック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  
 治療可能範囲、深さ、中性子フラックス、混入 $\gamma$ 線量率、症例ごとによる標準的な照射時間等、装置が有する性能を示すこと。各組織の線量分布や照射時間は、装置が発生するビームの物理特性のみでは決まらず、各組織中のホウ素濃度によっても変化する。これらの性能値の提示にあたっては、算出する際に用いたホウ素濃度値、生物学的効果比（RBE: Relative biological effectiveness）値及びホウ素化合物生物学的効果比（CBE: Compound biological effectiveness）値等も併せて示すこと。

⑧ 治療中における患者及び病巣の位置変動

中性子線照射中に患者及び病巣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。

照射中の患者及び病巣の位置変動を許容する場合は、患者及び病巣の位置変動をモニタリングし、その変動による線量変化等の影響を考慮した照射制御が可能であることを示すこと。この場合、患者及び病巣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。

⑨ 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) 治療計画装置の安全性及び性能評価に関する項目

従来の放射線治療と異なり、BNCT では、混合エネルギー（白色）の中性子が用いられると共に、混入する $\gamma$ 線及び中性子と生体組織との反応によって生じる2次 $\gamma$ 線による線量を評価しなければならない。また、吸収線量から等価線量に変換するための係数（通常、RBE）も組織及び臓器毎に異なると共に、中性子エネルギーによっても変動する。BNCT の線量評価には、基本的にモンテカルロ法が用いられると共に、腫瘍及び正常組織に対する線量分布等の表示機能が必要となる。BNCT では、ホウ素薬剤を併用して、基本的に1回の照射で治療を終える点にも特徴がある。その他、患者の照射体位の設定、呼吸性移動の可能性、照射中の照射条件変化、並びに患者及び建屋の放射化等にも配慮する必要がある。

治療計画装置については、BNCT 特有のこれらの事項を考慮の上、以下の事項に留意して評価すること。なお、体内線量計算以外の機能を有する場合、その機能を達成する原理、性能等を明確に示すこと。

① 使用目的、原理等

(ア) 使用目的

(イ) 原理・アルゴリズム

(ウ) 機能・性能

(エ) ユーザビリティ

② 性能に関する評価

(ア) 輪郭作成機能

- ・CT (Computed tomography) 値等の閾値処理によって材質の領域分割処理を行うことができる。
- ・CT 画像等を用いて線量評価を行う病巣部位、臓器等の関心領域の設定機能

(イ) 幾何学的パラメータ表示機能

- ・患者の3次元モデルや医療画像上に放射線の照射角度、範囲等の重畳表示機能
- ・照射時の位置照合に用いるための表示 (Beam' s eye view、DRR: Digitally reconstructed radiograph 等)

(ウ) 線量分布計算機能/線量分布表示機能

- ・治療に用いる照射装置の照射に関する幾何学的パラメータを用いて、照射する範囲の線量分布を計算できる。計算する項目は、中性子束、光子束、中性子と $^{10}\text{B}$ との反応で生じる吸収線量、中性子と生体組織を構成する元素（水素、窒素等）との反応で生じる吸収線量、 $\gamma$ 線吸収線量等。

(エ) 線量計算アルゴリズムの評価

- ・開発時に製造元で規定した試験方法に基づいて試験した際に設計規格値の範囲内であること。

(オ) 線量分布解析機能

- ・算出した物理線量（各吸収線量）に基づいた等価線量及びその3次元分布を表示できる。
- ・病巣部や各関心領域に付与される線量の最大値、最小値、平均値や偏差等、一般的な統計処理を行うことができる。
- ・病巣部や各関心領域の線量体積ヒストグラム (DVH: Dose volume histogram) の表示を行うことができる。

- ・同じ医療画像スライスに対して病巣部に付与される線量分布と周囲の正常組織に付与される線量分布を比較できる。
- (カ) 放射線量パラメータ計算／設定機能
  - ・処方した線量を与えるための照射時間、あるいは中性子フルエンス、荷電粒子の発生電荷量を計算もしくは設定する。
- (キ) 放射線治療パラメータ最適化機能
  - ・設定した病巣及び周囲の臓器等を考慮し、病巣部に対して可能な限り線量を付与しつつ、周囲の重要臓器への線量を低減できるような線量分布となるような幾何学的パラメータ（ビーム入射位置、角度、照射範囲等）の組合せを求める。
- (ク) 再計画機能
  - ・すでに作成済みの放射線治療計画の輪郭やパラメータを、別の医用画像上に呼び出すことにより、あらたな放射線治療計画の作成を補助する。

### ③ 安全性に関する評価

- (ア) 距離及び長さ寸法
- (イ) 放射線量
- (ウ) 日付及び時刻の書式
- (エ) 許可されていない者の使用防止
- (オ) データの制限値
- (カ) 不正な変更からの保護
- (キ) データの転送の正確さ
- (ク) 座標系及び目盛
- (ケ) データの一時保存及びアーカイブ
- (コ) 健全性
  - ・計算された線量値が、臨床で想定される計算時間及び模擬体系において許容できる精度の範囲内であることを確認すること。
  - ・作成された ROI (Region of interest) 及び線量分布の表示が DICOM (Digital imaging and communications in medicine) 画像の座標と一致していること。
  - ・外部の計算ソフトウェア、核データライブラリとの連動性
    - 外部に線量分布計算等を委託する場合、再現性を確認すること。
    - 外部に委託する計算ソフトウェア及び核データライブラリ等のバージョンを確認すること。

## 4) 生物学的効果

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

## 5) 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。

治療計画装置については、体内線量計算以外の機能を有し、且つその機能の有効性を非臨床試験のみでは適切に評価できない場合、臨床試験の実施の可否について説明すること。

##### 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並びに照射タイミングを決定すること。なお、それらの設定根拠についても説明すること。

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 (RBE 値及び CBE 値等) や従来の放射線治療の知見に基づき、設定根拠 (ホウ素濃度値及び正常組織の耐容線量等) を科学的に説明すること。

##### ④ 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違い（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違い（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) ㊸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ラック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ラックスの相関性、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)の中性子フラック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（TLD：Thermoluminescent Dosimeter）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場合には、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<sup>1)</sup>。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<sup>2-5)</sup>。
- 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、関係法令に基づいた施設管理に従って被ばく線量を管理する。
- ⑥ 退出基準

関連する学会ガイドライン等を参照の上、必要に応じて患者の放射化について検討する。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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

## TF1 調査報告書 ①

BNCT 用治療計画装置の安全性・性能評価のポイント

## TF1 調査報告書

### － BNCT 用治療計画装置の安全性・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

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT : Boron neutron capture therapy)分野において、加速器ベース治療装置（中性子照射装置）の薬事承認申請を見据えて、同治療の実施に不可欠となる治療計画装置の薬事承認申請に関する調査を実施した。

中性子線を用いる BNCT は放射線治療に分類されることから、多くの癌種に対する治療実施においては照射の事前に治療計画装置 (TPS : Treatment Planning System) を用いた治療計画の立案が必要となる。TPS は、放射線治療の計画立案を支援するプログラム (ソフトウェア) を指す。一般的に TPS を用いた治療計画立案の作業手順は、①患者の CT (Computed tomography)、MRI (Magnetic resonance imaging) などの医療画像データを TPS に取り込み、②病巣部および周囲の重要臓器、関心領域 (ROI : Region of Interest) を設定し、③任意方向から病巣に向けて治療に用いる放射線を照射する条件を設定し、④この条件下での放射線照射シミュレーションを実行して病巣部、周囲の臓器、ROI などに付与される線量を算出して、⑤病巣部周辺の線量 2 次元分布の表示や、病巣部、ROI に付与される線量の線量体積比istogram (DVH : Dose Volume Histogram) の算出などを行う。⑥異なる複数の照射条件での評価結果を比較し、医師による最適な照射条件の導出 (治療計画の立案) を支援する。

従来の X 線治療や粒子線治療などの放射線外照射治療の分野では古くから商用化された TPS が存在し、これらの治療を実施する医療機関、病院においても広く使用されてきた。一方、BNCT 分野でも熱外中性子ビームを用いた臨床研究が実施され始めた 1990 年代ごろから、研究用ツールとしての BNCT 用の TPS が開発され、臨床現場に導入されてきた。しかし、現時点では商用化された BNCT 用の TPS は存在していない。

昭和 35 年に制定された薬事法は、医薬品や医療機器に加えて再生医療等の製品などの新しい技術とその特性に対応するため、「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」(以下、薬機法) に改正され、同法律が平成 26 年 11 月 25 日から施行されている。旧来の薬事法では、TPS は薬事承認申請の対象ではなかったが、この薬機法の施行に合わせて、薬事承認申請の対象となった。これに伴い、近い将来、BNCT 用の治療装置が薬事承認され、同治療法が先進医療、もしくは、保険医療として実施される場合には、この治療に用いる TPS も薬事承認申請が必要となり、承認を得た TPS を用いて治療計画の立案作業が求められることになる。これを踏まえて、BNCT 用の TPS に関して薬事承認申請に向けた検討を行う。

#### 2. 従来の放射線治療の治療計画装置に関する薬事承認申請の状況

前述したように先行する X 線治療、粒子線治療分野では、既に商用化された TPS が複数存在し、薬機法の施行後に新たに医療機器として承認申請されたプログラムも存在する。放射線治療の一種である BNCT 用の TPS も基本的にはこれら X 線治療、粒子線治療用の TPS と同様の対応になると考えられる。これを踏まえ、まず先行する X 線治療用の放射線治療計画装置 (一般的名称:放射線治療計画プログラム) の状況について調査を実施した。以下に調査結果を示す。

放射線治療計画装置に関する医療機器への考え方に関しては、一般社団法人 日本画像医療システム工業会 (JIRA) において「放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方について」として報告書がまとめられ (2018 年 3 月改定)、公開されている。同報告書を別添 1 として添付す



て添付する。

ここで、BNCT の TPS に関する本調査は、「放射線治療計画プログラム」(JMDN コード: 40887003) を対象とするものとし、QAQC プログラムや情報照合プログラムなどは調査対象から除外するものとする。

次に X 線治療用の放射線治療計画装置に関する薬事承認申請に関連する情報を調査した。本件については厚生労働省が医療機器プログラムの製造販売承認(認証)の申請書に関連する記載事例を公開しており、これを参考にする。この参考資料として「医療機器プログラムの製造販売承認(認証)申請書及び添付資料の記載事例について」の「別添4」を別添資料4として添付する。この資料は、厚生労働省がとりまとめた、X 線治療の放射線治療計画装置を想定した申請書の参考資料であり、X 線治療用の TPS は基本的にこの資料に準拠した内容の申請書類を策定している。以下にこの別添資料4に記載されている X 線治療用 TPS の「性能及び安全性に関する規格」として例示されている項目を添付する。

(1) 性能に関する項目

	項目	仕様	試験方法	設定根拠
1	輪郭作成機能	1) 閾値処理による輪郭作成を行うことができる。	CT 値等の画像データ値の閾値が登録でき、これらを用いて画像上に輪郭を作成できることを確認する。	JIS Z 4715 9.3 a)に基づいた。
		2) CT 画像用臓器輪郭作成機能 一般的な臓器の形状をあらかじめ登録しておき、この情報を基に、CT 画像上で対応臓器の輪郭を作成できる。	あらかじめ登録した臓器の形状を基に、CT 画像上で対応臓器の輪郭を作成できることを確認する。	JIS Z 4715 9.3 a)に基づいた。
		3) MR 画像用臓器輪郭作成機能 一般的な臓器の形状をあらかじめ登録しておき、この情報を基に、MR 画像上で対応臓器の輪郭を作成できる。	あらかじめ登録した臓器の形状を基に、MR 画像上で対応臓器の輪郭を作成できることを確認する。	JIS Z 4715 9.3 a)に基づいた。
2	幾何学的パラメータ表示機能	1) パラメータの画像上への表示 放射線の照射角度や範囲を示す実線や破線等を CT 画像や MRI 画像等へ重ね合わせ表示する。	各々のパラメータを設定する。放射線の照射角度や範囲を示す実線や破線等が CT 画像や MRI 画像等へ重ね合わせ表示されることを確認する。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。
		2) Beam's Eye View 表示 放射線の線源と照射中心を結ぶ線を法線とする平面の画像を CT 画像等から再構成し、この再構成画像上に照射範囲を実線や破線等で表示する。	Beam's Eye View が表示されることを確認する。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。
		3) DRR 表示 放射線の線源から照射部位を透視した画像を CT 画像等から再構成し、この再構成画像上に照射範囲を実線や破線等で表示する。	DRR が表示されることを確認する。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。

	項目	仕様	試験方法	設定根拠
3	線量分布計算機能／線量分布表示機能	放射線治療装置の照射に関する幾何学的パラメータを用いて、線量分布を計算する。 1) X線の線量分布計算 2) 電子線の線量分布計算 3) 陽子線の線量分布計算 4) 重粒子線の線量分布計算 5) Brachytherapyの線量分布計算	サンプルの幾何学的パラメータを用い、線量計算を実施する。線量が計算され、線量分布が表示される。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。
4	線量計算アルゴリズムの評価	開発時に製造元で規定した試験方法に基づいて試験した際に設計規格値の範囲内であること。	製造元で規定した試験方法により確認する。 水中 10cm の正方形 10cm × 10cm の実測値と計算値を比較した結果、誤差は ○%/○mm である。	JIS Z 4715 11.2 a) に基づいた。
5	線量分布解析機能	1) 線量統計処理 最大値や平均値や偏差値等の一般的な統計処理をする。 2) DVH (Dose Volume Histogram) 線量と体積との関係をグラフ表示する。	サンプルデータを用いて、計算を実施する。  表示されることを確認する。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。  完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。
6	照射線量パラメータ計算／設定機能	処方した線量を与えるための MU 値あるいは停留時間等を計算もしくは設定する。	処方した線量より MU 値あるいは停留時間等が計算されることを確認する。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。
7	放射線治療パラメータ最適化機能	操作者が IMRT 照射や VMAT 照射の線量の分布の形状を指定し、この指定された線量分布になるよう幾何学的パラメータを調整し、指定の分布になるような幾何学的パラメータの組み合わせを求める。 小線源治療の場合、カテーテルの位置、本数、停留時間等のパラメータを調整し、指定の分布になるような組み合わせを求める。	IMRT 照射や VMAT 照射の線量の分布の形状を指定し、この指定された線量分布になるよう幾何学的パラメータが調整され、指定の分布になるような幾何学的パラメータの組み合わせが求められること。 小線源治療の場合、カテーテルの位置、本数、停留時間等のパラメータが調整され、指定の分布になるような組み合わせが求められること。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。
8	再計画機能	すでに作成済みの放射線治療計画の輪郭やパラメータを、別の医用画像上に呼び出すことにより、あらたな放射線治療計画の作成を補助する。	すでに作成済みの放射線治療計画の輪郭やパラメータを、別の医用画像上に呼び出すことにより、あらたな放射線治療計画の作成を補助できること。	完成品が意図した性能を発揮することの確認として、必要十分である。

## (2) 安全に関する項目

安全に関する項目として以下の規格を参照する。

JIS Z 4715:2011 7安全に取り扱うための一般要求事項  
(または IEC 62083:2000 の該当する項)

	項目	参照規格
1	距離及び長さ寸法	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.1 項
2	放射線量	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.2 項
3	日付及び時刻の書式	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.3 項
4	許可されていない者の使用防止	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.4 項
5	データの制限値	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.5 項
6	不正な変更からの保護	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.6 項
7	データ転送の正確さ	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.7 項
8	座標系及び目盛	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.8 項
9	データの一時保存及びアーカイブ	JIS Z 4715:2011 (または IEC 62083:2000) 7.9 項

出展： 厚生労働省医薬品食品局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室「医療機器プログラムの製造販売承認（認証）申請書および添付資料の記事事例について」「別添4」より

以上より、BNCT 分野の TPS に関しても、同装置の申請書の内容は、上記の X 線治療用の申請書類の記事事例に沿うものとなる。これに対して従来の X 線治療と BNCT との差異、BNCT の特異性を考慮し、これに対応した内容に変更することで対応できるものとする。

### 3. 従来の放射線療法と BNCT との差異、BNCT の特殊性

第 2 章で提示した X 線治療用の TPS の薬事承認申請に求められる要件を踏まえて、本章では、BNCT と従来の放射線治療との差異、BNCT の特殊性に関して、特に治療計画に関連する事項について以下に示す。

- ① 治療には中性子ビームを用いる。また、この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。さらに中性子ビームには治療装置内で発生した $\gamma$ 線も混入している。
- ② 治療にホウ素（B-10）薬剤を用いる。
- ③ 上記より、BNCT の線量評価には中性子と生体組織との反応によって生じる線量のほかに、中性子とホウ素との反応によって生じる線量（ホウ素線量）と、混入する $\gamma$ 線による線量、中性子と生体組織との反応によって生じる 2 次 $\gamma$ 線による線量を評価しなければならない。さらに、照射する中性子は高エネルギーから低エネルギーまでの広いエネルギー範囲の中性子であり、中性子エネルギーによって生体組織中の元素との反応と生物学的効果比（RBE: Relative biological effectiveness）が異なる。したがって、生体組織毎に元素構成比を設定して高エネルギー中性子（速中性子）と低エネルギー中性子（熱中性子）で生じる線量を区別して評価している。
- ④ 照射野内のホウ素は、がん細胞や正常組織毎、そして、患者毎に集積する割合や各組織に与える影響が異なる。したがってホウ素線量は、組織毎に区別して線量評価を行う。また、吸収線量から等価線量に変換するための係数（通常は生物学的効果比）も組織毎、臓器毎に異なる。
- ⑤ 多様な反応を生じる中性子と生体組織との反応を的確に解析し、各部位で生じる線量を評価する必要があるため、基本的に BNCT の線量評価にはモンテカルロ法が用いられる。
- ⑥ 通常の治療計画立案では、患者の CT、MRI などの医療画像データを基に線量分布を算出する。しかし、これら医療画像の各ピクセルの解像度は 0.5~1 mm 角のサブミリメートルレベルであるが、BNCT の線量は細胞毎のホウ素濃度と組織に依存するため、本来はマイクロメートルレベルでの解像度での線

量評価が必要である。しかし治療計画装置は医療画像データ（マクロレベル）での線量評価を実施するため、BNCT の線量評価に対応した評価機能が必要である。具体的には、同じスライス上であっても、腫瘍に対する線量分布と正常組織に対する線量分布などを切り替えて表示する、もしくは、並べて比較表示する、といった機能が求められる。

- ⑦ 通常の放射線外照射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。また、照射時間が30分～1時間程度と比較的長い。
- ⑧ 現時点ではBNCT用のガントリー装置は存在せず、水平ビーム、もしくは、垂直ビームによる固定ビームポートである。したがって患者をビームポートに合わせて照射体位を設定する。
- ⑨ 通常の放射線治療で用いられている“アイソ・センター”という概念が用いられていない。
- ⑩ 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、中性子の標的材の状態、加速器で発生加速する荷電粒子の電流値、など。これらの変化に起因して照射野に付与される線量率や生体内で発生する線量率分布が変化する可能性がある。
- ⑪ 上記に関連し、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。
- ⑫ 現在、BNCT用に薬事承認、商用化されている治療計画装置は存在しない。また、医用目的に商用化されているモンテカルロ輸送計算コードも存在しない。

#### 4. BNCT 用治療計画装置

これまでに国内外の原子炉ベース BNCT で用いられてきた BNCT 用 TPS と、加速器ベース BNCT 用に薬事承認申請も見据えた開発が公開されている TPS を下表に示す。

名称	開発機関	利用施設	モンテカルロコード /核データ	状況
NCTPlan	Massachusetts Institute of Technology (USA)	MITR (MIT) RA-6 (CNEA)	MCNP /ENDF/B	開発終了/入手不明 研究用ツール RA-6 で現在も使用
SERA	INEEL and Montana State University (USA)	KUR (京都大学) FiR1 (VTT) HFR (Petten)	オリジナル /オリジナル	開発終了/入手可 研究用ツール KUR で現在も使用
JCDS	日本原子力研究開発機構 (日本)	JRR-4 (原子力機構)	MCNP, PHITS /ENDF/B	開発終了/入手不明 研究用ツール 使用されていない
THORplan	清華大学 (台湾)	THOR (清華大学)	MCNP /ENDF/B	開発済 研究用ツール THOR で現在も使用
SACRA Planning	住友重機械工業 (日本)	—	PHITS / —	医療用機器として 開発中
Tsukuba Plan	筑波大学 (日本)	—	PHITS / JENDL	医療用機器として 開発中

上表に示すように、これまで国内外の研究機関で開発され、原子炉ベース BNCT で用いられてきた BNCT 用 TPS としては、NCTPlan、SERA、JCDS 及び THORplan の4つがある。これらはすべて実際の臨床研究に実用化された実績を有している。しかしいずれのシステムも研究用ツールとして開発され、各 BNCT 施設に無償で配布されている。これらの TPS は、制作工程において医療用機器としての品質管理はされておらず、いずれの TPS も薬事承認申請を行うことは不可能である。現在、加速器ベース BNCT 用治療装置による BNCT にも対応し、医療機器として薬事承認申請を行うことを前提に開発されているシステムは、住友重機械工業 (株) の Sacra Plan と筑波大学の Tsukuba Plan (開発コード名)がある。また、表1には

記載していないが、加速器ベース BNCT 用治療装置の開発を行っている (株) CICS、及び、米国 Neutron Therapeutic Inc. もそれぞれ自社治療装置向けに独自で BNCT 用 TPS の開発を行っているとの報告が行われている。

## 5. BNCT 用治療計画装置の薬事承認申請について

BNCT 用 TPS として開発されているシステムを放射線治療計画装置として承認を得るためには、以下に示す項目の非臨床試験を実施する必要があると考える。なお、BNCT 用治療装置が未だ承認されていないため、TPS を先行して承認を得ることはできない。したがって TPS を適用する治療装置の治験と並行して TPS の非臨床試験を実施する、もしくは、治療装置が承認された後に非臨床試験を実施して TPS の薬事承認申請を行う流れとなる。

### ① 性能に関する項目

- 輪郭作成機能
- 幾何学的パラメータ表示機能
- 線量分布計算機能／線量分布表示機能
- 線量計算アルゴリズムの評価
- 線量分布解析機能
- 照射線量パラメータ計算／設定機能
- 放射線治療パラメータ最適化機能
- 再計画機能

### ② 安全に関する項目

JIS Z 4715:2011 (IEC 62083:2000) 放射線治療計画システムの安全性について規定する規格

- 距離及び長さ寸法
- 放射線量
- 日付及び時刻の書式
- 許可されていない者の使用防止
- データの制限値
- 不正な変更からの保護
- データの転送の正確さ
- 座標系及び目盛
- データの一時保存及びアーカイブ

また、**治療計画装置**の設計開発においては、以下の省令、規格に準拠したプロセスも要求されると考えられる。

- ③ 厚生労働省令 169 号 (QMS 省令) : 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
- ④ リスクマネジメント  
JIS T 14971 に従ったリスクマネジメントの実施
- ⑤ JIS T 2304:2017 「医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス」への適用確認
- ⑥ DICOM (Digital imaging and communications in medicine) 規格

〈別添資料リスト〉

**NOTE: 本報告書において、下記別添資料は添付しない。**

別添1: JIRA 報告書「放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方について」

別添2: 厚生労働省「ソフトウェアの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」

別添3: 厚生労働省「ソフトウェアの医療機器への該当性に関する基本的な考え方」

公財 医療機器センター 第10回医療機器産業研究会 配布資料

別添4: 厚生労働省「医療機器プログラムの製造販売承認（認証）申請書及び添付資料の記載事例について」

参考資料1: 清水祐介. 医薬品医療機器法における医療機器プログラムの取り扱い. 医学物理, 36(3):132-136 (2016) .

参考資料2: 厚生労働省「医療機器プログラムの製造販売承認（認証）申請書及び添付資料の記載事例について」

参考資料3: JIS Z 4715:2011「医用電気機器—放射線治療計画システムの安全要求事項」

参考資料4: JIS T- 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」

参考資料5: JIS T 2304:2017「医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス」案

## TF1 調査報告書 ②

退出基準の設定要否を判断する基礎データ

## TF1 調査報告書

### － 加速器中性子源を用いた BNCT 照射に伴う放射化量の検討 －

○石川正純（北海道大学）  
熊田博明（主査：筑波大学）  
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

ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy; BNCT）では、腫瘍細胞にホウ素（ $^{10}\text{B}$ ）を取り込ませて中性子を照射し、中性子とホウ素の核反応を利用して腫瘍細胞のみを選択的に死滅させる放射線治療法である。BNCT では長時間にわたる中性子照射が必要となることから、患者の体内に含まれるあらゆる構成元素の放射化が予想される。放射化により懸念される事項として、患者本人の被ばく、医療従事者の被ばく、公衆被ばく等が考えられる。そこで、平成 30 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の一環として、加速器中性子源を用いた BNCT 照射で予想される患者の放射化に伴う被ばく線量について、粒子輸送モンテカルロ計算コードを用いた検討を行った。

#### 2. 方法

##### 2.1 中性子源

本検討では BNCT 治療用加速器中性子源として、京都大学複合原子力科学研究所の BNCT 用中性子照射装置 C-BENS の中性子エネルギースペクトルを用いた。C-BENS の中性子エネルギースペクトルは、公開されている文献<sup>[1]</sup>から数値を取得した（Fig. 1）。

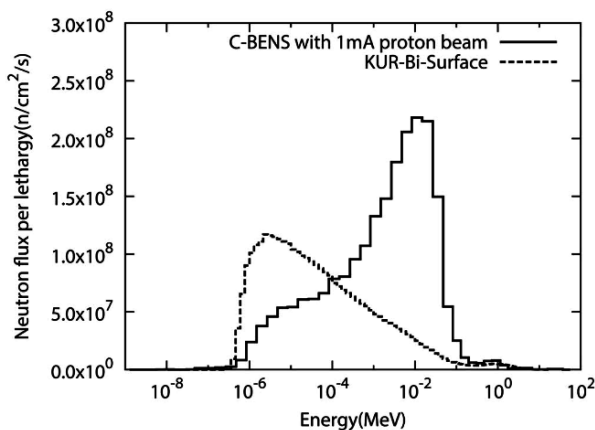


Fig. 1. C-BENS の中性子エネルギースペクトル

##### 2.2 体内構成元素

本検討では体内における詳細な構成元素の割合と密度が必要となることから、ICRU No. 44<sup>[2]</sup>より各組織の構成元素の割合および密度を取得した（Table 1）。また、頭頸部の照射においては、歯科補綴材料による放射化が懸念されることから、歯科医師の協力により、歯科材料に含まれる元素および想定される最大使用量を列挙した（Table 2）。また、血液中には  $^{23}\text{Na}$  および  $^{37}\text{Cl}$  が含まれることから、血液の密度を  $1\text{ g/cm}^3$ 、照射される血液量を  $100\text{ cm}^3$  と仮定した。また、骨には  $^{48}\text{Ca}$  が含まれることから、骨が照射される範囲を  $10\text{ cm}^3$  と仮定した。

Table 1. 体内構成元素の割合と密度

Symbol	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe	I	Density [g/cm <sup>3</sup> ]
Soft tissue	10.5	12.5	2.6	73.5	0.2		0.2	0.18	0.22	0.21	0.01	0.01	0.01	1.05
Adipose	11.4	59.8	0.7	27.8	0.1			0.1	0.1					0.95
Lung	10.3	10.5	3.1	74.9	0.2		0.2	0.3	0.3	0.2				0.26
Muscle	10.2	14.3	3.4	71.0	0.1		0.2	0.3	0.1	0.4				1.05
Skin	10	20.4	4.2	64.5	0.2		0.1	0.2	0.3	0.1				1.09
Cartilage	9.6	9.9	2.2	74.4	0.5		2.2	0.9	0.3					1.10
Bone	3.4	15.5	4.2	43.5	0.1	0.2	10.3	0.3			22.5			1.92
Red bone marrow	10.5	41.4	3.4	43.9			0.1	0.2	0.2	0.2		0.1		1.03
Yellow bone marrow	11.5	64.4	0.7	23.1	0.1			0.1	0.1					0.98

Table 2. 歯科材料に含まれる元素および想定される最大使用量

元素	存在量 又は含有量	使用量(g) (ワーストケー ス)	元素	存在量 又は含有量	使用量(g) (ワーストケー ス)
Na	細胞外 145mM 細胞内 12mM		Mo	4%以上*	
Cl	細胞外 116mM 細胞内 4mM		Cd	0.02%以下*	
Ca	骨 25%		Be	0.02%以下*	
P	骨 12%		Cu	7%以下*	6.9
V	3.5-4.5%*		Al	5.5-6.75%*	2.2
Ti	純Ti 製品有り*		Fe	0.3%以下*	
Au	65%以上*	42.2	Zr	ZrO <sub>2</sub> *	11.7
Ag	60%以上*	16.2	Y		0.4
Pt	12%以下*	2.3	Ba	X線造影用*	
Pd	20%以上*	6.3	Sr	X線造影用*	
Cr	25%以上*		La	X線造影用*	
Co	70%程度*		Zn	ZnO*	3.7
Ni	70%以上*		I	CHI <sub>3</sub> *	
In	25%以下*	4.7			

\*歯科材料

### 2.3 放射化量の評価

放射化量の推定には、粒子輸送モンテカルロ計算コードPHITS ver. 2.89<sup>[3]</sup>とDCHAIN-SP (ver. 2014)<sup>[4]</sup>を用いた。直径18 cm×20 cmの円柱に各元素が密度1 g/cm<sup>3</sup>となるように配置して、C-BENSからの中性子ビームを円柱の中心軸に沿って直径1 cmの平行ビームとして照射し、熱外中性子を1.0×10<sup>9</sup> n/cm<sup>2</sup>/s (熱外中性子割合 93.7%、0.5 eV~10 keV)で1時間照射した際の線量率変化をDCHAIN-SPで計算した。各構成元素および想定される最大量の歯科材料が照射された場合の患者から1 m離れた位置における線量率の変化を算出した。なお、本検討では患者による遮蔽は考慮していない。

### 3. 結果と考察

放射化によって生じた各元素による 1 m 離れた位置における元素 1 g あたりの線量率の変化を Fig 2 に示す。照射終了直後では、 $^{108}\text{Ag}$  による線量率が最も高いが、すみやかに減衰し 1 日以内に検出できないレベルまで減衰する。続いて  $^{198}\text{Au}$  および  $^{64}\text{Cu}$  の線量率が高いことが分かる。 $^{198}\text{Au}$  は半減期が約 2.7 日であり、10 日後でも約 7.7%の放射能が残留することから、患者が外出することによる公衆への被ばくが懸念される。今回の検討では 1 g の元素に対する熱外中性子  $1.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  を 1 時間照射した際の放射化による線量率を計算しているが、一般的な BNCT 照射では熱中性子フルエンスで  $1.6 \times 10^{12} \text{ n/cm}^2$  程度の照射が行われている。熱外中性子は体内で減速されて熱中性子に変化し、ピーク値として  $2.5 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  程度になるため、熱外中性子  $1.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  を 1 時間照射した際の予想熱中性子フルエンスは  $2.5 \times 10^9 \text{ [n/cm}^2/\text{s}] \times 3,600 \text{ [sec]} = 9.0 \times 10^{12} \text{ [n/cm}^2]$  となる。したがって、本検討で行われた計算値に対して  $1.6 \times 10^{12} \div 9 \times 10^{12} = 0.178$  倍の係数をかけることで現実的な値を算出することができる。金の使用量ワーストケースでは 42.2 g であることから、患者から 1 m の位置における線量率は 1 日後で 109 mSv/h、10 日後で 10.8 mSv/h となる。

次に、患者から 1 m の距離における照射終了後の冷却時間とその後 1 年間の積算線量の関係を Fig. 3 に示す。患者から 1 m の位置における線量率は 1 日後で 10.2 mSv、10 日後でも 1.01 mSv となり、公衆への被ばくを考慮すれば、患者が金歯を使用している場合には事前に抜歯するなど、放射化への対策が必要であると考えられる。また、患者本人にとっても、口腔内に多大な被ばくを生じることとなることから、事前の抜歯は必要不可欠であると考えられる。

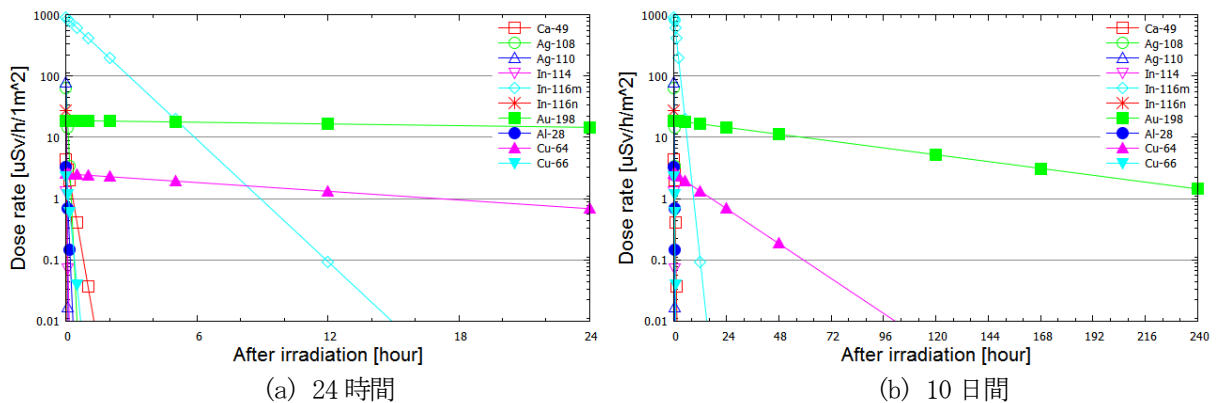


Fig. 2 患者から 1 m の距離における照射終了後の線量率変化

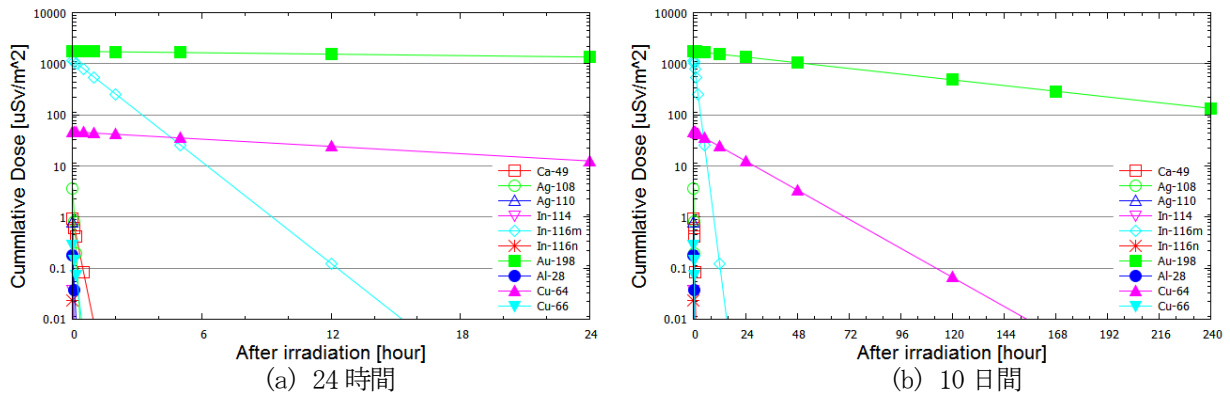


Fig. 3. 患者から 1 m の距離における照射終了後の冷却時間とその後積算線量の関係

### 4. 結論

加速器中性子源を用いた BNCT 照射による体内構成元素および歯科材料の放射化について検討した結

果、体内構成元素による公衆への被ばくは無視できる程度に小さかった。歯科材料の中でも金は特に放射化断面積が大きく、また半減期が約2.7日と長いことから、一般公衆に対する被ばく限度を超える恐れがある。さらに、患者本人にとっても多大な被ばくとなることから、患者が金歯を使用している場合には、事前に抜歯するなどの対策が必須である。

#### 参考文献

- [1] 田中 浩基「サイクロトン加速器 BNCT 照射システム(C-BENS)の開発と今後の展望」RADIOISOTOPES 64-1, pp. 29-36 (2015)
- [2] ICRU report 44 “Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurements”, International commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda Maryland USA (1989).
- [3] H. Iwase, K. Niita and T. Nakamura, “Development of General-Purpose Particle and Heavy Ion Transport Monte Carlo Code,” J. Nucl. Sci. Technol. 39 p.1142 (2002).
- [4] T. Kai et al. “DCHAIN-SP 2001: High energy particle induced radioactivity calculation code,” JAERI- Data/Code 2001-016, 82 (2001)

## 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 30 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 30 年 8 月 7 日

1. 開催日時 2018 年 7 月 13 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)、上菘義朋 (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:田中大祐、青柳ゆみ子、藤野綾太、宮坂知幸

総合機構:岡崎 譲、菅原明彦、大澤智子、水上良明、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)、近藤昌夫 (大阪大学)、蜂須賀暁子 (国立医薬品食品衛生研究所)、鎮西清行 (産業技術総合研究所)、三澤雅樹 (産業技術総合研究所)、仲山賢一 (日本医療研究開発機構)

審査 WG 事務局:齋島由二、野村祐介、森下裕貴

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: 平成 30 年度活動計画案の概要説明

資料 4: TF1 調査研究報告資料

資料 5: 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

資料 6: 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に関するコメント表

参考資料 1: 医学物理学会誌解説

参考資料 2: 厚労省\_医療機器プログラムの製造販売認証申請書及び添付資料の記載事例について

参考資料 3: JIS Z 4715\_2011 医用電気機器\_放射線治療計画システムの安全要求事項

参考資料 4: JIS T 14971\_2012 医療機器\_リスクマネジメントの医療機器への適用\_Web

参考資料 5: JIS T\_2304-2017\_医療機器ソフトウェアライフサイクルプロセス\_ドラフト

参考資料 6: JIRA\_プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について\_報告

- 参考資料 7：厚生省\_放射線治療に係るプログラムの医療機器への該当性に関する考え方  
参考資料 8：厚生省\_放射線治療に係るプログラムの医療機器への該当性に関する考え方\_配布資料  
参考資料 9：医療機器プログラムの製造販売認証申請書別添 4 抜粋  
参考資料 10：加速器システム承認基準  
参考資料 11：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

事務局、厚生労働省及び座長による挨拶後、事務局より新規メンバー（規制当局及びオブザーバ）が紹介された。配布資料の確認後、事務局より以下のように、本 WG の平成 30 年度活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。

#### (1) 活動計画

今年度は、平成 29 年度に作成した「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源に関する評価指標案」暫定版を完成させる。また、治療計画装置に関する調査研究を行うと共に、当該装置の評価指標案を作成する。今年度で本 WG の活動は終了し、評価指標案についてはパブリックコメント対応後、医療機器審査管理課長通知として発出される予定である。また、厚生労働省から英訳版の作成依頼があった場合は対応する。

#### (2) 第 1 回会議の討議ポイント

- ・ TF1 調査研究報告及び内容精査
- ・ 治療計画装置に関する評価指標案の取り扱い
- ・ 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の精査

### 5-2. 総合討論

#### (1) TF1：BNCT 分野の治療計画装置に関する評価指標の検討

熊田委員より、資料 4 に従って TF1 調査報告書の概要が説明された後、WG 全体で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。

#### 1) 治療計画装置が照射装置に組み込まれている場合の考え方について

- 照射装置と治療計画装置が一对であれば、治療計画装置が照射装置に組み込まれている場合とそうでない場合において、審査する項目は変わらない。様々な照射装置と併用する治療計画装置の場合は、考慮すべきことが増える。(PMDA)
- 今後、種々の照射装置への利用を目的とした治療計画装置が開発される可能性は想定しておく必要がある。(委員)

#### 2) 治療計画に外部の計算アルゴリズムを利用する場合の考え方について

- BNCT では治療計画装置の中に計算アルゴリズムが組み込まれているか、外部のアルゴリズムを利用するかにより、評価の考え方が大きく異なる。(委員)
- 外部の計算アルゴリズムを利用する場合、データ受け渡しの適切性検証は必要であると考えてい

る。一方、独立で開発が進む外部の計算アルゴリズムの性能検証までメーカーが責任を負うかは判断が難しく、論文等で計算精度が検証されているのであれば問題無いと考えている。PMDA の薬事承認審査においてはどのように捉えているのか。(委員)

⇒計算アルゴリズムを特定のバージョンで固定して製品に組み込む場合、その時点での性能が担保されていれば問題無い。バージョンが更新された際は、方策を別途考える必要がある。(PMDA)

- X線治療でも外部の計算結果を取り込む機能を有する製品があるが、同機能を活用することが認められるのか？(委員)

⇒メーカーが保証しない範囲、つまり薬事承認の範囲外であれば利用可能であるが、外部に計算を委ね、それをメーカーが保証することは、一般的には難しいように思う。(PMDA)

- 治療計画装置は、線量計算が組み込まれている製品と、外部の計算線量結果を取り込んで治療計画に利用する2種類のタイプがあると考えている。(委員)

⇒線量計算を含むものを評価対象とするべきでないか。(PMDA)

- QMS 認証を取得していない企業が提供する外部計算アルゴリズムを治療の重要な部分に適用する是非は気になる点である。(委員)

⇒審査では、メーカーが責任を負える範囲を確認するので、評価指標案にはその範囲内の事項を記載するべきと思われる。メーカーが保証しない外部機能を使う必要性がどの程度あるのかという点を含めて議論する必要がある。(PMDA)

- 既承認事例では、計算アルゴリズムは固定したバージョンを使用し、メーカーが責任を負っている。バージョンを更新するのであれば、一部変更申請等が必要という理解である。(委員)

⇒一部変更申請の要否は別として、変更の際には確認が必要である。(PMDA)

- 計算アルゴリズムには多様な機能が組み込まれている製品も有り、使い方次第で計算結果が変わり得るので、使用方法を指定する必要もあると思う。(委員)

- 外部計算アルゴリズムは高い信頼性を持つ製品でも、研究者が作成した改善の余地があるものであり、医療への利用は危険な印象がある。(委員)

⇒メーカーが自社で保証できない外部計算アルゴリズムを使用することが想定されるのであれば、当該アルゴリズムの利用は除外する指針を作った方が良いと思う。その点を組み込むのであれば、別の指針、もしくは包括的な指針を考える方が良いのではないか。(委員)

⇒外部ソフトウェアに関して、ライフサイクルマネジメントをどのように実施するかという点は、参考資料5の24ページに記載がある。最終的には、メーカーがリスクマネジメントを考慮した上で、ユーザーに情報を公開し、理解して使用する形となる。少なくともEU諸国に輸出する際には、IEC 62304、IEC 82304に従うので、上記の扱いとなる。(オブザーバ)

- 審査側としても計算アルゴリズムまでメーカーで作成する必要はないが、外部アルゴリズムを利用する場合は、性能等を保証する方法を含めて申請する必要があると考えている。保証できない場合は、利用に問題無いことを確認する方法を併せて考える必要があると思われる。(PMDA)

- メーカーが責任を持つ必要がある旨を記載すれば、計算アルゴリズムの所在によって評価項目を書き分ける必要は無い。(座長)

- 前述の通り、治療計画装置は2種類に分類されるが、外部計算アルゴリズムの利用が前提である場合、そもそも治療計画装置としての該当性について検討する必要があると思われる。(委員)

- 治療計画装置は、計算のみを実行させる装置、計算データを取り込んで計画を立てる装置及び両方できる装置の3種類あると思われる。どの装置に該当するとしても、メーカーは全体として治療計画を作成できることを証明し、責任を負わなければならない。従って、治療計画装置全体として押さえておくべき項目を評価指標案に記載する必要があると思われる。(事務局)

### 3) ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源と治療計画装置に関する評価指標案の作成形態について

- BNCT 用治療計画装置はどうあるべきかが議論されていれば、分ける必要はない。(PMDA)
- 将来、治療計画装置を単独で承認申請するメーカーが現れる可能性があるため、分けておいた方が使い勝手が良い可能性はある。(委員)
- 今後、状況次第で臨機応変に対応すれば良く、最初はシンプルな形として一つにまとめて良いのではないか。(オブザーバ)
- 行政文書としては、引用されることを考慮すると、一つの方が管理がしやすい。文書の一部を利用する、一部を改訂する等の対応は可能である。(厚生労働省)
- 治療計画装置のみを承認申請する際も、性能検証時に特定の照射装置の特性を入力する必要があるため、全体像を把握しながら進めるという点でも一つにまとめる意味がある。(オブザーバ)  
⇒ 討議の結果、ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子発生源と治療計画装置の評価指標案は一つにまとめることとなった。

### 4) 治療計画装置に係る臨床試験の要否について

- 通常、放射線治療計画装置で臨床評価が必要なほどの差分がある例は無い。ただし、BNCT では前例がないので、一旦評価しておくべきかもしれない。(PMDA)
- BNCT では、ホウ素分布のバラツキ等の問題もあるため、臨床試験が必要と思われる。(座長)
- 治療計画装置に起因する誤差よりも、ホウ素濃度分布等のバラツキの方が大きい場合、臨床の結果から、治療計画装置の性能に言及することは難しいと思われる。ファントム等による非臨床評価で良いのではないか。(委員)
- 治療計画装置の臨床試験をイメージできない。現実的に考えて、特定のシステムを適用した患者とその他の患者を比較することはないと共に、差異を見出すことも難しい。(委員)
- ホウ素濃度等のバラツキがあることを想定した上で、ある程度の範囲内に臨床結果が収束するか否かを確認する必要があると思われる。(座長)
- 治療計画装置は治療効果ではなく、物理線量を求める装置であるため、非臨床試験のみで良いのではないか。入力したホウ素濃度等のデータを反映して、正しい計算が実行されることを担保すれば良い。(委員)
- 治療計画装置の臨床試験を実施しない場合、それを補うために医薬品やホウ素濃度測定機器等の評価をもって、治療の安全性等を保証しなければならない。治療全体に対して、各機器等の使用目的等を考えながら進める必要がある。(PMDA)
- 評価指標案に治療計画装置の使用目的や守備範囲に関する項目を追加し、次回以降に内容を精査する。(事務局)

### 5) 線量測定誤差について

- BNCT は種々の要因により線量測定誤差が大きくなり易いため、X線治療等と比較して誤差の許容

範囲を緩和すべきである。(委員)

#### 6) 治療計画における元素情報の利用について

- 治療計画に元素情報が必要な点が BNCT の特徴である。臓器の標準的な元素組成情報を利用して計算しており、その変換過程に関する情報も記述した評価指標案を作成する必要がある。(委員)
- 利用する元素組成情報や組織を区別する CT 値の設定はユーザーの責任において決めることができる。(委員)
- 責任の所在の問題があるので、メーカー側が組み込んでおくのが良いか。(委員)
- 既存の CT からの変換例では、メーカー側が提示する範囲内で行っている。(委員)
- CT 値からの変換方法の選択は、ユーザー責任になると思われる。(委員)

#### 7) 室内散乱等による線量を治療計画時に考慮するか否かについて

- 現場では検討していないと思われるが、臨床上、必要性があれば評価機能が追加される可能性はある。(委員)
- 室内散乱等は施設の材質等によって異なるので考慮するのは難しい。(委員)
- 患者身体においても、照射部位を起点とした計算すべき範囲を提案する必要があるのか。(委員)
- 室内散乱等は治療計画装置の範囲ではないと考えられる。(委員)
- 物理データや治療に影響しないレベルであれば考慮する必要は無い。(委員)
- 使用目的に含まれる内容と思われるため、評価指標案に項目を新設するか否かについて、現時点で結論を出す必要は無い。(事務局)

#### 8) 治療計画時の患者体位について

- 治療時の体位と治療計画時の体位は合わせる必要があるか。(委員)
- 臨床的には極めて難しいと思われる。(委員)

#### 9) 治療計画装置における患者の残留放射能計算機能について

- 医療従事者の安全を確保するため、患者の残留放射能の計算機能は治療計画装置に組み込まれていた方が良い。(委員)
- 昨年度の議論において、医療従事者の被ばくについては線量計による管理で良いと結論付けられている。(委員)
- 被ばく量は患者毎に大きく変化しないイメージがあるため、照射部位によって統計的に退室基準を定めておけば良いのではないか。(委員)
- 評価指標案は、治療計画装置の有るべき姿について論じるものではない。メーカーが患者や建物の放射化計算機能等を設定するのであれば、それを達成できる根拠を提示させる項目を設ければ良い。(事務局)
- 患者の残留放射能の計算機能は別のソフトウェアでも良く、治療計画装置に付帯させる必要は無い。(委員)
- 退室基準については昨年度からの持越し事項になっているため、総合討論の別課題である資料5 (評価指標案暫定版) の精査において再度議論したい。(事務局)

<次回までの進め方>

- 資料4「TF1 調査研究報告資料」5項の過不足等を中心に、TF1 委員と事務局で項目案を精査し、治療計画装置を含めた評価指標案のたたき台を次回会議において提示する。

(2) 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の精査

評価指標案暫定版（資料5）に寄せられたコメント（資料6）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1：核融合反応を利用した中性子発生装置に関する情報提供があった。（日本加速器学会）
  - ⇒核融合型加速器の情報は審査WGでも把握しているが、現状ではBNCTに利用できる強度に達していない。（委員）
  - ⇒現時点の評価指標案で核融合型加速器も網羅できていることから、評価指標案は原案どおりとすることにした。
- コメント2：評価指標案を実運用する立場での検討が不十分である。（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒専門家の視点から、実運用上困難な項目は本評価指標案に記載されていないと判断されたため、原案どおりとすることにした。
- コメント3：「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（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒指摘内容はTF2報告書に記載されているため、評価指標案は原案どおりとすることにした。
- コメント4：「Boron Neutron Capture Therapy」のように各単語の一文字目を大文字表記すべきである。（日本医学物理学会）
  - ⇒討議の結果、「(boron neutron capture therapy, BNCT)」を「BNCT: boron neutron capture therapy」へ修正した。
- コメント5：「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。」の文章は逃げに感じるため、削除した方が良い（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒評価指標の定型文のため、削除の必要は無い。（事務局）
  - ⇒評価指標に記載されていないことも想定し得るため、記載しておくべきである。（厚生労働省）
  - ⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント6：現実的に、申請者は評価指標案に拘束力を感じるため、「承認申請内容に対して拘束力を持つものではない」の文章は削除すべきである。（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒評価指標の定型文であると共に、あくまでも審査の道しるべである。（事務局）
  - ⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント7：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、学会等のサポートが受けられるのか等の視点が欠けている。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。（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒基本的にはメーカーが各社の責任の下に申請する。また、医療機器として承認を与える以上、行政の判断は入る。（事務局）
  - ⇒討議の結果、本評価指標案が治療全体の評価と捉えられている可能性があるため、実治療の際には学会等が定めた適正使用ガイドライン等に従い進める旨を回答することと

した。

- コメント 8：修正済原稿を承認。
- コメント 9：修正済原稿を承認。
- コメント 10：4/(1)/2)/②/(ウ) 項「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（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒キャスター付き医療機器等の場合には本要件が入るが、BNCT 装置に該当するものが存在するか次第である。記載しておいて差支えのある内容ではない。（オブザーバ）
  - ⇒転倒防止対策を必要とするものが、BNCT 装置に含まれるイメージがある。（委員）
  - ⇒転倒防止は機械条件ではなく、設置条件である。（事務局）
  - ⇒議論の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント 11：4/(1)/2)/④項「騒音・振動」について、患者関係に限定できないか（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒規格には、患者と操作者の両方に対して配慮する旨の記載がある。（オブザーバ）
  - ⇒議論の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント 12：4/(1)/2)/⑧項の「適切性」は不要ではないか（日本中性子捕捉療法学会）
  - ⇒討議の結果、他項目との統一性も考慮し、「使用者向け操作マニュアル等の文書化の適切性」を「使用者向け操作マニュアル等の文書化とその内容」へ修正した。
- コメント 13：4/(1)/2)/⑩項「退出基準（医療従事者への注意喚起程度）」を、臨床試験の箇所へ挿入するか否か
  - ⇒一般的には、事前に研究班や学会等で作成した退出基準案に基づいて治験を実施し、承認時には厚労省から通知として発出している。（オブザーバ）
  - ⇒終了時刻となったため、次回会議に持ち越しとした。

### 5-3. その他（事務連絡）

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回会議では退室基準の部分から議論を開始すると共に、TF1、TF2 及び事務局で作成する治療計画装置に関する評価項目を追記した評価指標案たたき台の内容について討議する。

- ・第2回会議（8/21）、第3回会議（9/28）、第4回会議（11/8）、予備日（12/18, 1/28）  
時間：午後 2-5 時 場所：オフィス東京 T3 会議室（第4回のみ L2 会議室\*）  
(\*会議終了後、予約変更しましたので全て T3 会議室となりました。)

また、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

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 30 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 30 年 9 月 10 日

1. 開催日時 2018 年 8 月 21 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)、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:田中大祐、藤野綾太

総合機構: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)、蜂須賀暁子 (国立医薬品食品衛生研究所)、仲山賢一 (日本医療研究開発機構)、浅沼直樹 (日本医療研究開発機構)

審査 WG 事務局:齋島由二、野村祐介、森下裕貴

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 調査研究報告資料 (再配布)

資料 5: TF1 会議議事概要

資料 6: ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案

資料 7: 平成 29 年度評価指標案暫定版に関するコメント表

資料 8: 平成 29 年度第 4 回会議議事概要/退出基準抜粋

資料 9: 中性子による放射化核種リスト

参考資料 1: 医学物理学会誌解説

参考資料 2: 厚生労働省\_医療機器プログラムの製造販売認証申請書及び添付資料の記載事例について

参考資料 3: JIS Z 4715\_2011 医用電気機器\_放射線治療計画システムの安全要求事項

参考資料 4: JIS T 14971\_2012 医療機器\_リスクマネジメントの医療機器への適用\_Web

参考資料 5: JIS\_T\_2304-2017\_医療機器ソフトウェアライフサイクルプロセス\_ドラフト

参考資料6：JIRA\_プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について\_報告

参考資料7：厚労省\_放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方

参考資料8：厚労省\_放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方\_配布資料

参考資料9：医療機器プログラムの製造販売認証申請書別添4 抜粋

参考資料10：加速器システム承認基準

参考資料11：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1回会議議事概要案(資料3)は第2回会議終了時をもって承認することとした。

### 5-2. 総合討論

#### (1) 治療計画装置に係る評価項目

事務局、熊田委員及び石川委員より、治療計画装置に関する評価項目を追記した評価指標案(資料6)の概要が説明された後、WG全体で内容を精査した。主な討議内容は以下のとおりである。

#### 1) 評価指標案の追記修正について

- 治療計画装置に関する評価項目の追加に伴い、評価指標案全体に細かな修正及び追記がされている。特に4/(2)/3)項「治療計画装置の安全性及び性能評価に関する項目」の枕詞にTF1調査報告書に記載されている従来の放射線治療とBNCTの異なる点の概要を組み込んでいる。(事務局)
- 4/(2)/3)/②)項「性能に関する項目」、並びに4/(2)/3)/③)項「安全に関する項目」に関してはX線治療用の治療計画装置の項目を引用しているが、BNCTにおいては装置の健全性に関する評価が必要であるとの意見から4/(2)/3)/④)項「健全性に関する評価」を追記した。(委員)

#### 2) 新規評価項目となる健全性の記載について

- BNCT特有と判断されるのであれば、健全性の評価項目を設けても良いが、X線治療用の治療計画装置においては同項目が存在しないことから、項目建てが必要となった背景についても記載しておくべきである。(PMDA)
- 4/(2)/3)/④)/(ア)項「各種情報入出力への対応」の内容は、BNCT特有ではない。4/(2)/3)/④)/(イ)項「治療計画機能」の外部プログラムへの線量分布計算委託に関する部分はBNCT特有であるため、詳しく記載しておくべきである。(委員)
- 4/(2)/3)/④)/(イ)項については、安全性ではなく、性能に関する評価項目に組み込める可能性がある。(委員)
- 治療計画装置によって座標の取り扱いが異なる点は健全性の項目に記載しておくべきである。その他の内容は安全性、もしくは性能に関する評価項目に組み込める。(委員)
- 4/(2)/3)/④)/(イ)項「起動時にベンチマークテストを実施する」の作業内容を簡易な記述に変更した方が良い。(委員)
- 安全性に関する評価項目のうち、健全性に関する評価項目に記載した方が良い項目もあるため、各項目を安全性と健全性のどちらに記載するか整理すれば良い。(委員)

- X線治療用治療計画装置で安全性に分類されている項目を健全性に分類すると、X線治療の場合と整合性が取れなくなるため、X線治療用装置の内容を踏まえつつ、BNCT特有の内容を追記していく方が良い。(委員)

⇒第3回会議の2週間前を目処に、今回の議論を反映させた評価指標案修正版の作成をTF1委員に依頼した。修正版が完成次第、各委員に回付し、第3回会議までに意見を募集することとなった。

### 3) 評価指標案の標題について

- 治療計画装置に係る評価項目の追記に伴い、標題の「中性子発生源」を「照射装置システム」へ修正した。(事務局)

- 修正案で問題ない。(PMDA)

⇒評価指標案標題は原案どおりとすることにした。

### (2) 評価指標案の精査

平成29年度に作成した評価指標案暫定版(資料6)に寄せられたコメント(資料7)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13:4/(1)/2)/⑩項「退出基準(医療従事者への注意喚起程度)」を、臨床試験の箇所へ挿入するか否か

⇒「患者から1m離れた地点で $30\mu\text{Sv/h}$ 以下であれば退出して良い」とするヨウ素131の基準を採用できないか。(委員)

⇒歯科材料等の金属インプラントが存在しない患者であれば、 $30\mu\text{Sv/h}$ は十分に下回ると考えられる。(委員)

⇒核種によって半減期等も異なるため、ヨウ素131の基準に合わせることは合理的ではない。まずは標的となる核種を想定して線量計算を実施し、その結果に基づいて退出基準の設定要否を議論すべきである。ただし、ヨウ素131より安全な核種のみが想定される場合には、その旨を記載し、 $30\mu\text{Sv/h}$ を基準値とすることも実用的であるとは考えられる。(オブザーバ)

⇒線量計算に必要な患者のインプラントの組成情報を把握することは現実的には不可能である。(委員)

⇒まずはワーストケースを想定して計算をすればよい。ワーストケースを把握することは、医療従事者の被ばく対応にも重要である。(オブザーバ)

⇒ワーストケースの計算結果を取得した上で、BNCT実施後の実測値が十分に低いという既存の情報から、退出基準は特に定めないという方針をとることはできないか。(座長)

⇒公開されている施術後実測値の情報は存在しない。(オブザーバ)

⇒施術後実測値情報が利用できない場合は、患者放射化並びに退出基準の評価指針等が評価指標案に記載されていると良い。一方、退出基準については学会が検討する等、企業に根拠を求めない形にすることにより、薬事申請は容易となる。(PMDA)

⇒学会でガイドラインを作成する方が現実的である。(委員)

⇒評価指標案の段階では、ユーザーから患者の放射化に関する問い合わせがあった際に、企業が回答できるような指針を提供すれば良いのではないか。(委員)

⇒まずは放射化量を試算しなければ、評価指標案に記載すべきか否か議論できない。また、半

- 減期の長い材質から成るインプラントを有する患者に対しては、禁忌扱い、もしくはインプラントを除去して治療することになると考えられる。(委員)
- ⇒退出基準に関して、企業とユーザーのどちらかが保証できる状況になっていなければならない。(PMDA)
- ⇒評価指標案では、「退出基準の設定要否について検討すること」等、最低限の記載に留め、日本中性子捕捉療法学会が作成を進めているガイドラインに委ねる選択肢もある。(事務局)
- ⇒退出基準のみとしてではなく、放射化した患者の治療後の生活を含めたリスク管理手法全体として企業が考える必要があることを評価指標案に記載すべきではないか。全体としてリスク管理ができるのであれば「退出基準」は無くても良いのかもしれない。(厚労省)
- ⇒患者の放射線治療後の生活における留意点等は、ユーザーである医師が指導している現状であり、企業に責任を持たせることに違和感がある。(座長)
- ⇒評価指標案中に退出基準に関して記載する場合は、臨床試験の項目ではなく、別添「リスクマネジメントの考え方」に項目を設けた方が良い。(オブザーバ)
- ⇒議論の結果、退出基準に関する記載は「リスクマネジメントの考え方」へ挿入することとした。また、石川委員に歯科材料等の放射化に関する試算を依頼した。退出基準の設定要否については、石川委員の試算結果に基づき、第3回会議において再度議論することとなった。
- コメント 14 : 4/(1)/3)項「最終製品と試験計画装置との同等性」の「同等性」を「整合性」に変えてはどうか。(TF1 委員)
- ⇒薬事においては同等性という表現を使用する。整合性は完全一致の印象を受ける。(PMDA)
- ⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント 15 : 4/(1)/3)項の「試験計画装置」という用語は一般的ではない。(日本中性子捕捉療法学会)
- ⇒「試験治療装置」はどうか。(オブザーバ)
- ⇒動物実験に使用する場合を考えると、治療という用語に違和感がある。(事務局)
- ⇒「試験装置」はどうか。(委員)
- ⇒「計画」が入っていると開発時の装置等がイメージされるため、「試験装置」が良いと思われる。(厚労省)
- ⇒討議の結果、「試験計画装置」を「試験装置」に変更することとした。
- コメント 16 : 修正済原稿を承認。
- コメント 17 : 放射化によりβ線を発生する材料があるため、4/(2)/1)/⑦項の「残留γ線」は「残留放射線」とした方が良い。(日本中性子捕捉療法学会)
- ⇒討議の結果、「残留γ線」を「残留放射線」に変更することとした。
- コメント 18 : 液体リチウムによる標的材を考慮すると、4/(2)/2)/③/(ウ)項の「冷却水が漏えい」は「冷却システムが漏えい」とした方が良い。(BNCT 開発 WG)
- ⇒ターゲットである液体リチウムが漏えいする可能性もあるという指摘と考えられるが、その場合、冷却システムには該当しない。(委員)
- ⇒液体リチウムを使用する場合は、必要なリスクマネジメントを別途実施することを記載すれば良い。(委員)
- ⇒討議の結果、4/(2)/2)/③/(エ)項として、液体状の標的材を用いる場合の安全性対策に関する記述を追記することとした。
- コメント 19 : 患者の位置変動に関する記述は、4/(2)/2)/⑥項と分けて記載した方が良い。また、項

目名としては「患者の位置決め精度」の方が良い。(BNCT 開発 WG)

⇒「治療上、患者位置を変動させる場合」から始まる文章が何を想定しているか不明瞭である。

(座長)

⇒長時間照射中の軽度な患者の位置変動を許容する場合等について言及している文章である。

(委員)

⇒「治療上、患者の位置変動を許容する場合」と修正すれば良い。(委員)

⇒治療計画を立てる際、患者位置を変動させることはないため、本文章は削除して差支えない。

(委員)

⇒将来、患者を固定しないシステムの提案が想定されるのであれば、記載しておいた方が良い。

(委員)

⇒その場合、照射時間ではなく固定の問題であるため、事務局修正案である 4/(2)/2)/⑦項への挿入ではなく、別項目として独立させるべきである。(委員)

⇒患者位置変動のモニタリングは照射技術に該当し、装置の要件に該当しないと考えられるため、記載しなくて良いのではないかと。(委員)

⇒カウチが治療装置の一部となることも想定される。(委員)

⇒4/(3)/2)/①項に記載されている「照射中の体位の偏移」に該当する可能性もある。(委員)

⇒意図的に位置変動させることもあるため、項目名は原案どおり「患者の位置変動」で良いのではないかと。(委員)

⇒患者が照射中に動いてしまうことを想定しているため、「患者の位置変動対策」が良いのではないかと。(委員)

⇒位置決め精度に関する記述と、患者を意図的に移動させる場合の記述を分けた方が良い。(委員)

⇒討議の結果、患者の位置変動に関する記載は 4/(2)/2)/⑦項から独立させる方向とし、熊田委員に修文を依頼した。第 3 回会議では、修正案に基づき、記載の要否を検討すると共に、文章を精査することとした。

➤ コメント 20 : 4/(2)/2)/⑥項の標的材に関する記述は、4/(2)/2)/③項に移動した方が良い。(BNCT 開発 WG)

⇒4/(2)/2)/⑥項は、中性子を直接モニタリングしない場合の記述である。4/(2)/2)/③項の内容から読み取れない可能性があるため、別途記載している。(委員)

⇒4/(2)/2)/③項にまとめると、分かり難くなる。(座長)

⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。

➤ コメント 21 : 4/(2)/2)/⑦項中の薬剤に関する生体内の線量分布についての記述は、別の箇所へ移動した方が良い。(BNCT 開発 WG)

⇒照射時間はホウ素濃度に依存する。ホウ素濃度に応じて照射時間を変更する必要があるため、当該項目において薬剤にも言及している。(委員)

⇒「装置がホウ素濃度の測定方法も担保する必要がある」と誤解している可能性がある。(委員)

⇒照射中のホウ素濃度は不明であるため、「ホウ素濃度等の評価条件を添えて性能を示すこと」が、困難に思えるのではないかと。(委員)

⇒ホウ素濃度の測定方法の妥当性を求めている記述ではないが、表現を変えた方が良い。(委員)

⇒討議の結果、熊田委員に修文を依頼した。第3回会議では、修正案に基づき、文章を精査することとした。

### 5-3. その他（事務連絡）

第3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。第3回会議では、評価指標案の内容について討議する。

・第3回会議（9/28）、第4回会議（11/8）、予備日（12/18, 1/28）

時間：午後2-5時 場所：オフィス東京 T3 会議室

また、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と共に、第16回医療機器フォーラムの開催が周知され、広報活動への協力が要請された。

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 30 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 30 年 10 月 26 日

1. 開催日時 2018 年 9 月 28 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 : 田中大祐、青柳ゆみ子、藤野綾太

総合機構 : 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)、近藤昌夫 (大阪大学)、三澤雅樹 (産業技術総合研究所)

審査 WG 事務局 : 齋島由二、野村祐介、森下裕貴

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 : ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案

資料 5 : 治療計画装置に係る評価項目の追記/変更箇所に関するコメント表

資料 6 : 平成 29 年度評価指標案暫定版に関するコメント表

資料 7-1 : 調査研究「退出基準の設定要否を判断する基礎データ」

資料 7-2 : 調査研究「DCHIN-SP による誘導放射能及び線量率の計算と実測値との比較」

資料 8-1 : 中性子線放射化核種/歯科材料最大使用量リスト

資料 8-2 : 歯科材試算データ

資料 8-3 : 歯冠修復物の体積

資料 8-4 : 金属材料の種類の種類と金属量

資料 8-5 : セラミック材料の種類と金属量

参考資料 1 : 医学物理学会誌解説

参考資料 2 : 厚労省\_医療機器プログラムの製造販売認証申請書及び添付資料の記載事例について

- 参考資料 3 : JIS Z 4715\_2011 医用電気機器\_放射線治療計画システムの安全要求事項  
参考資料 4 : JIS T 14971\_2012 医療機器\_リスクマネジメントの医療機器への適用\_Web  
参考資料 5 : JIS\_T\_2304-2017\_医療機器ソフトウェアライフサイクルプロセス\_ドラフト  
参考資料 6 : JIRA\_プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について\_報告  
参考資料 7 : 厚労省\_放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方  
参考資料 8 : 厚労省\_放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方\_配布資料  
参考資料 9 : 医療機器プログラムの製造販売認証申請書別添 4 抜粋  
参考資料 10 : 加速器システム承認基準  
参考資料 11 : 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 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することとした。

### 5-2. 総合討論

#### (1) 治療計画装置に係る評価項目

熊田委員より、BNCT 用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案(資料 4) の更新箇所について説明された後、WG 全体で内容を精査した。主な討議内容は以下のとおりである。

#### 1) 評価指標案の追記修正について

- 液体の標的材を使用する際の安全対策に関する記述を、4/(2)/2)/③/(エ) 項として追記した。
- 4/(2)/2)/⑦項については、ホウ素濃度の測定ではなく、線量計算に用いたホウ素濃度値、RBE 値及び CBE 値等の報告に係る要求事項であることを明確化した。
- 治療中の患者の位置変動に関する評価項目は、4/(2)/2)/⑧項として独立させた。また、能動的ではなく、やむを得ない位置変動を許容する場合を想定していることを明確化した。
- 4/(2)/3)/③項については、「安全性に関する評価」と「健全性に関する評価」に分割していた項目を「安全性、健全性に関する評価」として統合すると共に、BNCT 特有の評価項目を明確化した。

#### 2) 評価指標案の精査①

第 2 回会議の討議結果を反映させた評価指標案修正版に対するコメント(資料 5) を中心として、治療計画装置の追記に伴う変更箇所の内容を WG 全体で精査した。主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- 4/(2)/2)/⑦項の「RBE」及び「CBE」については、日本語並びに省略前の英語を併記した方が良い。(委員)
  - ⇒ 討議の結果、「RBE」を「生物学的効果比 (RBE: Relative biological effectiveness)」へ、「CBE」を「ホウ素化合物生物学的効果比 (CBE: Compound biological effectiveness)」へ修正した。
- 4/(2)/3) 項、160 行目の「生物学的効果比」は「RBE」とすべきである。(委員)
  - ⇒ 討議の結果、「生物学的効果比」を「RBE」へ修正した。

- 4/(2)/3/②/(ウ)項の「ホウ素 10」は「 $^{10}\text{B}$ 」とすべきである。(委員)
  - ⇒討議の結果、「ホウ素 10」を「 $^{10}\text{B}$ 」へ修正した。
- 4/(2)/3/②/(ウ)項に挙げられている生体組織を構成する元素に、存在量の多い酸素と炭素は追記不要か。吸収線量計算に含める必要がないため、意図的に省略してるのであれば原案のままで良い。(委員)
  - ⇒意図的に記載していないため、原案どおりとすることにした。
- 4/(2)/3/②/(ウ)項の「 $\gamma$ 線量」は「 $\gamma$ 吸収線量」を意味する。4/(2)/3/②/(オ)項の「 $\gamma$ 線量」は「各吸収線量」に含まれるため、記載不要である。(委員)
  - ⇒討議の結果、4/(2)/3/②(オ)項の「 $\gamma$ 線量」を削除した。
- 放射線量については、4/(2)/3/②/(エ)項に記載しているため、4/(2)/3/③/(イ)項は不要ではないか。(委員)
  - ⇒4/(2)/3/②/(エ)項は計算精度自体の評価について言及している。一方、4/(2)/3/③/(イ)項では、臨床で要求される精度の充足性確認を求めている。(委員)
  - ⇒その違いは原文から読み取れないため、4/(2)/3/③/(イ)項を修正した方が良い。(PMDA)
  - ⇒参考資料3の放射線治療計画システム「安全に取り扱うための一般要求事項」における「放射線量」項では、使用単位系の指示等が記載されており、精度等に関する要求は含まれていない。(委員)
  - ⇒精度は健全性に該当する項目であるが、「安全性、健全性に関する評価」として統合したことにより、誤解を招く記述になっている。健全性に該当する項目は、別に列記した方が良い。(委員)
  - ⇒健全性に該当する項目をまとめる場合、4/(2)/3/③/(キ)項は、細部への言及になるため、削除した方が良い。(委員)
  - ⇒討議の結果、以下のとおりに修正した。
    - ・ 4/(2)/3/③項は「安全性に関する評価」とした。
    - ・ 4/(2)/3/③/(ア)～(ケ)項は、項目名のみ記載とした。
    - ・ 4/(2)/3/③/(コ)項を「健全性」とし、健全性に関する記述を列記した。
    - ・ 「計算された線量値が、仕様で示された精度の範囲内であること」の記述を「計算された線量値が、臨床で許容できる精度の範囲内であることを確認すること」へ暫定的に変更した。本文案については、第4回会議までにコメントを募集することとした。
- 4/(2)/3/③/(コ)項の「計算精度を確認すること」と「バージョンを確認すること」の記載は、それぞれ、「計算精度は設計規格値の範囲内であることを保証すること」、「バージョンを確定すること」等、より明瞭な要求文章とすべきである。(委員)
  - ⇒4/(2)/3/③/(コ)項では、外部ソフトウェアとの正常な通信動作の確認を要求している。(委員)
  - ⇒使用する外部ソフトウェアを選択できる場合を想定していると理解し、コメントしていた。(委員)
  - ⇒4/(2)/3/③/(コ)項では、外部ソフトウェアのバージョン等の変更を検知できることも要求しているため、起動毎に検証試験計算を実行することが有用である。(委員)
  - ⇒4/(2)/3/③/(コ)項に具体的な方法を記載しているが、健全性の保証方法はメーカーが決めれば良い。記載してある方法が必須であるように受け取られるため、例示は削除した方が良い。(委員)

- ⇒具体的な計算結果による確認が最も正確であるため、例示しておいた方が良い。(委員)
- ⇒「計算精度を確認すること」の記述は、「再現性を確認すること」とした方が、意図する内容と合致する。(委員)
- ⇒討議の結果、「計算精度を確認すること」を「再現性を確認すること」に修正した。
- 4/(2)/2)/⑦項の「照射時間」が想定している内容が不明瞭である。連続運転可能時間のことを指しているのか。(座長)
  - ⇒該当文章は、「特定の腫瘍に対して想定される治療時間を示すこと」を意図している。(委員)
  - ⇒そのような意図に読み取れない。(座長)
  - ⇒「照射時間」を「標準照射時間」又は「線量率」に変更してはどうか。(委員)
  - ⇒時間表記の方が審査側が理解し易いため、「線量率」ではない方が良い。(委員)
  - ⇒審査側としては、「照射時間等」の記載で意図が理解できる。(PMDA)
  - ⇒照射野サイズや治療可能深さを示すことを要求している項目に治療可能範囲、深さ、中性子フルエンス、混入γ線量率及び照射時間が並列表記されているため、文章が理解し難いのではないか。(委員)
  - ⇒それらは並列表記されるべきである。4/(2)/2)/⑦項の項目名は修正の余地がある。(委員)
  - ⇒連続運転可能時間についても、どこかに記載しておいた方が良い。(委員)
  - ⇒連続運転可能時間については、4/(2)/2)/①項への記載が妥当である。(委員)
  - ⇒討議の結果、4/(2)/2)/①項の項目名を「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」から「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、連続可能時間」へ修正した。4/(2)/2)/⑦項の第一センテンスについては、第4回会議までにコメントを募集することとした。
- 正式名称が記載されていない英名略語が散見されるため、修正が必要である。(座長)
  - ⇒第4回会議までに、事務局にて修正することとした。
- 4/(2)/3)序文の「基本的に1回の長時間照射で治療を終える」という記載は、将来的な応用を制約しないか。(座長)
  - ⇒「基本的に」とあるので、限定はしていない。(委員)
  - ⇒現在、主流である手法を伝える意義はある。(委員)
  - ⇒本記載は削除しても差支えないのではないか。(委員)
  - ⇒安全性に関する注意喚起のために、基本1回と明記しておく意味はある。(委員)
  - ⇒BNCT以外の放射線治療においても、1時間程度照射する事例もあることから、「長時間照射」の記載はなくても良いのではないか。(委員)
  - ⇒「1時間程度の照射」等、具体的に記載すれば良いのではないか。(委員)
  - ⇒将来、装置に多様性が生まれることを考慮した場合、具体的な照射時間は記載すべきではない。(委員)
  - ⇒討議の結果、「基本的に1回の長時間照射」を「基本的に1回の照射」へ修正した。

## (2) 退出基準の設定要否

石川委員より、資料7-1及び8-1に基づき、退出基準の設定要否を判断する基礎データが報告された後、田中委員から、資料7-2に基づき、当該データの妥当性について説明された。両委員の報告事項をWG全体で精査した。主な討議内容は以下のとおりである。

### 1) 退出基準の設定要否を判断する基礎データ

- 想定される最大量の歯科材料を使用している患者が BNCT を受けた際の放射化量を PHITS により計算した。計算にあたっては、京都大学原子炉実験所加速器のスペクトルを使用し、 $1 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$  の熱外中性子フラックスで 1 時間照射したと仮定した。その結果、自己遮蔽等を加味しない過大評価であるが、患者が金補填材を使用している場合、患者から 1 メートル離れた地点での 1 年間の積算線量が被ばく線量限界（介助者：5 mSv、非介助者：1 mSv）を越える可能性があるため、何らかの対策を講じる必要があると考えられる。その他の歯科材料に使用されている元素については、早期に減衰するため、退出基準の設定等は不要と考えられる。（石川委員）
- 実際に京都大学原子炉実験所において金箔に対して 1 時間の照射を行った後、1 cm 離れた地点での  $\beta$  線、 $\gamma$  線の線量率を測定した。PHITS による計算値も算出し、実測値と比較した結果、20%程度の誤差であった。測定誤差等を考慮すると、計算値の妥当性は高いと考えられる。（田中委員）

### 2) 公衆及び患者の被ばくへの対応について

- 金補填剤を使用している患者は治療禁忌とする、もしくは抜歯する等の対応が良いのではないか。（座長）
- 公衆への被ばく量については過大評価している可能性もあるが、少なくとも患者にとっては大きな被ばくとなるため、抜歯した方が良い。（委員）
- 金は線量分布に影響を与えるため、照射野に含まれる場合は除去した方が良い。（委員）
- 今回算出した被ばく量は、照射線量に関しても過大評価と考えられるため、金以外の元素については特別な対応が不要と考えられる。（委員）
- 日本中性子捕捉療法学会では、退出基準を設定せず、照射野に金が含まれる場合は除去する等の対応を求める予定である。（委員）
- 退出基準に関する記述は暫定的に別添/⑥項に移動しているが、退出基準を設ける必要がなければ、削除すべきか。（事務局）
- 他の放射線治療と同様、退出基準を考慮する必要はあるため、記述は残しておくべきである。（委員）
- 資料 7-1 によると、治療後短期間で考えた場合、In-116 由来の被ばく量も多いように思われるが、考慮する必要はないか。（オブザーバ）
- 公衆への被ばくに関して、退出基準の設定を要するレベルではない。治療直後の医療従事者の被ばくについては、治療施設に対する注意喚起等で対応できる。（委員）

⇒ 討議の結果、退出基準に関する記載については、別添/⑥項に移動済みであった事務局対応案を承認した。

### (3) 評価指標案の精査②

平成 29 年度に作成した評価指標案暫定版に寄せられたコメント（資料 6）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 13、19、21：対応済み
- コメント 22：4/(2)/2 項内の位置変動の記述については、小項目として独立させるべきである。また、呼吸性移動や照射中の腫瘍変形について論じる必要があるのではないか。（PMDA）
  - ⇒ 患者の位置変動に係る項目の独立は対応済み（4/(2)/2)⑧項）である。（事務局）
  - ⇒ 現状、陽子線・粒子線治療においては、呼吸性移動が考慮されている。（PMDA）

⇒BNCT 分野においては、現状の技術的な問題として対応できていないため、記述は難しい。(座長)

⇒呼吸性移動があっても必要な線量を満たすように照射野を調整している。(委員)

⇒複数回治療する際、その都度、腫瘍の形状に基づいて治療計画を立てることは必須である。(座長)

⇒CT 画像を取得した体位と治療体位が異なる場合にも臓器位置は変動する。また、異なる治療計画で複数回照射する際、合計線量の設定方法についても問題があり、記述していなかった。(委員)

⇒今後、技術的な問題の改善に伴い対応できる可能性があれば、記述しておいた方がよい。(PMDA)

⇒討議の結果、「患者の位置変動」を「患者及び病巣の位置変動」に変更することとした。

➤ コメント 23、24、25、26：対応済み

➤ コメント 27：4/(1)/3 項について、実機を用いた非臨床及び臨床試験が実施不能な場合は代替装置を用いることも可能であることを評価指標案に明示すると共に、別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記載した方がよい。(厚労省)

⇒原案よりも詳述することは難しい。同等性評価の方法は各メーカーに任せる方がよい。(事務局)

⇒BNCT 用加速器型中性子照射装置システムのみでなく、全ての医療機器に該当する案件であるため、本評価指標案で特に詳述する必要はない。(オブザーバ)

⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。

➤ コメント 28：原案どおりとすることにした。

➤ コメント 29：「フルエンス」は「フラックス」に統一すべきである。(日本医学物理学会)

⇒昨年の議論により、「フルエンス」に統一している。(事務局)

⇒フラックスはフルエンス・レートのことであり、フルエンスと同義ではない。(委員)

⇒フラックスに該当する箇所は、フルエンス率と記載するのはどうか。(委員)

⇒フラックスとフルエンスを使い分ける方がよい。(座長)

⇒討議の結果、「フルエンス」では不適切な箇所を「フラックス」に修正した。

➤ コメント 30、31：事務局対応案を承認

➤ コメント 32：4/(3)/2)/②項の「偏移」は「変位」が適切ではないか。(日本中性子捕捉療法学会)

⇒「変位」か「セットアップエラー」が適切ではないか。(座長)

⇒治療計画に対する実際の治療時の体位の差を意図しているため、「差異」ではどうか。(委員)

⇒括弧書きで「set up error」と記載すれば専門家は把握できるため、日本語は平易な「違い」で良いのではないか。(オブザーバ)

⇒討議の結果、「偏移」を「違い」へ修正した。

➤ コメント 33、34、35：対応済み

➤ コメント 36：「Thermos luminescent dosimeter」は、「Thermos Luminescent Dosimeter」の表記が適切である。(日本医学物理学会)

⇒指摘どおりに修正済みである。(事務局)

⇒「Thermos」の「s」は不要である。(委員)

⇒「Thermoluminescent Dosimeter」が適切である。(委員)

⇒討議の結果、「Thermos luminescent dosimeter」を「Thermoluminescent Dosimeter」へ修

正した。

- コメント 37 (前項) : 将来的な視点からは、別添/③項の「困難な現状」は、「困難な場合」の表記が適切である。(日本中性子捕捉療法学会)
  - ⇒変更して差支えない。(座長)
  - ⇒討議の結果、「困難な現状」を「困難な場合」へ修正した。
- コメント 37 (後項)、38、39 : 対応済み
- コメント 40 : 別添/⑤/(イ)項について、障害防止法のみでなく、医療法も該当するため、記載が必要である。(日本中性子捕捉療法学会)
  - ⇒障害防止法も名称が変更されている。(委員)
  - ⇒医療法以外に、電離放射線障害防止規則等も関与してくることから、「関係法令」とした方が良い。(委員)
  - ⇒討議の結果、「障害防止法」を「関係法令」へ修正した。
- コメント 41 : 別添/⑧項の照射中のホウ素動態に関する項目について、「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」の記述は不要である。(日本中性子捕捉療法学会)
  - ⇒照射中のホウ素動態に関する項目であるため、照射後の評価は非該当であるとの指摘と推測するが、「照射中のホウ素濃度」を照射後に評価することを意味するため、記述は残しておいた方が良い。(委員)
  - ⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント 42 : 建屋由来の残留γ線の評価は、建材等にも依存するため、医療機器メーカーだけでは対応が困難である。装置と建屋の所掌を明確にすべきである。(開発WG)
  - ⇒原案においては、装置のみでなく付帯設備の放射化対策及び壁面由来の残留放射線に対する安全性評価を求めている。(事務局)
  - ⇒原案以上に詳細に記述することは困難である。(委員)
  - ⇒特定の箇所は建設業者が責任を持つべき等の記載を求めているのではないか。(委員)
  - ⇒建築業者に注意喚起する記述があれば良いのではないか。(委員)
  - ⇒実際には、医療機器メーカーと建設業者が連携して設備を導入している。入札時の条件としても、連携可能であることを求めている。(委員)
  - ⇒両者が全く連携しない可能性も想定し、記述しておいた方が良い。(委員)
  - ⇒このコメントには、別添/⑤項は装置のみでなく、付帯設備や建屋の放射化についても言及すべきであるとの意図が含まれるのではないか。(委員)
  - ⇒付帯設備や建屋の放射化については、本文中で言及している。別添には、特に高度に放射化するビーム口について記載しているため、原案で問題ない。(委員)
  - ⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。
- コメント 43 : 質問の対象箇所及び意図が不明であるため、質問者に再確認することとした。
  - ⇒後日、本コメントは撤回された。

### 5-3. その他 (事務連絡)

- (1) 三澤氏より、開発ガイドライン案の内容が紹介された。今後、厚生労働省、経済産業省及び国立医薬品食品衛生研究所等の査読を経た後、今年度末を目処に経済産業省ホームページにおいて公開される予定である。
- (2) 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。

- (3) 事務局から、報告書の構成案が説明された。また、石川委員及び田中委員が調査した退出基準の設定要否を判断する基礎データに係る内容を調査研究報告書としてまとめるように両委員に執筆依頼した。
- (4) 評価指標案に係る一連の精査が終了したことから、11/8に予定されていた会議は開催を見送ることとした。事務局から、第3回会議の討議結果を反映させた評価指標案修正版をWG全体へ配信し、暫定的に記載した箇所を含めてコメントを募集することとした。第4回会議では、評価指標案を細部まで精査し、完成させる。次回会議の予定は以下のとおりである。

第4回会議（12/18）、予備日（1/28）

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 30 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 31 年 1 月 14 日

1. 開催日時 2018 年 12 月 18 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)、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:田中大祐、青柳ゆみ子、藤野綾太

総合機構:菅原明彦、富岡 穰、今川邦樹

オブザーバ:中村哲志 (国立がん研究センター)、近藤昌夫 (大阪大学)、蜂須賀暁子 (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)、吉村友希 (日本医療研究開発機構)、  
浅沼直樹 (日本医療研究開発機構)、栗原宏之 (日本医療研究開発機構)

審査 WG 事務局:齋島由二、野村祐介、森下裕貴

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:ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案

資料 5:平成 30 年度報告書目次案と今後の予定

参考資料 1:医学物理学会誌解説

参考資料 2:厚生労働省\_医療機器プログラムの製造販売認証申請書及び添付資料の記載事例につい  
て

参考資料 3:JIS Z 4715\_2011 医用電気機器\_放射線治療計画システムの安全要求事項

参考資料 4:JIS T 14971\_2012 医療機器\_リスクマネジメントの医療機器への適用\_Web

参考資料 5:JIS\_T\_2304-2017\_医療機器ソフトウェアライフサイクルプロセス\_ドラフト

参考資料 6:JIRA\_プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について\_報告

参考資料 7:厚生労働省\_放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方

参考資料 8:厚生労働省\_放射線治療に関するプログラムの医療機器への該当性に関する考え方\_

## 配布資料

参考資料 9：医療機器プログラムの製造販売認証申請書別添 4 抜粋

参考資料 10：加速器システム承認基準

参考資料 11：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、事務局より新規参加者の紹介、並びに配布資料の確認が行われた。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することとした。

### 5-2. 話題提供「BPAの上市とその他のホウ素薬剤の開発状況」

上原幸樹氏（ステラファーマ株式会社）から、ホウ素薬剤に係る話題提供を受けた。主な講演内容は以下のとおりである。

- ▶ BPAの一般名称がボロファラン（<sup>10</sup>B）と決定された。
- ▶ 再発悪性神経膠腫と頭頸部がんを対象とし、BPAを原薬としたホウ素薬剤の第Ⅱ相臨床試験が進行中である。照射装置としては、住友重機械工業株式会社製BNCT30を使用している。ホウ素製剤、照射装置ともに、先駆け審査指定制度の対象品目となっている。
- ▶ ホウ素薬剤は医薬品、照射装置は医療機器としてそれぞれ承認申請するが、非臨床試験と臨床試験の一部については、医薬品と医療機器の複合的な評価結果を申請に用いる予定である。
- ▶ 再発悪性神経膠腫は治療1年後の生存率を主要評価項目としており、暫定的な成績は75%である。頭頸部がんは治療後90日での奏効率を主要評価項目としており、71.4%を達成している。上記結果をもって、申請前相談を実施中である。2019年秋季に承認申請を行いたい。
- ▶ 適用拡大を行う際、体幹部の腫瘍等、臨床研究が乏しい腫瘍へ如何に対応するかが課題である。
- ▶ ホウ素薬剤の分布評価の方法論確立に向け、FBPA-PETの開発研究も住友重機械工業株式会社と実施している。これまでに、BPAとFBPAが類似の体内動態を示すことを明らかにすると共に、新規手法を利用したFBPA合成装置の開発を進めている。また、非放射化体FBPAを用いて、GLP基準下での非臨床試験も実施している。
- ▶ 次世代型ホウ素薬剤としては、投与量を低減可能な薬剤開発がトピックの一つである。具体的には、大阪府立大学と共同開発を行っている、一分子内に多量のホウ素を含むホウ素クラスター-BSHの他、リポソームにホウ素薬剤を内包させる等の高分子化技術を利用する方法論が挙げられる。

当該講演に対し、質疑応答が行われた。主な内容は以下のとおりである。

- ▶ ホウ素の腫瘍集積を高めすぎると自己遮蔽が起きるのではないかと。計算上、自己遮蔽が問題とならない上限濃度は存在するのか。（座長）
  - ⇒ホウ素濃度が高すぎると、腫瘍の中心部に到達する中性子量は減少するが、届かなくなることはない。組織中ホウ素濃度の許容上限値は計算次第である。（委員）
- ▶ 医薬品と医療機器の組合せとして評価した非臨床試験と臨床試験については、承認申請時に2社が同じ試験結果を提出するのか。（オブザーバ）
  - ⇒同じ試験結果を2社がそれぞれ使用する予定である。（上原氏）
- ▶ ホウ素薬剤のDDS技術の開発状況はどうか。（事務局）

⇒種々の研究がなされているが、臨床応用できる段階の技術は存在しない。高分子化技術に関しては、いかにGMP基準でホウ素薬剤を内包させるかが課題であると共に、ヒトにおいて高い腫瘍内蓄積性が認められるか否かが不確実な現状である。抗がん剤におけるリポソーム製剤の目的は副作用を抑えることである。一方、BNCTにおいてはホウ素薬剤を多量にがんに集積させることが目的である点も異なるため、BNCTへの応用は難しい印象を受ける。(委員)

- BPAの体内動態評価は、具体的にどのような形で臨床応用され得るか。(事務局)

⇒今後の課題ではあるが、ホウ素薬剤が集積しやすい腫瘍か否か等の事前検査が、一つの適用となり得る。(上原氏)

- <sup>18</sup>F-BPAの合成装置は既存のものか。(事務局)

⇒住友重機械工業株式会社の合成装置を利用しているが、合成方法が異なるため、新規の装置となる予定である。(上原氏)

### 5-3. 総合討論

第3回会議の討議結果を反映させた評価指標案修正版(資料4)の内容をWG全体で精査した。主な討議内容及び修正事項は以下のとおりである。

- 英名略語を定義する際の表記方法を統一すべきである。(座長)

⇒事務局で表記方法を修正することにした。

- 4/(1)/2)/③/(ウ)項「標的材の交換作業等の手順」と、4/(1)/2)/⑥/(イ)項「放射化する部品の交換頻度と方法」は、内容が重複しているのではないか。(座長)

⇒後者は標的材以外の交換について言及しているため、内容は重複していない。(委員)

⇒討議の結果、原案どおりとすることにした。

- 4/(2)/1)/⑦/(ア)項の「残留γ線」は「残留放射線」とすべきである。(座長)

⇒「残留放射線」が適当である。(委員)

⇒討議の結果、「残留γ線」を「残留放射線」へ修正した。

- 4/(2)/2)/⑦項「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」、143行目の「照射時間」は症例によって変動するものであり、装置の性能に該当しないため、並列表記するべきではない。(座長)

⇒「照射時間」は省略可能ではないか。(委員)

⇒4/(2)/2)/①項の「連続運転可能時間」と定義が異なるようであれば、残しておいた方がよい。(委員)

⇒143行目の「照射時間」は、各症例を治療する際の所要時間である。4/(2)/2)/①項は、治療を行う条件における連続運転可能時間である。(委員)

⇒143行目は、メーカーが申請機器を使用した際の治療時間を説明する際、関連する要素の記載を求める文章ではないか。(委員)

⇒前回会議の議論を踏まえると、両記述とも残しておいた方がよい。(PMDA)

⇒「照射時間」を「症例毎による標準的な照射時間」等に変更すれば、記述の意図をより明確化できる。(委員)

⇒討議の結果、「照射時間」を「症例毎による標準的な照射時間」へ修正した。

- 4/(2)/3)項「治療計画装置の安全性及び性能評価に関する項目」、166行目の「並びに患者及び建屋の放射化等にも配慮する必要がある」の意図が不明瞭である。建屋の放射化までを指しているのか、

放射化した建屋由来の患者被ばくにまで言及しているのか。また、それらを勘案して治療計画を立てることを想定しているのか。(座長)

⇒患者及び建屋の放射化は、治療計画装置を用いて容易に計算できるという意見から記載していた内容ではなかったか。(委員)

⇒現在の文章は、治療計画装置が患者と建屋の放射化をそれぞれ評価することを求めているように読み取れるが、実施する場合は相当な負担となる。(委員)

⇒どこまで「配慮」するかは、メーカーに委ねるという議論がなされていたように思う。(委員)

⇒4/(2)/3)項の序文は、TF1 調査報告書内の既存の放射線治療と BNCT の相違点に関する記述をまとめたものであり、治療計画装置に要求される性能には言及していない。(事務局)

⇒討議の結果、4/(2)/3)項の序文は原案どおりとすることにした。

➤ 4/(2)/3)/③/(コ)項「健全性」、227 行目の「臨床で許容できる精度の範囲内」の内容が不明瞭である。修正前の「仕様で示された精度の範囲内」の方が良いのではないか。(座長)

⇒該当する精度がガイドライン等で明示されていない現状である。また、他の放射線治療と比較して精度のばらつきが大きくなる特性上、承認申請時に許容される根拠を説明できればよいと考え、現在の記述となっている。(委員)

⇒4/(2)/3)/②/(エ)項「線量計算アルゴリズムの評価」、194 行目の「開発時に製造元で規定した試験方法に基づいて試験した際に設計規格値の範囲内であること」の記述との違いが分かるように、「臨床で許容できる精度の範囲内」と修正した経緯がある。(委員)

⇒227 行目の内容が健全性に関わる記述であることをより明確化するため、文章を修正する必要がある。(委員)

⇒審査時に誤差範囲が臨床的に問題ないか確認するため、「臨床」は記述した方が良い。(PMDA)

⇒医師等が臨床的に問題ない線量範囲を具体的に示すことができるかは疑問である。(座長)

⇒「臨床で想定される模擬体系において許容される範囲内」と修文することで、意図を明確化できる。227 行目では線量の許容値については言及しておらず、計算値と模擬体系を使った際の実測値とを比較した際に、仕様の範囲内で一致することを求めている。(委員)

⇒194 行目と 227 行目を統合する方が分かりやすい。(委員)

⇒194 行目は規定のファントムを使用した際の測定値の誤差範囲について言及している。227 行目は、モデルを変更した際にも計算が問題なく実施されていることの確認について言及している。(委員)

⇒194 行目は装置側の精度に関する記述であり、227 行目は治療法の品質保証に近い内容である。(委員)

⇒精度は計算時間によって変動するため、227 行目では、臨床での運用が想定される計算時間についても記載した方が良い。(委員)

⇒「臨床で許容できる精度」を誰が決めるか気がかりである。医師の考え方やがん種によっても変動し得る。(委員)

⇒X 線治療においては推奨している誤差範囲が存在するが、BNCT において具体的な数字を記載することは困難である。(委員)

⇒討議の結果、「臨床で許容できる精度」を「臨床で想定される計算時間及び模擬体系において許容できる精度」に修正した。

➤ 4/(3)/1)/②項「エンドポイントの設定」等、臨床試験に関する項目に使用したホウ素濃度値、RBE 値、CBE 値等の報告を求める記述が必要である。(PMDA)

⇒記載するべきである。(委員)

⇒4/(3)/1)/④項「設定した中性子フルエンスの根拠」へ記載する方が良い。(座長)

⇒腫瘍正常組織比も記載すべきか。(委員)

⇒同組織比は算出困難であるため、記載すべきではない。(座長)

⇒4/(3)/1)/③項「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」の「照射中性子フルエンスの決定根拠」と、④項「設定した中性子フルエンスの根拠」が重複しているため、④項を「線量評価の根拠」等に変更して、ホウ素濃度値、RBE 値及び CBE 値の報告に関して記述すると良い。現状、処方線量の決定根拠について、①～⑤項のいずれにおいても触れられていない。(委員)

⇒③項と④項はまとめるべきである。処方線量や耐容線量に関する報告は、③項の「なお、それらの設定根拠についても説明すること」において充足されればよい。(委員)

⇒③項では生物学的な内容を、④項では実臨床を想定した内容を記載している。RBE 値や CBE 値に関する記載がないのは、将来的にそれらを使用しない状況が生じる可能性を想定したためである。(委員)

⇒RBE 値や CBE 値がなければ、中性子フルエンスは算出できない。(委員)

⇒討議の結果、4/(3)/1)/④項を削除し、③項の文章を、「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並びに照射タイミングを決定すること。なお、それらの設定根拠についても説明すること。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 (RBE 値及び CBE 値等) や従来の放射線治療の知見に基づき、設定根拠 (ホウ素濃度値及び正常組織の耐容線量等) を科学的に説明すること。」に修正した。

- 4/(2)/3)/②/(ア)項「輪郭作成機能」、182 行目の「CT 画像もしくは MR (Magnetic Resonance) 画像を用いて線量評価を行う」という記述について、MR 画像のみを使用した線量評価は困難であるため、削除して良いのではないか。(PMDA)

⇒X 線治療分野では MR 画像を使用した線量評価が欧州において開始されているため、将来を考慮して記載してある。また、過去に MR 画像以外入手できず、それに基づいて治療計画を立てた経験がある。(委員)

⇒現状行われていないことをあえて記載する必要はないため、「CT 画像等」に修正すると良い。(委員)

⇒今後、PET 画像を参照することもあり得ることから、種々の方法が包括されるよう、「等」を付しておくが良い。(座長)

⇒討議の結果、「CT 画像もしくは MR (Magnetic Resonance) 画像を用いて」を「CT 画像等を用いて」に修正した。

- 4/(2)/3)/②/(ウ)項「線量分布計算機能／線量分布表示機能」、192 行目の「 $\gamma$ 線吸収量」は、「 $\gamma$ 線吸収線量」が適切である。(委員)

⇒「 $\gamma$ 線吸収量」を「 $\gamma$ 線吸収線量」に修正した。

- 4/(2)/3)項「治療計画装置の安全性及び性能評価に関する項目」、166 行目の「呼吸移動」は、「呼吸性移動」が適切である。(座長)

⇒「呼吸移動」を「呼吸性移動」に修正した。

- 「など」は漢字で表記する必要がある。(事務局)

⇒文章全体を通じて、「など」を「等」に修正した。

#### 5-4. その他（事務連絡等）

- (1) 事務局から、資料5に基づき、報告書の構成案と今後の予定が説明された。平成30年度の全体会議は本会議で終了とし、今後は必要に応じてメール会議を行う。1月18日までに必要資料を揃え、事務局が編集した後、2月にWG委員及び関連学会に査読を依頼する。査読結果に応じた修正を施した後、3月中旬に厚生労働省に報告書を提出する。平成31年度に行政修文とパブリックコメントを経て、6～7月に通知として発出される予定である。英訳版を作成する場合は、WG委員に協力を求める。
- (2) 三澤氏より、開発WGの進捗が報告された。通常、開発ガイドラインの学会査読は実施しないが、BNCTの新規性を鑑みて、日本医薬物理学会、日本原子力学会、日本中性子捕捉療法学会に査読を依頼している。得られたコメントの一部について紹介があった。事務局から、開発ガイドラインで使用されている用語を評価指標案と整合させるように開発WG側へ依頼した。
- (3) 鈴木委員及び中村委員から、日本中性子捕捉療法学会で作成しているガイドラインの進捗が報告された。12月までにまとめ、関連学会に査読を依頼した後、平成31年春に公表する予定である。ガイドラインではなく、ガイドブックとして日本放射線腫瘍学会と共同で公表する。
- (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。
- (5) 座長及び田中氏（厚労省）からの挨拶があった。

以上

## 参考資料(2)

TF1 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 30 年度 TF1 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 8 月 15 日

1. 開催日時 2018 年 8 月 8 日 (水曜) 14:00~16:00
2. 開催場所 国立がん研究センター中央病院診療棟 B1F カンファレンスルーム  
東京都中央区築地 5-1-1
3. 出席者 (敬称略)  
TF1 委員:熊田博明 (筑波大学)、田中浩基 (京都大学)、石川正純 (北海道大学)、  
中村哲志 (国立がん研究センター)  
審査 WG 事務局:齋島由二、野村祐介、森下裕貴

4. 配付資料

- ・ TF1 調査研究報告資料
- ・ ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案
- ・ 第 1 回会議議事概要案

5. 議事内容

事務局による挨拶後、配布資料が確認された。事務局から治療計画装置に関する評価項目を追記した「ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標案」の全体像が説明された後、治療計画装置に係る項建ての過不足を中心に内容を精査した。主な討議内容及び修正事項等は以下のとおりである。

1)健全性に関する評価について

- 装置を施設へ導入する際、メーカー指定の性能の充足性を確認する手順を評価項目として設定しておく必要がある。(委員)

⇒討議の結果、4/(2)/3)項に「④健全性に関する評価」を追記し、細目として、(ア)使用する中性子エネルギーの範囲、(イ)検証に使う体系、(ウ)通信プロトコル、(エ)外部計算アルゴリズムを使う場合のバージョン、(オ)その他を設けることとした。また、既存の X 線治療の前例も踏まえ、本項目に対する審査側の考え方を第 2 回会議において確認することとした。

2)ホウ素濃度や患者放射化等の計算機能について

- 治療計画装置が有すべき機能の有無についてはメーカー側の判断であり、本評価指標案に記載すべきものではない。審査側は、4/(2)/3)/①項「(ア)使用目的、原理等」及び同項「(ウ)機能・性能」の情報により、治療計画装置の機能を把握できる仕様となっている。(事務局)

⇒評価指標案は原案どおりとすることにした。

### 3) 線量測定誤差の許容範囲の緩和について

- 評価指標案への記載には違和感がある。(委員)
- 評価指標案では、具体的な誤差範囲を記載すべきではない。メーカーが保証できる誤差範囲を薬事申請時に説明すればよい。(事務局)
  - ⇒審査側は、4/(2)/3)/①項「(ウ)機能・性能」の情報により、線量測定誤差の許容範囲を確認できるため、評価指標案は原案どおりとすることにした。

### 4) 治療計画における元素情報の利用について

- 利用する元素情報の選択はユーザー側の責任である。ユーザーの選択に従い、計算が正しく実行可能であるかの検証はメーカー側が行う必要がある。(委員)
- CT値等から計算体系を構築する機能の評価が必要である。(委員)
  - ⇒討議の結果、4/(2)/3)/②項に「(ケ)線量計算体系の構築機能」を追記した。

### 5) 等価線量について

- 従来の放射線治療と比較して、BNCTはホウ素薬剤を併用する点に特徴があるため、4/(2)/3)/②項に、生物学的線量(等価線量)に関する評価項目を追記した方がよい。(委員)
- 治療計画装置により、等価線量を計算する必要があるため、「物理線量計算以外の機能を有する場合、その機能を達成する原理、性能等を明確に示すこと」の記載は変更した方がよい。(委員)
  - ⇒討議の結果、4/(2)/3)/②項に「(コ)等価線量計算機能」を追記した。また、「物理線量計算以外の機能」を「体内線量計算以外の機能」へ修正した。

### 6) 治療計画装置に関する評価項目の追記に伴うその他の変更箇所について

- 「治療計画装置による計画のとおり照射が実現できること」の記載は、BNCTには適切ではない。また、照射精度まで要求している印象を受ける。(委員)
- 寝台の座標を管理している治療計画装置も存在する。(委員)
  - ⇒討議の結果、「治療計画装置による計画のとおり照射が実現できること」の記載は削除することとした。
- 4/(2)/3)/②項「(ク)再計画機能」は不要ではないか。(委員)
- X線治療等実施後にBNCTを実施する患者も多い。(委員)
- 評価指標案に記載した評価項目は例示であり、メーカーに全ての項目に係る評価を強制する規定ではない。(事務局)
  - ⇒討議の結果、4/(2)/3)/②項「(ケ)再計画機能」は原案どおりとした。

### 7) 今後の作業依頼について

- 4/(2)/3)/②項「性能に関する評価」及び4/(2)/3)/④項「健全性に関する評価」の追記修正をそれぞれ熊田委員及び石川委員に依頼した。第2回会議において素案を提示するため、事務局への提出は8/20とした。

以上

## 参考資料(3)

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)

詭島由二, 野村祐介, 福井千恵, 森下裕貴

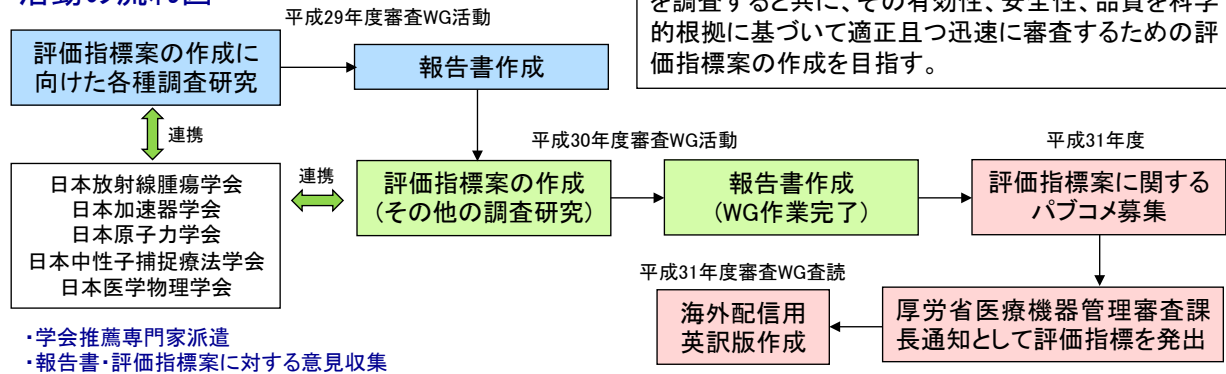
(独)医薬品医療機器総合機構

高江慎一, 岡崎 謙, 菅原明彦, 富岡 穰, 小野寺陽一, 今川邦樹

当該審査WGの目標

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。

活動の流れ図



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://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30年度 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 審査 WG 活動

平成30年度第1回会議 (7/13)

TF1調査研究報告, 暫定版更新

平成30年度第2回会議 (8/21)

評価指標案のブラッシュアップ

平成30年度第3回会議 (9/28)

評価指標案のブラッシュアップ

平成30年度第4回会議 (12/18)

評価指標案のブラッシュアップ

平成31年1月中旬

平成30年度報告書各種原稿/脱稿

平成31年2月末

平成30年度報告書提出

## 【第1回会議のポイント】

### (1) TF1調査研究報告

- ・治療計画プログラムの安全性・性能評価のポイント
- ・TF1作業依頼 (4/26)
- ・住友重機械工業ヒヤリング (5/31)
- ・調査報告及び内容精査 等

### (2) 治療計画装置に関する評価指標案の取扱い

- ・昨年度作成した暫定版に統合するか？
- ・統合する場合, 本文又は別添のどちらにするか？
- ・暫定版とは別に作成するか？

### (3) 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のブラッシュアップ

- ・持ち越しコメント, 学会コメント処理 等

## 最終目標

- 治療計画装置を包含した評価指標案の作成



BNCT  
審査 WG 事務局

# 評価指標案構成, TF調査報告書, 今後の予定

1. はじめに 2. 本評価指標の対象 3. 評価指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項

### (1) 基本的事項

- 1) 開発経緯, 品目仕様, 国内外使用状況, 原理, 使用方法等
- 2) 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とその内容, ⑨照射中の患者モニタリングの方法, ⑩トラブル発生時のプロトコル, ⑪ソフトウェアライフサイクルプロセス, ⑫リスクマネジメント

### 3) 最終製品と試験装置との同等性

## TF1調査報告書

- ①治療計画装置の安全性・有効性評価のポイント
- ②退出基準の設定要否を判断する基礎データ

## 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放射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)。

## 今後の予定

- ・評価指標(案)の行政修文
- ・パブコム募集/通知発出
- ・必要に応じて英訳版作成

### (2) 非臨床試験に関する事項

- 1) 加速器型中性子照射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ばくに対する安全性, ⑦装置の放射化による残留放射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, 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
- 2) 加速器型中性子照射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、連続運転可能時間, 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治療中における患者及び病巣の位置変動, ⑨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
- 3) 治療計画装置の安全性及び性能評価に関する項目: ①使用目的、原理等, ②性能に関する評価, ③安全性に関する評価
- 4) 生物学的効果
- 5) 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
- (3) 臨床試験(治験)に関する事項
  - 1) 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設定した中性子フルエンスの根拠, ⑤治療計画
  - 2) 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
  - 3) 不具合

【別添】リスクマネジメントの考え方: ①中性子線及びγ線の計測, ②患者に付与される線量の計測評価, ③標的材の健全性, ④ビーム口外の漏洩放射線, 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, ⑥退出基準, ⑦照射中の患者の位置変動, ⑧照射中のホウ素の動態